



**FACULTAD DE CIENCIAS**

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA E DIETÉTICA**

**D.<sup>a</sup> Susana Taibo Eirea**

**MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS  
INTESTINALES**

Trabajo Fin de Grado

*Septiembre 2022*

# ÍNDICE

<b>1. Resumen</b>	3
1.1.1 Resumen	4
1.1.2 Abstract	5
1.2 Abreviaturas	5
<b>2. Introducción</b>	7
<b>3. Objetivos</b>	11
<b>4. Metodología</b>	12
<b>5. Resultados</b>	14
5.1 Microbiota intestinal y EII	14
5.1.1 Modificaciones bacterianas	17
5.1.2 Modificaciones del microbiota	20
5.1.3 Modificaciones del viroma	21
5.1.4 Modificaciones en los metabolitos microbianos	23
5.2 Papel de la dieta en la EII	28
5.2.1 Grasas	29
5.2.2 Proteínas	30
5.2.3 Hidratos de carbono	32
5.2.4 Micronutrientes	34
5.2.5 Aditivos dietéticos	35
5.3 Interacción dieta - microbiota – EII	36
5.3.1 Lactancia materna	39
5.3.2 Grasas	39
5.3.3 Proteínas	40
5.3.4 Hidratos de carbono	41
5.3.5 Micronutrientes	43
5.3.6 Aditivos dietéticos	43
5.4 Dieta como terapia	45
5.4.1 Nutrición Enteral Exclusiva (NEE)	45
5.4.2 Nutrición Enteral Parcial (NEP)	48
5.4.3 Dieta Fodmaps	49
5.4.4 Dieta antiinflamatoria	53
5.4.5 Dieta mediterránea	54
5.4.6 Dieta de los carbohidratos específicos (SCD)	55
5.4.7 Dieta basada en plantas	56
5.4.8 Dieta de exclusión dietética o restricción calórica	57
5.4.9 Elementos nutricionales específicos	59
5.4.10 Probióticos, prebióticos y simbióticos	61
<b>6. Conclusión</b>	66
<b>7. Bibliografía</b>	66

## 1. Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un conjunto heterogéneo de enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario, que afectan de forma crónica al tracto gastrointestinal (GI). Sus dos manifestaciones principales son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), existiendo un tercer fenotipo clínico menos recurrente, la colitis indeterminada. La primera puede afectar a cualquier parte de el tracto GI, mientras que la segunda generalmente se limita al colon. Se considera que el mundo occidental tiene la mayor distribución de la EII, con una prevalencia de hasta el 0,5% de la población y una incidencia que oscila entre 10 y 30 por 100.000 habitantes. Tanto la incidencia como la prevalencia han aumentado en los últimos años, relacionando su aparición con factores ambientales, como los cambios dietéticos, marcados por un aumento en el consumo de alimentos procesados, ricos en grasas y azúcares, combinado con una disminución en el consumo de verdura y fibra. Por lo que, la identificación de aquellos factores dietéticos que se han relacionado con el desarrollo de la patología, como un consumo elevado en grasas y proteínas y un bajo consumo de vegetales y omega-3, por ejemplo, parecen ser un importante foco de actuación a la hora de prevenir su aparición.

Aunque actualmente las causas de EII no se conocen plenamente, varios estudios muestran que es una combinación de la interacción de factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Se han identificado más de 230 genes que predisponen a la EII, la mayoría de ellos relacionados con la función de la barrera mucosa e involucrados en las interacciones hospedador-microbioma. De hecho se han identificado múltiples variaciones en el microbioma de los pacientes con EII, marcadas por un aumento de las bacterias proinflamatorias, como *Escherichia* y *Fusobacterium* y una disminución de aquellas con capacidad antiinflamatoria, por ejemplo *Faecalibacterium* y *Roseburia*.

En este trabajo se analiza la relación entre EII y la microbiota, estableciendo cuales son los principales cambios que se observan en esta patología y teniendo en cuenta cómo afectan los distintos tipos de alimentación y nutrientes sobre la microbiota y el riesgo y actividad de la EII. Por otro lado, se analiza cómo de efectivas pueden ser las diferentes terapias nutricionales y métodos para modificar la microbiota, como el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, en el tratamiento tanto de las fases activas de enfermedad como para el mantenimiento de la remisión.

*Palabras clave:* microbiota intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de chron, colitis ulcerosa, alimentación.

### 1.1.1 Resumo

A enfermidade inflamatoria intestinal (EII) é un conxunto heteroxéneo de enfermidades inflamatorias mediadas polo sistema inmunitario, que afectan de forma crónica ao tracto gastrointestinal (GI). As súas dúas manifestacións principais son a enfermidade de Crohn (EC) e a colitis ulcerosa (CU), existindo un terceiro fenotipo clínico menos recorrente, a colitis indeterminada. A primeira pode afectar a calquera parte do tracto gastrointestinal, mentres que a segunda xeralmente límitase ao colon. Considérase que o mundo occidental ten a maior distribución da EII, cunha prevalencia de ata o 0,5% da poboación e unha incidencia que oscila entre 10 e 30 por 100.000 habitantes. Tanto a incidencia como a prevalencia aumentaron nos últimos anos, relacionando a súa aparición con factores ambientais, como os cambios dietéticos, marcados por un aumento no consumo de alimentos procesados, ricos en graxas e azucres, combinado cunha diminución no consumo de verdura e fibra. Polo que, a identificación daqueles factores dietéticos que se relacionaron co desenvolvemento da patoloxía, como un consumo elevado en graxas e proteínas e un baixo consumo de vexetais e omega-3, por exemplo, parecen ser un importante foco de actuación á hora de previr a súa aparición.

Aínda que actualmente as causas de EII non se coñecen plenamente, varios estudos mostran que é unha combinación da interacción de factores xenéticos, inmunitarios e ambientais. Identificáronse máis de 230 xenes que predisponen á EII, a maioría deles relacionados coa función da barreira mucosa e involucrados nas interaccións hospedador-microbioma. De feito identificáronse múltiples variacións no microbioma dos pacientes con EII, marcadas por un aumento das bacterias proinflamatorias, como *Escherichia* e *Fusobacterium* e unha diminución daquelas con capacidade antiinflamatoria, por exemplo *Faecalibacterium* e *Roseburia*.

Neste traballo analízase a relación entre EII e a microbiota, establecendo cales son os principais cambios que se observan nesta patoloxía e teniéndose en conta como afectan os distintos tipos de alimentación e nutrientes sobre a microbiota e o risco e actividade da EII. Doutra banda, analízase como de efectivas poden ser as diferentes terapias nutricionais e métodos para modificar a microbiota, como o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, no tratamento tanto das fases activas de enfermidade como para o mantemento da remisión.

Palabras chave: microbiota intestinal, enfermidade inflamatoria intestinal, enfermidade de chron, colitis ulcerosa, alimentación.

### 1.1.2 Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a heterogeneous group of immune-mediated inflammatory diseases that chronically affect the gastrointestinal (GI) tract. Its two main manifestations are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), with a third, less recurrent clinical phenotype, indeterminate colitis. The former can affect any part of the GI tract, while the latter is usually limited to the colon. The Western world is considered to have the widest distribution of IBD, with a prevalence of up to 0.5% of the population and an incidence ranging from 10-30 per 100,000 population. Both its incidence and prevalence have increased in recent years, with its appearance being related to environmental factors, such as dietary changes, marked by an increase in the consumption of processed foods, rich in fats and sugars, combined with a decrease in the consumption of vegetables and fibre. Therefore, the identification of those dietary factors that have been linked to the development of the pathology, such as a high fat and protein intake and a low consumption of vegetables and omega-3, for example, appear to be an important focus of action in preventing its onset.

Although the causes of IBD are currently not fully understood, several studies show that it is a combination of the interaction of genetic, immune and environmental factors. More than 230 genes have been identified that predispose to IBD, most of them related to mucosal barrier function and involved in host-microbiome interactions. Indeed, multiple variations in the microbiome of IBD patients have been identified, marked by an increase in pro-inflammatory bacteria, such as *Escherichia* and *Fusobacterium*, and a decrease in anti-inflammatory bacteria, such as *Faecalibacterium* and *Roseburia*.

This study analyses the relationship between IBD and the microbiota, establishing the main changes observed in this pathology and taking into account how different types of food and nutrients affect the microbiota and the risk and activity of IBD. On the other hand, we analyse how effective different nutritional therapies and methods to modify the microbiota, such as the use of probiotics, prebiotics and synbiotics, can be in the treatment of both the active phases of the disease and the maintenance of remission.

Keywords: gut microbiota, inflammatory bowel disease, chron's disease, ulcerative colitis, nutrition.

