

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Interacción entre dieta, microbiota y sistema inmunológico, su rol en la Enfermedad inflamatoria intestinal y tratamientos novedosos basados en este enfoque

Revisión bibliográfica

Autor:

Andoni Bayona González

Director:

Ángel José Calderón García

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ángel José Calderón, por aceptar la dirección de este TFG, creer en mí y compartir conmigo su profesionalidad, conocimiento de las técnicas de investigación y capacidad de trabajo.

A Eva Izquierdo y María Aréchaga, familiares con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que pacientemente han aguantado mis interrogatorios durante todo este proceso.

En especial a mi familia, a mis padres que me enseñaron el valor del esfuerzo y la constancia para poder llegar a ser médico, a mi pareja por el apoyo continuo y a mi hijo por compartir conmigo su alegría en los momentos bajos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El Autor declara no tener ningún conflicto de intereses

RESUMEN

Introducción: Desde el año 2001 en el que se publicaron los datos del Proyecto Genoma Humano y se acuñó el término “microbioma”, han aparecido multitud de conexiones entre nuestros genes, los de la microbiota y ciertas enfermedades, así como la interacción entre ellos y factores externos modificables como la dieta. El caso de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no es una excepción, cuya incidencia va en aumento, con especial relevancia en países desarrollados y que cada vez se relaciona más con un desequilibrio de nuestros microorganismos aliados.

Objetivos: El presente TFG se fundamenta en una revisión de tres grandes pilares alrededor de la EII, la dieta, la microbiota intestinal (MBI) y el sistema inmunológico, con objeto de buscar una conexión entre todos ellos y poder contribuir a optimizar el tratamiento de la EII, a través de terapias alternativas más costo-efectivas, como el manejo de la dieta o MBI de los pacientes, así como analizar su efectividad y seguridad.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica informatizada en las fuentes de datos MEDLINE (Pubmed), SciELO (Web of Science), Dialnet Plus, y la Biblioteca Cochrane, sobre la relación entre dieta-MBI-sistema inmunológico-EII, y el manejo terapéutico asociado.

Resultados: Tras analizar 82 estudios que cumplían los criterios de selección, se ha visto que la etiología de la EII permanece incierta, sin embargo, cada año que pasa, la hipótesis de interacción entre MBI y sistema inmune cobra fuerza, de hecho, se han identificado tanto en modelos animales como humanos, diferentes mecanismos de inmunidad innata y adaptativa en los que participan una serie de genes y proteínas asociadas, con funcionamiento anómalo en la EII. Por otro lado, se han descubierto patrones bacterianos específicos de disbiosis intestinal. Una disminuida diversidad de la MBI y ausencia de algunas familias bacterianas como Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae o Bifidobacteriaceae parece ser un patrón característico en la EII. En algunos casos, con mayor efectividad en la CU, esta disbiosis ha podido ser atenuada con terapias alternativas como suplementación oral de probióticos y prebióticos, modificación de la dieta o trasplante de microbiota fecal (TMF), disminuyendo así la actividad de la enfermedad.

Conclusiones: Parece evidente la relación entre dieta, MBI, sistema inmune y EII, sin embargo, no hay una conexión única entre estos factores, sino una compleja red de interacciones entre ellos, que debería ser abordada de una forma más integral que la planteada hasta el momento. Estas conexiones posibilitan un abordaje terapéutico complementario al convencional, que hasta el momento es más efectivo en la CU. En cualquier caso, debe personalizarse dada la gran variabilidad interindividual y multicausalidad de la enfermedad.

Palabras clave [DECS]: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Etiología, Dieta, Microbiota, Tratamiento.

Keywords [MESH]: Inflammatory bowel disease, Crohn's Disease, Ulcerative colitis, Etiology, Diet, Microbiota, Therapy.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	1
1.1.1. Definición	1
1.1.2. Epidemiología	2
1.1.3. Etiopatogenia	3
1.1.4. Clínica	3
1.1.5. Diagnóstico	4
1.1.6. Tratamiento convencional.....	5
1.1.6.1. Enfermedad de Crohn.....	5
1.1.6.2. Colitis Ulcerosa	6
1.1.7. Impacto en los pacientes y en el sistema nacional de salud.....	6
1.2. MICROBIOMA Y MICROBIOTA	7
1.2.1. Microbiota intestinal	8
1.2.2. Disbiosis y enfermedad.....	10
1.3. LA DIETA Y SUS IMPLICACIONES	10
1.3.1. Recomendaciones dietéticas actuales	11
1.3.2. Influencia de la dieta en la microbiota.....	11
1.3.3. Malnutrición en pacientes con EII	12
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	15
4. RESULTADOS.....	16
4.1. ACTUALIZACIONES EN LA ETIOPATOGENIA DE LA EII.....	19
4.1.1. Influencia genómica.....	19
4.1.2. Mecanismos inmunitarios	20
4.1.2.1. Mecanismos de Inmunidad innata.....	21
4.1.2.2. Mecanismos de autofagia celular	21
4.1.2.3. Mecanismos a través de citoquinas	21
4.1.2.4. Mecanismos en la respuesta inmune adaptativa.....	22

4.1.2.5. Mecanismos que regulan la función epitelial	22
4.1.3. Infecciones	22
4.1.4. Antimicrobianos.....	22
4.1.5. Actividad física	22
4.1.6. Dieta.....	23
4.2. INTERACCIONES ENTRE DIETA Y MICROBIOTA.....	23
4.2.1. La conexión entre fibra dietética, MBI y sistema inmune	26
4.2.2. Patrones de microbiota específicos en EII.....	27
4.3. TRATAMIENTOS NO CONVENCIONALES	29
4.3.1. Dietas orales específicas para remisión y/o mantenimiento de la EII	29
4.3.1.1. Dieta de carbohidratos específicos	30
4.3.1.2. Dieta baja en FODMAP	30
4.3.1.3. Dieta basada en plantas (PBD).....	31
4.3.1.4. Dieta de exclusión para la EC (CDED).....	32
4.3.1.5. Dieta mediterránea	33
4.3.1.6. Dieta del ayuno intermitente	34
4.3.2. Tratamiento con parásitos (helminfos)	34
4.3.3. Probióticos y prebióticos	35
4.3.3.1. Terapia probiótica en CU	35
4.3.3.2. Terapia probiótica en EC.....	37
4.3.4. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF).....	38
5. DISCUSIÓN	41
5.1. INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA.....	41
5.2. INFLUENCIA DE LA DIETA	42
5.3. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y TRASPLANTE FECAL.....	43
5.4. ENFOQUE INTEGRAL DE LA ENFERMEDAD	45
5.5. LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN	46
5.6. ASPECTOS NO EXPLORADOS	47
5.7. UTILIDAD EN LA PRACTICA CLÍNICA ACTUAL.....	48
6. CONCLUSIONES.....	49
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
ANEXOS.....	VII-X

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Mapa de incidencia de la EC por cada 100.000 personas-año. Entre 1990-2016.	2
Figura 2: Mapa de incidencia de la CU por cada 100.000 personas-año. Entre 1990-2016.	2
Figura 3: MBI localizada por segmentos digestivos.	9
Tabla 1: Estrategia de búsqueda.	15
Tabla 2: Criterios de selección de estudios.	16
Figura 4: Diagrama de flujo seguido en la selección de estudios.	17
Tabla 3: Breve resumen de los estudios más interesantes.	18
Figura 5: Diagrama <i>forest plot</i> comparativo. EC activa bajo un tratamiento dietético.	29
Figura 6: Diagrama <i>forest plot</i> comparativo. Tratamiento probiótico en CU.	36
Figura 7: Diagrama <i>forest plot</i> comparativo. TMF frente a control.	39
Figura 8: Construyendo una terapia basada en el interactoma.	46

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1.1.1. Definición

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende dos grandes patologías que afectan a alguno de los tramos del sistema digestivo, se denominan Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU). Ambas, cursan de manera crónica y producen inflamación en algún segmento del tubo digestivo, que aparece de forma recidivante, alternando períodos de actividad (brotes) y latencia. Actualmente poco se sabe sobre los mecanismos etiopatogénicos, se teoriza sobre una combinación de factores genéticos, autoinmunitarios, ambientales e infecciosos. Cualquiera de estos factores puede iniciar el proceso inflamatorio, que, junto a una alteración del sistema inmune, mantiene y amplifica la inflamación.¹

La EC se caracteriza por inflamación transmural (de todas las capas de la pared intestinal) granulomatosa, que se distribuye en forma discontinua y asimétrica. Aunque en la EC todo el tracto gastrointestinal (GI) puede estar afectado, desde la cavidad bucal hasta el ano, es más frecuente encontrar lesiones en íleon terminal y colon proximal.²

En la actualidad existen múltiples definiciones de CU, hay otras enfermedades que cursan con inflamación intestinal y pueden tener manifestaciones clínica similares, como la Colitis Indeterminada o Colitis Microscópicas, sin embargo, la CU se caracteriza por una inflamación limitada a la capa mucosa del colon, pero a diferencia de la EC, aparece de forma continua y simétrica, estando afectado sistemáticamente el recto y extendiéndose la inflamación en sentido antihorario de ano a ciego.¹

Tanto la EC como la CU son enfermedades, que se clasifican según la severidad de su presentación clínica (leve, moderada, severa), fenotipo, localización y extensión. Son enfermedades crónicas de evolución incierta, que cursan habitualmente en forma de brotes, con su sintomatología asociada. En los periodos interbrote los pacientes pueden estar asintomáticos o con una clínica muy leve. En todo caso causan un profundo impacto sobre la salud de las personas que las padecen. Afectan con frecuencia a personas jóvenes, incluso a lactantes, generan complicaciones y requieren tratamiento

de por vida, en algunas ocasiones quirúrgico. Tanto adultos como niños, presentan sintomatología similar, sin embargo los niños pueden mostrar una evolución anómala del desarrollo, como pubertad retrasada y crecimiento anormal.²

1.1.2. Epidemiología

Según datos de la Organización Europea de EC y CU (ECCO) y la Federación Europea de EC y CU (EFCCA), la incidencia de la EII aumentó casi un 200% en menores de 18 años entre 1996 y 2009. Asimismo, está sucediendo un hecho similar en países asiáticos como Japón, China o Corea.^{3,4}

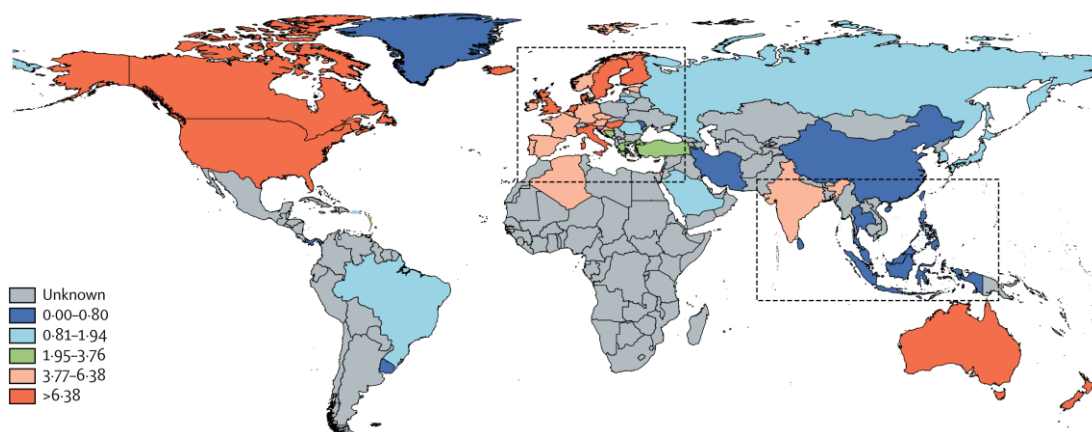


Figura 1: Mapa de incidencia de la EC por cada 100.000 personas-año. Entre 1990-2016. Tomado de: Ng, S.C., et al.⁶

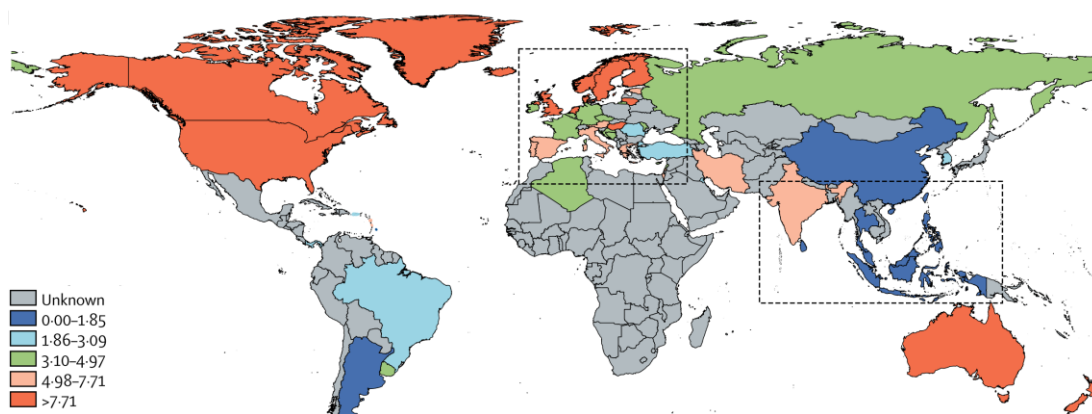


Figura 2: Mapa de incidencia de la CU por cada 100.000 personas-año. Entre 1990-2016. Tomado de: Ng, S.C., et al.⁶

En nuestro medio, la CU es más prevalente (del orden a 15-20 veces su tasa de incidencia), siendo su incidencia en torno a 8 casos por 100.000 habitantes, frente a

los 5 casos por 100.000 de la EC. En los últimos años, se ha visto como la incidencia bruta de la EC se está incrementando, aunque este efecto puede ser parcialmente atribuido a una mayor longevidad.⁵ Datos recientes para todos los grupos de edad (**Figuras 1 y 2**), muestran como las incidencias se están estabilizando tanto en Europa como en el norte de EE.UU, sin embargo cabe destacar como se incrementan en regiones con reciente industrialización.⁶ Las incidencias más altas se reparten entre los países del norte de Europa, Canadá y EE.UU., mientras que los países del sur de Europa, Asia y África tienen incidencias más bajas. En general se ha visto que la incidencia es mayor en latitudes norte.⁷

Existen unos rangos de edades donde se registran dos picos marcados de incidencia para la EII, en jóvenes entre 15-35 años y mayores, entre 60-70 años, siendo muy raro el diagnóstico antes de los primeros 10 años de vida.² También se ha visto mayor prevalencia en poblaciones de raza blanca, con un máximo en comunidades judías.⁸

En España no se han observado diferencias en incidencia o prevalencia en poblaciones rurales o urbana, tampoco en relación con el nivel socioeconómico, ni en cuestiones de género,² sin embargo ciertos estudios en EE.UU. sí que han encontrado mayor incidencia en áreas urbanas y clases socioeconómicas altas,⁸ así como mayores índices de CU en hombres frente a mujeres, y mayor incidencia en pacientes jóvenes para la EC.⁵

1.1.3. Etiopatogenia

La etiología es por el momento desconocida, no obstante, parece ser multifactorial por los numerosas correlaciones encontradas. Una de las hipótesis actuales es que, en pacientes genéticamente predispuestos, y en presencia de factores exógenos infecciosos o endógenos (permeabilidad de la barrera intestinal, MBI alterada, etc.), se origina un estado crónico de disfunción inmunitaria de la mucosa, que se maximiza por el efecto de factores ambientales (dieta, estilo de vida, etc.).⁶

1.1.4. Clínica

Tanto la EC como la CU cursan en forma de brotes, en esos momentos los pacientes sufren inflamación aguda que les produce la sintomatología. Entre los brotes, la

inflamación desciende y aunque pueden tener algún síntoma, suele ser de muy poca intensidad.

En la EC los síntomas dependen de la localización de la afectación. Cuando se afecta el intestino delgado puede producir malabsorción de nutrientes, lo que lleva a que la pérdida de peso sea más frecuente que en la CU. Asimismo, aparece dolor abdominal y diarrea. Si el colon se afecta, la diarrea será sanguinolenta, aunque menos hemática que en CU. Cuando la afectación es gastroduodenal, los síntomas son similares a los de la úlcera péptica. Si la afectación es ileal, el dolor se ubicará en fosa iliaca derecha, incluso en ocasiones puede notarse el efecto masa de la inflamación a este nivel.⁹

Dado que en la EC la afectación puede ser transmural, creando un variable grado de fibrosis, además de los síntomas descritos, pueden verse estenosis que provocan obstrucción intestinal, masas inflamatorias que formen abscesos o fistulas entre asas o incluso hacia la piel.

En la CU los síntomas dependen de la extensión de la afectación. En este caso la mucosa es notablemente más frágil, produciendo un sangrado recurrente que aparece con la diarrea, además de otros materiales como moco y pus. Cuando la inflamación se limita al recto, la diarrea es rara, aunque si aparece el sangrado, moco o pus.¹⁰

Ambas patologías pueden complicarse en los brotes graves, llevando a complicaciones tanto intra como extraintestinales, que presenten sintomatología sistémica, como taquicardia, fiebre y malestar general.

1.1.5. Diagnóstico

La EII tiene características muy similares a otras enfermedades del tubo digestivo, como pueden ser de causas infecciosas (bacterias, parásitos, virus u hongos), como no infecciosas (apendicitis, úlceras, linfomas, celiaquía, fármacos, drogas, etc.), es por esto que el diagnóstico se establece por la confluencia de datos clínicos, de laboratorio, radiológicos, endoscópicos propios de la enfermedad, dentro de un contexto histológico compatible, siempre y cuando se haya excluido el origen infeccioso, a través de coprocultivos o biopsias.^{9,10}

1.1.6. Tratamiento convencional

En este apartado se resume el abordaje terapéutico convencional de la EII, no obstante, más adelante se hará hincapié en el tratamiento alternativo de estas patologías. En cuanto a su tratamiento convencional, hay que aclarar que la EII, aunque en la actualidad no es curable, sí es controlable en la gran mayoría de los casos con terapia farmacológica que va encaminada a parar la cascada inflamatoria en alguno de sus puntos.

Como ya se ha comentado estas enfermedades cursan en brotes, luego por un lado se tiene un tratamiento destinado a reducir la inflamación aguda del brote, y otro de mantenimiento para intentar disminuir la frecuencia de los brotes. El empleo de los diferentes fármacos se hace de manera escalonada.

1.1.6.1. Enfermedad de Crohn

Escoger uno u otro tratamiento en EC no es fácil decisión, en la actualidad se decide en función de la actividad, localización y el tipo de enfermedad (inflamatoria, estenosante o fistulizante).

