



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Ciencia y Tecnología de los alimentos

Aspectos nutricionales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Nutritional aspects in Inflammatory Bowel Disease

Autor/es

Astrid Alcate Aznar

Director/es

Dr. José Emilio Mesonero Gutiérrez

Facultad de Veterinaria

2016



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Ciencia y Tecnología de los alimentos

Aspectos nutricionales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Nutritional aspects in Inflammatory Bowel Disease

Autor/es

Astrid Alcate Aznar

Director/es

Dr. José Emilio Mesonero Gutiérrez

Facultad de Veterinaria

2016

DATOS PERSONALES

Apellidos: ALCATE AZNAR

Nombre: Astrid

DNI: 73013364W

Dirección: Camino de las Moreras 8, 50190, Garrapinillos. Zaragoza

Teléfono: 652563265

Correo electrónico: astridalcate@gmail.com



ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Summary.....	2
3. Introducción	3
4. Justificación y Objetivos	4
5. Metodología	4
6. Resultados y discusión	5
6.1. Enfermedad inflamatoria intestinal	5
6.1.1. Etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal	6
6.1.2. Sintomatología	7
6.1.3. Diagnóstico	8
6.1.4. Epidemiología	8
6.1.5. Tratamiento	9
6.2. EII Pediátrica	10
6.3. Nutrición y dieta en la EII	11
6.3.1. Déficits	11
6.3.2. Dieta	12
6.4. Microbiota intestinal	15
6.5. Probióticos y prebióticos	19
7. Conclusiones	25
8. Conclusions	26
9. Aportaciones en materia de aprendizaje	27
10. Bibliografía	28



1. RESUMEN

El término de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) engloba una serie de patologías crónicas del tracto gastrointestinal, caracterizadas por cursar con episodios de brotes que se alternan con periodos de remisión de la enfermedad. Las más comunes son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

La etiología de estas enfermedades todavía es desconocida, donde diversos factores podrían dar lugar a estas enfermedades en personas con predisposición genética.

La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal esta aumentado, sobre todo en países con una dieta occidentalizada, y esto ha hecho pensar en la existencia de una relación entre la dieta consumida y la enfermedad.

A su vez hay que tener en cuenta que las personas que padecen esta enfermedad suelen presentar, en la mayoría de los casos, déficits nutricionales, ya que los nutrientes no se absorben correctamente por diferentes motivos. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que se encuentran en fase de crecimiento. Para poder evitar estos déficits hay que controlar adecuadamente la dieta de los pacientes, ya que en muchas ocasiones son los propios pacientes quienes eliminan ciertos alimentos de su dieta por la creencia de que pueden empeorar sus síntomas, aunque esto solo sean hechos puntuales.

En pacientes con esta enfermedad, también es conocido que la microbiota intestinal es distinta a la de personas sanas, por lo que se está estudiando posibles terapias con probióticos y prebióticos para intentar equilibrar la microbiota.

2. SUMMARY

The term inflammatory bowel diseases (IBD) encompasses a number of chronic pathologies of the gastrointestinal tract, characterized by episodes of outbreaks that alternate with periods of remission of the disease. The most common are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

The etiology of these diseases is still unknown; several factors could induce these diseases in people with genetic predisposition.

The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease is increasing, especially in countries with a westernized diet. This has suggested the existence of a relationship between consumed diet and disease.

At the same time, it should be taken into account that people with this disease may have, in most cases, nutritional deficits, since the nutrients are not absorbed properly for different reasons. This is especially important in pediatric patients since they are in the growth phase. In order to avoid these deficits, the patients' diet must be appropriately controlled, because it is often the patients themselves who are eliminated certain foods from their diet for the belief that they may worsen the symptoms, although this are only specific events.

In patients with this disease, it is also known that the intestinal microbiota is different from healthy people, so probiotics and prebiotics therapies are being studied to try to achieve the microbiota balance.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inflamatorio crónico que afecta al intestino delgado y/o al colon; dentro de este término se engloban principalmente dos enfermedades; la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

La EC es una patología digestiva crónica que presenta con periodos de exacerbación y remisión, y se caracteriza por la presencia de lesiones segmentarias en el tubo digestivo, con una clínica que varía según la localización de la lesión.

Por su parte, la colitis ulcerosa se caracteriza por una lesión continua en la mucosa y submucosa del tubo digestivo que afecta normalmente al colon, y en la que aparecen úlceras y hemorragias frecuentes; también se presenta en periodos de remisión y exacerbación (Gassul, 2007).

El curso clínico de la EII varía ampliamente de un paciente a otro, mientras algunos pacientes son capaces de permanecer en remisión durante años con un tratamiento mínimo, otros pacientes tienen recaídas constantes, a pesar de seguir una terapia agresiva.

En las últimas décadas, las tasas de prevalencia e incidencia de la EII, tanto pediátrica como en adulto se han visto incrementadas notablemente en España, aunque se mantienen en niveles inferiores a los que se registran en países del norte de Europa, Estados Unidos o Canadá (Ondategui-Parra, 2016).

En cuanto a la comprensión de la etiología de la enfermedad sigue siendo controvertida ya que es una patología en la que diversos factores pueden ser la causa de su aparición.

Se sabe que la dieta juega un papel importante en la patogénesis de la EII, pudiendo ser factor protector o factor de riesgo, dependiendo de los alimentos que se consuman.

Algunos nutrientes pueden tener efectos terapéuticos en la mucosa intestinal. Esto es interesante ya que estos pacientes presentan disbiosis, un desequilibrio de la microbiota intestinal, lo que podría ser un factor importante en la enfermedad (Altomare et al., 2015).

A raíz de este desequilibrio se han realizado numerosos estudios sobre la relación de la microbiota intestinal y probióticos-prebióticos dentro de esta enfermedad.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Debido a la creciente incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha querido reflejar en este trabajo su relación con la dieta y los aspectos nutricionales específicos de estos pacientes, así como la relación que posee la microbiota intestinal con la enfermedad y la posible terapia con alimentos funcionales, como probióticos y prebióticos.

El objetivo de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos nutricionales y la dieta en la enfermedad inflamatoria intestinal, así como posibles futuras terapias relacionadas con la microbiota intestinal.

5. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal, los aspectos nutricionales y dietéticos de ésta y la relación que tiene la enfermedad con la microbiota intestinal, así como la posibilidad de utilización de probióticos y prebióticos como terapia.

Dada la amplia bibliografía existente sobre el tema y su ámbito biomédico, para la búsqueda de información se ha utilizado mayoritariamente PubMed, un motor de búsqueda de acceso libre a la base de datos MEDLINE, especializada en ciencias de la salud. También se utilizaron otras bases de datos como Science Direct, Dialnet o Redalyc, así como diferentes libros de texto.

El criterio de selección de los artículos ha sido por el año de publicación, se han seleccionado trabajos realizados a partir del año 2006 hasta el día de hoy, procurando que la información utilizada para cada uno de los aspectos del trabajo fuera la más reciente posible.

Las palabras clave y términos, utilizados por separado o conjuntamente, para realizar la búsqueda han sido, tanto en español como en inglés, “enfermedad inflamatoria intestinal”, “enfermedad de Crohn”, “colitis ulcerosa”, “nutrición”, “dieta”, “microbiota”, “probióticos”, y “prebióticos”.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

El término de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) engloba una serie de enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal, caracterizadas por cursar con episodios de brotes que se alteran con periodos de remisión de la enfermedad. Las más comunes son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (M'Koma, 2014).

La EC es un trastorno inflamatorio crónico del tracto digestivo (Figura 1), puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo desde la boca hasta el ano, siendo la localización más frecuente el íleon terminal y el colon (Gassull, 2007). La inflamación en esta patología es transmural, afecta a todo el espesor de la pared, es decir en toda la pared del intestino.

En cuanto a la CU, es un trastorno inflamatorio crónico que afecta de forma difusa a la mucosa del colon (Figura 1), en este caso la inflamación se limita a la capa de mucosa y submucosa.