## 1.2 Abreviaturas

Enfermedad inflamatoria intestinal (**EII**)  
Enfermedad de Crohn (**EC**)  
Colitis ulcerosa (**CU**)  
Gastrointestinal (**GI**)  
Nutrición enteral exclusiva (**NEE**)  
Nutrición enteral parcial (**NEP**)  
Dieta de los Carbohidratos Específicos (**SCD**)  
Interleucina (**IL**)  
Interferón  $\gamma$  (**IFN- $\gamma$** )  
*E. coli* adherente-invasiva (**ECAI**)  
Ácidos grasos de cadena corta (**AGCC**)  
Libres de gérmenes (**LG**)  
Linfocitos T helper 17 (**Th17**)  
Bacterias enterotoxigénicas fragilis (**ETBF**)  
Células t reguladoras (**Treg**)  
Especies reactivas de oxígeno (**ROS**)  
Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (**TNF- $\alpha$** )  
Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa (**NF- $\kappa$ B**)  
Inmunoglobulina A (**IgA**)  
Ácido sulfhídrico (**H<sub>2</sub>S**)  
Células T asesinas naturales (**NKT**)  
Ácidos grasos poliinsaturados (**AGP**)  
Omega-3 ( **$\omega$ -3**)  
Omega-6 ( **$\omega$ -6**)  
Ácidos grasos monoinsaturados (**AGM**)  
Ácidos grasos saturados (**AGS**)  
Células asesinas naturales o natural killer (**NK**)  
Indolamina 2,3 dioxigenasa-1 (**IDO1**)  
Receptor de hidrocarburos de arilo (**AhR**)  
Proteína C reactiva (**PCR**)  
Fructooligosacáridos (**FOS**)  
Galactooligosacáridos (**GOS**)  
Síndrome del intestino irritable (**SII**)  
Dieta de carbohidratos específicos (**DCE**)  
Anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (**anti-TNF $\alpha$** )  
Dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn (**CDED**)  
Diana mecánica de la rapamicina (**mTOR**)

## 2. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal es un conjunto heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas y recurrentes del tracto gastrointestinal. Sus dos principales manifestaciones son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (Ahlawat et al., 2021), aunque existe un tercer fenotipo clínico menos habitual, la colitis indeterminada, que representa el 10-15% de los casos de EII (Clarke & Chintanaboina, 2018).

La EC se caracteriza por poder afectar al tracto GI completo, desde la boca hasta la zona perianal. El área de afectación más común es el íleon, el cual se encuentra alterado en el 80% de los pacientes. El 50% de los pacientes padecen ileocolitis, otro tercio enfermedad perianal y entre el 5-15% un daño predominante del tracto GI superior (Clarke & Chintanaboina, 2018). Por otro lado, en la EC existe afectación transmural, es decir, se puede ver afectado todo el grosor de la pared intestinal (Mentella et al., 2020; Reddavid et al., 2018); sin embargo la CU se caracteriza por la inflamación de la mucosa del colon. En el 25% de los casos afecta exclusivamente al recto y en el 10% de los casos se ve afectado todo el colon (pancolitis) (Clarke & Chintanaboina, 2018).

La etiología de la EII aún está por definir, pero la mayoría de las teorías hacen referencia a una relación entre un individuo genéticamente susceptible, disregulación inmunitaria y factores ambientales que mediante la alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) favorecen el desarrollo de la patología. Se considera que el mundo occidental tiene la mayor distribución de la EII, con una prevalencia de hasta el 0,5% de la población y una incidencia que oscila entre 10 y 30 por 100.000 habitantes. La EC y la CU se distribuyen por igual en Norteamérica; sin embargo, en Europa la prevalencia de la CU es mayor que la de la EC (Clarke & Chintanaboina, 2018). Actualmente existe una tendencia al alza tanto en la prevalencia como en la incidencia, lo cual se observa principalmente en aquellos países tradicionalmente considerados de baja incidencia (sur de Europa, Asia y la mayoría de países en vías de desarrollo) donde se están comenzando a incorporar hábitos de vida y nutricionales más similares a los occidentales (Rizzello et al., 2019), lo cual parece indicar cierta relación entre la industrialización marcada por la urbanización, la alimentación con leche de fórmula en lugar de la lactancia materna, así como modificaciones en los hábitos alimentarios, basadas en una disminución del consumo de alimentos de origen vegetal y fibra y un aumento en el consumo de azúcar refinado, grasa animal y aditivos dietéticos (dieta occidental), estos factores parecen estar provocando un aumento en el desarrollo de patologías y en concreto de la EII (Stange & Schroeder, 2019).

La microbiota intestinal, tema de interés científico creciente y con un gran impacto sobre la salud intestinal, es el conjunto de microorganismos vivos, arqueas, bacterias,

hongos virus y fagos (Derrien et al., 2019), que residen en un nicho ecológico determinado, en este caso el intestino, mientras que el microbioma son los genomas conjuntos de todos los microorganismos que habitan en un ambiente (Hills et al., 2019). Las bacterias producen metabolitos microbianos (como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), derivados indólicos, ácidos biliares secundarios, etc.)(Mayorgas et al., 2021), los cuales pueden derivarse de la alimentación, ser producidos por la modificación bioquímica bacteriana de los bioproductos del hospedador, o ser sintetizados desde cero por las bacterias y pueden causar impacto en la salud del mismo, pudiendo implicarse en la patología de la EII por su efecto como inmunomoduladores, antimicrobianos, antioxidantes, características antiinflamatorias, etc. (Mayorgas et al., 2021).

La microbiota intestinal evoluciona al mismo tiempo que el huésped, desde el nacimiento; por lo tanto, el desarrollo de esta comunidad microbiana es fundamental para la salud en la edad adulta, influyendo en aspectos como la maduración del sistema inmunitario, la absorción de nutrientes y su metabolismo, y evitando la colonización por patógenos. El desarrollo de la microbiota intestinal está regulado por interacciones complejas entre el huésped y factores ambientales como la dieta y el estilo de vida (Derrien et al., 2019). De hecho, se han establecido 3 enterotipos microbianos relacionados con el tipo de dieta, el primer enterotipo, se caracteriza por un alto contenido de Bacteroides y un bajo contenido de Prevotella, es propio de sujetos que llevan una dieta occidental marcada por un elevado contenido en proteínas animales y grasas saturadas. El segundo enterotipo es alto en Prevotella y bajo en Bacteroides, asociado con una dieta basada en plantas, rica en fibra y carbohidratos simples y complejos de origen natural. El tercer enterotipo, está menos definido, con una población predominante Firmicutes, destacando el género *Ruminococcus* (Hills et al., 2019).

La microbiota intestinal en un individuo sano tiene beneficios para su fisiología, los cuales se pueden agrupar en tres grupos: (1) nutrición, la microbiota intestinal suministra energía y nutrientes al hospedador, además sintetiza algunas vitaminas y proporciona AGCC al fermentar almidón resistente o carbohidratos no digeribles; (2) desarrollo del sistema inmunitario, defensa del hospedador contra los patógenos favoreciendo al sistema inmunitario de la mucosa; y (3) mediante los nichos físicos y nutricionales del tracto GI. Algunas bacterias comensales inhiben directamente los patógenos intestinales al competir por los nutrientes o al inducir la producción de sustancias inhibitoras. Por otro lado, la microbiota y los productos microbianos protegen contra los patógenos indirectamente activando las respuestas inmunitarias (Nishida et al., 2017).

La diversidad microbiana del intestino es muy amplia, albergando más de 1.000 especies bacterianas diferentes, principalmente anaerobias. Desde el punto de vista

taxonómico, las bacterias se clasifican por filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Siendo 6 los filos principales en la microbiota intestinal, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia (Rinninella et al., 2019), mientras que los filotipos de bacterias que definen principalmente la microbiota intestinal, representando un 90% de la misma, son Firmicutes y Bacteroidetes (Rinninella et al., 2019; Sebastián Domingo & Sánchez Sánchez, 2018). Los Firmicutes incluyen un gran número de géneros, siendo los más destacables *Lactobacillus* y *Clostridium*. Los Bacteroidetes incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y *Prevotella*, y el género más representativo del filo Actinobacteria en el intestino humano es *Bifidobacterium* (Sebastián Domingo & Sánchez Sánchez, 2018). La distribución de la microbiota intestinal varía en función de las diferentes regiones anatómicas intestinales, a causa de las diferencias fisiológicas entre las mismas. El intestino delgado es más hostil a la hora de permitir el establecimiento bacteriano por sus tiempos de tránsito (cortos) y por la elevada concentración de la bilis, mientras que el intestino grueso permite una mayor colonización bacteriana a causa de sus flujos lentos y pH neutro o ligeramente ácido, siendo el colon el lugar corporal con mayor concentración de especies bacterianas. (Rinninella et al., 2019).

Numerosos estudios relacionan la EII con la disbiosis bacteriana, la cual se define como la pérdida de equilibrio entre las células de un organismo humano y las cepas microbianas que lo habitan (Sebastián Domingo & Sánchez Sánchez, 2018). En la EII se puede observar una disminución de la diversidad microbiana (Waldschmitt et al., 2018), en concreto de aquellas bacterias con capacidad antiinflamatoria, y un aumento de las que poseen capacidades inflamatorias. Sin embargo sigue sin clarificarse si esta disbiosis se trata de una causa o una consecuencia de la enfermedad (Nishida et al., 2017).

Teniendo en cuenta la importancia de la microbiota en la salud humana están apareciendo nuevas terapias basadas en su regulación. Es el caso de los probióticos, definidos como "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (Hill et al., 2014), los probióticos contienen microorganismos similares a las bacterias comensales, los más comunes son los productores de ácido láctico *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp* (Hills et al., 2019). Otra terapia basada en la modificación de la microbiota viene dada por el uso de prebióticos, que son aquellas sustancias que no pueden ser digeridas en el tracto GI superior, y por lo tanto, pueden ser fermentadas por la microbiota intestinal, estimulando selectivamente el crecimiento y la diversidad de las bacterias beneficiosas, lo que causa beneficios en la salud del hospedador. También se puede hablar del uso de simbióticos, que es la administración conjunta de un prebiótico más un probiótico (Hills et al., 2019), los simbióticos pueden ser de dos tipos, (1) complementarios, cuando el probiótico es seleccionado en relación a los

efectos beneficiosos específicos deseados para el hospedador y el prebiótico de manera independiente para aumentar la concentración de microorganismos beneficiosos de la microbiota intestinal. (2) sinérgicos: cuando el probiótico es seleccionado en relación a los efectos beneficiosos específicos deseados para el hospedador y el prebiótico por su capacidad específica de estimular el desarrollo y actividad del probiótico seleccionado, no siendo capaz de estimular el crecimiento de otros microorganismos. (Roselli & Finamore, 2020). Otras terapias estudiadas para la modificación de la microbiota están basadas en la alimentación, como por ejemplo la dieta Fodmaps.