El tratamiento en brote se basa en corticoides y en casos refractarios se puede echar mano de los biológicos, fundamentalmente de anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) el infliximab y el adalimumab. En casos refractarios se ha visto eficacia con el metrotexato intramuscular.¹¹

En el tratamiento de mantenimiento hay que tener en cuenta más variables; la presentación inicial, como ha sido la respuesta al tratamiento del brote, la extensión y localización de la enfermedad, así como la frecuencia y severidad de las recaídas. El tratamiento en este caso se basa en inmunosupresores (mercaptopurina, azatioprina y metrotexato intramuscular), y en casos refractarios, biológicos como el infliximab.¹² En cualquier caso no está tan demostrada su eficacia, dando mejores resultados en pacientes a los que se les ha sometido a una cirugía resectiva de intestino.

La cirugía ha de indicarse en pacientes que no han tenido una respuesta favorable al tratamiento farmacológico, o ante presencia de complicaciones secundarias, como

perforaciones intestinales, abscesos profundos, obstrucciones persistentes o estenosis fibróticas y fístulas que no responden a tratamiento.¹¹

1.1.6.2. Colitis Ulcerosa

Los objetivos del tratamiento, aparte de mantener el mayor tiempo de remisión posible, consisten en reducir la necesidad de corticoides a largo plazo y evitar el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). Se considera que la enfermedad ha remitido cuando hay menos de 4 deposiciones diarias sin sangrado y la mucosa se ve normal en la colonoscopia.¹³

El tratamiento del brote se basa en antiinflamatorios intestinales del tipo aminosalicilatos (5-ASA) o corticoides tópicos. En casos más graves se usa inmunosupresores como la ciclosporina y de necesitar un escalón aún más potente se utilizarían los biológicos, de los cuales los más utilizados son los anti-TNF, en concreto el infliximab.¹⁴

El tratamiento de mantenimiento es recomendable que sea prolongado, y hay que tener en cuenta la extensión de la enfermedad, la frecuencia y gravedad de las recaídas, así como los efectos adversos de los fármacos. Los 5-ASA orales son la norma, aunque también pueden administrarse en vía tópica, incluso combinados. Las tiopurinas pueden ser una alternativa a los refractarios, o si han fracasado el resto, se pueden unir los anti-TNF.¹⁴

La cirugía suele ser necesaria cuando ha fracasado todo lo anterior, o en presencia de complicaciones graves como hemorragia masiva, megacolon toxico, perforación intestinal o displasia. Pese a la colectomía, algunos pacientes pueden desarrollar inflamación crónica a nivel de la anastomosis íleo-anal, por lo que puede ser necesario tratamiento con inmunosupresores, infliximab o en el peor caso, resección quirúrgica.¹⁵

1.1.7. Impacto en los pacientes y en el sistema nacional de salud

La EII complica en seria medida la calidad de vida de las personas y puede afectar notablemente al sistema nacional de salud (SNS), tanto es así, que la EII supone una carga económica importante, aproximadamente un 60% de los costes directos de la EC

son debidos a la hospitalización, incluyendo la cirugía.¹⁶ Los costes médicos directos derivados de una recaída en la CU suponen un aumento de hasta 20 veces su coste basal.¹⁷ Las hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas son frecuentes y recurrentes, de hecho, el 85% de los pacientes con EII comunicaron en un estudio que habían sido hospitalizados en los últimos 5 años.¹⁸ Hasta el 70% de los pacientes con EC operados, volverán a necesitar una segunda intervención¹⁹ y los pacientes con CU tienen hasta 3 veces más probabilidad de ser hospitalizados que la población general.²⁰

Por otro lado, el 15% de los pacientes con CU en Suecia, año 2015, recibían una pensión de invalidez, frente al 11% de la población general.²¹ El mismo porcentaje, esta vez en Reino Unido, no pudieron trabajar después de 5-10 años de transcurso de la enfermedad.²² Se ha visto que existe un riesgo 30% mayor de discapacidad laboral en los pacientes con CU moderada a severa, frente a los que no tienen CU en EE.UU.²³

En relación a la calidad de vida, el 20% de estos pacientes desarrollan artritis y 1/3 al menos una enfermedad relacionada con la patología de base,¹ además se ha visto que el doble de pacientes con EII presentan un trastorno depresivo durante su vida respecto de los que no tienen EII.²⁴

1.2. MICROBIOMA Y MICROBIOTA

El ser humano forma en sí mismo, un complejo ecosistema con la basta diversidad de microorganismos que habitan en él. Se encuentra en simbiosis en un pacífico equilibrio que puede alterarse por momentos, dando lugar a la disbiosis.

Se podría hablar del genoma humano, como un mapa y conjunto de genes derivados de las células humanas propiamente dichas, y por otro, del microbioma, que hace referencia al conjunto de genes de los microorganismos presentes en el cuerpo humano. Genoma y microbioma han estado estrechamente relacionados en espacio y tiempo a lo largo de la historia de la evolución.

Resulta sorprendente conocer que más de 10^{13} microorganismos coexisten con las 10^{12} células propiamente humanas. Estos microorganismos son esenciales para mantener la salud, llevando a cabo funciones de digestión de alimentos, síntesis de nutrientes, regulación del sistema inmunológico y protección frente a patógenos invasores. En caso de circunstancias especiales, que permitan la colonización del medio interno, los

microorganismos mutualistas pueden convertirse en patógenos oportunistas dando lugar a infecciones endógenas.²⁵

El conjunto de estos microorganismos se denomina microbiota, que, según la localización en el cuerpo humano, se especializan en un subecosistema concreto, dando lugar a la microbiota de la piel, MBI, vaginal, urogenital, etc. La microbiota autóctona conocida incluye virus, arqueas, bacterias y organismos eucarióticos como levaduras. Se puede observar como esta microbiota es muy variable a nivel interindividual, no obstante, las funciones que lleva a cabo suelen ser constantes, de modo que existe cierta redundancia funcional en sus miembros, por lo que, si falta un componente de la colonia, otro llevará a cabo el proceso ausente.²⁶

El estudio del microbioma ha presentado un gran reto, ya que no todos los microorganismos son fáciles de cultivar. Sin embargo, las técnicas modernas de estudio del material genético han revolucionado nuestro conocimiento del microbioma. En las dos últimas décadas, han salido a la luz funciones y composición de la MBI hasta el momento desconocidas, sobre todo gracias a las tecnologías *-ómicas* que han facilitado el análisis genético y metabólico de la comunidad microbiana.²⁶

En el año 2008 nació el *NIH Integrative Human Microbiome Project*, con objeto de caracterizar el microbioma humano y poder analizar su implicación en la salud y la enfermedad.²⁷ Estando aun en curso este proyecto, existe un subgrupo de investigación especializado en comprender la interacción entre la MBI y la EII. Asimismo, la Unión Europea inició el proyecto *MyNewGut* en 2013, con objeto de investigar la MBI y facilitar nuevas terapias en el tratamiento de diversas patologías relacionadas.

1.2.1. Microbiota intestinal

El tracto GI contiene 100 billones de microorganismos con más de 1.000 especies diferentes como mínimo. Algunas de sus funciones son la digestión de alimentos que el estómago y el intestino delgado no han sido capaces de digerir, la producción de vitaminas, algunos aminoácidos, y colaboración con el sistema inmune, actuando como barrera frente a los patógenos invasores que llegan por la luz del tracto GI.²⁸

Recientemente está cogiendo fuerza la idea de que el intestino ya podría estar en contacto con microorganismos presentes en el líquido amniótico de la madre, en contrario de lo que se pensaba hasta ahora,²⁹ en cualquier caso, la colonización masiva del recién nacido ocurre durante el parto, donde se expone a la microbiota vaginal, fecal y de la piel de la madre. Posteriormente la MBI va madurando en función de varios factores; si fue prematuro, tipo de parto (vaginal/cesárea), tipo de lactancia (natural/artificial), exposición temprana a antibióticos, microbiota propia de los padres, etc. alcanzando un equilibrio relativamente estable sobre los 2-3 años de edad, en lo que respecta a su diversidad. A partir de esa edad la microbiota puede cambiar de acuerdo a la dieta, factores psicológicos (ansiedad, estrés, etc.), uso de fármacos, viajes, enfermedades, vejez y estilo de vida (sedentarismo, etc.).³⁰

La diversidad, cantidad y organización de la MBI en cada segmento intestinal es diferente (**Figura 3**), siendo en cualquier caso predominante en bacterias (90%). Estas bacterias en su mayoría son anaerobias debido a la baja concentración de oxígeno presente. Dentro de los grupos bacterianos, los reinos Firmicutes y Bacteroidetes son mayoría, aunque con un menor número también están presentes los reinos Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, y Cyanobacteria, entre otros. Los géneros más abundantes dentro de los Firmicutes son *Faecalibacterium* y *Roseburia*, también son destacables las clases *Clostridium* y *Lactobacillus*.³¹

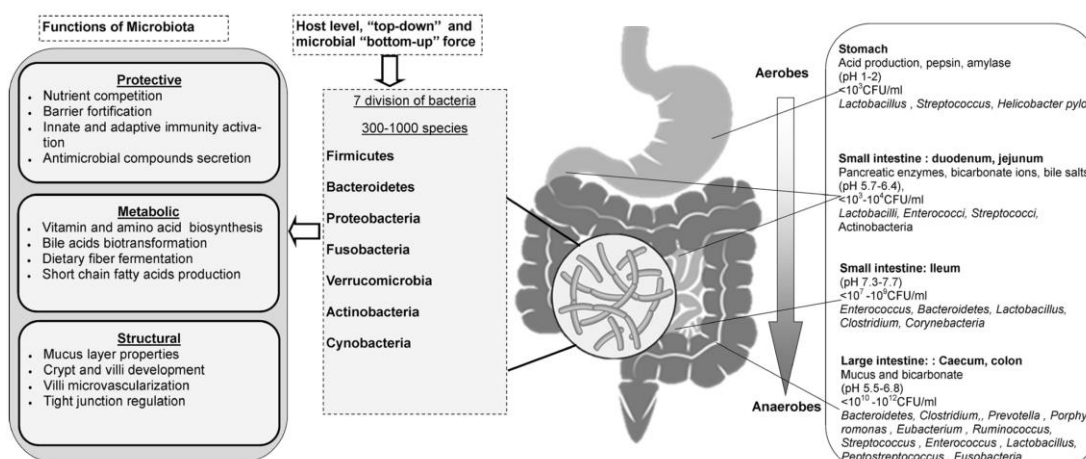


Figura 3: MBI localizada por segmentos digestivos. Cuantificación, reinos y funciones que llevan a cabo.

Modificado de: Adak, A., et al.³²

Hoy en día, entre otras, se consideran bacterias asociadas a salud, las que se engloban dentro de éstas: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* grupo XIVa y IVa (productoras de ácido butírico), *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Lacobacillus* y *Roseburia*.^{33,34}

1.2.2. Disbiosis y enfermedad

Existe un periodo ventana en la infancia donde la MBI es muy cambiante, desde el nacimiento hasta los 2-3 años. Este periodo inicial donde se establece la MBI tiene un impacto importante en el desarrollo de ciertas enfermedades infantiles que pueden llegar a persistir en la edad adulta.²⁹

Se puede entender la disbiosis como un desequilibrio en la microbiota, bien sea por cambios cualitativos o cuantitativos o cambios en su actividad metabólica, de carácter nocivo, bien para los microorganismos o su huésped. Se han relacionado multitud de enfermedades con esta disbiosis, como la EII, síndrome del intestino irritable, CCR, celiaquía, diabetes tipos 1 y 2, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, depresión, autismo, etc.^{35,36}

1.3. LA DIETA Y SUS IMPLICACIONES

Hoy en día a nivel nutricional es difícil saber cuándo se lleva una dieta saludable o no, lo que sí podemos diferenciar es cuando una dieta se occidentaliza, comenzando a ser rica en proteínas y grasas animales, azúcares, almidones y pobre en fibra.³⁷ Dicha connotación se considera negativa, pero ¿es nuestra dieta mediterránea una dieta occidentalizada?

El intrusismo en la profesión del dietista-nutricionista está en auge, y para más inri, apenas se le tiene en cuenta en el sistema sanitario. Los médicos por otro lado, no reciben una formación específica al respecto, sino que siguen recomendaciones generales de sociedades profesionales, las que en su mayoría están patrocinadas por grandes productores de la industria alimentaria (ejemplos: SEEN-Coca-cola, SENC-Cuetara, FEN-Nestlé), con el consiguiente conflicto de intereses, que puede llevar a que se hagan recomendaciones de dudosa calidad nutricional por parte del personal sanitario, y que la población no se beneficie de los potenciales efectos de una dieta realmente saludable.

1.3.1. Recomendaciones dietéticas actuales

Entendiendo la dieta, no como un régimen, sino como el conjunto de sustancias alimenticias que un ser humano ingiere habitualmente, se establecen guías alimentarias que pretenden conducir a la población en su elección para una saludable ingesta de alimentos.

Si se observan con detenimiento las guías alimentarias propuestas en España (SENC)³⁸ y en EEUU (Universidad de Harvard),³⁹ se pueden apreciar notables diferencias. En las guías españolas perpetúa la inclusión del alcohol (relacionado estrechamente con varios tipos de cáncer⁴⁰), consumo de harinas refinadas (relacionado con inflamación de bajo grado,⁴⁰ consumo de suplementos (en lugar de aportarlo a través de alimentos) y un largo etc. Desde luego, la polémica en cuanto a si la dieta mediterránea ha sido corrompida está servida, y con ello la posible desinformación a la población. Recientemente (noviembre 2018), una iniciativa de la Generalitat de Cataluña intentando crear una guía libre de conflictos de intereses, está consiguiendo el beneplácito de los nutricionistas, bajo la evidencia nutricional actual.⁸¹ En esta extensa guía se resumen las recomendaciones nutricionales más actuales, ver anexos.

1.3.2. Influencia de la dieta en la microbiota

Actualmente se sabe con certeza que la dieta puede alterar la MBI, aunque se desconocen los factores concretos responsables. El tipo y cantidad de macronutrientes (grasas, proteínas y carbohidratos), modifica la MBI, así como el cómputo general de calorías ingeridas. También se ha visto que otros componentes (edulcorantes, emulsificantes, etc.) que añade la industria alimentaria a sus productos ultraprocesados alteran la MBI.⁴¹

La MBI posee enzimas que transforman los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede procesar, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico. Estos AGCC proporcionan un entorno adecuado que promueve el crecimiento de bacterias consideradas beneficiosas, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.³²

El ácido butírico es uno de los metabolitos bacterianos mejor estudiados. Esta molécula lleva a cabo su función fisiológica, oxidándose en los colonocitos para

proporcionarles una importante fuente de energía. También es conocido su efecto antiinflamatorio que pasará a describirse en el capítulo de resultados y que tiene implicación directa en la EII.⁴²

1.3.3. Malnutrición en pacientes con EII

Otro de los aspectos relacionados con la dieta en pacientes con EII es la malnutrición, que se puede explicar por diferentes motivos, como la reducida ingesta por dolores abdominales, malabsorción intestinal, pérdida de proteínas en el tracto GI, etc. que obviamente se maximiza en los periodos de brote de la enfermedad.

Las consecuencias de esta malnutrición pueden llevar a la pérdida de peso, masa muscular y ósea, fallo del crecimiento en niños y deficiencias nutricionales diversas.

Las deficiencias en cuanto a macro y micronutrientes dependen del tipo de enfermedad (más frecuentes en EC), localización del segmento intestinal afectado y actividad en el momento. Estas deficiencias tienen diferentes implicaciones en la fisiología del paciente por lo que hay que llevar a cabo estudios rutinarios en los que se monitoricen marcadores como la hemoglobina, hierro, ferritina, albumina, ácido fólico, tiempo de protrombina, vitaminas A, E, D y B12, magnesio, calcio, Fosforo y Zinc.⁴³

En pacientes con malnutrición hay que tener en cuenta otras vías de nutrición diferentes a la oral, con objeto de garantizar la nutrición al organismo. La nutrición enteral se suele utilizar en pacientes con enfermedad activa y malnutrición para maximizar la entrega de proteínas y calorías totales. También se puede utilizar en pacientes sin enfermedad activa que pierdan peso aun siguiendo una dieta adecuada, así como terapia de inducción en niños para evitar el abuso de corticoides y sus efectos adversos en la temprana edad. La nutrición enteral en niños suele ser suficiente para inducir y mantener una remisión en la enfermedad.⁴³

La nutrición parenteral también se utiliza para inducir la remisión, pero tiene un mayor riesgo de infección y coste, no obstante, podría estar indicada en pacientes con síndrome del intestino delgado corto u obstrucciones, o en pacientes que no toleren las sondas enterales.⁴⁴

En cualquier caso, el abordaje de la dieta parece ser una herramienta fundamental en la EII, bien sea para evitar efectos producidos por supuestos antígenos o sustancias

proinflamatorias que pueda contener, así como para tratar la malnutrición asociada a la enfermedad activa o incluso como prevención de una recurrencia en periodos de mantenimiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En los últimos años se han descubierto nuevos mecanismos que juegan un papel importante en la etiopatogenia de la EII, por ello, el punto de partida para este TFG es un contexto que sugiere nuevas líneas terapéuticas más costo-efectivas para el manejo tanto de la CU como la EC, dado que la actual farmacoterapia implica notables efectos adversos, y pacientes no respondedores a las últimas líneas terapéuticas convencionales.

La hipótesis planteada para esta revisión bibliográfica sostiene la posible interacción entre factores externos y endógenos modificables, como la dieta y la MBI, involucrados bien sea, en la patogenia, o transcurso de la EII, que en caso de ser relevantes, podrían utilizarse en el abordaje terapéutico de pacientes tanto para prevenir, como para tratar los síntomas o evitar recaídas.

El objetivo principal de este TFG es encontrar un mecanismo denominador común entre la dieta, MBI, sistema inmune y EII, cuya influencia sea tal, que pueda modificar el transcurso de la enfermedad. Para ello se trata de aunar la evidencia ya conocida y la más reciente, sobre la posible etiología de la EII, hasta el momento desconocida.

Por otro lado, se trata de comprender el papel que juega la dieta en la MBI, y como las alteraciones de esta última podrían estar relacionadas con la EII, para posteriormente, estudiar como optimizar los tratamientos actualmente utilizados en la EII. Los objetivos específicos que se buscan son, determinar la efectividad y seguridad de terapias alternativas que puedan prevenir, tratar los síntomas, o evitar recaídas tanto en EC como CU.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre octubre de 2018 y marzo de 2019. Previo a establecer los objetivos, se llevó a cabo una primera búsqueda y lectura crítica sobre las actualizaciones en etiología y tratamientos de la EII. Asimismo, se integraron los conceptos básicos sobre microbiota y disbiosis intestinal.

Las preguntas que persiguieron los objetivos planteados son: ¿La dieta altera la MBI?, y en ese caso ¿una disbiosis en la MBI puede causar o exacerbar la EC o CU?, ¿se podría tratar o prevenir la EII modificando la MBI de los pacientes?, y en tal caso, ¿que efectividad se obtiene y bajo que efectos adversos?.