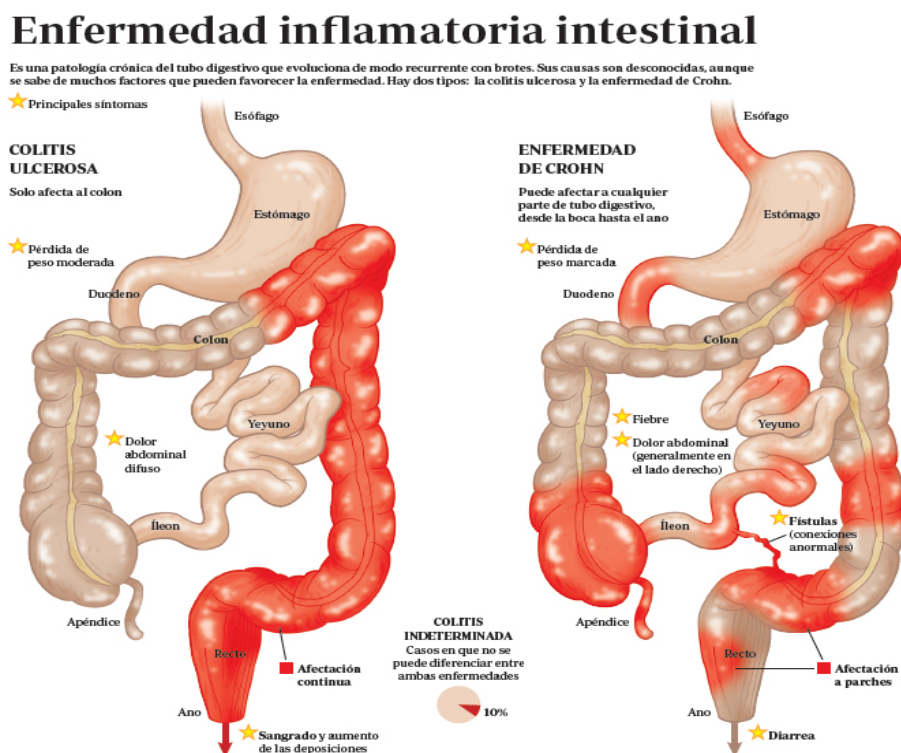


Figura 1. Diferencias en las localizaciones de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa en el tracto gastrointestinal. Tomado de http://www.cun.es/cun/dms/cun/infograficos/Digestivo/2011_enfermedad_inflamatoria_intestinal_copyright.pdf

6.1.1. Etiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La combinación de distintos factores, como se muestra en la Figura 2, tales como la predisposición genética, determinados factores ambientales (entre ellos la dieta, los fármacos o el desarrollo en ambiente rural o urbano) la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a ésta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, conducen a la disfunción de la barrera epitelial, con la consiguiente desregulación del sistema inmune de la mucosa intestinal y las respuestas a la microbiota, provocando la EII (Bosca-Watts et al., 2015).

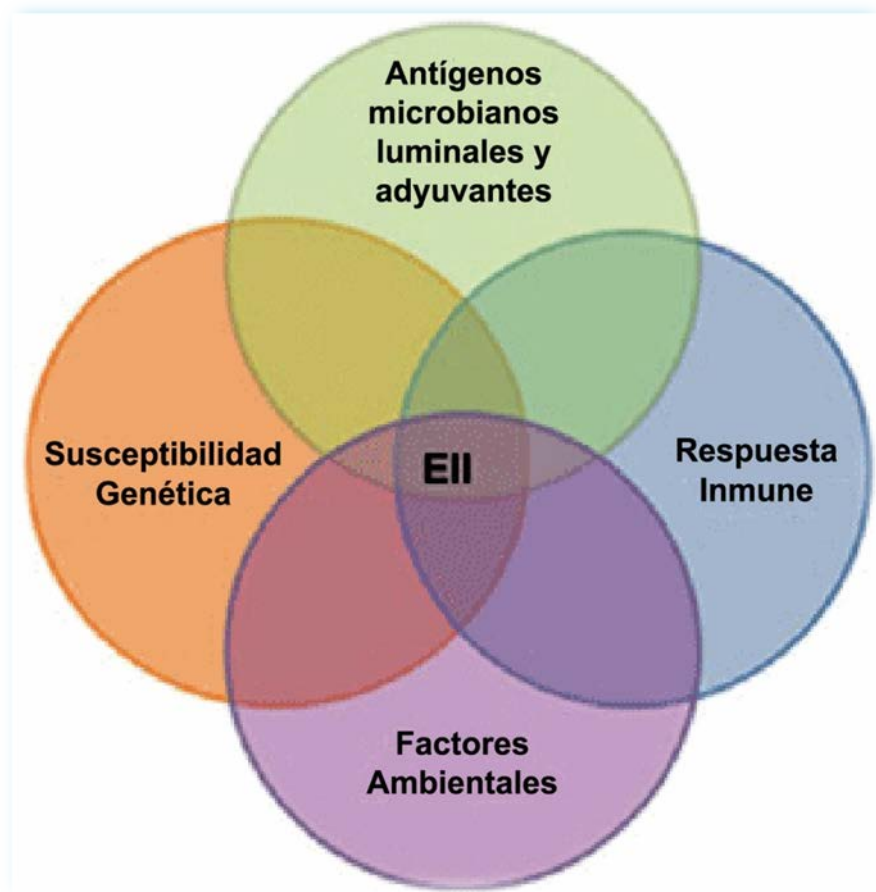


Figura 2. Factores que promueven la enfermedad inflamatoria intestinal. Tomado de Knight-Sepulveda, 2015.

6.1.2. Sintomatología

Ambas enfermedades, la EC y la CU, cursan de forma intermitente, con periodos silentes seguidos de periodos sintomáticos.

En la EC los síntomas clásicos son la diarrea crónica, hemorragia rectal (especialmente cuando afecta al recto y al colon), dolor abdominal, la pérdida de peso, fiebre, nauseas y vómitos. Con frecuencia la EC tiene complicaciones, como obstrucción intestinal, establecimiento de fistulas y abscesos cerca de la región anal y/o hemorragia rectal masiva (Gassull, 2007).

Los síntomas clásicos de presentación de la CU son la diarrea y la emisión de sangre en las heces. Si la afectación es extensa se puede producir cansancio, falta de apetito y adelgazamiento (Gassull, 2007).

Aunque la EC y la CU comparten una serie de características clínicas, hay diferencias importantes en la localización, histopatología y características endoscópicas, tales como las que se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre la EC y la CU. Tomado de Lange and Barrett, 2015.

Enfermedad de Crohn		Colitis ulcerosa
Localización		
Áreas afectadas	Todo el tracto gastrointestinal (desde la boca hasta el ano)	Colon
Patrón de la inflamación	Se puede presentar como parches, discontinua.	Continua
Histopatología		
Penetrancia	Inflamación transmural en toda la pared del intestino	La inflamación se limita a la capa de mucosa y submucosa.
Apariencia	Pared del colon espesado con granulomas, fisuras profundas y una apariencia de adoquines	Arquitectura de las criptas distorsionadas, con erosiones superficiales y úlceras; granulomas, Si están presentes solamente alrededor de las criptas.
Marcadores serológicos	Anticuerpos Anti-Saccaromyces cerevisiae	Anticuerpos Anti-neutrofilos citoplasmáticos
Complicaciones	Fistulas, masa abdominal, obstrucciones en el colon e intestino delgado, estomatitis.	Eliminación de moco o pus, colitis fulminante y megacolon tóxico

6.1.3. Diagnóstico

Un método óptimo para evaluar la EC y la CU todavía se está definiendo. Las modalidades actuales incluyen la colonoscopia, herramientas de evaluación clínica, biomarcadores séricos, biomarcadores fecales y exámenes de imagen como la tomografía computarizada y enterografía (Chang, 2015).