En este trabajo se revisará la relación entre la microbiota intestinal y la EII, desde el punto de vista de cómo afecta la dieta a la microbiota y por ende a la EII. Teniendo en cuenta que el 42% de los pacientes con EII afirman que la alimentación afecta a sus síntomas gravemente, y que el 51% indican que la dieta es importante a la hora de controlar sus síntomas (Molendijk et al., 2019), en este trabajo también se revisará cómo de efectivas pueden ser diferentes terapias nutricionales, de interés creciente, para el tratamiento de la EII.

### **3. Objetivos**

Los objetivos planteados a la hora de realizar el presente trabajo son los siguientes:

1. Buscar la evidencia científica actual relacionada con la EII, la microbiota intestinal y la alimentación.
2. Analizar y determinar qué modificaciones se producen en la microbiota de aquellas personas que padecen EII, intentando clarificar si las mismas son una causa o una consecuencia de la enfermedad.
3. Evaluar cómo aumenta la incidencia de la EII en relación con el tipo de alimentación previa y a los cambios que esta alimentación provoca en la microbiota.
4. Determinar las pautas dietéticas estudiadas como tratamiento para la EII, y la evidencia de su eficacia.

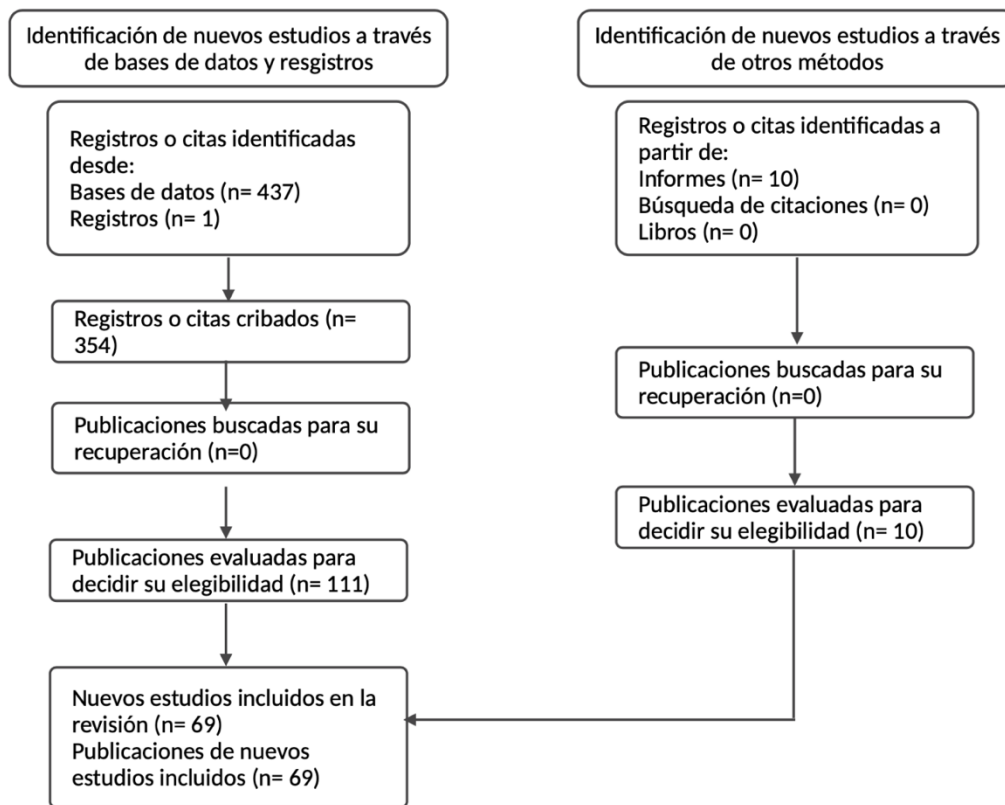
## 4. Metodología

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica consultando PubMed. Para dicha búsqueda se emplearon los siguientes términos: “Inflammatory bowel disease AND microbiota AND nutrition” e “Inflammatory Bowel disease AND microbiota AND dietary treatment” empleando los siguientes filtros: texto completo, que se haya publicado en los últimos 5 años (2017-2022), que se haya realizado en humanos y que se trate de un metaanálisis, revisión o revisión sistemática.

Una vez obtenidos los diferentes resultados, se realizó un cribado, mediante la lectura del título y del resumen del mismo, eliminando aquellos estudios a los que no se pudo acceder al texto completo, aquellos cuyo tema no estaba relacionado con el tema de estudio, se centraban en la EII solo en la edad pediátrica, aquellos que solo hablaban de métodos diagnósticos, los que hablaban exclusivamente del tratamiento con fármacos y en los que solo se había observado resultados en roedores. Una vez realizada la lectura completa de los artículos, aquellos que no eran relevantes para el presente trabajo también fueron descartados.

Finalmente, para la realización de este trabajo también se han incluido artículos de referencia personal.

Tras la realización de la búsqueda, se han obtenido 437 resultados, de lo cuales a través de la lectura de los títulos, resúmenes, eliminación de los duplicados, lectura completa de los artículos y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 64 artículos fueron empleados para la realización del trabajo (figura 1).

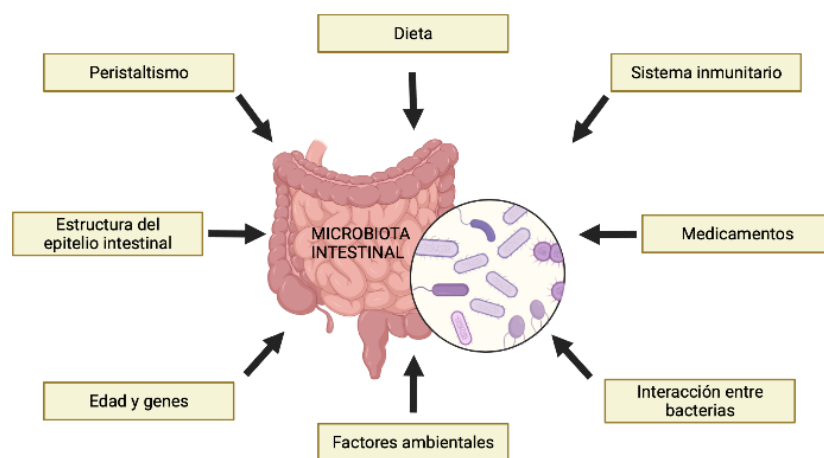


**Figura 1.** Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica realizada según la Declaración prisma 2020

## 5. Resultados

### 5.1 Microbiota intestinal y EII

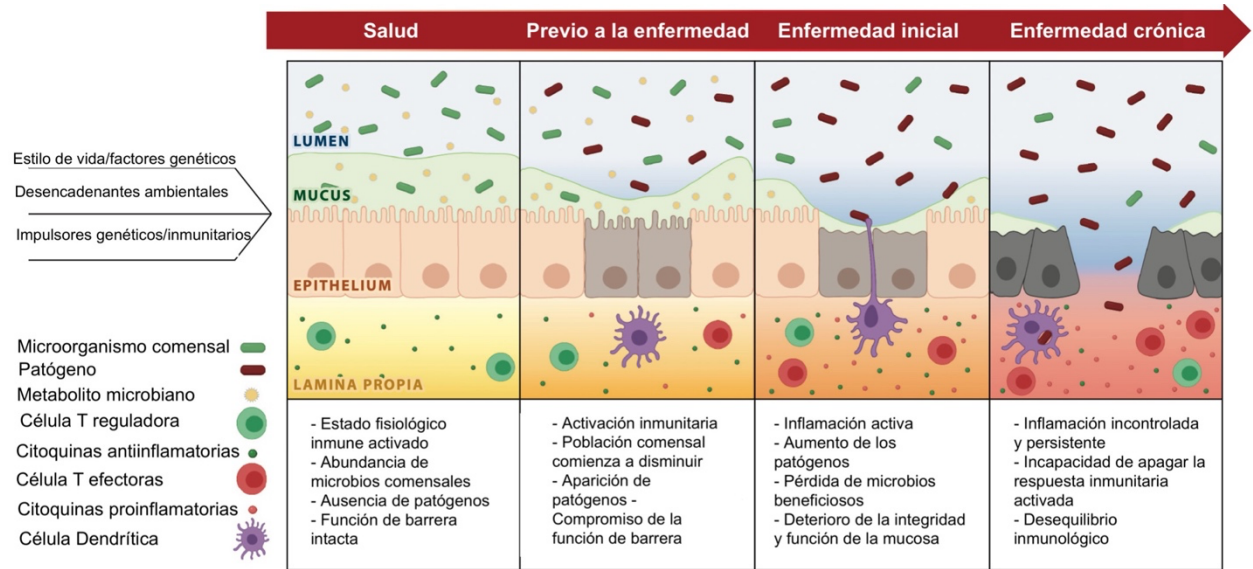
La composición de la microbiota intestinal se puede ver afectada por múltiples factores como la estructura del epitelio intestinal del hospedador, peristaltismo, cambios dietéticos, edad, genes, temperatura, interacción entre las distintas especies bacterianas, respuestas del sistema inmunitario, administración de antibióticos, radiación y quimioterapia, y el estrés físico y psíquico (Figura 2) (Reddavide et al., 2018)



**Figura 2.** Factores que afectan a la microbiota intestinal

*Nota.* La microbiota se puede ver influenciada por múltiples factores, mostrados en esta figura. *Figura creada con BioRender.com*

Se han observado modificaciones en la microbiota en los pacientes con EII con respecto a individuos sanos (Tabla 1); también entre miembros de la misma familia e incluso entre gemelos, lo que sugiere que estos cambios están más asociados al estado de enfermedad que a la genética o a los factores ambientales (Ni et al., 2017). La EII se ha relacionado con un estado de disbiosis, el cual tiene a su vez repercusiones en las respuestas del hospedador que intentan restablecer el equilibrio en las relaciones hospedador-microorganismos. El desarrollo de la EII está marcado por un aumento de esta disbiosis, generando problemas como activación inmunitaria, capa mucosa comprometida o agotamiento del moco, que van cronificando la enfermedad (Shan et al., 2021) (Figura 3).