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El proceso de búsqueda propiamente dicha, ha transcurrido entre octubre de 2018 y febrero de 2019. Las fuentes de datos utilizadas fueron MEDLINE (Pubmed), SciELO (Web of Science), Dialnet Plus, y la Biblioteca Cochrane. Para conocer el factor de impacto de los diferentes artículos consultados, se utilizó la herramienta Journal Citation Reports (Web of Science).

Además de las citadas bases de datos, también se consultaron diferentes páginas web oficiales como la de del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa (GETTECU), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Asociación Española de Gastroenterología (AEGASTRO), la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), la *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations* (EFCCA) y la *World Gastroenterology Organisation* (WGO).

Se desarrolló una estrategia de búsqueda utilizando las palabras clave más adecuadas a cada pregunta formulada, (*Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Etiología, Dieta, Microbiota, Tratamiento*). Se utilizaron tanto Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), como su versión en Inglés, términos de encabezados médicos (MeSH), según la base de datos utilizada.

La búsqueda se realizó sin restricciones de lengua, estableciendo como periodo de búsqueda desde el año 2001 hasta el actual. El motivo de tan dilatado periodo, fue debido a que en el año 2001, el Proyecto del Genoma Humano publicó sus datos en la

revista *Nature*, a partir de los cuales Joshua Lederberg acuñó el término de “microbioma”, dando lugar a unos años posteriores muy ricos en información científica detallada, objeto de esta búsqueda.

Dentro de la búsqueda MeSH/DeCS se eligieron “subheadings” y filtros con objeto de acotarla (**Tabla 1**). Se escogió buscar estudios con texto completo disponible, metaanálisis, revisiones sistemáticas, y estudios experimentales realizados en humanos y ratones.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda: Cadenas y operadores utilizados en los diferentes motores de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUDA
<p>MEDLINE (Pubmed)</p>	<p>"Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] AND "Microbiota" AND ("Inflammatory Bowel Diseases/diet therapy"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/etiology"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/genetics"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/immunology"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/microbiology"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/therapy"[Mesh]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "loattrfull text"[sb] AND ("2001/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "animals"[MeSH Terms:noexp]))</p> <p>Resultados: 80</p>
<p>SciELO (Web of Science)</p>	<p>TI=(ulcerative colitis* AND microbiota AND diet) OR TI=(crohn* AND microbiota AND diet) OR TI=(inflammatory bowel disease* AND microbiota AND diet)</p> <p>Resultados: 20</p>
<p>Dialnet Plus</p>	<p>1.(Inflammatory bowel disease AND microbiota) 2. (Inflammatory bowel disease AND diet)</p> <p>Resultados: 13+27 = 40</p>
<p>Biblioteca Cochrane</p>	<p>MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] this term only and with qualifier(s): [diet therapy - DH, genetics - GE, immunology - IM, microbiology - MI, etiology - ET]</p> <p>Resultados: 37</p>

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Además de los criterios utilizados en los motores de búsqueda, se establecieron criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios más relevantes (**Tabla 2**). Se realizó un segundo cribado entre estos estudios de acuerdo con su factor de impacto y las veces que fue citado, según el Journal Citation Reports (Web of Science).

Tabla 2: Criterios de selección de estudios. Fuente: Elaboración propia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios relacionados con factores de riesgo ambientales para la EII.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios que analizaron mecanismos de etiopatogenia de la EII <i>in vivo</i> .
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios clínicos aleatorizados que analizaron endoscópica y anatomopatológicamente la mucosa digestiva en la EII.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios que analizaron la interacción entre dieta y MBI.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios que analizaron la interacción entre MBI y EII.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios que compararon la efectividad clínica de las terapias no convencionales con las actuales.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios de fuentes con alto nivel de impacto según el Journal Citation Reports.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios basados en la experiencia de un caso particular, artículos subjetivos, entrevistas a través de cuestionarios, etc.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios que no presentaron parámetros de asociación y significancia estadística.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios en los que no pudo aislarse grupos de factores etiopatogénicos.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios sobre terapias no convencionales que incluyeron de forma conjunta terapias convencionales, sin haber sido testeadas previamente con grupo control.
<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios sobre diversidad de MBI que no especificaron los géneros y/o especies dominantes.

4. RESULTADOS

Cada base de datos consultada; MEDLINE, SciELO, Dialnet Plus, y la Biblioteca Cochrane, aportaron 80, 20, 40, y 37 estudios, respectivamente, consiguiendo un total de 177 y siguiendo el esquema de la **Figura 4**. Tras una primera lectura exhaustiva del título y resumen, y eliminando los artículos repetidos en las diferentes bases de datos, los no localizables, o en los que los objetivos del estudio no se asemejaron a los aquí planteados, se seleccionaron 113 estudios para el siguiente paso.

Posteriormente se realizó una breve lectura a la metodología empleada, eliminando 9 estudios por ser revisiones no sistemáticas, análisis de casos anecdóticos y en general los que no tuvieron una metodología robusta. De los 104 restantes, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, para dar lugar a 3 grandes bloques de estudios; los relacionados con las actualizaciones en la etiopatogenia de la EII, los que estudian la relación entre dieta-MBI o MBI-EII, y los relacionados con tratamientos no convencionales de la EII, sumando un total de 82 estudios relevantes. En la **Tabla 3** se expone un breve resumen de los estudios más interesantes.

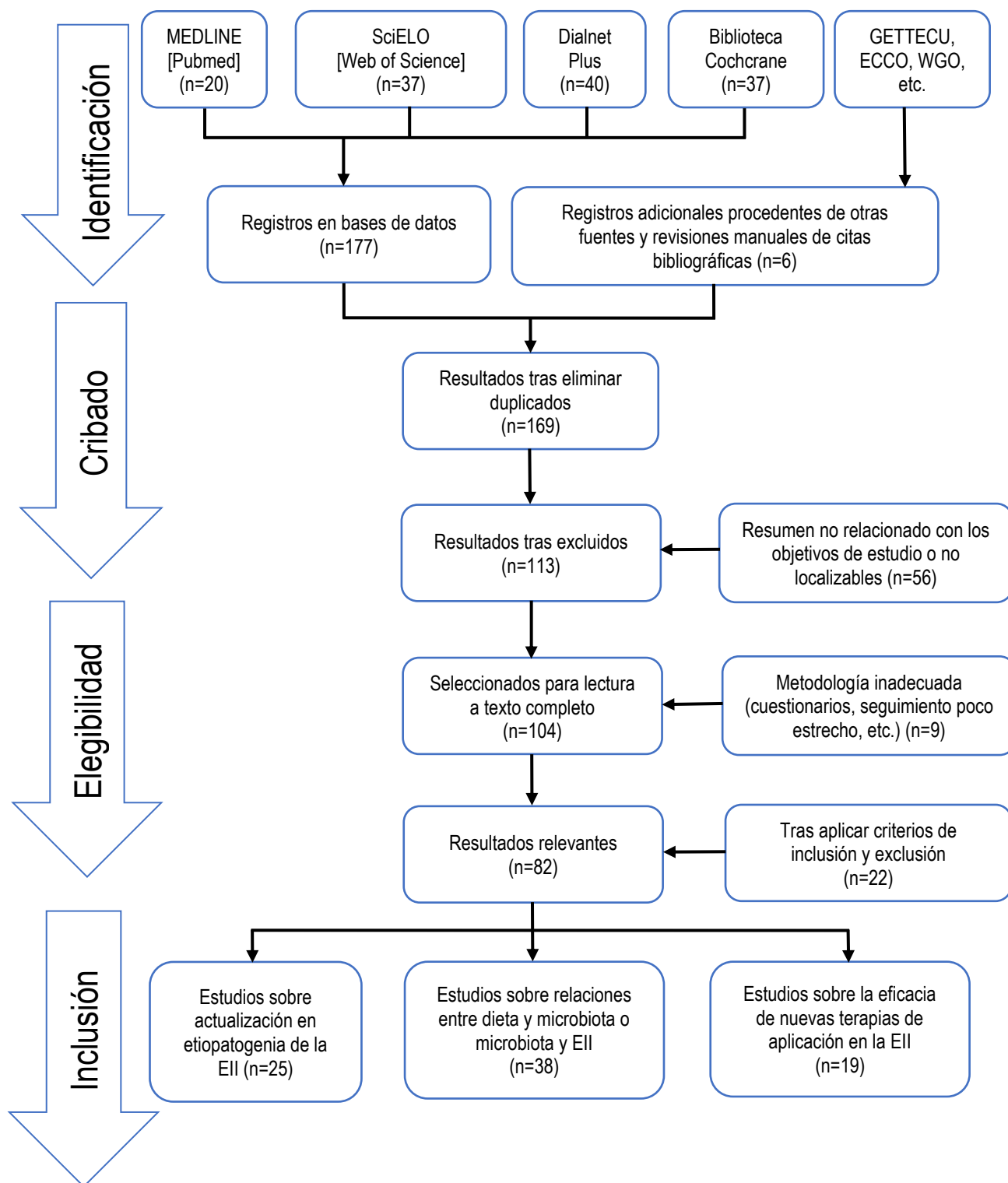


Figura 4: Diagrama de flujo seguido en la selección de estudios. Fuente: Elaboración propia

Tabla 3: Resultados más interesantes y breve resumen de sus características. Fuente: Elaboración propia.

AUTOR PAÍS AÑO	TIPO DE DISEÑO	MUESTRA	CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS E INTERVENCIONES	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES	ÍNDICE CALIDAD JCR®
FAT, FIBRE AND CANCER RISK IN AFRICAN AMERICANS AND RURAL AFRICANS						
O'Keefe, S.J., et al. ⁷⁷ EEUU Suráfrica 2015	Ensayo clínico controlado	N=40 sanos edades:50-65	20 africanos vs 20 afroamericanos. Dieta de intervención durante 2 semanas: africanos con dieta americana y Afroamericanos con dieta africana	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Marcadores histológicos e inmunohistoquímicos de inflamación alterados ✓ Microbioma alterado ✓ Metabolitos tóxicos en orina y heces 	Dieta occidentalizada (baja en fibra, alta en grasa) aumenta la inflamación de la mucosa colónica, reduce la diversidad microbiana y puede ser factor de riesgo para cáncer de colon.	Factor de impacto a 5 años: 13.691 Cuartil: Q1
AVOIDANCE OF FIBER IS ASSOCIATED WITH GREATER RISK OF CROHN'S DISEASE FLARE IN A 6-MONTH PERIOD						
Brotherton, C.S., et al. ⁸⁴ EEUU 2016	Lontitudinal	N=1619 con EII Edad >18 50% con duración de la EII >11 años	EC:1130 vs CU/CI:489 Cuestionario dietético con 26 ítem Seguimiento de 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> ✓ EC que consumen más fibra tienen menos probabilidad de brote en 6 meses (OR:0.58, CI95%0.37-0.90) ✓ CU sin relación (OR:1.82, CI95%0.92-3.60) 	La ingesta de fibra se relaciona con menores brotes en la EC pero no en CU.	Factor de impacto a 5 años: 7.356 Cuartil: Q1
MAINTAINING REMISSION OF UC WITH THE PROBIOTIC <i>SCHERICHIA COLI</i> NISSLE 1917 IS AS EFFECTIVE AS WITH STANDARD MESALAZINE						
Kruis, W., et al. ¹⁰³ Alemania 2014	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	N=327 con CU en remisión 56,8% hombres Edad media 43 (19-69) 56% con duración CU>5años	162 en tratamiento con mesalazina (MSZ) vs 165 en tratamiento con probiótico (PBIO)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 36.4% en tratamiento con PBIO tuvieron una recaída frente al 33.9% con MSZ (p=0.003). ✓ Sin diferencias en el índice de actividad clínica, endoscópico o histológico 	La eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con PBIO en CU, se asemeja al estándar con mesalazina.	Factor de impacto a 5 años: 17.016 Cuartil: Q1
MULTIDONOR INTENSIVE TMF FOR ACTIVE ULCERATIVE COLITIS: A RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL						
Paramsothy S., et al. ¹¹⁵ Australia 2017	Ensayo clínico controlado aleatorizado multicentro doble ciego	N=85 con CU activa leve a moderada Edad media: 35 (18-75) 59% hombres	42 trasplante de microbiota fecal (TMF) intensivo (40 enemas en 8 semanas) vs 43 Placebo Se permitió tratamiento estándar para controlar el brote, excepto esteroides, antibióticos, probióticos o vías rectales Seguimiento durante 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 27% del grupo con TMF logró remisión clínica y endoscópica frente al 8% del placebo (RR:3.6, CI95%, CI:1.1-11, p=0,021) sin necesidad de esteroides. ✓ Sin diferencias respecto a los efectos adversos ✓ La diversidad microbiana aumentó con el TMF 	El TMF logra efectividad en la inducción de la remisión de la CU leve a moderada, en ausencia de esteroides, con efectos adversos mínimos. El TMF aumenta la diversidad microbiana. Ciertas familias bacterianas se asocian a cronicidad en la CU, en concreto: <i>Fusobacterium spp</i> y <i>Sutterella spp</i> .	Factor de impacto a 5 años: 52.665 Cuartil: Q1

4.1. ACTUALIZACIONES EN LA ETIOPATOGENIA DE LA EII

Por el momento se desconoce la etiología de la EII, aunque se ha relacionado con multitud de factores. La incertidumbre creada por esta multicausalidad y sus interacciones, hace que se estén llevando a cabo acercamientos más exhaustivos gracias a la propia evolución de las técnicas y métodos de investigación que ayudan a la comprensión de su etiopatogenia.

En la era actual se tienen al alcance nuevas ciencias *-ómicas*, las cuales se denominan bajo este sufijo por referirse al estudio de la totalidad o del conjunto de algo concreto. La Genómica se define como el estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas. La Proteómica se refiere al estudio del proteoma, todo el conjunto de las proteínas producidas por un organismo. La transcriptómica se refiere al estudio del transcriptoma, el conjunto de todas las moléculas de ARN, incluyendo mRNA, rRNA, tRNA, y también del ARN no codificante producido en las células. La Interactómica se refiere al estudio de las interacciones entre las proteínas y otras moléculas dentro de una célula, y las consecuencias de esas interacciones.⁴³

Equipos investigadores como De Souza, H., et al.⁴⁵ introducen el concepto Interactoma de la EII, haciendo relación a una red de conexiones e interacciones donde las diferentes ciencias *-ómicas* están implicadas. El genoma, epigenoma y otros componentes que regulan las expresiones de los genes, como el transcriptoma, proteoma y metaboloma están inmersos en una compleja red de interacciones (interactoma), luego el entendimiento de la EII y manejo terapéutico de cada paciente ha de ser abordado desde un punto de vista más amplio.

Si se atiende a los factores concretos implicados, encontrados en esta revisión bibliográfica, se pueden diferenciar los siguientes puntos.

4.1.1. Influencia genómica

Se identificaron alrededor de 200 “loci” en diferentes genes, que aumentan la susceptibilidad de padecer EII, algunos relacionados solo con CU o EC y otros con ambas.^{46,47} Además del 10 al 25% de personas con EII tuvieron afecto un familiar de primer grado, bien sea de EC o CU indistintamente, aunque para la EC se encontró

con mayor frecuencia la misma patología entre familiares. En gemelos monocigotos, se encontró mayor concordancia para EC que para CU.^{48,49}

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) situado en el cromosoma 6 también es objeto de interrelaciones con la EII. Diversos estudios mostraron como el serotipo HLA-DR2 está relacionado con la CU. En el caso de la EC se relacionaron con HLA-A2, HLA-DR1, y DQw5. Además, ciertos alelos HLA (sistema del antígeno leucocitario humano) se asociaron con enfermedad más extensa y con la presencia de manifestaciones extraintestinales.^{50,51}

De Souza, H., et al.⁴⁵ hacen hincapié en la metilación del DNA, indicando la relación entre el aumento de metiltransferasas de DNA (DNMT1 y DNMT3B) en pacientes con EII, que conllevan un aumento de macrófagos CD68+ y linfocitos T, a través de Interleucina-4 (IL-4) e Interferon gamma (IFN γ). También hacen mención a la modificación de histonas que condensan y empaquetan el DNA en los cromosomas, de forma que se han encontrado 7 modificaciones de histonas (H3K4me3, H3K4me1, H3K36me3, H3K27me3, H3K9me3, H3K27ac, H3K9ac) relevantes en EII, gracias al consorcio *NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium* que posibilita datos epigenómicos a nivel mundial de forma pública.⁴⁵

4.1.2. Mecanismos inmunitarios

En personas sanas, la mucosa intestinal se mantiene en un equilibrio inflamatorio fisiológico, el mantenimiento de este equilibrio requiere poder absorber nutrientes con una tolerancia adecuada frente a antígenos de la dieta y de la MBI residente, al mismo tiempo que permite conservar la capacidad de responder adecuadamente a patógenos. Si el estímulo ante un patógeno se interpreta de forma descontrolada o no se regula de forma efectiva la respuesta del sistema inmune, se llevará a cabo un desequilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios que alteraran la homeostasis de la mucosa intestinal.

Varios estudios^{46,48} apoyaron la teoría de que la EII resulta de una respuesta inadecuada por el sistema inmune de la mucosa intestinal, al estímulo de la MBI o alguno de sus productos. Se identificaron diferentes mecanismos, tanto en modelos

animales como humanos, en los que participan una serie de genes y proteínas asociadas, con funcionamiento anómalo en la EII.