El primer paso en el diagnóstico consiste en estudiar de forma exhaustiva los síntomas y la historia clínica del paciente. Una vez establecida la sospecha clínica, son necesarios datos biológicos, morfológicos e histológicos para alcanzar el diagnóstico final (Bosca-Watts et al., 2015).

Para alcanzar este diagnóstico final se realizan distintas pruebas, tales como análisis clínicos para la identificación de cualquier indicio de inflamación o infección, así como niveles de anemia y deshidratación; pruebas de imagen que muestren las zonas inflamadas y ayuden a determinar la extensión, la gravedad y las complicaciones de la enfermedad, aunque estas pruebas no confirman el diagnóstico. Para su confirmación es necesario la realización de pruebas endoscópicas con biopsias, las cuales aportan información sobre la presencia de úlceras, inflamación, sangrado y estenosis y diagnostican definitivamente la EII (Ondategui-Parra, 2016).

6.1.4. Epidemiología

Las EIIs, tales como la EC y la UC representan importantes problemas de salud públicos, con unas tasas de incidencia y de prevalencia en aumento.

Clásicamente, se ha considerado la EII como una afección que se inicia en personas jóvenes, con un pico de incidencia entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, sin embargo, puede presentarse en cualquier grupo de edad, tanto en niños como en ancianos (Rodríguez-D'Jesus et al., 2008).

La realización de estudios epidemiológicos de las EIIs presenta serias dificultades debido a diversos factores en su historia natural, como son su comienzo insidioso que retrasa su diagnóstico incluso meses (Sicilia et al., 2009).

De acuerdo con estudios recientes, la incidencia anual de EIIs varía entre 19,2 a 24,3 casos por cada 100.000 habitantes en Europa y 6,3 casos por 100.000 habitantes en Asia y el Oriente Medio (Gómez-Gómez et al., 2015).

Respecto a la CU, en 2011, España presentó una tasa de prevalencia de 88,6 casos por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 5,8 casos por cada 100.000 habitantes, diagnosticándose una media de 7 casos nuevos de CU cada año (Saro, 2011).

La prevalencia en la EC sigue en aumento, siendo actualmente de 10 a 200 casos por 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia han sufrido un notable incremento, diagnosticándose unos 6-9 casos por cada 100.000 habitantes y año en España (De la Caba and Saro, 2011).

6.1.5. Tratamiento

El principal objetivo de los tratamientos para la EII es conseguir que la enfermedad entre en remisión y que ésta se mantenga, evitando la cirugía y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Las alternativas terapéuticas pueden dividirse en: tratamiento farmacológico, quirúrgico y nutricional.

El tratamiento farmacológico comprende el uso de aminosilicatos, corticoides, inmunomoduladores y terapia biológica. Los corticoides son efectivos en inducir la remisión en brotes moderados, pero poseen múltiples y conocidos efectos secundarios no deseados (Meyer et al., 2015). El uso de inmunomoduladores, tales como las tiopurinas AZA y su metabolito 6-MP, está establecido para el tratamiento de la EII, sin embargo también pueden presentar efectos secundarios no deseados (Nielsen et al., 2013).

La terapia biológica, como inhibidores de citoquinas inflamatorias, citoquinas antiinflamatorias y moléculas inhibidoras selectivas de moléculas de adhesión, juegan un papel fundamental en el control de los factores proinflamatorios, logrando obtener la remisión de manera rápida y efectiva (Suarez et al., 2007; Meyer et al., 2015).

A la mayoría de los pacientes diagnosticados con EII se les realiza una intervención quirúrgica en los diez años siguientes a su diagnóstico. Este tratamiento se solicita cuando los demás tratamientos han fracasado, existe una recurrente obstrucción

intestinal y/o existen complicaciones como abscesos y perforaciones (Ha and Khalil, 2015).

La intervención quirúrgica en EC no es una solución definitiva a la enfermedad, ya que esta patología puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal. En cuanto a la CU, si se extrae completamente el intestino grueso es una solución definitiva. Debido al impacto en la calidad de vida de estas intervenciones, la decisión se toma conjuntamente con el paciente (Ondategui-Parra, 2016).

El tratamiento nutricional tiene dos bases diferentes, una como alternativa de tratamiento para inducir la remisión de actividad en la EC, y otra como soporte nutricional complementario al tratamiento con medicamentos o cirugía, para prevenir o corregir la malnutrición que con frecuencia se asocia con la EII (Suarez et al., 2007).

6.2. EII Pediátrica

Alrededor del 25% de los pacientes con EII son diagnosticados durante la infancia o la adolescencia (Ricart and Martin, 2013).

En los últimos años se han publicado diversos trabajos en los que se puede apreciar este notable aumento de incidencia y prevalencia de niños y adolescentes con EII, estimándose cifras de incidencia que oscilan entre 2,2 y 6,8 por 100.000, con diferencias significativas entre continentes, países y zonas geográficas, siendo diagnosticadas con más frecuencia en países desarrollados que en subdesarrollados o en vías de desarrollo, y dentro de los países industrializados son más comunes en zonas urbanas que en áreas rurales (Ortigosa, 2006).

En la mayoría de los casos, en estos pacientes existen problemas de crecimiento y desarrollo, fundamentalmente debidos a una insuficiente ingesta calórica. Por este motivo es esencial una vigilancia nutricional en estas edades, acompañada de otros tratamientos específicos para la enfermedad (Kim and Koh, 2015).

6.3. Nutrición y dieta en la EII

6.3.1. Déficits

Los pacientes con EII, especialmente en la CU grave y la EC de larga duración y con afectación al intestino delgado, son propensos a la desnutrición y al déficit de micronutrientes. Esto es debido a varias razones, como la pérdida de apetito, el mayor gasto energético que producen las enfermedades crónicas y/o por la mala digestión y absorción de los nutrientes (Gassul, 2007)

Los pacientes de la EII presentan una amplia variedad de déficits nutricionales derivados del déficit de micronutrientes, como los que se muestran en la Tabla 2 (Cabré, 2007).

Tabla 2. Déficits nutricionales asociados a la EII. Tomado de Martínez et al., 2016.

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Pérdida de peso	67-75%	18-62%
Anemia	60-80%	66%
Déficit hierro	39%	81%
Déficit vitamina B12	48%	5%
Déficit ácido fólico	54%	36%
Déficit calcio	13%	+
Déficit vitamina D	75%	+
Déficit magnesio	14-33%	+
Déficit vitamina K	+	+
Déficit vitamina A	+	+
Déficit vitamina C	+	+
Déficit de Selenio	+	+
Déficit de Zinc	+	+

Algunos de los déficits más comunes son el de vitamina A, lo que puede producir mayor riesgo de que existan fracturas óseas, vitaminas antioxidantes, vitaminas liposolubles, ácido fólico, hierro, selenio y zinc (Pérez Tárago et al., 2008).

Estos déficits raramente son clínicamente manifiestos, con la excepción del hierro y los folatos, que se presenta en forma de anemia. Sin embargo, algunos de estos déficits asintomáticos pueden comprometer los mecanismos de recuperación tisular, o la defensa antioxidante frente a la acción de radicales libres, lo cual puede facilitar la prolongación del estado inflamatorio de la enfermedad (Gassull, 2007).

6.3.2. Dieta

En países industrializados, la incidencia de la EII está en aumento constante, así como en países en desarrollo donde la dieta occidental está en auge. Dietas con alto contenido en sacarosa, hidratos de carbono refinados, ácidos grasos poli insaturados omega-6 y con bajo contenido en fibra las cuales están asociadas con un aumento de riesgo de la EC y la CU (Ortiz-Suárez, 2014; Ahmed et al., 2016; Penagini et al., 2016).

La pregunta realizada con mucha frecuencia por parte de los pacientes con EIIs es qué puedo comer. Es también la más difícil de responder, ya que actualmente no hay ninguna dieta específica para estos paciente que se apoye en datos sólidos y contrastables.