**Figura 3.** Cambios que suceden durante la progresión de la enfermedad y de la disbiosis microbiana

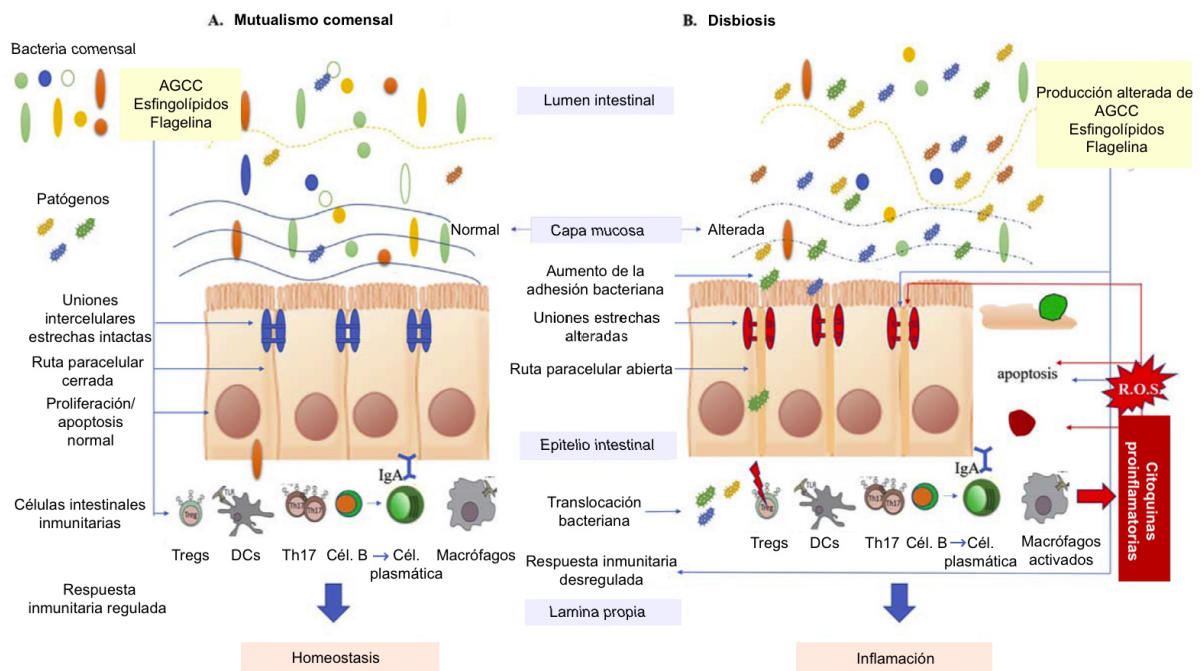
Nota. Adaptado de Shan et al., 2021

En el estado de salud, los microorganismos comensales generan metabolitos microbianos beneficiosos que ayudan a mantener la función de la barrera epitelial. En el proceso previo a la enfermedad empiezan a aparecer microorganismos patógenos, relacionados con la activación inmunitaria, disminución de microorganismos comensales, capa mucosa comprometida y agotamiento del moco. En el estado inicial de la enfermedad se activa el estado de inflamación y el deterioro de la mucosa, mientras que siguen aumentando los patógenos a expensas de los microorganismos beneficiosos, como consecuencia se produce una disminución del número de metabolitos. Si esta condición persiste la enfermedad se cronifica, con una inflamación y respuesta inmunitaria persistentes y un desequilibrio inmunológico que conlleva a que se mantenga el estado disbiótico creando un ciclo inflamatorio.

Múltiples estudios muestran la relevancia de la microbiota intestinal en la regulación de la homeostasis intestinal y la EII. Se observó que ratones libres de gérmenes (LG) tenían múltiples defectos inmunológicos en el intestino, lo que parece determinar el papel esencial de la microbiota en el desarrollo de la inmunidad e integridad de la barrera intestinal. Por otro lado, se observó que aquellos animales genéticamente susceptibles a EII que fueron criados en un ambiente LG, no desarrollaron CU, pero si estos eran colonizados por la microbiota disbiótica procedentes de pacientes con EII se producía una respuesta inmunológica anormal que conlleva a una inflamación grave del colon y recto, algo que no sucedía en el caso de ser colonizados con la microbiota de individuos sanos (Sugihara & Kamada, 2021). Además, la actividad de la patología es más común en aquellas zonas en las que hay mayor concentración de bacterias (colon) y donde hay un estancamiento relativo de material fecal (íleon terminal y recto). La terapia con antibióticos es efectiva en algunos pacientes y se han detectado microorganismos con efectos promotores o

supresores de la inflamación (Glassner et al., 2020). Todo ello señala al papel de la disbiosis de la microbiota intestinal en el desarrollo de EII. Cabe destacar que se ha observado una menor diversidad microbiana, una mayor alteración de la microbiota intestinal y una comunidad microbiana más inestable en los pacientes con EC que en los que padecen CU (Zhou et al., 2019), siendo la reducción de la diversidad del 50% en la EC y del 30% en CU (Lacroix et al., 2021; Sultan et al., 2021).

Otro de los papeles importantes de la microbiota intestinal reside en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal, lo que influye en la renovación de las células epiteliales, la apoptosis y la expresión y función de las uniones estrechas (Aggeletopoulou et al., 2019). Se ha demostrado la presencia de alteraciones severas en la permeabilidad intestinal durante las fases activas de la EII, algo que parecen aminorar durante las fases de remisión (Rizzello et al., 2019). Los pacientes con EII tienen una proporción de bacterias patógenas mayor que los individuos sanos. Estos patógenos tienen una gran capacidad de adhesión al epitelio intestinal a causa de una capa mucosa alterada (permeable). Por otro lado, en el estado de disbiosis hay una reducción en la producción de sustancias microbianas como AGCC, esfingolípidos y flagelina, causando una escasez de energía que deriva en una respuesta regenerativa defectuosa y un aumento de la apoptosis, lo que provoca fallos en las uniones intercelulares estrechas y una respuesta inmunitaria desregulada. El daño del epitelio intestinal favorece la translocación de las bacterias, que a su vez no pueden ser eliminadas correctamente a causa de la desregulación del sistema inmunitario. Los macrófagos activados por el paso de bacterias y productos bacterianos a través de la mucosa liberan citoquinas proinflamatorias que aumentan el daño en el epitelio intestinal, provocando un aumento mayor de la translocación bacteriana causando un ciclo de inflamación (Figura 4) (Aggeletopoulou et al., 2019), por lo que esta vía parece ser otra de las formas por las que la microbiota intestinal afecta en la EII. Por otro lado, esta patología se asocia con la activación alterada de tejido linfoide asociado al intestino contra los componentes de la microbiota intestinal, lo que conduce a la inflamación intestinal. Este proceso se ve avalado por los defectos de la función de barrera intestinal relacionados con la patología, que favorecen la translocación bacteriana a través de la lámina propia en el intestino, lo que lleva a la activación anómala de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas de la mucosa (Aggeletopoulou et al., 2019).



**Figura 4.** Interacción hospedador-bacteria (individuo sano vs individuo con EII)

Nota. Adaptado de Aggeletopoulou et al., 2019

A. En el individuo sano se produce una relación de mutualismo, en la que las bacterias comensales son mayoritarias y se encuentran en la capa de moco, suprimiendo a los patógenos y generando sustancias como AGCC, esfingolípidos y fragelina que favorecen al recambio de enterocitos, integridad estructural y funcional de las células de unión estrecha y a la respuesta inmunitaria de la mucosa. Por otro lado, no hay bacterias en el epitelio intestinal, manteniéndolo resistente a la colonización bacteriana.

B. En el individuo con EII, se produce un estado de disbiosis, marcado por un aumento de las bacterias patógenas. En este estado la capa mucosa se encuentra alterada y es más fina, favoreciendo la adhesión al epitelio intestinal por parte de los patógenos. En este estado también se produce una alteración en la producción de AGCC, esfingolípidos y fragelina lo que conlleva a una disminución del suministro energético para los enterocitos, lo que promueve una regeneración defectuosa y un aumento de la apoptosis causando fallos en las uniones estrechas, que favorecen la traslocación bacteriana, en un contexto del sistema inmunitario desregulado y activación de los macrófagos que generan citoquinas proinflamatorias, que causan un daño mayor al epitelio intestinal favoreciendo aún más la traslocación bacteriana y generando un ciclo de inflamación.