4.1.2.1. Mecanismos de Inmunidad innata

El gen *IBD1* en el cromosoma 16 codifica la proteína NOD2. Mutaciones en este gen confirieron susceptibilidad a padecer EC con menor edad, de fenotipo fibroestenósante y localización concreta en íleon. La proteína NOD2 mutante activó un factor proinflamatorio en respuesta a fragmentos de peptidoglicanos generados por la MBI, dando lugar a una respuesta inmune desproporcionada.⁵²

4.1.2.2. Mecanismos de autofagia celular

Varias mutaciones en diferentes genes (*ATG16L1*, *IRGM*, y *LRRK*) se asociaron a una incorrecta autofagia, así como una deficiente eliminación de microorganismos intracelulares en la EC.^{53,54,55} Numerosos estudios en ratones determinaron como esta función inmune del paciente afecto por EII, puede modular la MBI.⁵⁶

4.1.2.3. Mecanismos a través de citoquinas

Genes relacionados con el receptor de las interleucinas proinflamatorias IL-23, que regula la generación de los linfocitos Th17, se relacionaron con mayor riesgo de padecer EII. También se vieron afectados en este proceso, por ser dependientes de su receptor (*IL-23R*), los *loci* *STAT3*, *JAK2*, *TYK2*, *IL12B* y *RORC*, siendo la variante mutante de *STAT3* responsable de un aumento desmesurado de citoquinas ante la presencia de productos generados por la MBI.^{57,58}

Asimismo, variantes genéticas de los receptores *IL18R* e *IL1R* conllevaron una amplificación desmesurada en la respuesta ante productos generados por la MBI.⁵⁹

Mecanismos de señalización en los que participó la *IL-10*, bien sea por mutaciones en ella o su receptor, fueron claramente asociados con la EII de edad temprana en ratones, y más en concreto con el desarrollo espontáneo de CU.⁵⁸

4.1.2.4. Mecanismos en la respuesta inmune adaptativa

El sistema inmune innato, está constantemente interaccionando con el sistema adaptativo, es por esto que determinados *loci* de genes que regulan el sistema innato igualmente modulan el adaptativo, bien sea directa o indirectamente, como ocurre con las proteínas PTPN2 y PTPN22 mutadas, que originaron un incremento de linfocitos Th1 y Th17.⁶¹

4.1.2.5. Mecanismos que regulan la función epitelial

Se relacionaron genes que codifican proteínas de la barrera epitelial, sobre todo con la CU (TL1A), aunque también con la EC (proteínas SMAD y receptor TGF- β). Por otro lado, genes relacionados con la biosíntesis de las células de Paneth aparecieron alterados en mayor proporción en pacientes con EC.^{62,63}

4.1.3. Infecciones

Se vio correlación entre EII y varios agentes infecciosos, como el virus del sarampión, paramyxovirus, mycobacterias, y bacterias como *Salmonella* o *Campylobacter*, aunque hay mucha controversia al respecto. Por el momento dado que correlación no implica causalidad, se entiende que no hay evidencia sólida al respecto.^{64,65}

4.1.4. Antimicrobianos

Por el momento no está del todo claro que los antimicrobianos tengan una relación causal con la EII. El mecanismo estaría relacionado con la alteración de la MBI. Se ha visto un riesgo incrementado de padecer EC pero no de CU, y los antimicrobianos con mayor fuerza de asociación fueron el metronidazol y las fluorquinolonas.^{66,67,68,69}

4.1.5. Actividad física

Si bien un nivel activo de vida se asoció a un menor riesgo de padecer EC, no ocurrió lo mismo con la CU. Por otro lado, hay poca evidencia de que este nivel de actividad física pueda disminuir la sintomatología de una EC ya instaurada.^{70,71}

4.1.6. Dieta

Parece razonable pensar que la constante exposición de la mucosa a los antígenos de la dieta pueda desencadenar una inflamación crónica de bajo grado en la mucosa GI. Ciertas características de las dietas occidentales, como el alto contenido en grasas animales, productos ultraprocesados, frituras y endulzantes-edulcorantes se relacionaron con el riesgo de padecer EII, aunque los antígenos patogénicos específicos por el momento no pudieron identificarse.⁷²

La ingesta de azúcares refinados se relacionó especialmente con la EC, sin embargo, la fibra, concretamente la proveniente de la fruta se asoció a un descenso. En cuanto a las grasas, el desequilibrio entre ácidos grasos omega-3 y omega-6 siempre y cuando sea a favor de los primeros, protegió frente a la EC. El mecanismo propuesto sobre los ácidos grasos de cadena corta fue, que modularon la nutrición de la MBI redundando en una respuesta inmune más controlada, a través de una menor producción de citoquinas y leucotrieno B₄, un mediador inflamatorio con potentes propiedades quimiotácticas entre neutrófilos.^{73,74,75,76}

El factor dietético se aborda más extensamente en el siguiente apartado.

4.2. INTERACCIONES ENTRE DIETA Y MICROBIOTA

Mantener una buena relación con nuestra MBI parece beneficioso, ya que realizan múltiples funciones como digestión de alimentos, síntesis de nutrientes, regulación del sistema inmune y protección frente a microorganismos patógenos. Por el momento desconocemos cual es el patrón de MBI más beneficioso para el ser humano (variabilidad interindividual, geográfica, etc.), aunque si sabemos que preservar su diversidad es muy importante.^{32,42}

Muchos factores afectan a la MBI, la dieta es uno de ellos. Se ha visto como la fibra de legumbres, frutas, granos integrales y frutos secos es una fuente de combustible vital para muchas bacterias del intestino. Estas bacterias al digerir la fibra producen entre otros compuestos como el ácido butírico, que tiene propiedades antiinflamatorias sobre la mucosa intestinal.

En el estudio de O'keefe,⁷⁷ se sustituyó la dieta rica en fibra de un grupo (n=40) de sudafricanos rurales por la de otro grupo de afroamericanos rica en grasas y carne. Tras 2 semanas con la dieta baja en fibra, el grupo de sudafricanos obtuvo un significativo aumento en marcadores de inflamación en colon, así como una disminución de ácido butírico. El resultado opuesto se encontró en el grupo de afroamericanos que cambiaron su dieta a una rica en fibra. Se ha hipotetizado que las bacterias al no obtener la fibra que necesitaban, pudieron alimentarse de la mucosa intestinal, lo que llevó a una activación del sistema inmune e inflamación crónica de bajo grado.⁷⁷

En una revisión sistemática por Garg, S.K., et al.⁷⁸ se analizó un estudio en el que se compararon 2 grupos con CU, uno de 45 pacientes a los que se administró placebo, y otro de 44 pacientes a los que se administró 2gr/día de la especia curcumina (conocida por su efecto antiinflamatorio), de forma que se vio a los 6 meses, una mejora de los síntomas clínicos y signos endoscópicos de inflamación en el grupo tratado con curcumina. Asimismo, este grupo presentó un número menor de brotes (4%) frente al grupo tratado con placebo (18%) a los 6 meses (RR=0.24, IC 95%: 0.05 a 1.09; P=0.06). Sin embargo, este fenómeno no fue estadísticamente significativo cuando se evaluó a los 12 meses.

En una revisión sistemática de estudios, por Cardona, F., et al.⁷⁹ se indicó que los alimentos ricos en polifenoles como las frutas, vegetales, té, café y chocolate puro se correlacionaron con una mayor diversidad bacteriana y menor inflamación (inhibición de Cox-2, NFkB, AP-1, TNF α , IL6 y VEGF), así como disminución de proteína C reactiva (PCR) en sangre. Otros alimentos ricos en grasa láctea como la leche entera y refrescos azucarados se correlacionaron con una menor diversidad bacteriana.

Experimentos sobre ratones del grupo investigador Suez, J., et al.⁸⁰, demostraron en ratones como una dieta rica en sacarina, sucralosa y aspartamo, edulcorantes de uso frecuente por la industria alimentaria, promovía un cambio de MBI (incremento del reino Bacteroidetes y reducción del Firmicutes) que indujo intolerancia a la glucosa (p<0.001). En sus estudios, utilizaron la técnica del TMF, trasplantando microbiota fecal de ratones con un tipo de alimentación rica en sacarina, sucralosa o aspartamo, a otros con una dieta estándar, tratados en entorno estéril, previa toma de antibióticos.

El TMF sirvió para confirmar si la intolerancia era debida a la MBI ($p < 0.004$) o a otra causa.

Este grupo de investigadores también encontró correlaciones entre el consumo de edulcorantes en humanos y la intolerancia al azúcar ($p < 0.015$), concretamente en un grupo de 381 personas sanas que sometieron a cuestionarios nutricionales y pruebas como la determinación de HbA1C% y test de tolerancia a la glucosa. Asimismo, se encontraron cambios en los patrones de MBI, que pese a ser estadísticamente significativos ($p < 0.02$), no fueron tan notables como en el caso de los ratones, fenómeno que pudo corresponder a la pequeña muestra utilizada ($n=7$) y la variabilidad interindividual ya conocida.^{80s}

La preparación de los alimentos también parece relevante. Los alimentos crudos o poco cocinados contienen generalmente mayor cantidad de fibra, aunque los cocinados al vapor, o salteados por poco tiempo pueden ser más adecuados. Los alimentos fermentados como el kimchi, sauerkraut, tempeh, kombucha y yogurt sin endulzar o edulcorar son ricos en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, bacterias consideradas beneficiosas para la mayoría de los investigadores.⁸¹

Se pudieron ver correlaciones positivas con ciertos alimentos frescos, fermentados y ricos en fibra, pero en el fondo se desconoce si fueron los responsables del incremento de la diversidad o como interactuaron con la MBI. Se conoce algún componente como el ácido butírico que conecta con el sistema inmune, y al que se puede seguir la pista, pero se realmente se desconocen los mecanismos concretos.

En el estudio de Jowett, S.L., et al.⁸² se siguió durante 1 año a una cohorte de 122 pacientes con CU en remisión, interrogando a través de cuestionarios, la frecuencia de ingesta de ciertas categorías de alimentos, y como ésta se podía relacionar con la probabilidad de una recaída o brote. Se encontró que las elevadas ingestas de carne roja o procesada (OR=6.88, IC 95%: 2.02 a 23.4) y alcohol (OR=4.14, IC 95%: 1.14 a 15.0) motivaban una recaída más temprana. Se sabe que estos alimentos son ricos en sulfatos que pueden convertirse en ácido sulfhídrico dañando la mucosa intestinal, mecanismo que se propuso como una de las causas que pudieron estar detrás de la causa del brote.

La revisión de Daien, C.I., et al.⁸³ se hizo eco de estudios en ratones donde se suministró una dieta pobre en fibra soluble (fermentable) y polisacáridos no digeribles, viendo como ciertas bacterias que se alimentan normalmente de esos nutrientes citados, pasaron a consumir únicamente mucina de la barrera mucosa, haciéndose esta capa mucho más delgada. Las bacterias mucina dependientes como *Akkermansia muciniphila* y *Bacteroides caccae* crecieron desproporcionadamente. Además, otras bacterias disminuyeron en número, como *Bacteroides ovatus* que son especialistas en digerir polisacáridos y fibras solubles, proveyendo de metabolitos que nutren a otras bacterias. Se vio por lo tanto, que no solo se afecta la MBI que depende exclusivamente de estos nutrientes, sino muchas otras dependientes de las primeras.

4.2.1. La conexión entre fibra dietética, MBI y sistema inmune

En una revisión de varios artículos, Daien, C.I., et al.⁸³, reunieron los mecanismos que pueden jugar un papel relevante en la alteración del sistema inmune a través de las dietas occidentales. Cabe destacar que todos estos mecanismos fueron probados únicamente en modelos animales (ratones).

Los alimentos de origen vegetal sin procesar, como los cereales integrales, las legumbres, los frutos secos, las hortalizas, las verduras y las frutas contienen cantidad abundante de fibra. Esta fibra se puede dividir en dos grupos, la soluble (más fermentable por la MBI) y la insoluble (menos fermentable). La fibra insoluble acelera el tránsito intestinal y no es utilizada por la MBI, sin embargo, la fibra soluble si es accesible a la MBI, que la fermenta y en el proceso produce compuestos como los AGCC (acético, butírico, y propiónico). Como es lógico pensar, cualquier dieta que sea restrictiva en cuanto a fibra o reemplace la fibra soluble por otros tipos, puede producir alteraciones en la generación de los AGCC.

Variando la alimentación de ratones entre dietas ricas y pobres en fibra accesible a la MBI, se pudo observar como la disminución de ácido propiónico provocaba alteraciones en la producción de células dendríticas, que tuvieron atenuada su capacidad de comunicación con las células Th2 (células de respuesta a los antígenos de helmintos y alérgenos) en los pulmones, derivando en una mayor respuesta alérgica sobre el tracto respiratorio. Además, se vio como los ácidos acético y butírico podrían

tener cierta acción tolerogénica sobre las células dendríticas, de modo que regulen la respuesta de las células Treg, evitando alergias alimentarias.⁸³

Asimismo, se vio como los AGCC promueven directamente la diferenciación de linfocitos T nativos en T colaboradores, que coordinan respuestas frente a parásitos intracelulares, como Treg, Th1 y Th17, e inhiben indirectamente la diferenciación a Th2. Además, se vio incrementada la síntesis de IL-10, también conocida como un factor de inhibición de la síntesis de citocinas, siendo una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y macrófagos. Por otro lado, se vio como estas dietas pobre en fibra soluble tuvieron un impacto directo sobre la generación de anticuerpos de los linfocitos B, tanto a nivel local como sistémico.⁸³

En el estudio de Brotherton, C.S., et al.⁸⁴ sobre 1130 pacientes con EC inactiva, se cuantificó la fibra y granos enteros dietéticos ingeridos, se categorizaron de mayor a menor ingesta. Se vio que los que tomaron más fibra, tuvieron menor probabilidad de sufrir un brote de su enfermedad (OR=0.58, IC 95: 0.43 a 0.81). En el mismo estudio, esta vez sobre 489 pacientes con CU/colitis indeterminada, se encontró que no hubo asociación entre la ingesta de fibra y la probabilidad de sufrir un nuevo brote de su enfermedad. (OR=1.82; IC 95%: 0.92 a 3.60).

4.2.2. Patrones de microbiota específicos en EII

Dicksved, J., et al.⁸⁵ encontraron que los gemelos sanos suelen tener una MBI muy parecida, pero cuando uno de los gemelos tiene enfermedad de Crohn, la composición intestinal cambia notablemente, sobre todo en pacientes con afectación ileal.

Diferentes autores han tratado de establecer un patrón específico de MBI para EII, y aunque se han encontrado similitudes, por el momento no existe un patrón inequívoco.

En un reciente estudio (diciembre 2018) el equipo de Vila, A.V., et al.⁸⁶, se realizó un análisis casos-control en el que se utilizó secuenciación metagenómica de muestras fecales en 1792 pacientes con EII, que se compararon con controles sin la enfermedad.

Se encontraron diferentes familias y especies bacterianas aumentadas o disminuidas según tuvieran EC o CU. En general se vio disminuida la diversidad bacteriana y algunas familias como Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae o

Bifidobacteriaceae. Estos patrones sugieren que especies de estas familias pueden jugar un rol en la EII.

En los estudios de Frank, D.N., et al.⁸⁷ se tomaron muestras del tracto intestinal tanto de pacientes con EC y CU, que tras analizarse vieron como la población del reino Proteobacteria aumentó en detrimento de Lachnospiraceae y Bacteroidetes comparadas con el grupo control ($p=0.02$).

Las variaciones en MBI de EC o CU parecen diferentes. En el estudio de Machiels, K., et al.⁸⁸, se observó que en CU había una disminución en bacterias productoras de ácido butírico como *Roseburia hominis* ($p<0.0001$) y *Faecalibacterium prausnitzii* ($p<0.0001$). Sin embargo, en el estudio de Hansen, R., et al.⁸⁹ con EC se vio un incremento de *Faecalibacterium prausnitzii* (36% frente a 19%, $p=0.02$) en detrimento de la diversidad total, siempre respecto del grupo de control.

Otro estudio en pacientes con EC, en el que trabajaron Machiels, K., et al.⁸⁸, demostró una disminución de *Dialister invisus*, algunas especies sin categorizar del tipo *Clostridium spp*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium adolescentis*, así como un incremento de *Ruminococcus gnavus*.

El equipo de Sokol, H., et al.⁹⁰ confirmó la reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* en EC y además demostró que un tratamiento oral a través de la ingesta de esta bacteria reducía la severidad de la inflamación y tendía a corregir la disbiosis ($p<0.003$).

Darfeuille, A., et al.⁹¹, estudiaron la mucosa ileal de pacientes con EC y encontraron una alta prevalencia (21.7%) de *Escherichia coli* enteroinvasiva respecto del control (6.2%).

En cualquier caso, la correlación de estos hallazgos no implica causalidad, por lo que Schaubeck, M., et al.⁹² llevaron a cabo un estudio en ratones que buscaba demostrar que la inflamación era causada por la MBI y por tanto su alteración o disbiosis no era una cuestión secundaria a la EII. Para ello partieron de ratones genéticamente modificados con una mutación en el TNF α que producía un aumento desproporcionado de esta citoquina, generando una ileitis distal, denominada “Crohn-like ileitis”. Estos ratones en condiciones normales de higiene desarrollaron progresivamente la ileitis, sin embargo, ratones con la misma mutación a los que se

administraron antibióticos en condiciones de asepsia, no la desarrollaron. Para confirmar el rol de la MBI, se realizó un TMF desde los que tenían ileitis a los que no, pudiendo observar como esta vez si la desarrollaban ($p < 0.001$). Esto demostró como la MBI fue necesaria para la patogénesis de la ileitis “Crohn-like”

4.3. TRATAMIENTOS NO CONVENCIONALES

A pesar de que la adición de los fármacos biológicos al manejo de la EII ha supuesto una mejoría en el pronóstico de los pacientes, no todos se pueden beneficiar de ellos, bien sea porque les resultan ineficaces, o porque los efectos adversos superan su indicación. Esto lleva a intentar plantear el problema de una forma más global.

4.3.1. Dietas orales específicas para remisión y/o mantenimiento de la EII

En la última década existe un interés creciente en hacer uso terapéutico de ciertas dietas para el tratamiento de la EII. En una reciente revisión sistemática (febrero 2019) de la biblioteca Cochrane, el equipo de Limketkai, B.N., et al.⁹³ analizó 18 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con una muestra total de 1878 pacientes con EII. Se estudió si el efecto de estas dietas tras un periodo determinado de tiempo fue beneficioso, bien sea para inducir la remisión de la enfermedad activa o prolongar el tiempo hasta que apareciera un nuevo brote.

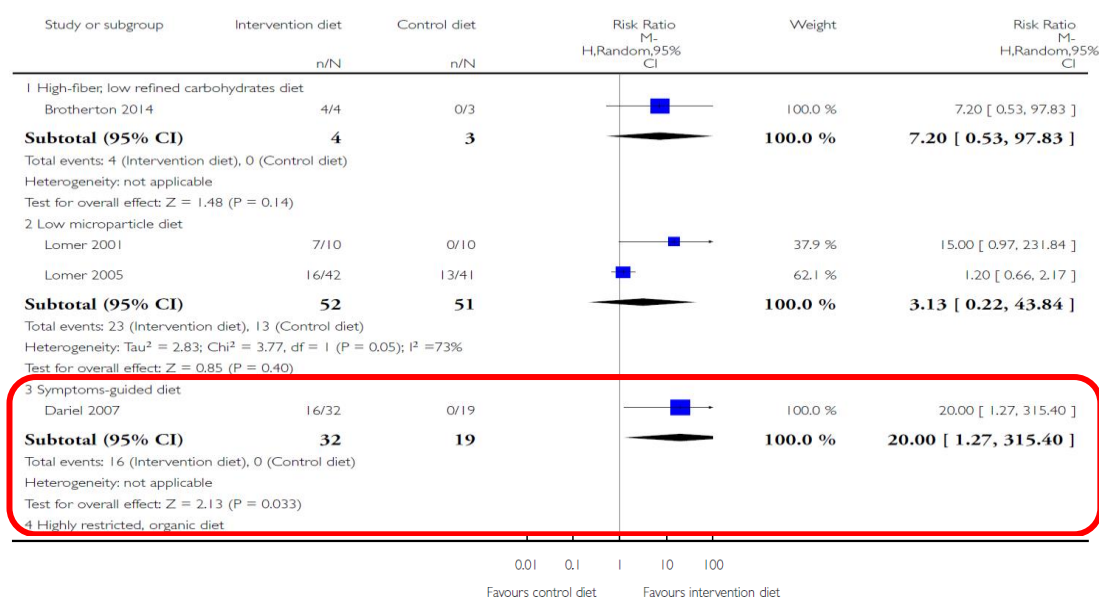


Figura 5: Diagrama forest plot comparativo. La variable a estudio es la inducción de remisión en la EC activa bajo un tratamiento dietético. Salvo en el estudio encuadrado (dieta guiada por síntomas de Dariel, 2007), los resultados no son estadísticamente significativos. Modificada de: Limketkai, B.N., et al.⁹¹

Se analizaron diferentes dietas y en todos los casos se encontraron alto riesgo de sesgos y grado de evidencia baja a muy baja, lo que llevó a resultados poco clarificadores, como se aprecia en la **Figura 5**.