Se han promovido varias dietas populares que se han promocionado para aliviar la inflamación intestinal. Entre estas dietas se encuentran: la dieta de carbohidratos específicos, la dieta del paleolítico, la FODMAPs y la dieta antiinflamatoria, pero estas no tienen ningún fundamento científico en las que apoyarse (Knight-Sepulveda et al., 2015).

Los pacientes con EII a menudo informan de que su dieta empeora sus síntomas, y muchos optan por modificar la dieta con la esperanza de controlar los síntomas o prevenir los brotes. Esto puede ser un problema cuando los pacientes reducen drásticamente o evitan por completo determinados alimentos, dando lugar a déficits nutricionales (Altomare et al., 2015).

Sin embargo, algunas modificaciones dietéticas pueden inducir un efecto positivo en el intestino inflamado. Se recomiendan generalmente dietas bajas en fibra solubles y

residuos en pacientes con EC con el fin de prevenir la obstrucción intestinal y reducir los síntomas asociados. Sin embargo, actualmente no hay evidencia suficiente de la efectividad de tales modificaciones dietéticas en la gestión de las EII (Kim and Koh, 2015).

En base a la creencia de que la lactosa agrava la diarrea, se ha propuesto la eliminación o reducción de lácteos en pacientes con EII, con el consecuente deterioro del ya precario estado de salud ósea al disminuir el aporte de calcio. Además es muy poco frecuente que el yogur o la leche fermentada ocasionen diarrea y/o dolor abdominal.

La dieta debe ser equilibrada y diversificada con mayor consumo de pescado, especialmente azul, por su riqueza en ácidos grasos poliinsaturados omega-3, de acción antiinflamatoria, y mayor ingesta de frutas y verduras.

No tiene fundamento instaurar una dieta pobre en grasas, excepto en caso de resección intestinal, especialmente si afecta al íleon, ni tampoco ofrecer dieta pobre en fibra, salvo en aquellos pacientes con estenosis intestinal, sobre todo si es en el colon. Recientemente, varias hipótesis sugieren la posibilidad de que algunos nutrientes específicos pueden modular la inflamación. Especialmente, se han sugerido los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3, los cuales pueden ser beneficiosos para los trastornos inflamatorios presentes en la EII (Navas López, 2012).

La fibra fermentable genera mucho menos residuos que la fibra insoluble, y es fermentada por microflora del colon, produciendo varios productos que pueden ser beneficiosos para la EII, como el butirato, ya que éste es capaz de regular la producción de citoquinas pro-inflamatorias, considerándose como un factor protector (Altomare et al., 2015).

La suplementación de algunos tipos de fibra dietética puede ayudar a mantener la remisión y reducir las lesiones de la mucosa intestinal durante el curso de la enfermedad. Los efectos descritos se asocian principalmente la producción luminal de ácidos grasos de cadena corta después de administrar fibra dietética. Estos tienen propiedades inmunomoduladoras que aceleran los procesos de cicatrización y regeneración del epitelio intestinal y disminuyen el pH del colon estimulando así el crecimiento de la microflora beneficiosa y la inhibición del crecimiento de microorganismos patógenos (Pituch-Zdanowska et al., 2015).

Una perspectiva de tratamiento para la EII implica una modulación de la inflamación de la mucosa utilizando fitoquímicos bioactivos aportados por la dieta. De hecho, se ha reportado que las dietas ricas en frutas y verduras son protectores para la EII, lo que puede indicar un papel importante para futuros tratamientos dietéticos. Aunque algunos datos sugieren que los factores dietéticos juegan un papel en el inicio y curso de la EII, recomendaciones que no sean seguir una dieta sana y variada, no está indicado (Megna et al., 2016).

El desarrollo de intervenciones dietéticas efectivas podría utilizarse como terapia única para subgrupos de pacientes y terapia suplementaria para otros pacientes, siendo ambas importantes y bien valoradas por los pacientes. La terapia dietética complementaria podría reducir la frecuencia de la recaída de la enfermedad y/o el grado de inmunosupresión necesaria para controlar la enfermedad (Lee et al., 2015).

Se cree que la dieta es un factor importante que contribuye al desarrollo y el agravamiento de la inflamación intestinal a través de la alteración del microbioma del intestino. Por ello, el tratamiento ideal debería tener influencia sobre la permeabilidad del intestino, la inflamación y la inmunidad de la mucosa, todo características fisiopatológicas de la EII (Kim and Koh, 2015).

La dieta es un factor importante que afecta a la flora intestinal, y varios estudios han considerado el papel de nutrientes específicos en el desarrollo de la EII y en el curso de la enfermedad (Pituch-Zdanowska et al., 2015).

6.4. Microbiota intestinal

Una hipótesis interesante es que en individuos genéticamente predispuestos, diferentes factores ambientales, como la dieta, provoca cambios en la microbiota intestinal y podría causar en estado proinflamatorio precedente al desarrollo de la EII (Molodecky and Kaplan, 2010).

Hay claras evidencias de que inadecuadas interacciones bacteria-huésped en la mucosa del intestino desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario, provocando entre otras cosas que la homeostasis ante la carga antigénica ambiental y la respuesta del individuo puede fallar (Álvarez and Azpiroz, 2015).

La microbiota intestinal humana está compuesta por más de 1.000 especies diferentes. En la figura 3 se enumeran las familias más comunes dependiendo de la zona gastrointestinal, donde el 90% de ellas corresponden a las familias de las *Firmicutes* y las *Bacteroidetes* (Rodríguez-Guerrero and Guerrero-Beltrán, 2010).

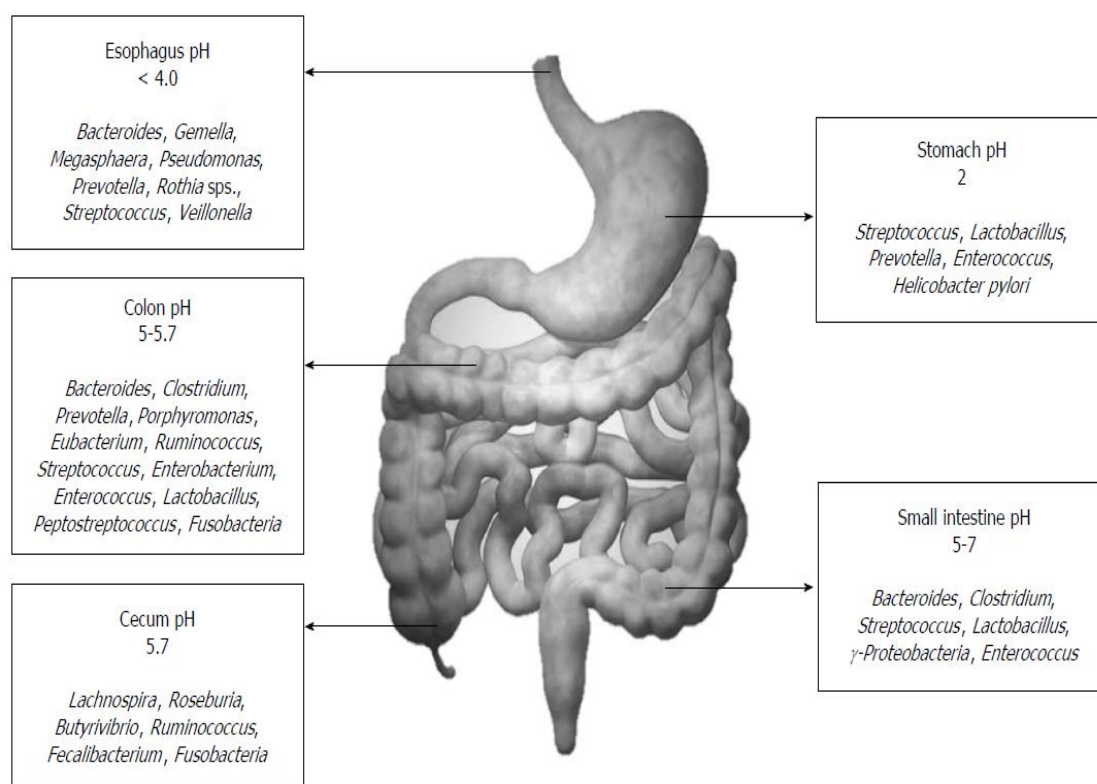


Figura 3. Localización de las familias más comunes de bacterias en la microbiota. Tomado de Jandhyala, 2015.