### 5.1.1 Modificaciones bacterianas

En los pacientes con EII se puede observar una reducción de aquellas bacterias con capacidad antiinflamatoria (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) y aumento de las que tienen capacidad proinflamatoria (*Escherichia* y *Fusobacterium*) (Aleksandrova et al., 2017). En los estudios de microbioma, la diversidad  $\alpha$  y  $\beta$  son utilizados para estimar las propiedades microbianas. La diversidad  $\alpha$  hace referencia a la variación del microbioma dentro de una muestra, incluyendo riqueza y diversidad de especies; y a diversidad  $\beta$  hace referencia a la variación de la comunidad bacteriana entre muestras. Los principales cambios observados

en la EII son la reducción de la diversidad  $\alpha$  (Sugihara & Kamada, 2021). En concreto, en el caso de pacientes con EC se observó una disminución del 50% en relación con individuos sanos (Starz et al., 2021). El principal cambio en la microbiota de estos pacientes está marcado por la disminución del filo Firmicutes (Nishida et al., 2017; Mentella et al., 2020). Dentro de este filo las especies que más disminuidas se encontraron en la EII fueron *Faecalibacterium prausnitzii* y *Clostridium leptum* (Starz et al., 2021). También se observó una reducción de Bacteroidetes, *Lactobacillus* (Mentella et al., 2020) y *Eubacterium*, la cual juega un papel en la modulación de la inflamación y en la integridad de la barrera epitelial (Santana et al., 2022).

Asimismo se ha visto una reducción de *Roseburia*, no sólo en pacientes con EII sino también en aquellos individuos sanos pero genéticamente predispuestos a la EII (Nishida et al., 2017); *Clostridium coccooides*; *Bifidobacterium* (Reddavid et al., 2018); *Ruminococcus albus*, bacterias posiblemente involucradas en la producción de AGCC (Santana et al., 2022); *Akkermansia muciniphila*, bacteria mucolítica (degradadora de mucina) normalmente abundante en la microbiota sana (Lee & Chang, 2021); y en clúster *Clostridium* XIVa y IV (Ahlawat et al., 2021).

*Faecalibacterium prausnitzii* se ha observado que contiene efectos antiinflamatorios debidos a su capacidad para producir butirato, inducir la producción de interleucina-10 (IL) e inhibir la producción de citoquinas antiinflamatorias, como IL-12 e interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Nishida et al., 2017), además estar asociado a la producción de ácido salicílico y con la secreción de metabolitos que bloquean la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa (NF-kB), factor involucrado en múltiples modelos de inflamación (Glassner et al., 2020). Así, su recuperación se ha asociado con el mantenimiento de la remisión clínica (Guo et al., 2022).

Por otro lado, se ha informado de un aumento en las proteobacterias y actinobacterias (Aggeletopoulou et al., 2019) en pacientes con EII. Entre las proteobacterias se muestra un aumento de *Escherichia coli*, en concreto el patotipo *E. coli adherente-invasiva* (ECAI), el cual se ha visto aumentado en un 38% en los pacientes con EC, en relación con un 6% de los pacientes sanos (Nishida et al., 2017). Se observó que la colonización por ECAI causaba inflamación leve en ratones sanos; mientras que en ratones con susceptibilidad genética a la EII la inflamación era masiva (Sugihara & Kamada, 2021). Por otro lado, la colonización con esta bacteria causa inflamación intestinal, aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias y estimula la función de los Linfocitos T helper 17 (Th17) de las células *in vivo*. Th17 produce la citoquina proinflamatoria IL-23, cuya producción aumentada está relacionada con el desarrollo de EII (Starz et al., 2021). Otro aumento que se puede observar en estos pacientes es el de bacterias asociadas a la

mucosa, como *Ruminococcus gnavus* y *Ruminococcus torques* (Nishida et al., 2017). *R. gnavus* produce un polisacárido complejo que induce a la secreción de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) por las células dendríticas (Glassner et al., 2020). TNF tiene propiedades inflamatorias en la inflamación intestinal crónica, implicando también daño en las células epiteliales (Alshehri et al., 2020). Otras bacterias que se encontraron aumentadas fueron *Clostridium difficile*, *Campylobacter concisus*, *Shigella flexneri*, microorganismos potencialmente desfavorables y proinflamatorios (Starz et al., 2021) y *Mycobacterium avium paratuberculosis* (De Filippis et al., 2018) asociada con la producción de citoquinas proinflamatorias (Santana et al., 2022). Por otra parte, se han observado altas concentraciones de *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides vulgatus* en pacientes con EC. Estas especies muestran resistencia a los antibióticos y pueden ser potencialmente patógenas. *Bacteroides fragilis* es un comensal común, pero en la EII predomina la cepa enterotóxica (ETBF), que induce una toxina proinflamatoria dependiente de zinc y causa CU con inflamación intensa y sobreproducción de IL-17 (Starz et al., 2021). Por otro lado, también se observó que las bacterias intestinales orales estaban asociadas a la patogénesis de la EII; *Fusobacteriaceae* y *Pasteurellaceae* se encuentran en la mucosa intestinal de estos pacientes (Sugihara & Kamada, 2021). *Fusobacterium nucleatum* puede desencadenar acciones que activan la vía de señalización de IL-17F/NF- $\kappa$ B y promueven la inflamación intestinal (Qiu et al., 2022). *Klebsiella pneumoniae* es otra bacteria que se puede relacionar con la EII, la cual invade las células del epitelio intestinal e interacciona con los macrófagos provocando la liberación de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  (Qiu et al., 2022).

A pesar de que múltiples estudios muestran que la microbiota asociada a la EII es rica en patógenos, no se ha identificado ningún patógeno específico como factor causante de la EII (Aggeletopoulou et al., 2019). De hecho, es probable que no sean la causa prioritaria de EII, sino más bien la existencia de cambios en la microbiota comensal y el aumento de determinadas especies patógenas en un contexto que las favorece

Se ha identificado una firma microbiana representativa en los pacientes con EC, formada por ocho grupos: *Anaerostipes*, *Methanobrevibacter*, *Faecalibacterium*, *Peptostreptococcaceae*, *Collinsella*, *Christensenellaceae* disminuidos, y *Escherichia*, *Fusobacterium* aumentados (Glassner et al., 2020; Sultan et al., 2021; Waldschmitt et al., 2018).

La inmunoglobulina A (IgA) es el subtipo de anticuerpo más abundante en el intestino y tiene relevancia en el mantenimiento del balance de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que las bacterias recubiertas de IgA de los pacientes con EII invaden la capa de moco. Al estudiar los patrones de recubrimiento de IgA de la microbiota intestinal se encontró que estos eran más altos en los pacientes con EII que en los de los individuos

sanos. Por otro lado, los niveles de recubrimiento de IgA de *Vibrio* pueden predecir la progresión de la enfermedad (Qiu et al., 2022).

Un estudio que comparó muestras fecales durante dos años mostró que la variabilidad de la microbiota era mayor en los pacientes con EII respecto con los individuos sanos, y que los pacientes con EC ileal tenían la mayor variación, lo que sugiere que la actividad e inflamación de la enfermedad puede contribuir a los cambios microbianos (Glassner et al., 2020).

Los mecanismos por los que se desarrolla la disbiosis en pacientes con esta patología no son completamente conocido. Sin embargo, se conoce que la inflamación intestinal cambia el microambiente del intestino, incluyendo la disponibilidad de nutrientes y los niveles de oxígeno, lo cual contribuye a modificaciones en la microbiota intestinal. Por ejemplo, en un intestino sano el nivel de oxígeno es bajo, por lo que crecen prioritariamente bacterias anaerobias estrictas (Bacteroidetes y Firmicutes). Si hay inflamación intestinal aumentan los niveles de oxígeno, dificultando el crecimiento de estas bacterias y favoreciendo el de anaerobios facultativos (entre los que se encuentran las proteobacterias). Así pues, la modificación en los niveles de oxígeno a causa de la inflamación es un posible desencadenante de la disbiosis asociada a la EII (Sugihara & Kamada, 2021).

### 5.1.2 Modificaciones de la micobiota

Además de cambios en la población bacteriana, en la patogénesis de la EII también se producen cambios en la población fúngica, denominada micobiota. Desde el punto de vista mecánico, parece que los hongos pueden desempeñar un papel clave en la progresión de la EII, ya sea al afectar la composición de la microbiota intestinal o al aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias (Sultan et al., 2021). Los principales cambios que se pueden observar en los pacientes con EII están caracterizados por un aumento la riqueza y diversidad fúngica en la mucosa inflamada (Li et al., 2017); en concreto, un aumento en el ratio *Basidiomycota:Ascomycota* con una marcada sobreabundancia de *Basidiomycota* en el transcurso de los brotes de la enfermedad, equilibrado mediante una reducción de *Ascomycota* (Lam et al., 2019), y en la abundancia de *Candida albicans*, la cual se ha observado no solo en pacientes con EII si no también en sus familiares sanos de primer grado y se ha relacionado esta especie con un nivel aumentado del anticuerpo Anti-*Saccharomyces* (Lam et al., 2019), marcador serológico de EII. También se encuentran aumentadas otras especies como *Candida tropicalis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Cyberlindnera jadinii*, y *Clavispora lusitaniae* (Glassner et al., 2020), mostrándose reducido el número de *Saccharomyces cerevisiae* (De Filippis et al., 2018), la disminución de esta

especie está relacionada con el aumento de *Candida albicans*, lo que sugiere que ambas especies compiten en el intestino (Lam et al., 2019), *Leptosphaeria* y *Tricosporon* (Lam et al., 2019). Otro aspecto relacionado con la microbiota en la EII es la presencia de un hongo asociado a la mucosa, *Malassezia restricta*, el cual normalmente se encuentra en la piel y en estos pacientes se encuentra la mucosa empeorando la inflamación (Lam et al., 2019).

Por lo tanto, la disbiosis fúngica en la EII está bien documentada. En concreto, la correlación entre la disbiosis bacteriana y fúngica con la gravedad de la enfermedad en pacientes con EII, pudiendo demostrar un papel fundamental de la microbiota intestinal durante la EII (Sultan et al., 2021).