A continuación, se desarrollan varias dietas específicas y otros estudios relacionados.

4.3.1.1. Dieta de carbohidratos específicos

Este tipo de dieta consiste en prescindir de todos los azúcares complejos, como disacáridos y polisacáridos, permitiendo monosacáridos como glucosa, fructosa y galactosa. También se prohíben las semillas y legumbres que no hayan sido previamente bien cocidas, granos, patatas y alimentos que contengan lactosa y carnes procesadas.

McCormick, M.N., et al.⁹⁴ realizaron una revisión sistemática de ocho estudios en los que esta dieta ofrecía resultados prometedores, y encontraron que los diseños no eran tan rigurosos como cabía esperar, concluyendo que dos de los estudios tenían un grado de evidencia bajo y los otros seis moderado (criterios GRACE), en cualquier caso, la inclusión de esta dieta durante al menos 1 año desde que el paciente entraba en remisión pareció alargar el tiempo hasta un nuevo brote en la mayoría de los pacientes con EC o CU.

4.3.1.2. Dieta baja en FODMAP

La abreviatura FODMAP hacen mención a *Fermentables Oligosacáridos Disacáridos Monosacáridos* y *Polioles*. Esta dieta es bien conocida para controlar los síntomas funcionales, como dolor abdominal, hinchazón, flatulencias y diarrea, no solo en la EII, sino en la población en general que los sufra tras la ingesta de carbohidratos como fructosa, lactosa, fructanos, galactanos y polioles, estos últimos menos conocidos pero presentes en edulcorantes con isomaltosa, manitol, sorbitol, xilitol y frutas de hueso.

En el metaanálisis de Zhan, Y.A., et al.⁹⁵ se revisaron estudios con un total de 319 pacientes con EII a los que se les aplicó una dieta de estas características, evaluando en primer lugar la frecuencia de las deposiciones diarreicas, que disminuyó considerablemente respecto al grupo de control (OR=0.24, IC 95%: 0.11 a 0.52, p=0.0003). También se vio como otros síntomas disminuían, como el hinchazón

abdominal (OR=0.17, IC 95%: 0.12 a 0.26, $p < 0.00001$), dolor abdominal (OR=0.24, IC 95%: 0.16 a 0.35, $p < 0.00001$), y fatiga (OR=0.40, IC 95%: 0.24 a 0.66, $p=0.0003$), sin embargo el estreñimiento no mejoró significativamente. En general la satisfacción de los pacientes con una dieta baja en FODMAP fue altamente significativa (OR=26.84, IC 95%: 4.6 a 156.54, $p=0.0003$). Cabe indicar que la mayoría de los estudios anteriores se realizaron en pacientes con enfermedad en remisión, luego es difícil vincular esta dieta como una ayuda en momentos de enfermedad activa. Además, no se tuvo en cuenta con ninguna prueba el nivel de inflamación a nivel de mucosa GI antes y después, luego no se puede asociar esta dieta con un nivel inflamatorio menor.

Otras revisiones como la de Daien, C.I., et al.⁸³ resaltan que una dieta de estas características en ratones y a largo plazo, no resulta beneficiosa, disminuyendo la diversidad de la MBI y repoblándola de bacterias especializadas en digerir mucina del moco epitelial, disminuyendo la barrera lumen-epitelio, con la consiguiente activación del sistema inmune e inflamación posterior.

Tras estos resultados parece lógico pensar que este tipo de dieta solo sería indicación en pacientes con enfermedad inactiva con síntomas funcionales y durante un breve periodo de tiempo.

Investigadores como Chiba, M., et al.⁷² han obtenido resultados prometedores tanto en EC como en CU con una dieta rica en FODMAP, incluso con enfermedad activa, concretamente con la dieta basada en plantas, que se desarrolla a continuación.

4.3.1.3. Dieta basada en plantas (PBD)

En este caso se trata una dieta semivegetariana de uso por algunos investigadores mayoritariamente en Japón, con buenos resultados en EII. Esta dieta se puede definir como lacto-ovo-vegetariana. Sus pautas diarias están basadas en frutas, vegetales, legumbres, patatas y yogur, mientras que la carne se limita a una ingesta cada 2 semanas y el pescado semanalmente, de esta manera evitan las suplementaciones con vitaminas B12 y D que requeriría una dieta puramente vegana. En todo caso los endulzantes/edulcorantes están prohibidos.

En los estudios de Chiba, M., et al.⁷² se evaluaron a 159 pacientes con EC y 70 pacientes con CU. En EC se indujo remisión con Infilimab+dieta PBD en el 96% de los pacientes, un porcentaje destacable, teniendo en cuenta que el 30% fueron previamente no respondedores al infliximab. Además, se encontró que en un seguimiento a 1 y 2 años, la única utilización de dieta PBD como tratamiento de mantenimiento, mantuvo la enfermedad inactiva en el 100% y 90% de los pacientes respectivamente. Durante ese mismo tiempo de seguimiento, la tasa de recaída de los pacientes con tratamiento farmacológico y dieta PBD fue solo del 14%. Además, se pudo inducir remisión únicamente con la dieta en 1/3 de los pacientes con CU moderada. Chiba, M., et al. desarrollaron un indicador de adherencia a la dieta, que resulta fundamental en el seguimiento. El indicador suma puntos cuando se registran ingestas de alimentos considerados factores protectores en la EII (frutas, vegetales, patatas, arroz, té verde y yogurt sin azucarar) y resta puntos con factores que ellos consideran de riesgo en la EII (carne, queso, margarina, mantequilla, dulces, bebidas azucaradas, alcohol, pan y pescado).

El problema de los estudios de Chiba, M., et al. radica en su nivel de evidencia, ya que únicamente se hizo seguimiento de pacientes, sin grupo control, ni aleatorización, etc. Además, fue imposible conocer que variable produjo los beneficios, ya que en su protocolo realizaron educación de los pacientes en cuanto a hábitos de vida saludables, relativos a tabaquismo, ingesta de alcohol, ejercicio físico, y mantenimiento de un ritmo constante de comidas sin ingerir alimentos entre ellas.

4.3.1.4. Dieta de exclusión para la EC (CDED)

Esta dieta no solo se basa en alimentos concretos, sino también en formas de envasar y cocinarlos para que resulten más adecuados, sin dejar de lado a la MBI. Es una dieta rica en fibra (20g/día) procedente de frutas y verduras y excluyente en varios componentes de una dieta típica occidental, como son los lácteos, productos horneados sin gluten, panes, productos con gluten, grasas animales, productos que contengan emulsificantes, productos enlatados y en general productos que contengan una fecha de caducidad impresa. Tras las primeras 6 semanas de dieta, se permitieron porciones pequeñas de pan, frutos secos y legumbres.

Esta dieta se justifica con la teoría de que la occidentalización altera el microbioma e incrementa la permeabilidad intestinal, de forma que acaba degradándose la capa mucosa posibilitando a las bacterias translocarse al epitelio intestinal disparando la respuesta inmune descontroladamente.

Sigall, R., et al.^{96,97} realizaron 2 estudios retrospectivos con un total de 68 pacientes con EC activa, en los que demostraron remisión en el 61.9% ($p < 0.001$) de los pacientes utilizando la dieta tras 6 semanas. Además, encontraron marcadores de inflamación reducidos en comparación al inicio de la dieta, como fueron el índice Harvey Bradshaw y la PCR en sangre ($p < 0.005$).

Los pacientes participantes en los estudios fueron menores de 30 años y en ambos estudios se encontró la mayor remisión en una dieta que combinaba entre la CDED y otra enteral parcial basada en un 50% de las calorías requeridas, en fórmula polimérica (PEN). También se vio como esta fórmula PEN si se administraba en solitario no conseguía los efectos de remisión esperados, luego la CDED debía jugar un papel importante, de hecho, en 7 pacientes que rechazaron la fórmula PEN, 6 de ellos si se vieron favorecidos única y exclusivamente por la CDED.

Los autores aseguraron que, en todo caso, no queda claro si el mecanismo que beneficia a los pacientes, tiene que ver con la inclusión o exclusión de determinados nutrientes, dado el diseño de ambos estudios. Aun así, se posiciona como una buena alternativa a una nutrición puramente enteral necesaria en edad pediátrica donde los efectos adversos de los corticoides pueden dar la vuelta a la balanza riesgo-beneficio.

4.3.1.5. Dieta mediterránea

La dieta predominante en nuestro entorno, es conocida por su efecto antiinflamatorio y preventivo sobre diversas patologías crónicas como el síndrome metabólico, diabetes, enfermedad cardiovascular, neurodegenerativas y cáncer entre otras.⁹⁸ Los alimentos más destacables en su composición serían el pescado, los cereales integrales, las frutas y verduras, los frutos secos y el aceite de oliva.

En los últimos años muchos dietistas-nutricionistas han denunciado como se está utilizando la imagen de la dieta mediterránea clásica para favorecer a grandes mercados, como el del vino por ejemplo, cuyo contenido en alcohol lo hace totalmente

prescindible de cualquier dieta debido a su relación con multitud tipos de cáncer. En cualquier caso, por el momento no se encontraron estudios sobre pacientes con EII.

4.3.1.6. Dieta del ayuno intermitente

El ayuno intermitente se ha puesto de moda actualmente, y consiste en establecer periodos de ayuno más largos de lo habitual entre las ingestas diarias. Hay varias formas de proceder, siendo una de las más comunes la que se inicia alargando el periodo entre cena y el desayuno, bien adelantando la cena o retrasando el desayuno, hasta que con el paso de los días entre desayuno (si lo hubiera) y cena, se haya aumentado el número de horas de 12 a 16h, de forma que el resto de horas del día se puede comer lo habitual en varios periodos de tiempo. En los periodos de ayuno es posible beber agua. Por ejemplo, un ciclo 16/8 correspondería a 16h del día ayunando y las 8h restantes disponibles para las ingestas. Esta dieta se basa en la hipótesis de que una ingesta continuada de alimentos produce desequilibrios a nivel de MBI y hormonales, que no sufren otras poblaciones humanas con hábitos dietéticos más ancestrales, como los cazadores-recolectores.

Por el momento no existen estudios en humanos con EII, pero si uno actual en ratones por Rangan, P., et al.⁹⁹ Este mismo año 2019, demostraron que tras ciclos de 4 días con ayuno intermitente en ratones en los que se había inducido colitis a través del sulfato de sodio dextrano (tóxico para el epitelio colónico), se produjo una mejora significativa en marcadores de inflamación respecto del grupo control. Además, la regeneración fue más rápida, así como la mayor producción de bacterias consideradas beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Por otro lado, demostraron con técnicas inmunohistoquímicas, como los ciclos de ayuno intermitente reducían la inflamación sistémica e intestinal y su consecuente leucocitosis.

4.3.2. Tratamiento con parásitos (helmintos)

Los helmintos son un grupo de gusanos que comparten una característica única, aparte de ser gusanos e invertebrados, y es que son parásitos humanos. Pese a que algunos autores defienden que pueden ser de utilidad en EC.¹⁰⁰ Una reciente revisión sistemática del equipo Garg, S.K., et al.¹⁰¹, determinó que los estudios son de muestra

demasiado pequeña y poca calidad metodológica como para establecer la afirmación de que el uso de helmintos como el *Trichuris suis ova* sea seguro o efectivo.

4.3.3. Probióticos y prebióticos

Existe cierta evidencia sobre los probióticos en relación con su eficacia en otras patologías relacionadas con el tracto GI, lo que les ha hecho ganar popularidad entre los pacientes de EII. Se denominan probióticos a aquellos microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas. Por otro lado, se denominan prebióticos a ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la MBI, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.

Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las usadas más frecuentemente como probióticos. En el estudio de O'Mahony, L., et al.¹⁰², en una muestra de 77 pacientes con EII, se hicieron 3 grupos, uno al que se administró una dosis de 1×10^{10} probiótica durante 8 semanas, a base de *Lactobacillus salivarius* UCC4331, otro en mismo dosis, pero de *Bifidobacterium infantis* 35624, y otro de placebo. El grupo tratado con *Bifidobacterium infantis* 35624 redujo significativamente su sintomatología ($p < 0.05$), además de presentar un ratio de citoquinas proinflamatorias IL-10/IL-12 normalizado frente al inicio del tratamiento ($p = 0.003$), momento en el que se cuantificó. Estos resultados sugieren una posible interacción entre este microorganismo y la respuesta inmune inflamatoria.

4.3.3.1. Terapia probiótica en CU

El estudio de Kruis, W., et al.¹⁰³, en 327 pacientes con CU, se hicieron 2 grupos, de forma que a uno administró 200mg de probiótico basado en *Escherichia coli* Nissle 1917 1 vez/día y al otro el fármaco mesalazina 500mg 3 veces/día, durante 1 año y se analizaron los resultados clínicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Se encontró que ambos grupos sufrieron similar número de recaídas (36.4% en el grupo del prebiótico y 33,9% en el grupo de la mesalazina con $p = 0,003$) durante el tratamiento de mantenimiento, luego consideraron que este prebiótico puede ser una alternativa viable al tratamiento médico convencional de mantenimiento.

Posteriormente, una revisión sistemática del equipo de Mallon, P.T., et al.¹⁰⁴, comparó la eficacia de los probióticos para inducir la remisión de la enfermedad activa en diferentes estudios (un total de 244 pacientes con CU activa leve o moderada), frente a los tratamientos convencionales, estableciendo que no hubo diferencias respecto al grupo tratado con placebo, es decir los probióticos no mejoraron los ratios de remisión de la enfermedad (OR=0.64, IC 95%: 0.10 a 4.10). Sin embargo, matizaron que si hay limitada evidencia respecto a que los probióticos reduzcan la actividad de la enfermedad en pacientes con CU leve a moderada (OR=0.18, IC 95% 0.03 a 1.24).

Otra revisión sistemática posterior por Naidoo, K., et al.¹⁰⁵, revisó la evidencia de la eficacia en los probióticos para compararse con el tratamiento farmacológico convencional (mesalazina) en una muestra de 587 pacientes, y aunque encontró resultados prometedores sobre todo con preparados VSL#3® (mezcla de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* y *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*), con un 40,1% de probabilidad de recaída con probióticos, frente a un 34,1% con mesalazina, y una incidencia de efectos adversos del 26% en el grupo con probiótico frente al 24% en el grupo de la mesalazina, sin diferencia estadísticamente significativa, concluyó que el diseño de los estudios, con tiempos de seguimiento tan cortos (3 a 12 meses), sin enmascaramiento y algunos datos incompletos, hacía que la evidencia hasta el momento resultara insuficiente. Parte de los resultados se observan en la **Figura 6**.

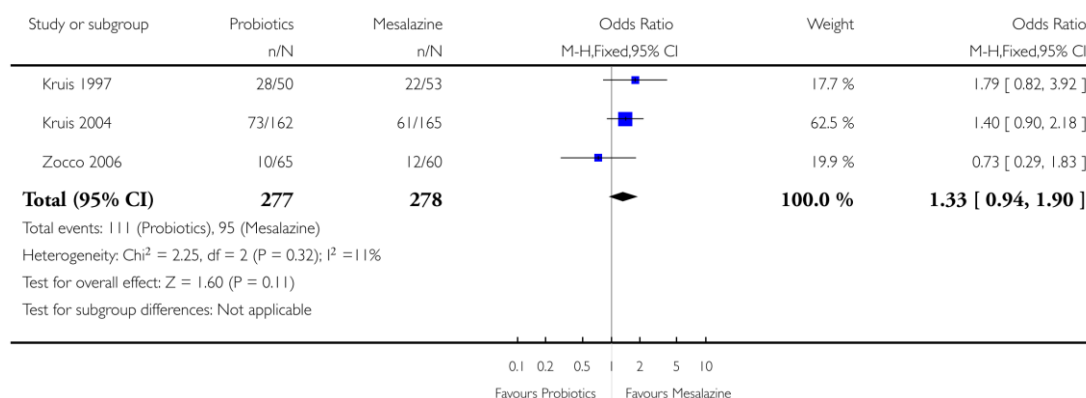


Figura 6: Diagrama forest plot comparativo. La variable a estudio es la tasa de recaídas en la CU inactiva bajo un tratamiento probiótico, frente al tratamiento con mesalazina. Los resultados no son estadísticamente significativos a favor de uno u otro. Tomada de: Naidoo K., et al.¹⁰⁵

4.3.3.2. Terapia probiótica en EC

Bousvaros, A., et al.¹⁰⁶, realizaron un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego comparando un probiótico a base de *Lactobacillus rhamnosus* frente a placebo para el mantenimiento de la EC. Se tomó una muestra de 75 niños con edades entre 5 y 21 años y se siguieron durante 2 años. El tiempo promedio hasta un nuevo brote en el grupo control fue menor que en el grupo tratado con placebo (9 meses frente a 11 respectivamente, $p=0.24$), es decir incluso peor resultado. Se vio como ese tipo de *Lactobacillus* considerado beneficioso no tuvo efecto alguno que prolongara la remisión de los pacientes.

Una revisión sistemática por Rolfe, V.E., et al.¹⁰⁷ analizó 7 estudios tanto en niños como adultos, en los que vino a confirmar el mismo resultado. No hubo prolongación del tiempo de remisión en los pacientes con EC que se trataron con probióticos basados en *Lactobacillus rhamnosus* o *Escherichia coli Nissle* (que si tuvo resultados satisfactorios en CU). Comparados con placebo se obtuvo un RR=0.43, IC 95%: 0.15 a 1.20. Cuando se compararon con los tratamientos habituales (aminosalicilatos o azatioprina) el resultado fue RR=0.67, IC 95%: 0.13 a 3.30. En ambos casos no hubo significancia estadística.

En una reciente revisión por Lichtenstein, L., et al.¹⁰⁸ se analizaron 4 estudios con diferentes cepas probióticas, para inducción de la remisión en EC activa. Al igual que en estudios anteriores se observó que no había evidencia solida al respecto. El caso más prometedor, en el que se utilizó la levadura *Saccharomyces boulardii*, se consiguió reducir la frecuencia de deposiciones fecales (5.0 ± 1.4 vs. 4.1 ± 2.3 deposiciones fecales/día; $p < 0.01$), induciendo a pensar que quizás solo sea cuestión de tiempo dar con el microorganismo adecuado.