La concentración bacteriana es creciente desde tramos digestivos superiores, como el estomago ($>10^3$ UFC/g) o el yeyuno (10^3 - 10^6 UFC/g), hasta segmentos distales como el íleon (10^7 - 10^9 UFC/g) y el colon (10^{11} - 10^{12} UFC/g). En la Figura 4 se observa esta evolución (Rodríguez-Guerrero and Guerrero-Beltrán, 2010).

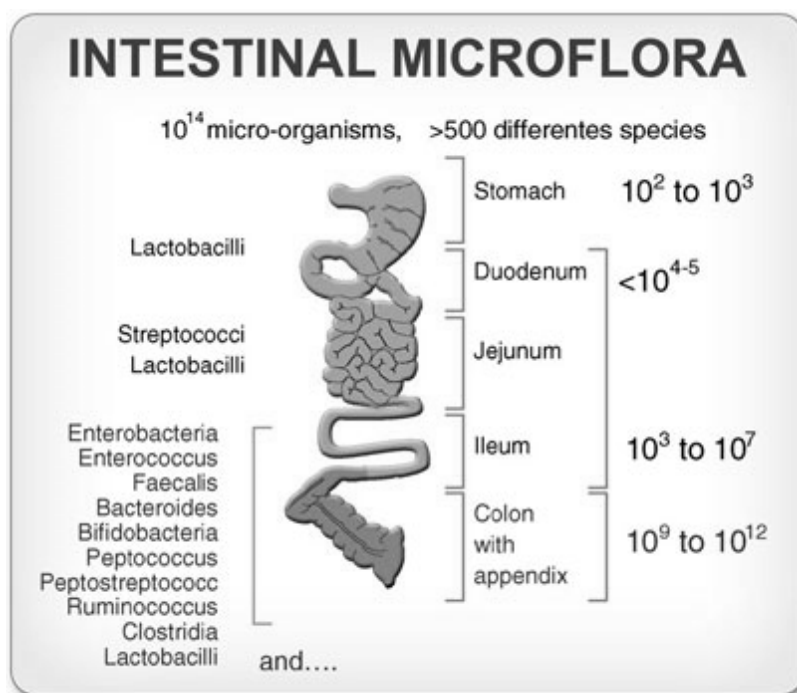


Figura 4. Concentración bacteriana por tramos digestivos. Tomada de <http://foodexposed.co.za/gut-bacteria-communicates-with-body-and-regulates-metabolism>.

Durante los últimos años el impacto de la nutrición sobre la microbiota intestinal ha ganado cada vez más atención. De hecho, se ha observado que la microbiota humana está involucrada en el proceso de nutrición mediante el metabolismo de los glucanos, aminoácidos y xenobióticos, así como la metagénesis y la síntesis de vitaminas e isoprenoides. Las bacterias tienen un papel importante en la salud del intestino, estando implicadas en procesos que van desde la digestión, absorción y almacenamiento de nutrientes, a la protección contra la colonización de patógenos a través de la competencia por los nutrientes y la secreción de sustancias antimicrobianas.

También promueven la angiogénesis, lo que lleva al desarrollo del epitelio intestinal, y son importantes para el desarrollo y la función óptima del sistema inmunológico (Neuman and Nanau, 2012).

No hay duda de que las interacciones entre los microbios y el huésped desempeñan un papel central en el desarrollo y la gravedad de la EII. Se ha demostrado la existencia de un trastorno en la inmunidad de la mucosa, probablemente determinado genéticamente que origina una inmunorreactividad anormal o exagerada contra elementos ambientales normales, como la propia flora comensal, induciendo un daño inflamatorio a la mucosa y perpetuando las lesiones hacia la cronicidad.

Un importante número de pruebas experimentales y clínicas han demostrado que la EII es el resultado de una respuesta inmune desregulada a los componentes de la flora intestinal normal en los individuos susceptibles. En estos individuos existe una sobreexpresión de algunos receptores (receptores tipo Toll; TLR), dando lugar a una reactividad anormal frente a las bacterias de la propia flora, y presentando mutaciones en las citocinas antiinflamatorias IL-10, lo que conlleva al desarrollo de una reacción inflamatoria, como se observa en la Figura 5 (Babickova and Gardlik, 2015; Cerf-Bensussan and Gaboriau-Routhiau, 2010; Ballesteros Pomar et al., 2010).

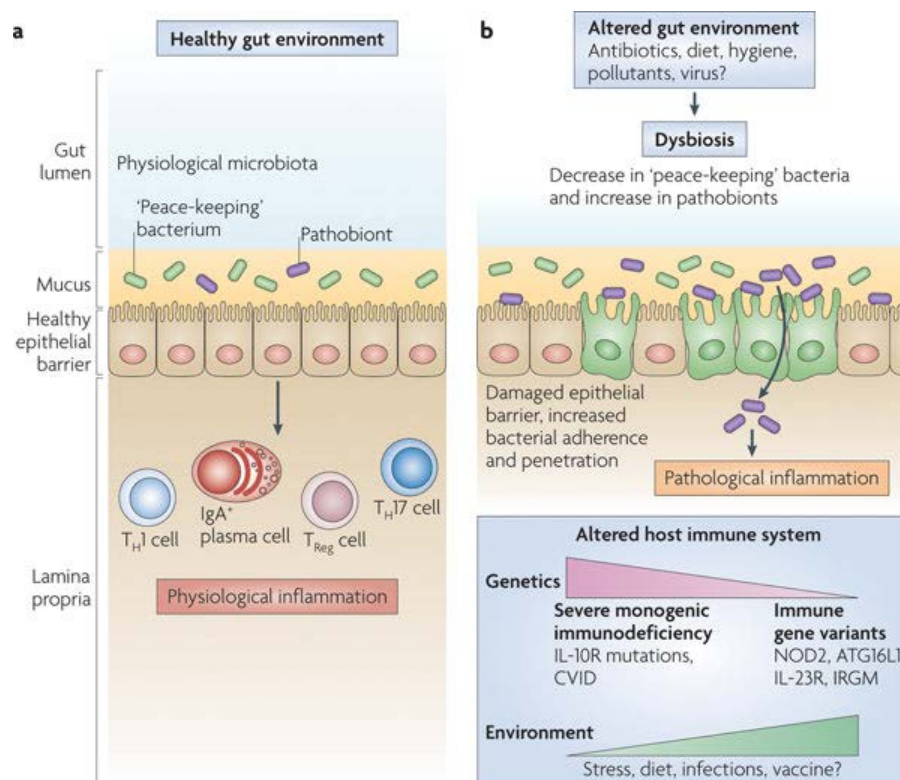


Figura 5. Cuando se produce una alteración del contenido intestinal por diferentes factores, se induce una ruptura de la barrera de mucosa que conduce a la translocación de la microbiota intestinal y a la activación del sistema inmune, lo que conlleva a la inflamación. Tomada de Cerf-Bensussan and Gaboriau-Routhiau, 2010.

Los datos obtenidos hasta el momento sugieren que el balance entre bacterias protectoras y agresoras esta alterado en la EII, estos pacientes con EII presentan disbiosis (microbiota intestinal alterada), asociadas a una pérdida en la biodiversidad de la microbiota así como un aumento en la proporción de hongos (Ortiz-Suárez, 2014) así como menor estabilidad temporal y menor diversidad de la microbiota junto con una menor proporción de bacterias Gram-positivas y una mayor proporción de Gram-negativas se documenta con frecuencia en pacientes con EII (Babickova and Gardlik, 2015).

Mientras que la microbiota intestinal en sujetos sanos muestra poco cambio temporal, la microbiota intestinal en pacientes con EII es inestable, y su composición difiere entre brotes activos de la enfermedad y etapas de remisión (Matsuoka and Kanai, 2014).