### 5.1.3 Modificaciones del viroma

Además de por bacterias y hongos, la microbiota intestinal también está compuesta por virus, que conforman el viroma, el cual también sufre variaciones durante el desarrollo de la patología. Tanto las muestras fecales de pacientes con EII como las muestras de la mucosa rectal de pacientes con EC mostraron un aumento de los bacteriofagos Caudovirales, en el caso de las muestras de mucosa, asociado con una disminución de la diversidad bacteriana (Glassner et al., 2020). Además de los bacteriófagos, los fagos que infectan e incorporan a las células eucariotas son relativamente importantes y se han implicado en la patogenia de la EII debido a su capacidad para integrarse en el genoma humano e influir en el estado fisiológico de las células intestinales (Sultan et al., 2021). También se ha notificado un aumento en la cantidad de virus de la familia *Retroviridae* en pacientes con EII (Santana et al., 2022), los cuales están relacionados con la inmunodeficiencia y las respuestas inmunes (Ahlawat et al., 2021), incluyendo *Siphoviridae*, *Myoviridae* y *Podoviridae* (Sultan et al., 2021). También se ha mostrado una abundancia mayor de *Pneumoviridae* y menor de *Anelloviridae* en pacientes con CU en comparación con individuos sanos. Otros estudios han demostrado que la infección por norovirus causa inflamación intestinal y puede aumentar la incidencia de CU. Además, se ha descrito una alta abundancia de *Hepeviridae* y *Hepadnaviridae* en la mucosa intestinal de pacientes con EC y CU, respectivamente (Sultan et al., 2021).

**Tabla 1.***Modificaciones microbianas producidas en la EII*

Componentes microbiota	Presencia en EII	Evidencia
<b>Bacterias</b>		
Firmicutes	↓	Nishida et al., 2017 Mentella et al., 2020
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	↓	Aleksandrova et al., 2017 Starz et al., 2021
<i>Roseburia</i>	↓	Aleksandrova et al., 2017 Nishida et al., 2017
<i>Clostridium leptum</i>	↓	Starz et al., 2021
<i>Lactobacillus</i>	↓	Mentella et al., 2020
<i>Eubacterium</i>	↓	Mentella et al., 2020 Santana et al., 2022
<i>Clostridium coccooides</i>	↓	Reddavid et al., 2018
Clúster clostridium XIVa	↓	Ahlawat et al., 2021
Clúster clostridium VI	↓	Ahlawat et al., 2021
<i>Ruminococcus albus</i>	↓	Santana et al., 2022
<i>Ruminococcus gnavus</i>	↑	Nishida et al., 2017
<i>Ruminococcus torques</i>	↑	Nishida et al., 2017
<i>Clostridium difficile</i>	↑	Starz et al., 2021
Proteobacteria	↑	Aggeletopoulou et al., 2019
<i>Escherichia coli (AIEC)</i>	↑	Nishida et al., 2017
<i>Campylobacter concisus</i>	↑	Starz et al., 2021
<i>Shigella flexneri</i>	↑	Starz et al., 2021
Pasteurellaceae	↑	Sugihara & Kamada, 2021
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↑	Qiu et al., 2022
Bacteroidetes	↓	Mentella et al., 2020
<i>Bacteroides fragilis</i>	↑	Starz et al., 2021
<i>Bacteroides vulgatus</i>	↑	Starz et al., 2021
Actinobacteria	↑	Aggeletopoulou et al., 2019
<i>Bifidobacterium</i>	↑	Reddavid et al., 2018

<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>	↑	De Filippis et al., 2018
Fusobacteria	↑	Sugihara & Kamada, 2021
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	↑	Qiu et al., 2022
Verrucomicrobia		
<i>Akkermansia muciniphila</i>	↓	Lee & Chang, 2021
Hongos		
<i>Basidiomycota</i>	↑	Lam et al., 2019
<i>Ascomycota</i>	↓	Lam et al., 2019
<i>Candida albicans</i>	↑	Lam et al., 2019
<i>Candida tropicalis</i>	↑	Glassner et al., 2020
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	↑	Glassner et al., 2020
<i>Cyberlindnera jadinii</i>	↑	Glassner et al., 2020
<i>Clavispora lusitanae</i>	↑	Glassner et al., 2020
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	↓	De Filippis et al., 2018
<i>Leptosphaeria</i>	↓	Lam et al., 2019
<i>Trichosporum</i>	↓	Lam et al., 2019
<i>Malassezia restricta</i>	↑	Lam et al., 2019
Virus		
<i>Bacteriophagos caudovirales</i>	↑	Glassner et al., 2020
<i>Retroviridae</i>	↑	Santana et al., 2022
<i>Pneumoviridae</i>	↑	Sultan et al., 2021
<i>Anelloviridae</i>	↓	Sultan et al., 2021
<i>Hepeviridae</i>	↑	Sultan et al., 2021
Hepadnaviridae	↑	Sultan et al., 2021

*Nota.* En la tabla se muestran los diferentes filos bacterianos, así como las especies microbianas, fúngicas y víricas mencionadas en el trabajo, mostrando modificaciones que se producen en ellos en pacientes con EII en comparación con individuos sanos.

#### 5.1.4 Modificaciones en los metabolitos microbianos

En los pacientes con EII se pueden observar cambios funcionales en la microbiota intestinal. La pérdida o reducción de estas funciones puede afectar a las interacciones

hospedador-microbiota, indispensables para la homeostasis inmunitaria y de la mucosa intestinal (Lee & Chang, 2021).

Estudios metagenómicos mostraron cambios importantes en las vías de estrés oxidativo (Sugihara & Kamada, 2021). La microbiota intestinal puede producir especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto directamente como indirectamente mediante la producción de enzimas que participan en la producción endógena de ROS durante la inflamación. Este estrés oxidativo promueve una inflamación inicial por retroalimentación positiva, lo que aumenta la producción de ROS y como resultado provoca daño en los tejidos (Aggeletopoulou et al., 2019), mostrándose aumentados aquellos microorganismos capaces de hacer frente al estrés oxidativo, sobre todo el ya mencionado *Ruminococcus gnavus* (Grosse et al., 2020).

La metagenómica tiene la limitación de que permite estudiar el potencial funcional pero no la actividad funcional. Para ello es más útil la metatranscriptómica, mediante la cual se observó que las transcripciones microbianas incitadas por activaciones inmunitarias están asociadas con una disminución de la producción de AGCC (Sugihara & Kamada, 2021), incluyendo propionato, butirato y acetato, los cuales son producto de la fermentación bacteriana de carbohidratos dietéticos, principalmente en el colon (Reddavid et al., 2018). Las bacterias intestinales más asociadas con la producción de butirato son los clúster *Clostridium* XIVa y IV, mientras que los *Bacteroides* son los principales productores de acetato y propionato (Sultan et al., 2021)

Los AGCC tienen numerosos beneficios en la salud del hospedador (Tabla 2), por lo que la reducción su producción causa cambios en la homeostasis al afectar a la expansión y diferenciación de las células T reguladoras (Treg), importantes para mantener el balance de las células T. En la EII hay una reducción importante de este tipo de células a favor de las células T efectoras (como por ejemplo Th17), las cuales causan una respuesta inmunitaria exagerada en el intestino provocando daño en la mucosa intestinal. El balance Th17/Treg juega un papel importante tanto en el desarrollo como en el mantenimiento de la EII (Qiu et al., 2022). La reducción de AGCC también puede afectar al crecimiento de las células del epitelio (Nishida et al., 2017) y, por otro lado, a la producción de interleucinas antiinflamatorias (Reddavid et al., 2018). El butirato puede actuar en las células de la mucosa aumentando la actividad de las células T e inhibiendo la de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (Qiu et al., 2022). Además promueve la función de barrera epitelial independiente de la IL-10 a través de la represión de la Claudina-2, una proteína de unión estrecha que normalmente interfiere en la función de barrera intestinal (Shan et al., 2021).

En un estudio multiómico se mostró una visión completa de la disbiosis funcional, que causaba no sólo la reducción de la producción de AGCC sino también de vitaminas (Figura 5) (Sugihara & Kamada, 2021). En la microbiota intestinal de los pacientes con EII se puede observar una depleción de las vitaminas B3 y B5. La B3 puede ser producida por la microbiota intestinal y tiene un efecto antiinflamatorio y antiapoptótico (Glassner et al., 2020).

Por otra parte, se han observado fallos en la modulación de los ácidos biliares. Existen dos tipos de ácidos biliares: los primarios derivados de la rotura del colesterol en el hígado y los secundarios generados por el metabolismo microbiano. Se ha descubierto que tanto los ácidos biliares primarios como los secundarios actúan como agentes de señalización en un grupo de receptores de la membrana celular nuclear conocidos como "receptores de ácidos biliares activados". Estos receptores se expresan abundantemente en todo el tracto GI y controlan la comunicación bilateral de los microorganismos intestinales con el sistema inmunitario del hospedador. Entre sus múltiples funciones, los ácidos biliares han mostrado tener actividad antimicrobiana (Sultan et al., 2021) y además influyen en la inmunidad. Los ácidos biliares modificados activan las células Treg y Th, en concreto la Th17, por lo que estos ácidos tienen un papel inmunomodulador y se han encontrado reducidos en los pacientes con EII (Qiu et al., 2022)

La disbiosis microbiana asociada a la EII puede dar lugar a un dismetabolismo de los ácidos biliares, el cual puede afectar sus características antiinflamatorias, como la inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B, que conlleva la reducción de la liberación de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos (Sultan et al., 2021).