Este mismo equipo analizó varios estudios observando el efecto de los prebióticos en pacientes con EC activa, evaluando si la administración de prebióticos como lactulosa o inulina podía mejorar la sintomatología asociada. No se encontró significancia estadística frente a placebo.

Si la mayoría de los probióticos no funcionaron ayudando al mantenimiento de la remisión en EC, cabe esperar que no lo hicieran en un brote como tratamiento de inducción, en cualquier caso, una nueva revisión sistemática, esta vez a cargo de

Butterworth, A.D., et al.¹⁰⁹ llevó al análisis exhaustivo de 11 estudios reportando los mismos resultados, además de matizar el tamaño de muestras tan pequeñas y análisis estadísticos poco potentes, luego no se pudo concluir evidencia alguna en el beneficio de los probióticos induciendo remisión en EC activa.

Por otro lado, Daien, C.I., et al.⁸³ comprobaron que en modelos ratón, alimentados durante 7 semanas con dietas pobres en fibra soluble y polisacáridos no digeribles, se redujo notablemente la diversidad de su MBI, y además fue complejo restituirla incluso aportando una dieta rica en esos nutrientes durante 15 semanas tras el experimento. La MBI se restituyó por otra más resiliente, que ya no respondía a los nutrientes de base. Este fenómeno podría explicar porque ciertos tratamientos a través de probióticos y prebióticos no funcionaron en un inicio, al tener una MBI disbiótica que no respondió a esos estímulos por haberse especializado durante mucho tiempo en otro tipo de nutrientes.

4.3.4. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF)

El TMF está en auge, en parte gracias a su éxito terapéutico en pacientes con colitis pseudomembranosa recurrente producida por *Clostridium difficile*, que experimentan una rápida mejoría de su enfermedad cuando se les administra heces de una persona sana. En España la intervención se realiza en pocos hospitales distribuidos entre Madrid (Gregorio Marañón, Ramon y Cajal), Barcelona (hospital de Bellvitge), Valencia (Sagunto, La Ribera) e Islas Canarias. En general la mayoría de los estudios publican unas tasas de curación entre 85% y 95% según la vía de administración utilizada.¹¹⁰

La nueva evidencia acerca de la etiopatogenia de la EII ya comentada en este TFG, hace pensar que pueda estar influenciada por la disbiosis de la MBI, es decir, la alteración de la MBI respecto de la de un individuo sano, luego, si se restituye esta MBI por otra no disbiótica, se cree que podría reducirse la inflamación en los pacientes con EC o CU.

Una reciente (noviembre 2018) revisión sistemática de la biblioteca Cochrane, por Imdad, A., et al.¹¹¹ evaluó la eficacia y seguridad de esta práctica en pacientes adultos con CU de grado leve a moderada. Concretamente se evaluaron 4 estudios (ensayos

clínicos aleatorizados) con un total de 277 pacientes que recibieron TMF, frente a otro grupo que recibió placebo, TMF autólogo o ninguna intervención. Se vio como los pacientes con enfermedad activa trasplantados lograron mayor tasa (del orden del doble) de remisión, tanto clínica como endoscópica en la semana 8 tras la intervención, como se aprecia en la **Figura 7**, así como una menor tasa de recaída tras la semana 12. También se evaluaron los efectos adversos del TMF, de forma que un 7% frente a un 5% (control) sufrieron un evento grave y un 78% frente al 75% (control) sufrieron un evento leve. Se concluyó que dada la baja cuantía de estudios y calidad de la evidencia (criterios GRADE), por el momento no se pudo afirmar rotundamente que se consiga la remisión en CU, además no se pudo establecer sólidamente si hubo un incremento de efectos adversos significativos con esta técnica.

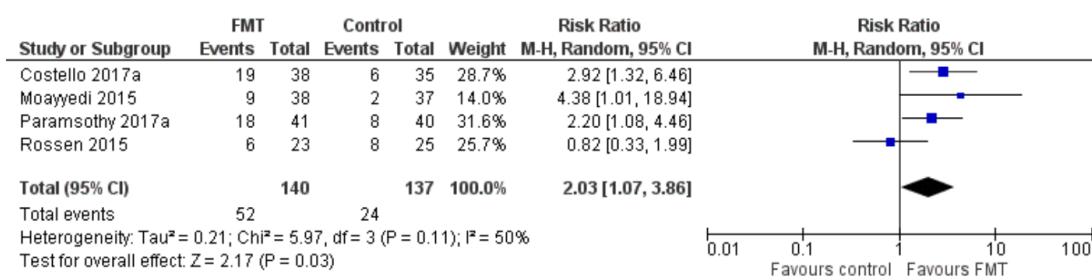


Figura 7: Diagrama forest plot comparativo. La variable a estudio es la remisión en la CU activa bajo TMF frente al control, a las 8 semanas de iniciar el tratamiento. Los resultados son estadísticamente significativos a favor del TMF. Se aprecia una heterogeneidad alta (50%). Tomada de: Imdad A., et al.¹¹¹

En un ensayo clínico aleatorizado analizado por Rossen N.G., et al.¹¹², se aleatorizaron 50 pacientes con CU a recibir TMF o TMF autólogo con vía nasoyeyunal. La administración de las muestras se realizó en dos momentos, una al inicio del ensayo y otra tras 3 semanas. Evaluando la tasa de remisiones, el resultado fue que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (30% y 20%), hecho que los autores achacaron al bajo tamaño muestral y al hecho de haber realizado solo 2 administraciones de TMF en los receptores.

En otro ensayo clínico aleatorizado de Moayyedi, P., et al.¹¹³, se aleatorizaron 75 pacientes con CU, que recibieron un TMF vía enema o placebo, durante 6 semanas. Se evaluó la tasa de remisión clínica y también endoscópica, que fue del 24% en el grupo del TMF y 5% en el del placebo (p=0,03). Además, no se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos.

En la revisión sistemática con metaanálisis a cargo de Colman, R.J., et al.¹¹⁴, se revisaron 18 estudios (cohortes, casos y aleatorizados), en total 122 pacientes tanto adultos como pediátricos. Las vías de administración, preparación de las muestras y número de administraciones fueron diversas. El seguimiento medio fue de mes y medio. Se evaluó la tasa de remisión y aparición de efectos adversos, aunque algunos estudios también realizaron un estudio de la microbiota en las heces y en la mucosa intestinal pre/post TMF. Se encontró que un 22% de los pacientes consiguieron la remisión en el periodo examinado, con mayor eficacia en pacientes más jóvenes, y excelente homogeneidad en el metaanálisis ($I^2=0\%$). En cuanto a los efectos adversos, solo aparecieron leves, como fiebre autolimitada o dolor abdominal.

Paramsothy, S., et al.¹¹⁵, realizaron el mayor ensayo clínico aleatorizado y doble ciego hasta la fecha (estudio FOCUS), en 85 pacientes de edad media 35 años, en 3 centros ciferentes, con CU grave que fueron aleatorizados en recibir TMF de varios donantes no emparentados, o placebo mediante colonoscopia y enemas semanales durante 8 semanas, es decir, un total de 40 administraciones. Varios pacientes fueron dependientes de esteroides por lo que tuvieron que seguir su pauta convencional bajo unas limitaciones que propuso el estudio con el fin de homogeneizar esta variable. El objetivo primario a analizar fue la remisión sin uso de esteroides tanto clínica como endoscópicamente (índice de Mayo) en la semana 8. Además, se evaluó la calidad de vida y seguridad de la técnica. El resultado fue que el 27% de los pacientes alcanzaron la remisión frente al 8% (RR 3,6 IC 95% 1,1 a 11,9; $p=0,021$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos en ambos grupos.

Por otro lado, Paramsothy, et al. analizaron microbiológicamente las muestras 8 semanas tras el tratamiento, de forma que se asociaron al grupo de no respondedores la presencia de *Fusobacterium spp*, *Sutterella spp* y *Escherichia spp*, y para los respondedores se asoció la presencia del reino Firmicutes como *Clostridium XVIII*, *Ruminococcus* y *Lachnospiraceae*. Además, en los respondedores, se vio como su diversidad aumentó notablemente.

En un estudio preliminar en 5 pacientes con *Clostridium difficile*, se vio como un ultrafiltrado de las heces de forma estéril provocó el mismo efecto beneficioso que los que recibieron la totalidad del TMF, esto induce a pensar que puedan ser, no solo las

bacterias sino otros componentes de las heces, como metabolitos, proteínas estructurales de las bacterias, bacteriófagos, virus o incluso metabolitos humanos los que ejercen el efecto.¹¹⁶

Toda la evidencia anteriormente citada se aplica a la CU, en el caso de EC no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados, la evidencia se basa en casos aislados o estudios de cohortes con poca calidad metodológica que no se han incluido en esta revisión.¹¹⁴

5. DISCUSIÓN

Se ha planteado la hipótesis de que puede existir cierta interacción entre componentes de la dieta, MBI, sistema inmunológico y EII, pudiendo afectar al transcurso o incluso etiopatogenia de la enfermedad. La dietoterapia ha presentado resultados satisfactorios en el mantenimiento de la EII inactiva, sobre todo al eliminar los productos ultraprocesados o al incluir nutrientes específicos como fibra fermentable o curcumina. El uso de pro/prebióticos en EC no parece dar resultados, sin embargo, en CU leve y moderada se han descrito beneficios tanto en la inducción a la remisión, como en el mantenimiento de la misma. En cualquier caso, los ensayos analizados han sido muy heterogéneos y de grado de evidencia bajo. El TMF ha sido exitoso en la mayoría de los ensayos con CU, no así en EC. La falta de consenso entre los investigadores sobre la multitud de variables a controlar en el proceso hace que por el momento la evidencia actual será baja pero prometedora.

Dado el extenso tema en cuestión es preferible hacer un abordaje de los temas por separado y realizar una integración final que ayude a conducir los objetivos de este TFG.

5.1. INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA

Los recientes descubrimientos sobre mutaciones en genes, proteínas disfuncionantes y su relación con mecanismos inmunitarios son relevantes, dando fuerza a la hipótesis de una inmunidad alterada en pacientes predispuestos a padecer EII. Estas alteraciones hacen que el estímulo ante un patógeno (a través de la dieta, MBI o sus productos) se interprete de forma descontrolada o no se regule la respuesta del sistema inmune de

forma efectiva, llevándose a cabo un desequilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios (a favor de los primeros) que alteran la homeostasis de la mucosa intestinal. Un sistema inmunológico alterado no se relaciona de igual manera con la MBI comensal, lo que puede dar lugar a una respuesta inflamatoria crónica.

Tras analizar la MBI de pacientes con EII se ha visto, salvando la variabilidad interindividual, un patrón taxonómico que se repite, baja diversidad junto a una disminución de familias bacterianas, como Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae o Bifidobacteriaceae. Las familias integradas en este patrón difieren en cantidad entre EC y CU. Esta correlación con los patrones hallados no implica causalidad, no se conoce si en humanos el fenómeno es primario o secundario a la EII, sin embargo, en ratones mutados genéticamente si ha podido comprobarse que una MBI alterada es necesaria para desarrollar EII, luego juega un papel principal en la causa.

Por otro lado, se ha establecido la conexión existente entre subproductos que generan ciertas bacterias y el sistema inmunológico. En concreto los AGCC derivados de la fermentación de fibra dietética, que modulan la respuesta inmune de células dendríticas, linfocitos y macrófagos.

5.2. INFLUENCIA DE LA DIETA

Si bien los estudios dietéticos analizados no son de una alta evidencia dado el pequeño tamaño muestral, tipo de metodología, etc. los resultados son prometedores. Algunos nutrientes concretos como la curcumina, han demostrado disminuir la inflamación de la mucosa y aliviar la sintomatología en EII. Otros nutrientes como la fibra accesible a la MBI, más soluble y fermentable, parecen jugar un papel en el incremento de bacterias beneficiosas y su diversidad.

En cuanto a las dietas específicas para la EII, pese a que cada una tiene sus características diferenciales, todas tienen un punto en común, eliminar los productos ultraprocesados de la industria para priorizar materias primas. Parece que estas dietas ofrecen resultados positivos alargando el periodo inactivo de la enfermedad. Las que mejores resultados han obtenido, por un lado, la dieta baja en FODMAP para aliviar sintomatología asociada, la dieta PBD en mantenimiento e inducción de remisión de

CU y EC, y la dieta combinada CDED+PEN en inducción de remisión de EC pediátrica.

Algunos datos encontrados son contradictorios, por ejemplo, la adición de fibra a la dieta, en algún estudio no ha mejorado la sintomatología o el número de recaídas. Dado que esta fibra es fermentable por la MBI, antes de introducir éste o cualquier nutriente fermentable para su estudio, parece necesario analizar la MBI del paciente, ya que, si está profundamente afectada y no existen bacterias especializadas en el metabolismo de ese nutriente, no se encontrarán los resultados esperados.

Si bien, el riguroso seguimiento a los pacientes y la exclusión de otros factores externos de influencia en estos estudios es sumamente complicado, por los resultados encontrados y el bajo coste asociado, parece adecuado ofertar a los pacientes un control dietético, probando diferentes opciones que han dado buenos resultados en los ensayos clínicos, hasta que se dé con la más adecuada para cada uno. Dada la variabilidad interindividual presentada, es preciso llevar un seguimiento nutricional personalizado.

5.3. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y TRASPLANTE FECAL

Un manejo terapéutico alternativo de la EII podría pasar por inducir una remisión clínica rápida con el uso corticoides y/o terapia biológica, seguida por una administración de pro/prebióticos para mantener la remisión. Esta nueva propuesta todavía no dispone de una evidencia sólida que la respalde. En cuanto a la EC el uso de probióticos no ha conseguido las expectativas que se esperaba, sin embargo, en CU moderada y severa se han descrito beneficios tanto en la inducción a la remisión como en el mantenimiento de la misma, específicamente utilizando una combinación de especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* o *Escherichia coli Nissle*.

Cabe destacar que llenar el intestino de bacterias supuestamente beneficiosas y esperar a que surja la magia, puede que sea un poco ingenuo. Es conocido que se parte de un entorno en el que la diversidad de su MBI está notablemente disminuida y restituida por otra más resiliente, que ya no responde a los nutrientes como lo haría en una persona sana. Este fenómeno podría explicar porque ciertos tratamientos a través de probióticos y prebióticos no han funcionado. Se necesitan ensayos a más largo plazo para analizar este problema.

A pesar de los beneficios encontrados con probióticos en CU, el problema viene por el diseño de los estudios, con tiempos de seguimiento tan cortos (3 a 12 meses), sin enmascaramiento y algunos datos incompletos, haciendo que la evidencia hasta el momento resulte insuficiente como para recomendar de rutina el uso de probióticos como tratamiento efectivo en la inducción de la remisión o el mantenimiento de la CU.

La gran diversidad de la MBI y variabilidad interindividual no ayudan a identificar las cepas que pueden ser las responsables de los beneficios, sin embargo, cada vez hay mayor evidencia al respecto y esta línea de investigación, podría mejorar los esquemas de tratamiento actuales, disminuyendo los costos y la toxicidad a largo plazo.

En referencia al TMF y en vista de sus resultados, se trata de un procedimiento seguro (no evaluado a largo plazo), económico y que ha demostrado modificar la MBI del receptor enfermo y asemejarla a la del donante sano, no obstante, su eficacia en EII, aunque prometedora todavía es preliminar.

Por el momento la heterogeneidad reina en los estudios, además, la naturaleza retrospectiva de la mayoría, el posible sesgo de publicación, la falta de rigurosidad en la recogida de efectos adversos y la escasez de seguimiento a largo plazo hacen que la información disponible deba ser interpretada con cuidado. De hecho, al ser una técnica relativamente nueva, quedan muchas variables por consensuar y estandarizar, como la forma óptima de selección del donante (familiares, pareja, estudios microbiológicos en sangre y heces, etc.), preparación de las muestras (en fresco, congeladas), preparación del receptor (laxantes, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos) volúmenes a utilizar (heces y diluyente), vías de administración de la solución fecal (colonoscopia, nasogástrica, enema, nasoyeyunal), forma de administración (progresiva, puntual), seguridad a largo plazo (infecciones) o el número ideal de sesiones y cuando ejecutarlas. Por otro lado, pocos ensayos analizan la remisión con parámetros endoscópicos o anatomopatológicos de la mucosa, que además deberían ser comparados pre y post trasplante, lo que elevaría el grado de su evidencia.

Tras la revisión de estudios en este TFG se deduce que muy probablemente no sea válido un procedimiento idéntico en todos los pacientes y que sólo un grupo de la MBI trasplantada sea la responsable de los efectos beneficiosos, por ese motivo el trasplante selectivo de microbiota es una opción prometedora que permitirá en el futuro

individualizar y homogeneizar el procedimiento, aunque al igual que ocurre en la terapia probiótica, está dificultado por la gran diversidad microbiana, su caracterización y la variabilidad interindividual.

Una vez se consensuen los parámetros del TMF y caracterizado los microorganismos o metabolitos beneficiosos, probablemente esta técnica unida a la terapia pro/prebiótica, se podrá convertir en una de primera línea en el abordaje de la CU. Llegados a ese punto, habrá que superar una nueva barrera, la sociocultural donde el TMF no goza por el momento del mejor prestigio entre el público general, y la del largo plazo, donde infecciones silentes hayan podido ser pasadas por alto.

En general este tipo de tratamientos basados en la modificación de la MBI o sus nutrientes, bien sea a través de dietas específicas, pro/prebióticos, o TMF han dado mejores resultados en CU que en EC y pese a que todavía la evidencia es de bajo grado y no podría recomendarse su uso sistemático como tratamiento de primera línea, la línea de investigación parece viable, depurándose con el tiempo y dando cada vez resultados más prometedores.

5.4. ENFOQUE INTEGRAL DE LA ENFERMEDAD

Vista la multicausalidad y variabilidad interindividual en la EII, parece que estudiar aisladamente las relaciones entre genoma-microbioma, dieta-MBI, MBI-EII, etc puede no resultar rentable y sugiere que el futuro del abordaje terapéutico pasa por aplicar las tecnologías actuales bioinformáticas para caracterizar el genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma y microbioma de cada paciente, a partir de muestras sanguíneas, fecales y tisulares. Hoy en día se dispone de esa tecnología, además de potentes algoritmos (ej: iCluster+) que, unidos a la inteligencia artificial, pueden identificar los subtipos de redes moleculares en EII, caracterizando los diferentes interactomas y sus reguladores centrales en bases de datos a nivel mundial.

Una vez conocidos los reguladores centrales mayoritarios, como por ejemplo mutaciones en genes concretos comunes a la mayoría de los pacientes, se podrían confirmar los mecanismos patogénicos globales tanto *in vivo* como *in vitro*, con objeto de diseñar una terapia personalizada a través de herramientas informáticas como *Connectivity Map*, *Iterative Signature Algorithm (ISA)*, o *Integrative Factor Analysis*

for Drug Pathway Associated Inference (iFad), de forma que se minimizarían los pacientes no respondedores a las terapias farmacológicas o alternativas, como se resume en la **Figura 8**.