Las observaciones más repetidas sobre la composición alterada de la microbiota intestinal en pacientes con EII, son una reducción de la familia *Firmicutes* y un aumento de la familia *Proteobacteria* (Matsuoka and Kanai, 2014).

Los estudios han demostrado que los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, como la CU, poseen menos bacterias productoras de butirato en su intestino, lo que resulta en menores niveles de butirato, lo que corresponde a una actividad antiinflamatoria menor ya que la microbiota entérica juega un papel importante en actividades anti-inflamatorias e inmunorreguladoras (Chen et al., 2014; Ahmed et al., 2016).

Aunque existe una creciente evidencia de una asociación entre EII y una alteración en la flora intestinal, debido a la complejidad de la microbiota intestinal, las investigaciones se encuentran realmente en fases muy iniciales (Durchschein et al., 2016).

6.5. Probióticos y prebióticos

En los últimos años se ha estado estudiando el uso de probióticos y prebióticos para reparar esta microbiota alterada en distintas enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Los prebióticos y los probióticos constituyen una alternativa terapéutica que permite influir sobre la composición del complejo ecosistema intestinal sin los efectos adversos de los antibióticos, los cuales van desde la falta de especificidad y el riesgo de sobrecrecimiento, hasta el desarrollo de resistencias (Ballesteros Pomar et al., 2010).

Los probióticos se definen como microorganismos vivos (bacterias y levaduras) que, cuando se administran en cantidades adecuadas proporcionan un beneficio para la salud en el consumidor. La mayoría de los probióticos incluyen especies de *Lactobacillus*, especies de *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, especies de *Streptococcus*, *Lactococcus lactis* y algunas especies de *Enterococcus*. La levadura más comúnmente utilizada es *Saccharomyces Boulardii*.

Los probióticos deben sobrevivir al ácido gástrico y la bilis, para que puedan ejercer su efecto en el intestino delgado y grueso (Gallo et al., 2016).

Los principales efectos de los probióticos en el sistema gastrointestinal son la alteración de la flora, alteración del sistema inmune de la mucosa y mejora de la función de la barrera. En la Figura 6 se muestra esquemáticamente cómo afectan los probióticos al sistema gastrointestinal.

Los prebióticos se definen como ingredientes que producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, confiriendo beneficios a la salud del huésped. Algunos ejemplos de prebióticos son la fibra soluble, como por ejemplo arabinoxilano, un polisacárido no amiláceo encontrado en muchos granos de cereales y algunos tipos de oligosacáridos, aunque solo los fructanos de tipo inulina cumplen todos los criterios para denominarse prebiótico. Algunos polisacáridos pueden encontrarse también en algas marinas y microalgas.

Estos ingredientes alimentarios pueden modificar la microbiota intestinal, principalmente a nivel de cepas individuales, estimulando selectivamente el crecimiento de especies beneficiosas para la salud que residen normalmente en el colon (Gallo et al., 2016).

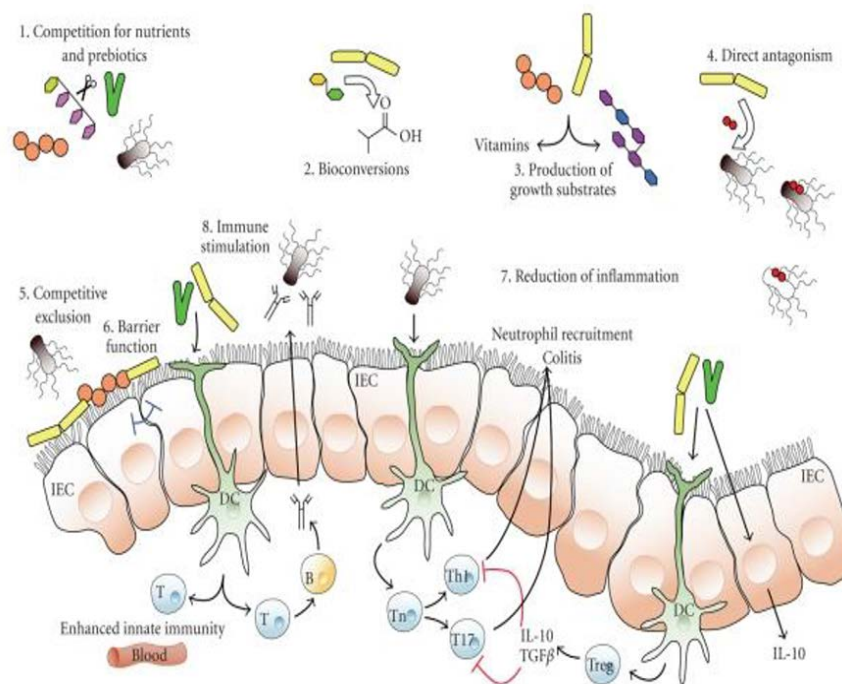


Figura 6. Efectos de los probióticos en el sistema gastrointestinal: 1. Competencia por ingredientes dietéticos. 2. Bioconversión. 3. Producción de sustratos de crecimiento. 4. Antagonismo. 5. Exclusión competitiva. 6. Función de barrera mejorada. 7. Reducción de la inflamación. 8. Estimulación de la respuesta inmune innata. Tomado de Khalighi et al., 2016.

El término simbióticos hace referencia a una mezcla de probióticos y prebióticos, que afectan de manera beneficiosa al huésped mediante la mejora de la supervivencia y la implantación de alimentos microbianos vivos en el tracto gastrointestinal, mediante la estimulación del crecimiento y/o activando el metabolismo de uno o un número limitado de promotores de bacterias, y así mejorar el bienestar del huésped. Comúnmente, las combinaciones incluyen Bifidobacterias y fructooligosacáridos, *Lactobacillus rhamnosus* e inulina y Bifidobacterias y *Lactobacillus* con fructooligosacáridos o inulina (Gallo et al., 2016).

Los prebióticos modulan la composición de la flora colónica, disminuyendo el pH intraluminal y favoreciendo la proliferación de las bacterias acidolácticas probióticas e inhibiendo la de otras, incluidas probablemente algunas con potencial patógeno. Además de su capacidad de promover el crecimiento de probióticos, ligado a su fermentabilidad, algunos de estos prebióticos tienen por sí mismos efectos biológicos saludables, como capacidad antioxidante o incremento en absorción de calcio (Ballesteros Pomar et al., 2010).

Algunos tipos de fibra fermentable (como la de las semillas de *Plantago ovata*), precursores de los ácidos grasos de cadena corta, podrían contribuir a la reparación de la mucosa del colon y del intestino delgado distal, porque los ácidos grasos de cadena corta, como el propionato y el butirato, resultantes de la fermentación anaerobia de los prebióticos, además de ser nutrientes específicos del epitelio intestinal, disminuyen la inflamación (Ballesteros Pomar et al., 2010).

Las bacterias lácticas y las Bifidobacterias, además de tener aplicaciones importantes en la industria alimentaria, pueden tener efectos como coadyuvante para disminuir el desequilibrio de la microbiota intestinal inducido por el uso de antibióticos o por condiciones particulares de la enfermedad inflamatoria intestinal (Sáez-Lara et al., 2015).

Comprendiendo el mecanismo de acción de las cepas bacterianas que actúan como probióticos, puede ser posible definir no solo una terapia específica y eficiente sino una terapia individual y personalizada para mejorar los síntomas específicos de la enfermedad y también restaurar el funcionamiento del intestino (Sáez-Lara et al., 2015).

En los últimos años los clínicos han pasado de estar interesados por saber que es un probiótico, a estar interesados en que cepa específica de probióticos puede ser útil para tratar una determinada patología (Díaz Martínez and González Jiménez, 2015).

Los probióticos se utilizan en gran número de patologías tanto pediátricas como en el adulto, principalmente en problemas gastrointestinales (Álvarez and Azpiroz, 2015).