La microbiota intestinal es capaz de producir ácido sulfhídrico ( $H_2S$ ) por dos vías diferentes: mediante las bacterias reductoras de sulfato o mediante las bacterias que fermentan aminoácidos que contienen azufre. El metabolismo del azufre se ha asociado con la actividad de la EC. Se observaron mayores cantidades de bacterias reductoras de sulfato en heces de pacientes con EII. Cuando aumenta su concentración, el  $H_2S$  actúa como transmisor genotóxico y/o citotóxico para los colonocitos, lo que afecta a la progresión del ciclo celular, la reparación del ADN y las respuestas inflamatorias. La mayor abundancia de  $H_2S$  generada por la microbiota intestinal se ha asociado consistentemente a la patogénesis de la EII. La mayor concentración luminal de  $H_2S$  en la EII podría darse a causa de un aumento en la abundancia de bacterias productoras de  $H_2S$  o por una vía de detoxificación del  $H_2S$  deficiente: ambos factores parecen darse en esta patología (Sultan et al., 2021).

Asimismo, se ha observado una alteración del metabolismo del triptófano. En concreto, los compuestos indólicos derivados del metabolismo microbiano del triptófano, los

cuales regulan la función de la barrera intestinal, participan en respuestas inmunitarias (Caminero & Pinto-Sanchez, 2020) y activan el receptor de hidrocarburos de arilos que modula la diferenciación de las células T (Lee & Chang, 2021). El metabolismo del triptófano se ha asociado con la gravedad de la enfermedad (Qiu et al., 2022)

También se han descrito cambios en los esfingolípidos microbianos que son una clase de moléculas producidas por el hospedador y bacterias. Los esfingolípidos derivados del hospedador son importantes moléculas de señalización que regulan la inflamación y la inmunidad y están implicados en la patogenia de la EII. Sin embargo, las bacterias intestinales también pueden producir esfingolípidos que pueden modular las respuestas inmunitarias del hospedador. Por ejemplo, los esfingolípidos producidos por *Bacteroides* inhiben la proliferación de las células T asesinas naturales (NKT) invariantes y protegen contra la CU inducida químicamente. Los pacientes con EII muestran producción esfingolípidos derivados de las bacterias disminuida, que puede compensarse con un aumento de los esfingolípidos derivados del hospedador (Shan et al., 2021).

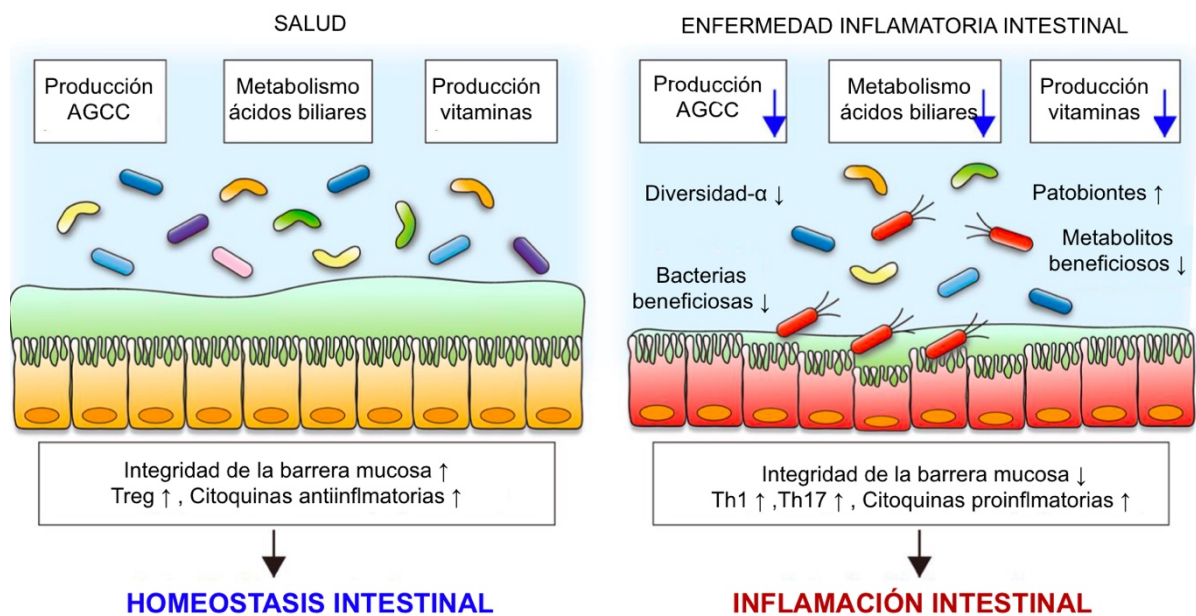
**Tabla 2.**

*El rol de los AGCC en la salud del hospedador: relación con el SNC, metabolismo e inmunidad.*

Actividad del SNC	Regulaciones metabólicas	Homeostasis inmunitaria
Producción de GABA en el SNC	Fuente de energía	Aumento de la IL-10 Biosíntesis de IL-18
Modulación de la función del SNE y del SNC	Gluconeogénesis intestinal	Polarización de las Tregs
Biosíntesis de la serotonina	Actividad antilipolítica (WAT)	Reducción de TNF, IL-6,
	Producción de leptina (WAT)	IFN (DC) Fortalecimiento de la barrera IEC
	Liberación de los principales péptidos reguladores del apetito y la glucosa (PYY, GPL1) (célula L)	Promoción de la IgA

*Nota.* Adaptado de Rizzello et al., 2019

Ácido gamma-aminobutírico (GABA); Sistema Nervioso Central (SNC); Sistema Nervioso Entérico (SNE); Péptido YY (PYY); Péptido similar al glucagón (GLP-1); IL-6.



**Figura 5.** *Disbiosis funcional en la EII*

*Nota.* Adaptado de Sugihara & Kamada, 2021

La microbiota produce AGCC, vitaminas y tiene un papel en el metabolismo de los ácidos biliares. En la patogénesis de la EII se produce un estado de disbiosis, caracterizado por una disminución de la diversidad  $\alpha$ , con una disminución de bacterias beneficiosas y un aumento de las patógenas. Estos cambios en la composición microbiana conllevan cambios funcionales en la microbiota como la disminución de la producción de AGCC, vitaminas y del metabolismo de los ácidos biliares. Esto desencadena una serie de factores que favorecen la inflamación intestinal.

En conclusión, es evidente la relación entre EII y la disbiosis de la microbiota intestinal, pero sigue sin definirse si se trata de una causa o consecuencia. por un lado, se podría considerar una causa, con las células T como mediadoras de la inflamación; pero también podría ser causa de una combinación de factores como la inflamación, propia de esta patología, uso de antibióticos o cambios dietéticos que favorecen la aparición de esta disbiosis (Alshehri et al., 2020), que al producirse podría exacerbar la patología.

## 5.2 Papel de la dieta en la EII

La importancia de la nutrición en relación con la EII ha sido bien estudiada demostrando la importancia de esta en el desarrollo, sintomatología y pronóstico de la patología. Los hábitos alimentarios alteran la microbiota intestinal, lo que puede afectar a la respuesta inmunitaria, provocando cambios en la actividad del sistema inmunitario (Tamburini et al., 2022).

Diversos estudios han relacionado el papel de los distintos factores dietéticos en el riesgo de padecer EII. Sin embargo, estos estudios deben ser interpretados con cautela a causa de los sesgos de recuerdo y las inconsistencias en la metodología (Sáez-González et al., 2019). Algunos nutrientes, como vitaminas, ácidos grasos y aminoácidos, han mostrado tener un papel en la regulación de la función inmune de la mucosa. Estos nutrientes se ven afectados por la microbiota intestinal (Clarke & Chintanaboina, 2018). Se ha mostrado que las modificaciones en el consumo de macro y micronutrientes en las primeras etapas de la vida y posteriormente pueden favorecer un estado antiinflamatorio o proinflamatorio (Tamburini et al., 2022).

Se ha relacionado el patrón de dieta occidental con un aumento de la incidencia de EII, el cual se ve respaldado por el incremento de la incidencia en países del sur de Europa y Asia, tradicionalmente zonas de baja incidencia, en los que se ha ido popularizando este tipo de dieta (Mentella et al., 2020). El patrón de dieta occidental se caracteriza por un alto consumo de carnes y grasas, en concreto ácidos grasos poliinsaturados (AGP), y un bajo consumo de fibra, frutas y vegetales (Sugihara & Kamada, 2021). Por otro lado, la mayor parte de la comida que se consume actualmente ha sido procesada, modificada, almacenada y transportada largas distancias, lo cual es contrario a la dieta tradicional en la que se consumían productos frescos y locales. Se considera que este cambio en el patrón dietético aumenta las citoquinas proinflamatorias, modula la permeabilidad y altera la microbiota intestinal, lo que promueve una inflamación crónica de bajo grado en el intestino (Reddavid et al., 2018).

Además, la dieta occidental está relacionada con un mayor riesgo de padecer obesidad. El exceso de grasa corporal conduce a un estado de inflamación sistémica de bajo grado. Este estado puede venir dado por un exceso de nutrientes, que activan y nutren las células inmunitarias para inducir la inflamación y promover el estrés del retículo endoplásmico (Celiberto et al., 2018).

### 5.2.1 Grasas

Las grasas están formadas por AG, los cuales están involucrados en muchos pasos de la inflamación y funcionan como mediadores de la cascada inflamatoria en el cuerpo humano (Hsieh et al., 2020). Las grasas dietéticas incluyen ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos poliinsaturados, de entre los cuales solo el alfa-linolénico y el linoleico son esenciales (no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano). Ambos son AGP del grupo de los omega-3 ( $\omega$ -3) y omega-6 ( $\omega$ -6), respectivamente (Sugihara et al., 2019).