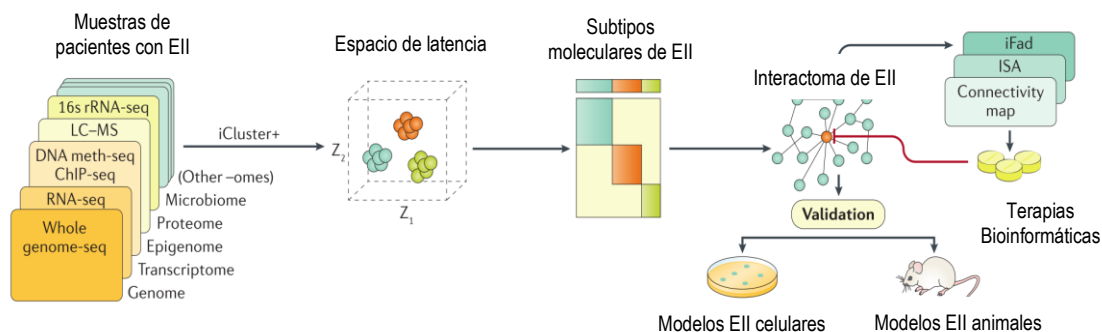


Figura 8: Construyendo una terapia basada en el interactoma. A través de muestras de pacientes y gracias a las tecnologías *-ómicas*, e integración mediante sistemas bioinformáticos, se pueden identificar diferentes subtipos moleculares de EII, que se analizan para extraer un denominador común (interactoma) con objeto de utilizarse como diana terapéutica. La validación del interactoma encontrado puede probarse *in vivo* o *in vitro*. Asimismo, mediante diferente software puede desarrollarse una terapia que ataque al interactoma con una toxicidad menor a largo plazo. Tomada de: De Souza, H., et al.⁴⁷

5.5. LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN

En primer lugar y por obvio que parezca hay que destacar la limitación inherente a que un solo autor conduzca todo el proceso de revisión bibliográfica, por otro lado, la mayoría de las publicaciones analizadas utilizan un bajo índice de calidad (muestras pequeñas, ensayos no aleatorizados, sin enmascaramiento, etc), además en muchas de ellas no se hacen subgrupos de EC o CU dentro de la EII, lo cual hace que, quizás, no sean unos buenos referentes para establecer recomendaciones o afirmaciones categóricas.

En referencia al estado actual de la etiopatogenia, la mayoría de los estudios revisados son experimentales sobre modelos animales, esto hace que los mecanismos hallados pese a que puedan tener ciertas similitudes con los humanos, en ocasiones no puedan extrapolarse completamente o al menos de una manera tan precisa como se pensaba.

La MBI no solo está formada por bacterias, aunque sean mayoritarias (aproximadamente 90%), sino también por arqueas, virus y levaduras que no han sido

abarcados en ninguno de los estudios analizados. Quizá parte de la respuesta disbiótica que sufren los pacientes en la EII tenga relación con esos microorganismos.

Es preciso recalcar que existe una falta de evidencia científica sólida en diversos ámbitos. Por un lado, hay un escaso conocimiento de cuál es el mecanismo exacto por el cual la MBI se relaciona con el sistema inmune. Por otro lado, se desconocen, las consecuencias que acarrea su modificación con fines terapéuticos a largo plazo en la salud, ya que en la mayoría de los estudios no se hace un seguimiento superior a 12 meses.

Esta revisión estudia en gran parte las interacciones entre varios componentes, pero existen otras variables no tenidas en cuenta que podrían mediar las relaciones estudiadas como, por ejemplo, se conoce que el ejercicio físico también modifica la MBI, por lo que habría que tenerlo en cuenta de alguna manera en los participantes cuyos estudios evalúan las terapias modificadoras de la MBI (dietoterapia, pre/probióticos y TMF), por el mismo motivo el control de la dieta en pacientes que participan en estudios con pre/probióticos y TMF parece necesario, sin embargo no se ha tenido en cuenta en los estudios analizados.

Algunos ensayos como los relacionados con la dietoterapia y el TMF han mostrado una alta heterogeneidad en su metodología, es difícil encontrar dos estudios que utilicen exactamente el mismo tipo de dieta y sean de investigadores diferentes, así como encontrar estudios en TMF que utilicen la misma selección del donante, preparación de la muestra, volumen utilizado, preparación del receptor, vía de administración, frecuencia de administración, etc. Todas estas circunstancias limitan el alcance de los resultados y no permiten establecer relaciones claras de causa-efecto.

5.6. ASPECTOS NO EXPLORADOS

A continuación, se sugieren aspectos que podrían tenerse en cuenta para futuras investigaciones, con objeto de compensar los vacíos que no han podido analizarse en esta revisión.

1. Estudiar la interacción de las variables principales con el resto de microorganismos que forman nuestra MBI, como levaduras, arqueas o virus, podría mejorar los resultados de terapias con pre/probióticos y TMF.

2. Realizar ensayos clínicos de dietoterapia con dosis incrementales de nutrientes específicos podría ayudar a conocer su efecto aislado.
3. Las cepas probióticas ensayadas no superaban unas pocas decenas, sin embargo, puede haber cientos o miles que podrían dar efectos beneficiosos. Aumentar el número de cepas ensayadas parece rentable.
4. No se han ensayado probióticos basados en el éxito terapéutico del TMF, es decir, en los casos en los que el TMF ha resultado exitoso, un simple análisis de la muestra y caracterización de sus familias bacterianas predominantes, puede servir para utilizarlas y rentabilizar los estudios con probióticos.
5. Ensayar familias bacterianas probióticas específicas que reemplacen únicamente las disminuidas en EC y CU cuyos patrones ya se han publicado recientemente, podría ayudar a conseguir el objetivo principal de restituir la MBI alterada específica.
6. No se ha explorado el estilo de vida en pacientes con terapia modificadora de MBI, variables como el ejercicio físico pueden interactuar y modificar los resultados.
7. Existen muy pocos ensayos clínicos de TMF en EC y los que hay son de muestras muy pequeñas, es necesario ampliar la investigación en EC.
8. No se ha explorado el seguimiento a largo plazo en la remisión de pacientes con CU mediante TMF, tanto en concepto de eficacia como de seguridad.

5.7. UTILIDAD EN LA PRACTICA CLÍNICA ACTUAL

Dados los resultados obtenidos en esta revisión, se puede afirmar que terapias modificadoras de la MBI como la dieta, suplementación pre/probiótica y TMF son prometedoras en el tratamiento de la CU (inducir remisión y prolongar inactividad) y también en algunos casos de dietoterapia para la EC inactiva. No obstante, en la actualidad no se dispone de una evidencia sólida como para aplicarlas de rutina en la práctica clínica. En cualquier caso, dado su bajo coste y conocimiento de efectos adversos, no más destacables que los esperables en los tratamientos convencionales, puede llevarse a cabo cuando los tratamientos convencionales fallan, o de forma complementaria a estos, siempre bajo criterio y responsabilidad del clínico. En los anexos se incluye un ejemplo de dieta baja en FODMAPS con experiencia clínica en

el Hospital Universitario de Valladolid para reducir sintomatología asociada a la EII, así como alimentos más adecuados en este sentido.

6. CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados, se puede concluir que:

- ✓ Diversos factores etiológicos están implicados en la etiopatogenia de la EII. Las mutaciones genéticas han demostrado tener influencia en la EII pero solo explican hasta un 25% de los casos, además no se sabe si una mutación concreta o una combinación de varias genera EII, o incluso si hubiera diferentes combinaciones de patrones mutantes en cada paciente.
- ✓ A pesar de haber sido descubiertos muchos de los posibles mecanismos de respuesta inflamatoria en ratones, bien a través de anticuerpos, células T y citoquinas, en algunos han sido contradictorios, de forma que, no existe un mecanismo inmune único, parece que a este nivel, los mecanismos inmune-inflamatorios pueden darse por diferentes vías.
- ✓ Se han relacionado patrones específicos de familias bacterianas con la EII, diferentes para EC y CU, asociados a una clara falta de diversidad. Se ha comprobado la causalidad de la MBI alterada en la patogenia de la EII en ratones, pero en humanos por el momento, no se ha demostrado si es un evento primario o secundario a la EII. El microbioma es un aspecto personalizado de cada individuo, muy complejo y que tiene una considerable variación entre poblaciones humanas.
- ✓ El tratamiento inicial a través de modificación de la dieta ha dado buenos resultados en algunos casos de EII, y parece evidente abordarlo dado el alto coste de la farmacoterapia, cirugía y sus efectos adversos. No existe unanimidad en que dieta es la mejor, pero parece que un denominador común en todas ellas, es dejar de lado los alimentos industriales ultraprocesados. La poca formación del personal médico en nutrición y la influencia de la industria en la elaboración de guías alimentarias, hace necesaria la figura de un dietista-nutricionista especializado.
- ✓ Los tratamientos basados en suplementación pre/probiótica pueden llegar a ser parte del abordaje terapéutico de la CU en el futuro, por el momento hay que aclarar muchas cuestiones, como la selección de los pacientes a tratar, la

composición microbiana del preparado, volumen a administrar y frecuencia del tratamiento.

- ✓ El TMF es un tratamiento prometedor de bajo coste con buenos resultados en CU, pero el grado de evidencia hasta el momento hace que la información disponible deba ser interpretada con cuidado. Al ser un procedimiento relativamente nuevo es necesario consensuar las variables intrínsecas al proceso antes de emplearlo sistemáticamente en la práctica clínica.

En resumen, los resultados apuntan hacia la relevancia (pese a que la evidencia hasta el momento es baja), de la conexión entre la ingesta de nutrientes en la dieta, MBI, sistema inmune y EII, haciendo viables terapias que a través de la modificación de la MBI puedan prevenir o modificar el curso de la CU. La escasa evidencia de estas terapias en EC hace que no pueda concluirse lo mismo. En cualquier caso, falta consenso entre los investigadores a la hora de establecer una metodología de ensayo común que permita aumentar el grado de evidencia, a lo que se suman los pequeños tamaños muestrales, metodología y escasa duración de los seguimientos en ensayos clínicos. Por otro lado, parece que estudiar los componentes etiopatogénicos por separado lleva a un callejón sin salida. Hoy en día, se dispone de herramientas bioinformáticas para desarrollar una base de datos global en la que la inteligencia artificial puede ayudar a realizar un enfoque terapéutico más exitoso, con menor toxicidad a largo plazo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedman S, Blumberg R. (2016) Inflammatory bowel disease. Harrison's Principles of Internal Medicine, Manual of Medicine 19th ed., 351, 1947-1965.
2. Panes J (2016) Enfermedad inflamatoria del intestino. Farreras-Rozman Medicina interna 18ªed., 21, 171-181.
3. ECCO Guidelines: CD and UC update. (2017) Disponible en: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science.html>
4. EFCCA: Basic information. (2018) Disponible en: <http://www.efcca.org/en/basic-information>.

5. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20-57.
6. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., ... & Sung, J. J. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769-2778.
7. Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., ... & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.
8. Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J., & Finkelstein, J. A. (2007). The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(12), 1424-1429.
9. Gomollón, F., Dignass, A., Annesse, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., ... & Rieder, F. (2016). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 3-25.
10. Gomollón, F., García, S., Sicilia, B., Gisbert, J. P., & Hinojosa, J. (2013). Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*, 36(8), 1-47.
11. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20-57.
12. Gomollón, F., Rubio, S., Charro, M., Garcia-Lopez, S., Munoz, F., Gisbert, J. P., & Domenech, E. (2015). Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*, 38(1), 24-30.

13. Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... & Langner, C. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649-670.
14. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., ... & de Sousa, H. T. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(7), 769-784.
15. Bernstein, C. N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Gearry, R., Goh, K. L., ... & Ouyang, Q. (2016). World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease: update August 2015. *Journal of clinical gastroenterology*, 50(10), 803-818.
16. Feagan, B. G., Panaccione, R., Sandborn, W. J., D'Haens, G. R., Schreiber, S., Rutgeerts, P. J., ... & Chao, J. (2008). Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*, 135(5), 1493-1499.
17. Cohen, R. D., Yu, A. P., Wu, E. Q., Xie, J., Mulani, P. M., & Chao, J. (2010). Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31(7), 693-707.
18. Wilson, B., Lonnfors, S., Hommes, D. W., Vermeire, S., Greco, M., Bell, C., & Avedano, L. (2012). P406 A European Crohn's and ulcerative colitis patient life IMPACT survey. *Journal of Crohn's and Colitis*, (6), S171.
19. Stein, S. L., & Michelassi, F. (2008). New advances in surgical treatment of Crohn's disease. *Practical gastroenterology*, 32(4), 35.
20. Kohn, A., Fano, V., Monterubbianesi, R., Davoli, M., Marrollo, M., Stasi, E., ... & Prantera, C. (2012). Surgical and nonsurgical hospitalization rates and charges for patients with ulcerative colitis in Italy: a 10-year cohort study. *Digestive and Liver Disease*, 44(5), 369-374.

21. Neovius, M., Arkema, E. V., Blomqvist, P., Ekbom, A., & Smedby, K. E. (2013). Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy. *Gastroenterology*, 144(3), 536-543.
22. Carter, M. J., Lobo, A. J., & Travis, S. P. (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 53(suppl 5), v1-v16.
23. Cohen, R. D., Rizzo, J., Skup, M., Yang, M., Macaulay, D., Behrer, C., ... & Mulani, P. (2013). Mo1293 High Risk of Leaving the Workforce in US Employees With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 144(5), S-628.
24. Graff, L. A., Walker, J. R., & Bernstein, C. N. (2010). It's not just about the gut: managing depression and anxiety in inflammatory bowel disease. *Pract Gastroenterol*, 34(7), 11-25.
25. Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *science*, 307(5717), 1915-1920.
26. Escobar-Zepeda, A., Vera-Ponce de León, A., & Sanchez-Flores, A. (2015). The road to metagenomics: from microbiology to DNA sequencing technologies and bioinformatics. *Frontiers in genetics*, 6, 348.
27. NIH Human Microbiome Project (2019) Disponible en: <https://www.hmpdacc.org/hmp/resources/>
28. Guinane, C. M., & Cotter, P. D. (2013). Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(4), 295-308.
29. Villanueva-Millán, M. J., Perez-Matute, P., & Oteo, J. A. (2015). Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of physiology and biochemistry*, 71(3), 509-525.
30. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14.

31. Walsh, C. J., Guinane, C. M., O'toole, P. W., & Cotter, P. D. (2014). Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS letters*, 588(22), 4120-4130.
32. Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(3), 473-493.
33. Hollister, E. B., Gao, C., & Versalovic, J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, 146(6), 1449-1458.
34. Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., ... & Giglio, M. G. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *nature*, 486(7402), 207.
35. Jalanka, J. (2014). Characterization of intestinal microbiota in healthy adults and the effect of perturbations.
36. Biedermann, L., & Rogler, G. (2015). The intestinal microbiota: its role in health and disease. *European journal of pediatrics*, 174(2), 151-167.
37. De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.
38. SENC: Piramide de alimentación. (2018) Disponible en: <http://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/la-piramide-de-la-alimentacion-saludable-senc-en-semg-2018>
39. Harvard University: Healthy Eating Plate. (2018) Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/>
40. WHO Guidelines: Sugars intake for adults and children. (2015) Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en
41. Conlon, M., & Bird, A. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17-44.

42. Zimmerman, M. A., Singh, N., Martin, P. M., Thangaraju, M., Ganapathy, V., Waller, J. L., ... & Liu, K. (2012). Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T
43. Sigall-Boneh, R., Pfeffer-Gik, T., Segal, I., Zangen, T., Boaz, M., & Levine, A. (2014). 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*, 20(8), 1353-1360.
44. Nguyen, D. L., Limketkai, B., Medici, V., Mendoza, M. S., Palmer, L., & Bechtold, M. (2016). Nutritional strategies in the management of adult patients with inflammatory bowel disease: dietary considerations from active disease to disease remission. *Current gastroenterology reports*, 18(10), 55.
45. De Souza, H. S., Fiocchi, C., & Iliopoulos, D. (2017). The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(12), 739.
46. Cho, J. H. (2008). The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 8(6), 458.
47. Liu, J. Z., van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A., ... & Abedian, S. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature genetics*, 47(9), 979.
48. Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., ... & Essers, J. (2012). Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119.
49. Orholm, M., Binder, V., Sørensen, T. I. A., Rasmussen, L. P., & Kyvik, K. O. (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(10), 1075-1081.
50. Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., ... & Brant, S. R. (2016). Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative

- colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*, 387(10014), 156-167.
51. Lee, J. C., Biasci, D., Roberts, R., Gearry, R. B., Mansfield, J. C., Ahmad, T., ... & Anderson, C. A. (2017). Genome-wide association study identifies distinct genetic contributions to prognosis and susceptibility in Crohn's disease. *Nature genetics*, 49(2), 262.
 52. Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., Nicolae, D. L., Chen, F. F., Ramos, R., ... & Achkar, J. P. (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 603.
 53. Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., Till, A., Teuber, M., Huse, K., ... & Günther, S. (2007). A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nature genetics*, 39(2), 207.
 54. Parkes, M., Barrett, J. C., Prescott, N. J., Tremelling, M., Anderson, C. A., Fisher, S. A., ... & Drummond, H. (2007). Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nature genetics*, 39(7), 830.
 55. McCarroll, S. A., Huett, A., Kuballa, P., Chilewski, S. D., Landry, A., Goyette, P., ... & Duerr, R. H. (2008). Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nature genetics*, 40(9), 1107.
 56. Knights, D., Silverberg, M. S., Weersma, R. K., Gevers, D., Dijkstra, G., Huang, H., ... & Huang, H. (2014). Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome medicine*, 6(12), 107.
 57. Franke, A., Balschun, T., Sina, C., Ellinghaus, D., Häslér, R., Mayr, G., ... & Gieger, C. (2010). Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL). *Nature genetics*, 42(4), 292.
 58. Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., ... & Dassopoulos, T. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *science*, 314(5804), 1461-1463.

59. Hedl, M., Zheng, S., & Abraham, C. (2014). The IL18RAP Region Disease Polymorphism Decreases IL-18RAP/IL-18R1/IL-1R1 Expression and Signaling through Innate Receptor–Initiated Pathways. *The Journal of Immunology*, 192(12), 5924-5932.
60. Berg, D. J., Davidson, N., Kühn, R., Müller, W., Menon, S., Holland, G., ... & Rennick, D. (1996). Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4 (+) TH1-like responses. *The Journal of clinical investigation*, 98(4), 1010-1020.
61. Spalinger, M. R., Kasper, S., Chassard, C., Raselli, T., Frey-Wagner, I., Gottier, C., ... & Becher, B. (2015). PTPN2 controls differentiation of CD4+ T cells and limits intestinal inflammation and intestinal dysbiosis. *Mucosal immunology*, 8(4), 918.
62. VanDussen, K. L., Liu, T. C., Li, D., Towfic, F., Modiano, N., Winter, R., ... & Xavier, R. J. (2014). Genetic variants synthesize to produce paneth cell phenotypes that define subtypes of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 146(1), 200-209.
63. Liu, T. C., Naito, T., Liu, Z., VanDussen, K. L., Haritunians, T., Li, D., ... & McGovern, D. P. (2017). LRRK2 but not ATG16L1 is associated with Paneth cell defect in Japanese Crohn's disease patients. *JCI insight*, 2(6).
64. Feller, M., Huwiler, K., Stephan, R., Altpeter, E., Shang, A., Furrer, H., ... & Egger, M. (2007). *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 7(9), 607-613.
65. Montgomery, S. M., Morris, D. L., Pounder, R. E., & Wakefield, A. J. (1999). Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 116(4), 796-803.
66. Card, T., Logan, R. F. A., Rodrigues, L. C., & Wheeler, J. G. (2004). Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut*, 53(2), 246-250.

67. Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2011). Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 106(12), 2133.
68. Virta, L., Auvinen, A., Helenius, H., Huovinen, P., & Kolho, K. L. (2012). Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease—a nationwide, register-based Finnish case-control study. *American journal of epidemiology*, 175(8), 775-784.
69. Ungaro, R., Bernstein, C. N., Geary, R., Hviid, A., Kolho, K. L., Kronman, M. P., ... & Atreja, A. (2014). Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 109(11), 1728.
70. Khalili, H., Ananthakrishnan, A. N., Konijeti, G. G., Liao, X., Higuchi, L. M., Fuchs, C. S., ... & Chan, A. T. (2013). Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *Bmj*, 347, f6633.
71. Jones, P. D., Kappelman, M. D., Martin, C. F., Chen, W., Sandler, R. S., & Long, M. D. (2015). Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflammatory bowel diseases*, 21(5), 1063-1071.
72. Chiba, M., Ishii, H., & Komatsu, M. (2019). Recommendation of plant-based diets for inflammatory bowel disease. *Translational pediatrics*, 8(1), 23.
73. Sakamoto, N., Kono, S., Wakai, K., Fukuda, Y., Satomi, M., Shimoyama, T., ... & Kobashi, G. (2005). Dietary risk factors for inflammatory bowel disease A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflammatory bowel diseases*, 11(2), 154-163.
74. Amre, D. K., D'souza, S., Morgan, K., Seidman, G., Lambrette, P., Grimard, G., ... & Chotard, V. (2007). Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *The American journal of gastroenterology*, 102(9), 2016.

75. Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Korzenik, J. R., ... & Chan, A. T. (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145(5), 970-977.
76. Jowett, S. L., Seal, C. J., Pearce, M. S., Phillips, E., Gregory, W., Barton, J. R., & Welfare, M. R. (2004). Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*, 53(10), 1479-1484.
77. O'Keefe, S. J., Li, J. V., Lahti, L., Ou, J., Carbonero, F., Mohammed, K., ... & Vippera, K. (2015). Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nature communications*, 6, 6342.
78. Garg, S. K., Ahuja, V., Sankar, M. J., Kumar, A., & Moss, A. C. (2012). Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
79. Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(8), 1415-1422.
80. Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., ... & Kuperman, Y. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181.
81. Generalitat de Catalunya. (2018). Pequeños cambios para comer mejor. Disponible en: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_alim_salu_tothom/Petits-canvis/La-guia-peq-cambios-castella.pdf
82. Jowett, S. L., Seal, C. J., Pearce, M. S., Phillips, E., Gregory, W., Barton, J. R., & Welfare, M. R. (2004). Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*, 53(10), 1479-1484.
83. Daïen, C. I., Pinget, G. V., Tan, J. K., & Macia, L. (2017). Detrimental impact of microbiota-accessible carbohydrate-deprived diet on gut and immune homeostasis: an overview. *Frontiers in immunology*, 8, 548.

84. Brotherton, C. S., Martin, C. A., Long, M. D., Kappelman, M. D., & Sandler, R. S. (2016). Avoidance of fiber is associated with greater risk of Crohn's disease flare in a 6-month period. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(8), 1130-1136.
85. Dicksved, J., Halfvarson, J., Rosenquist, M., Järnerot, G., Tysk, C., Apajalahti, J., ... & Jansson, J. K. (2008). Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *The ISME journal*, 2(7), 716.
86. Vila, A. V., Imhann, F., Collij, V., Jankipersadsing, S. A., Gurry, T., Mujagic, Z., ... & Dekens, J. (2018). Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Science translational medicine*, 10(472), eaap8914.
87. Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), 13780-13785.
88. Machiels, K., Joossens, M., Sabino, J., De Preter, V., Arijs, I., Eeckhaut, V., ... & Ferrante, M. (2014). A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 63(8), 1275-1283.
89. Hansen, R., Russell, R. K., Reiff, C., Louis, P., McIntosh, F., Berry, S. H., ... & Flynn, D. M. (2012). Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 107(12), 1913.
90. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., ... & Grangette, C. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.
91. Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., ... & Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive

- Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.
92. Schaubeck, M., Clavel, T., Calasan, J., Lagkouvardos, I., Haange, S. B., Jehmlich, N., ... & Bleich, A. (2016). Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut*, 65(2), 225-237.
 93. Limketkai, B. N., Iheozor-Ejiofor, Z., Gjuladin-Hellon, T., Parian, A., Matarese, L. E., Bracewell, K., ... & Mullin, G. E. (2019). Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
 94. McCormick, N. M., & Logomarsino, J. V. (2017). The Specific Carbohydrate Diet in the Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 6(4), 2392-2399.
 95. Zhan, Y. A., & Dai, S. X. (2018). Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clinical Nutrition*, 37(1), 123-129.
 96. Sigall-Boneh, R., Pfeffer-Gik, T., Segal, I., Zangen, T., Boaz, M., & Levine, A. (2014). 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*, 20(8), 1353-1360.
 97. Sigall Boneh, R., Sarbagili Shabat, C., Yanai, H., Chermesh, I., Ben Avraham, S., Boaz, M., & Levine, A. (2017). Dietary therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(10), 1205-1212.
 98. Dussailant, C., Echeverría, G., Urquiaga, I., Velasco, N., & Rigotti, A. (2016). Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Revista médica de Chile*, 144(8), 1044-1052.
 99. Rangan, P., Choi, I., Wei, M., Navarrete, G., Guen, E., Brandhorst, S., ... & Abdulridha, M. (2019). Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and

- Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Cell reports*, 26(10), 2704-2719.
100. Summers, R. W., Elliott, D. E., Urban, J. F., Thompson, R., & Weinstock, J. V. (2005). Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut*, 54(1), 87-90.
 101. Garg, S. K., Croft, A. M., & Bager, P. (2014). Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
 102. O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., ... & Quigley, E. M. (2005). Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 128(3), 541-551.
 103. Kruis, W., Frič, P., Pokrotnieks, J., Lukáš, M., Fixa, B., Kaščák, M., ... & Wolff, C. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53(11), 1617-1623.
 104. Mallon, P. T., McKay, D., Kirk, S. J., & Gardiner, K. (2007). Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
 105. Naidoo, K., Gordon, M., Fagbemi, A. O., Thomas, A. G., & Akobeng, A. K. (2011). Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).
 106. Bousvaros, A., Guandalini, S., Baldassano, R. N., Botelho, C., Evans, J., Ferry, G. D., ... & Murray, K. F. (2005). A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 11(9), 833-839.
 107. Rolfe, V. E., Fortun, P. J., Hawkey, C. J., & Bath-Hextall, F. J. (2006). Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

108. Lichtenstein, L., Avni-Biron, I., & Ben-Bassat, O. (2016). Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 81-88.
109. Butterworth, A. D., Thomas, A. G., & Akobeng, A. K. (2008). Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
110. Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., ... & Speelman, P. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407-415.
111. Imdad, A., Nicholson, M. R., Tanner-Smith, E. E., Zackular, J. P., Gomez-Duarte, O. G., Beaulieu, D. B., & Acra, S. (2018). Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
112. Rossen, N. G., MacDonald, J. K., de Vries, E. M., D'Haens, G. R., de Vos, W. M., Zoetendal, E. G., & Ponsioen, C. Y. (2015). Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(17), 5359.
113. Moayyedi, P., Surette, M. G., Kim, P. T., Libertucci, J., Wolfe, M., Onischi, C., ... & Lee, C. H. (2015). Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 149(1), 102-109.
114. Colman, R. J., & Rubin, D. T. (2014). Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(12), 1569-1581.
115. Paramsothy, S., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Walsh, A. J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., ... & Xuan, W. (2017). Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 389(10075), 1218-1228.
116. Rodríguez, M. G. G., González, Á. P., & Cortés, J. M. M. (2018). Infecciones por *clostridium difficile*: Abordaje multidisciplinar. In *Acercamiento*

multidisciplinar a la salud: volumen III (pp. 47-51). Asociación Universitaria de Educación y Psicología (ASUNIVEP).

NOTA: Todas las referencias se encuentran redactadas en estilo APA, no obstante, debido al elevado número de referencias, tras consensuarlo con mi tutor, se ha elegido el formato de numeración decimal en superíndice para las citas en texto, con objeto de maximizar el espacio disponible para la información y evitar superar el límite máximo de hojas regulado por la normativa vigente.

ANEXOS

ANEXO 1: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

5-ASA: Aminosalicilatos.	GETECCU: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.
AGCC: Ácidos grasos de cadena corta.	GI: Gastrointestinal.
Anti-TNF α : Anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa.	HLA: Sistema del antígeno leucocitario humano.
CCR: Cáncer colorrectal.	IFN-: Interferón.
CDAI: Índice de actividad en EC.	IL-: Interleucina.
CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.	MBI: Microbiota intestinal humana.
CU: Colitis Ulcerosa.	MeSH: Términos de encabezados médicos.
DeCS: Descriptores de Ciencias de la Salud.	PCR: Proteína C reactiva.
EC: Enfermedad de Crohn.	SEEN: Sociedad española de endocrinología y nutrición.
ECCO: Organización Europea de EC y CU.	SENC: Sociedad española de nutrición comunitaria.
EFCCA: Federación Europea de asociaciones de Crohn y Colitis Ulcerosa.	SNS: Sistema Nacional de Salud.
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.	Th1, Th2 y Th17: Linfocitos T colaboradores.
FODMAP: Fermentables Oligosacáridos Disacáridos Monosacáridos y Polioles.	TFG: Trabajo fin de grado.
	TMF: Trasplante de microbiota fecal.
	Treg: Linfocitos T reguladores.
	WHO: World Health Organization

ANEXO 2: EJEMPLO DE DIETA BAJA EN FODMAPS PARA ALIVIAR SINTOMATOLOGÍA PROVOCADA POR LA EII



HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
C/ Ramón y Cajal, 3
47005 - VALLADOLID

Servicio de Endocrinología y Nutrición



SANIDAD DE CASTILLA Y LEÓN

DIETA EQUILIBRADA EXENTA DE FODMAPS

DESAYUNO: (Elegir una opción)

1. Leche sin lactosa (200ml) + Tostada de pan (60g) + Mermelada sin azúcares añadidos (20g)*
2. Té (200ml) + Tostada de pan (60g) + Jamón serrano (40g)
3. Té (200ml) + Tostada de pan (60g) + Mermelada sin azúcares añadidos (20g)* + Fruta (150g)
4. Leche sin lactosa (200ml) + Copos de avena (30g) + Zumo de naranja natural (200ml)

MEDIA MAÑANA/MERIENDA/RECENA (Elegir una opción)

1. Biscotte pan tostado (2x10g) + atún claro al natural (Lata pequeña:56 g)
2. Biscotte pan tostado (2x10g) + Jamón serrano (40g)
3. Fruta (150g) + yogur sin lactosa/vegetal
4. Leche sin lactosa (200ml) + 3 galletas tipo "María" sin lactosa
5. Yogur sin lactosa/vegetal+ Nueces (30g) ó almendras (25g)
6. Leche sin lactosa (200ml) + fruta (150g)

COMIDA:

1. *Arroz con verduras* (Arroz (50g en crudo) + Pimiento (50g) + cebollino (20g) + Champiñones (50g) + aceite de oliva (10g)). *Filete de pechuga de pollo* (110g). Pan (30g). Fruta (150g)
2. *Lentejas con verduras* (Lentejas (60g en crudo) + cebollino (20g) + Zanahoria (20g)). *Solomillo de ternera a la plancha* (120g). Aceite de oliva (8g). Pan (30g). Fruta (150g).
3. *Judías verdes al ajo arriero* (Judías (100g) + pimentón + Gambas (60g)). *Sardinias* (150g). Aceite de oliva (8g). Pan (30g). Fruta (150g)
4. *Pasta con tomate*. Pasta de maíz (60g en crudo) + Tomate triturado (30g)). *Bistec de ternera a la plancha* (120g). Pan (30g). Fruta (150g)
5. *Garbanzos con bacalao* (Garbanzos (50g en crudo) + Bacalao (80g) + Espinacas (100g)). Ensalada (lechuga (120g) +tomate (60g)). Aceite de oliva (8g)). Pan (30g). Fruta (150g).
6. *Parrillada de verduras* (Berenjena (120g) + Pimiento (70g) + Cebollino (50g)). *Bistec de ternera* (120g). Aceite de oliva (8g). Pan (30g). Fruta (150g).
7. *Puré de calabaza* (Calabaza (120g) + Cebollino (20g) + Patata (50g) + Pepino (40g)). *Salmon a la plancha* (120g). Aceite de oliva (10g). Pan (30g). Fruta (150g).

CENA:

1. *Revuelto de setas con gambas* (Setas (100g) + 1 huevo (60g) + Gambas (60g)). Aceite de oliva (10g). Pan (30g). Fruta (150g)
2. *Ensalada completa* (Patata (80g) + Tomate natural (70g) + Caballa (65g) + Cebollino (20g) + Soja germinada (20g)). Aceite de oliva (8g)). Pan (30g). Fruta (150g)
3. *Sepia a la plancha con verdura* (sepia (150g) +calabacín (100g). Aceite de oliva (10g). Pan (30g). Fruta (150g).
4. *Merluza a la plancha con ensalada* (Merluza (150g) + lechuga (120g) +tomate (60g) + aceite de oliva (10g)). Pan (30g). Fruta (150g).
5. *Sardinias rebozadas* (sardina (100g) + huevo pequeño (45g) +aceite de oliva (8g)). Pan (30g). Fruta (150g).
6. *Lenguado con ensalada* (lenguado (150g) + lechuga (120g) + tomate (60g) + pepino (70g)). Aceite de oliva (10g)). Pan (30g). Yogurt sin lactosa/vegetal (2x125g).
7. *Lubina a la naranja al horno* (lubina (120g) +patata (40g) + zumo de naranja (75ml). Aceite de oliva (10g). Pan (30g). Fruta (150g).

ALIMENTOS RICOS EN FODMAP Y ALTERNATIVAS

Grupo de alimentos	Alimentos con alto contenido de FODMAP	FODMAP presente	Alimentos con bajo contenido en FODMAP
Lácteos	Leche, crema de leche, leche en polvo, nata, helados de crema, queso fresco y yogur	Lactosa	Leche sin lactosa, quesos curados, quesos sin lactosa
Frutas	Albaricoque, aguacate, caqui, cereza, ciruela, lichi, melocotón, frutas enlatadas en jugo natural, granada, higo, mango, manzana, melocotón, mora, nectarina, pera y sandía	Exceso de fructosa. Oligosacáridos y polialcoholes	Arándano, frambuesa, fresa, granada, guayaba, kiwi, lima, limón, mandarina, maracuyá, melón, naranja, pomelo y uva
Frutos secos Frutas desecadas y semillas	Almendra, anacardo, castaña de cajú, ciruela deshidratada, dátil, higo, nuez, orejón, pipa de girasol, pistacho y uva pasa	Exceso de fructosa. Oligosacáridos y polialcoholes	Avellana, cacahuete, nuez, plátano deshidratado, semilla de girasol y calabaza, chia y sésamo
Vegetales	Ajo, alcachofa, apio, algarroba, brócoli, cebolla, choclo, col, coliflor, esparrago, mandioca, puerro, remolacha, repollo verde y setas.	Oligosacáridos Y polialcoholes	Acelga, alfalfa, batata, berenjena, brote de soja, calabacín, cardo, cebollino, endivia, chaucha, espinaca, hinojo, judía verde, lechuga, limón, lima, morrón, nabo, patata, pepinillo, pepino, pimiento, rábano, tomate y zanahoria
Cereales	Trigo, centeno, cebada y amaranto (incluyendo sus derivados)	Oligosacáridos	Libres de gluten y derivados: almidón de maíz, avena, arroz, maíz, mijo, polenta, quinoa y sorgo.
Carnes y pescados	Procesados, charcutería y salchichas	Oligosacáridos	Tofu y tempé
Dulces	Sorbitol, xilitol, manitol (E968, E953, E966, E965, E421, E420, E967), JMAF (jarabe de maíz de alta fructosa) y miel	Exceso de fructosa Y polialcoholes	Azúcar, edulcorantes no alcoholes (E950, E951, E952, E960, E959, E961, E954, E962, E955, E957) y glucosa
Bebidas	Bebidas de soja, zumos industriales, ron y vino dulce.	Exceso de fructosa, oligosacáridos	Agua, bebidas de arroz, de avellana, de avena, café, ginebra, cerveza, vino seco, vodka, whisky y te
Grasas y aceites	Ninguno	-	Aceite de canola, oliva, girasol, maíz, manteca, margarina y mantequilla
Otros	Cereales del desayuno, chocolate blanco o con leche, natillas, galletas, pasteles y bollería	Exceso de fructosa, oligosacáridos y polialcoholes	Chocolate negro (>75% cacao)

Tabla y recomendaciones dietéticas para pacientes, obtenidas del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Valladolid.

ANEXO 3: RECOMENDACIONES DIETÉTICAS ACTUALES (NOVIEMBRE 2018)

La guía aquí adjunta, mencionada en el apartado 1.3.1, se aleja de las recomendaciones piramidales habituales, que tan criticadas han sido por los dietistas-nutricionistas (harinas como base de la nutrición, inclusión de bebidas alcohólicas, suplementación a base de productos, etc.), debido a su presunta influencia por la industria alimentaria. La Generalitat de Catalunya ha logrado crear una guía que actualmente cuenta con el beneplácito de la mayoría de la comunidad de dietistas-nutricionistas y a la vez es entendible y práctica a nivel poblacional.

Debido a su extensión facilito el enlace de descarga: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_alim_salu_tothom/Petits-canvis/La-guia-peq-cambios-castella.pdf

pequeños cambios PARA COMER MEJOR

más *cambiar a* *menos*

FRUTAS
Y HORTALIZAS

LEGUMBRES

FRUTOS SECOS

VIDA ACTIVA
Y SOCIAL



AGUA

ALIMENTOS
INTEGRALES

ACEITE DE OLIVA
VIRGEN

ALIMENTOS
DE TEMPORADA
Y PROXIMIDAD



SAL

AZÚCARES

CARNE ROJA
Y PROCESADA

ALIMENTOS
ULTRAPROCESADOS