Habitualmente, los probióticos son prescritos en forma de capsulas, es decir concentrados, ya que la cantidad de bacterias que se necesitan para que actúen en el sistema gastrointestinal es de 10^6 - 10^{11} UFC por día (Khalighi et al., 2016). Dado que la cantidad de bacterias necesarias es tan elevada, en la actualidad se da gran importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante alimentos funcionales, que son aquellos que añaden a la función nutritiva un efecto beneficioso sobre la salud, siendo utilizados como medida de prevención a futuras patologías digestivas (Álvarez and Azpiroz, 2015).

En la EII el uso de probióticos permite la intervención terapéutica a nivel microbiológico modificando la microbiota intestinal (Tabla 3), que es en última instancia la responsable de activar la respuesta inmunitaria. Esta es una enfermedad que cursa en brotes y los prebióticos y probióticos pueden tener eficacia en prevenir dichos brotes y mantener la remisión (Álvarez and Azpiroz, 2015).

Tabla 3. Mecanismos de acción de los probióticos (Ballesteros Pomar et al., 2010)

Mecanismos de acción de probióticos en EII	
Actividad antimicrobiana y supresión de crecimiento de patógenos.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución pH luminal. • Secreción de proteínas bactericidas. • Resistencia a colonización (ocupan nicho ecológico). • Bloqueo de unión al epitelio. • Inhibición de invasión del epitelio.
Reforzamiento de la actividad de barrera intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de ácidos grasos de cadena corta, incluido butirato. • Aumento en producción de moco. • Aumento en integridad de la barrera.
• Inmunomodulación y/o estimulación de respuesta inmune	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción de expresión y secreción de IL-10 y TGF. • Estimulación producción IGA secretora. • Disminución expresión factor de necrosis tumoral. • Inducción de apoptosis de células T.

El fundamento para el uso de los probióticos en la EII es la mencionada disbiosis que caracteriza a estas enfermedades. Varios ensayos han probado la eficacia de diferentes especies de probióticos en la EII, con resultados contradictorios. Hasta la fecha, los que tienen probada eficacia son *Escherichia coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, o la VSL#3. Sin embargo, su uso es todavía limitado, y a menudo dirigido a mantener la remisión en lugar de tratar la enfermedad activa. Los mecanismos de su efecto en la CU no han sido completamente entendidos, pero probablemente, produce efectos anti-inflamatorios directos, que pueden fortalecer la barrera de la mucosa y reducir la permeabilidad intestinal (Michielan and D'Incà, 2015).

El probiótico mas estudiado es el VSL#3, una mezcla probiótica, que consta de cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres cepas de Bifidobacterias y una cepa de *Streptococcus thermophiles* (Chen et al, 2014).

El uso combinado de probióticos y prebióticos, tal como *Bifidobacterium* y galactooligosacárido, se ha demostrado que tiene propiedades para mejorar el estado clínico de los pacientes con CU (Chen et al., 2014). En la CU la adición de probióticos al tratamiento convencional, también puede ser útil para la inducción de la remisión en pacientes con brote leve o moderado.

En pacientes con EC, de momento, no se recomienda el uso de probióticos, dado que en estos pacientes su utilización ha producido resultados ambiguos no concluyentes, y los ensayos disponibles son demasiado pequeños (Durchschein et al., 2016). A pesar de todo, estudios prometedores con simbióticos que incluyen distintos tipos de Bifidobacterias sugieren que los probióticos podrían tener un rol, tanto para la inducción de la remisión como para el tratamiento de mantenimiento (Díaz Martínez and González Jiménez, 2015).

Los mecanismos potenciales de los probióticos son las interacciones competitivas con la microbiota intestinal, producción de metabolitos antimicrobianos, y la interacción con el epitelio o la modulación inmune. Las bacterias son capaces de antagonizar las bacterias patógenas mediante la reducción de pH luminal, la inhibición de la adhesión bacteriana y la translocación. Además, también pueden producir sustancias antibacterianas y defensinas (Durchschein et al., 2016),

En consecuencia, los probióticos podrían mejorar en estado de la EII por regulación de la respuesta inflamatoria o la modulación de la composición de la microbiota intestinal (Durchschein et al., 2016).

Estas sustancias y microorganismos también podrían recomendarse como medida preventiva para estas enfermedades, aconsejando consumir alimentos funcionales existentes en el mercado como son los yogures enriquecidos con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* o yogures frescos, el consumo de alimentos ricos en nutrientes prebióticos, como es la fibra soluble y /o la combinación de estos alimentos.

Alcanzar todo el potencial terapéutico de probióticos requiere de una mayor comprensión del funcionamiento normal de la microflora intestinal, y de una mejor caracterización de las cepas probióticas en los niveles fenotípicos y genómicos que se necesita, así como la aclaración de los mecanismos de acción en las diferentes situaciones clínicas (Durchschein et al., 2016).

No obstante, el conocimiento cada vez mayor del microbioma del intestino sano apoya la lógica de la manipulación preventiva de la microbiota intestinal incluso antes del diagnóstico y el inicio de los síntomas de la EII (Babickova and Gardlik, 2015).

Los futuros tratamientos con probióticos y prebióticos para pacientes con EII deberían ser mas personalizados, teniendo en cuenta la edad del pacientes, la fase de la enfermedad y el patrón de disbiosis producido en el paciente (Chen et al., 2014).

7. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica realizada, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- La incidencia y prevalencia de la EII está en aumento en zonas industrializadas. Esto puede ser debido a la dieta seguida en estos países, alta en grasa y azúcares refinados y baja en frutas y verduras.
- La dieta de estos pacientes es un factor importante a tener en cuenta, sobre todo en edades pediátricas, ya que una falta de nutrientes podría causar problemas de crecimiento. En individuos adultos también hay que hacer un seguimiento, ya que es muy común encontrar déficits nutricionales que desencadenan problemas de salud.
- No hay dietas específicas para estas enfermedades, pero lo más aconsejable es llevar una dieta lo más variada posible, sin suprimir ningún alimento de ella.
- Está comprobado que en los pacientes con EII presentan una disbiosis intestinal, lo que ha suscitado un interés por el estudio de la microbiota humana y la relación con las enfermedades gastrointestinales.
- Se han efectuado varios estudios sobre la acción de probióticos y prebióticos sobre los pacientes con EII, que por el momento solo han tenido un efecto favorable en pacientes con CU. En pacientes con EC todavía no se recomienda, ya que los estudios realizados no han sido satisfactorios.

Como conclusión final, todavía queda un largo recorrido para conocer en profundidad la relación entre la microbiota y esta enfermedad, así como la posibilidad de utilizar los alimentos funcionales como terapia o como tratamiento preventivo.

8. CONCLUSIONS

After the bibliographic review, the following conclusions were reached:

- The incidence and prevalence of IBD is increasing in industrialized areas. This may be due to the diet followed in these countries, rich in fat and refined sugars and poor in fruits and vegetables.
- The diet of the patients is an important factor to consider, especially in pediatric ages, since a lack of nutrients could generate growth problems. In adulthood, the nutrition also need to be monitored, since it is very common to find nutritional deficits that trigger health problems.
- There are no specific diets for these diseases, but it is advisable to eat a diet as varied as possible, without suppressing any food from it.
- In patients with IBD is found to have an intestinal dysbiosis, which has aroused interest in the study of the human microbiota and the relationship with gastrointestinal diseases.
- Several studies have been carried out on probiotics and prebiotics action on patients with IBD; so far, it has only had a favorable effect in patients with ulcerative colitis. In patients with Crohn's disease, it is still not recommended, since the studies performed have not been satisfactory.

As a fin conclusion, there is still a long way to know in depth the relationship between microbiota and this disease, as well as the possibility of using functional foods as therapy or as a preventive treatment.

9. APORTACIONES EN MATERIA DE APRENDIZAJE

La realización de este trabajo y por ende esta asignatura, me ha permitido aprender más sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y la influencia de la dieta y los alimentos que se consumen sobre ella, así como la oportunidad de realizar una revisión bibliográfica por primera vez.

Para llevar a cabo esta revisión he tenido que buscar en diferentes bases de datos y aprender a seleccionar los artículos adecuadamente, la mayoría de estos artículos son en lengua inglesa, lo que también me ha ayudado a mejorar la comprensión lectora en inglés.

En definitiva, este trabajo me ha ayudado a mejorar mi síntesis y capacidad de crítica en cuanto a selección de artículos y relacionarlos entre ellos.

Considero esta asignatura primordial para dar como concluido el grado de ciencia y tecnología de los alimentos, ya que refleja las bases aprendidas durante ésta.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, I., Roy, B., Khan, S., Septer, S. and Umar, S. (2016). Microbiome, Metabolome and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, 4(2), p.20.
- Altomare, R., Damiano, G., Abruzzo, A., Palumbo, V., Tomasello, G., Buscemi, S. and Lo Monte, A. (2015). Enteral Nutrition Support to Treat Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 7(4), pp.2125-2133.
- Álvarez, G. and Azpiroz, F. (2015). Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutrición Hospitalaria*, 31(supl.1), pp.59-63.
- Babickova, J. and Gardlik, R. (2015). Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), pp.11321-11330.
- Ballesteros Pomar, M.D., Vidal Casariego, A., Calleja Fernández, A., López Gómez, J.J., Urioste Fondo, A and Cano Rodríguez, I. (2010). Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutrición Hospitalaria*, 25(2), pp. 181-192.
- Bosca-Watts, M., Tosca, J., Anton, R., Mora, M., Mínguez, M. and Mora, F. (2015). Pathogenesis of Crohn's disease: Bug or no bug. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 6(1), pp.1-12
- Cabré, E. (2007). Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutrición Hospitalaria*, 22(supl.2), pp.65-73.
- Cerf-Bensussan, N. and Gaboriau-Routhiau, V. (2010). The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nature Reviews Immunology*, 10(1), pp.735-743.
- Chang, S. (2015). Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), pp.11246-11259.
- Chen, W., Ren, L. and Shi, R. (2014). Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), pp.15657-15663.

-
- De la Coba, C. and Saro, C. (2011). Epidemiología en la Enfermedad de Crohn. [online] <http://geteccu.org>. Available at: <http://geteccu.org/pacientes> [Accessed 4 Oct. 2016].
- Díaz Martín, J. and González Jiménez, D. (2015). Aplicaciones en gastroenterología. *Nutrición Hospitalaria*, 31(Supl.1), pp.21-25.
- Durchschein, F., Petritsch, W. and F. Hammer, H. (2016). Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World Journal of Gastroenterology*, 22(7), pp.2179-2194.
- Gallo, A., Passaro, G., Gasbarrini, A., Landolfi, R. and Montalto, M. (2016). Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An uptodate. *World Journal of Gastroenterology*, 22(32), pp.7186-7202.
- Gassull, M. (2007). Enfermedad inflamatoria intestinal. 1st ed. Madrid: *Arán*.
- Gómez-Gómez, G., Masedo, Á., Yela, C., Martínez-Montiel, M. and Casís, B. (2015). Current stage in inflammatory bowel disease: What is next? *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), pp.11282-11303.
- Ha, F. and Khalil, H. (2015). Crohn's disease: a clinical update. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 8(6), pp.352-359.
- Jandhyala, S. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), pp.8787-8803.
- Khalighi, A., Behdani R. and Kouhestani, S. (2016). Probiotics: A comprehensive review of their classification, mode of action and role in human nutrition. In: *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*, Dr. Venketeshwer Rao (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/63646.
Available from: <http://www.intechopen.com/books/probiotics-and-prebiotics-in-human-nutrition-and-health/probiotics-a-comprehensive-review-of-their-classification-mode-of-action-and-role-in-human-nutrition>
- Kim, S. and Koh, H. (2015). Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. *Korean Journal of Pediatrics*, 58(10), pp.363-368.

-
- Knight-Sepulveda, K., Kais, S., Santaolalla, R. and Abreu, M.T. (2015). Diet and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), pp.511-520
- Lange, K. and Barrett, J. (2015). Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *Journal of Autoimmunity*, 64, pp.91-100.
- Lee, D., Albenberg, L., Compher, C., Baldassano, R., Piccoli, D., Lewis, J. and Wu, G. (2015). Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 148(6), pp.1087-1106.
- Martínez, M., Melián, C. and Romeo, M. (2016). Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutrición Hospitalaria*, 33(Supl.4), pp.60-63.
- Matsuoka, K. and Kanai, T. (2014). The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology*, 37(1), pp.47-55.
- Megna, B., Carney, P. and Kennedy, G. (2016). Intestinal inflammation and the diet: Is food friend or foe? *World Journal Gastroenterology Surgery*, 8(2), pp.115-123.
- Meyer, L., Simian, D., Lubascher, J., Acuña, R., Figueroa, C., Silva, G., Brahm, J. and Quera, R. (2015). Eventos adversos en la terapia farmacológica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica de Chile*, 143, pp.7-13.
- Michielan, A. and D'Incà, R. (2015). Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: Pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators of Inflammation*, 2015, pp.1-10.
- M'Koma, A. (2014). Diagnosis of inflammatory bowel disease: Potential role of molecular biometrics. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 6(11), pp.208-219.
- Molodecky, N. and Kaplan, G. (2010). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), pp.339-346.
- Navas López, V. (2012). Nutrición en la enfermedad de Crohn. Visión del pediatra y el gastroenterólogo de adultos. *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*, 11(3), pp.196-200.

-
- Neuman, M. and Nanau, R. (2012). Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational Research*, 160(1), pp.29-44.
- Nielsen, O.H., Bjerrum, J.T., Herfarth, H. and Rogler, G. (2013). Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Pharmacology*, 53: 575-88.
- Ondategui-Parra, S. (2016). Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y restos asistenciales. Ernst & Young, S.L.
- Ortigosa, L. (2006). La enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia y adolescencia: desde la clínica al diagnóstico. *Revista Gastrohnup*, 8(1), pp.8-18.
- Ortiz-Suárez, S. (2014). Enfermedad inflamatoria intestinal, hacia la nutrición personalizada. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(1), pp.45-53.
- Penagini, F., Dilillo, D., Borsani, B., Cococcioni, L., Galli, E., Bedogni, G., Zuin, G. and Zuccotti, G. (2016). Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: From etiology to treatment. A systematic review. *Nutrients*, 8(6), p.334.
- Pérez Tárago, C., Puebla Maestu, A. and Miján de la Torre, A. (2008). Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutrición Hospitalaria*, 23(5), pp. 418-428.
- Pituch-Zdanowska, A., Banaszkiwicz, A. and Albrecht, P. (2015). The role of dietary fibre in inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 3, pp.135-141
- Ricart, E. and Martin, J. (2013). Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la edad pediátrica. 1st ed. Valencia: Marge Médica Books.
- Rodríguez-D'Jesus, A., Casellas, F. and Malagelada, J. (2008). Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente de edad avanzada. *Gastroenterología y Hepatología*, 31(5), pp.269-273.
- Rodríguez-Guerrero, V. and Guerrero-Beltrán, J. (2010). Probióticos: resistencia gastrointestinal y microencapsulación. *Temas selectos de ingeniería de alimentos*, 4(2), pp.48-57.

-
- Sáez-Lara, M., Gómez-Llorente, C., Plaza-Díaz, J. and Gil, A. (2015). The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: A systematic review of randomized human clinical trials. *BioMed Research International*, 2015, pp.1-15.
- Saro, C. (2011). Epidemiología en la colitis ulcerosa. [online] geteccu.org. Available at: <http://geteccu.org/pacientes> [Accessed 4 Oct. 2016].
- Sicilia, B., Vicente, R. and Gomollón, F. (2009). Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 39(2), pp. 135-145
- Suarez, L., Agrimbau, J. and Fuentes, D. (2007). Enfermedad inflamatoria intestinal: situación actual de las alternativas terapéuticas. *Colombia Médica*, 38(Supl 1), pp.34-40.