La relación entre las grasas y la EII ha sido bien estudiada, encontrando una relación entre dieta alta en grasas y desarrollo de la patología (Mentella et al., 2020). Se ha observado que el impacto de las grasas en la patología varía en relación con el tipo de grasa. Por lo general, las dietas altas en grasa se han relacionado con un aumento del TNF- $\alpha$  y del IFN- $\gamma$  y una disminución de los niveles de células T (Sáez-González et al., 2019).

Se ha observado que los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) son beneficiosos en la CU; sin embargo, los datos en relación con AGP y AGS son más controvertidos (Reddavid et al., 2018). Los AGP, en concreto los  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3, han sido bien estudiados. Se ha observado un potencial antiinflamatorio en el caso del  $\omega$ -3 (Mentella et al., 2020) anulando la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , e IL-6 (Hsieh et al., 2020), mientras que el  $\omega$ -6 (presente principalmente en carne roja, aceites como el de girasol o maíz y margarinas) (Reddavid et al., 2018) ha mostrado efectos pro-inflamatorios, por lo que una ratio equilibrada entre ambos es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis (Mentella et al., 2020). El consumo total de AGP se ha relacionado con un mayor riesgo de CU y EC (Reddavid et al., 2018). La dieta occidental moderna tiene una ratio 20-30:1 ( $\omega$ -6: $\omega$ -3), que contrasta con la 1-2:1 de las dietas tradicionales. Este aumento está relacionado con el desarrollo de múltiples enfermedades inflamatorias entre las que se encuentra la EII (Hsieh et al., 2020).

Los AG afectan al sistema inmunitario por varias vías, como la producción de factores anti y proinflamatorios, modificación de lípidos intracelulares y activación de receptores nucleares, por lo que se considera que tienen potencial inmunomodulador. En el caso del  $\omega$ -3 este potencial viene dado por la capacidad para regular la producción de moléculas proinflamatorias (prostaglandinas, los leucotrienos y el tromboxano) y modular la respuesta inflamatoria, por ello son denominados mediadores pro-resolutivos especializados, mostrando capacidades antiinflamatorias, capacidad para restaurar la homeostasis, disminuyendo las citoquinas proinflamatorias, y aumentando las antiinflamatorias (Tamburini et al., 2022). Sin embargo, un consumo elevado de  $\omega$ -3 también se ha relacionado con un aumento del riesgo de EC, lo que puede explicarse por

un aumento en el consumo de pescado azul, que aumenta la ingesta total de grasas, que a su vez puede aumentar el riesgo de EII. Los resultados contradictorios acerca de efectos positivos y negativos del  $\omega$ -3 pueden deberse, por otro lado, al diferente metabolismo de los AGP en cada paciente (Tamburini et al., 2022).

Otras grasas implicadas en la EII son los triglicéridos de cadena larga, que promueven los linfocitos intestinales y regulan factores proinflamatorios, por lo que están relacionadas con un aumento del riesgo de EII; mientras que los triglicéridos de cadena media suprimen la producción de IL-8 (citoquina proinflamatoria, con presencia en la mucosa de pacientes con EII) y son considerados antiinflamatorios (Mentella et al., 2020).

Por otro lado, se ha visto una asociación positiva entre el consumo de grasas trans y un aumento del riesgo de CU (Clarke & Chintanaboina, 2018). Este aumento no se ha observado en el caso de EC (Reddavid et al., 2018). Sin embargo, la EII se ha relacionado con el consumo frecuente de comida “rápida” (alta en ácidos grasos trans). El consumo de esta comida más de una vez por semana se relaciona tanto con el riesgo de CU como con el de EC (Reddavid et al., 2018).

La relación entre una dieta alta en grasas y el aumento del riesgo de EII puede ser ocasionada bien por modificaciones que causa este tipo de dieta en la microbiota y/o por un aumento de la permeabilidad intestinal, marcado por una disminución de las ocludinas (proteínas que forman las uniones estrechas epiteliales) (Mentella et al., 2020).

## 5.2.2 Proteínas

Se ha observado una relación entre un alto consumo de proteínas y el desarrollo de EII (Mentella et al., 2020). Esta relación se asocia con el consumo de productos de origen animal; en concreto, con el pescado y la carne, pero no con huevos ni productos lácteos (Reddavid et al., 2018). Tampoco se encontró asociación con las proteínas de origen vegetal (Grosse et al., 2020). Se observó que una ingesta elevada de proteínas aumenta el riesgo de EII en 3,3 veces (Reddavid et al., 2018). Por otro lado, el consumo elevado de carne se ha relacionado con un aumento en el riesgo de recaída (Mentella et al., 2020) y se observó que un consumo mayor de carne procesada se relaciona con un aumento del riesgo de EII en gemelos monocigotos y dicigotos (Grosse et al., 2020).

El mecanismo por el cual un consumo elevado de proteínas afecta al riesgo de EII no es de todo conocido. Puede ser causado por los sustratos que se producen en la degradación de las proteínas, como amoníaco o sulfuro, los cuales se encontraron elevados en pacientes con EII y pueden favorecer la expansión de los patógenos o la producción de

AGCC que modifiquen la función de los enterocitos, lo que tendría como consecuencia la producción de daños en la capa de moco y aumento de la permeabilidad intestinal (Mentella et al., 2020). Por otro lado, también se considera que puede depender al grupo hemo, propio de los alimentos de origen animal, el cual no es absorbido (a causa de una malabsorción) en el intestino delgado y llega al colon donde es metabolizado por la microbiota produciendo moléculas tóxicas como el H<sub>2</sub>S, fenol y amoniaco, que producen una disminución de bacterias antiinflamatorias (Corsello et al., 2020).

Otro factor a tener en cuenta es el efecto de la cocción sobre los productos cárnicos, que puede tener respuestas antiinflamatorias y causar daño endotelial (Corsello et al., 2020), ya que durante este proceso se producen sustancias carcinogénicas y mutagénicas, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las aminas heterocíclicas y la acrilamida asociadas con el daño endotelial y alteraciones en las respuestas inmunitarias (Rizzello et al., 2019).

Los diferentes aminoácidos tienen papeles importantes en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Se ha observado una regulación a la baja de los genes de biosíntesis de aminoácidos, mientras que los genes transportadores de aminoácidos están regulados al alza en el microbioma intestinal de los pacientes con EII, lo que indica una reducción de la producción de aminoácidos y un aumento de su uso por parte de la microbiota. Por otro lado, ciertos aminoácidos son fundamentales para la función de las células T, así como para la proliferación de macrófagos (Sáez-González et al., 2019).

El triptófano es un aminoácido esencial. Sus metabolitos, como la quinurenina, el indol-3-aldehído y el ácido indol-3-acético, pueden actuar como ligandos del receptor de arilo de hidrocarburos, un modulador inflamatorio e inmunológico involucrado en la función inmune adaptativa y la barrera intestinal. La indolamina 2,3 dioxigenasa-1 (IDO1), enzima catalizador del triptófano, se expresa de forma omnipresente en células epiteliales, dendríticas y macrófagos y regula la diferenciación y maduración de las células inmunitarias adaptativas. La quinurenina es el metabolito principal del catabolismo del triptófano mediado por IDO1. Se demostró una disminución de las concentraciones séricas de triptófano y una mayor proporción de quinurenina/triptófano en pacientes con EII. Además, la expresión de ARNm de IDO1 en el tejido del colon fue significativamente mayor en la EII y se correlacionó con la gravedad de la enfermedad, lo que indica que la vía de la quinurenina está regulada al alza en la EII (Sáez-González et al., 2019; Sugihara et al., 2019). La quinurenina actúa como promotor de la diferenciación de las células Treg e induce a la producción de IL-10 por las células Treg a través de la activación del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR) (Sugihara et al., 2019).

La glutamina y la arginina son dos aminoácidos semi-esenciales que pueden afectar en la inmunidad innata y la homeostasis intestinal. La arginina regula la diferenciación de los macrófagos hacia un fenotipo M1 o M2 (Sáez-González et al., 2019). La estimulación con LPS e IFN- $\gamma$  induce la polarización M1, mientras que las citoquinas Th2, como IL-4, IL-10 e IL-13, inducen la polarización M2 (Sugihara et al., 2019). Los niveles de la arginina en el colon se han encontrado aumentados en los pacientes con EC, lo que se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad (Sugihara et al., 2019).

La glutamina es la fuente de energía más importante para las células intestinales e inmunitarias y es beneficiosa para los resultados clínicos. La activación de los linfocitos cambia el metabolismo energético desde la fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica y glutaminólisis, proceso en que las células transforman la glutamina en metabolitos del ciclo de Krebs, por lo que la demanda de glutamina durante la inflamación se puede ver aumentada en algunas células. Los niveles en el tejido colónico de glutamina en pacientes con EII en remisión son más bajos que los de controles sanos, observándose una exacerbación de esta diferencia cuando la enfermedad está activa (Sugihara et al., 2019). Por otro lado, la glutamina reduce el estrés oxidativo y la producción de citoquinas inflamatorias al disminuir NF-kB y alterar las vías de señalización de transcripción (Sáez-González et al., 2019) y regula la permeabilidad intestinal (Sugihara et al., 2019).

Por otro lado, las proteínas gastroresistentes son otro aspecto importante por su relación con la EII, ya que su abundancia en algunos alimentos puede alterar la permeabilidad intestinal (Rizzello et al., 2019). El gluten es una proteína gastroresistente que se encuentra en algunos cereales como el trigo, centeno o cebada y ha sido relacionado con la inflamación y el aumento de la permeabilidad intestinal (Shaoul & Day, 2019). Su digestión produce péptidos tóxicos y antigénicos, que pueden interferir con la unión estrecha de los enterocitos y con la supervivencia de los mismos, afectando a la barrera intestinal (Rizzello et al., 2019). La leche y productos lácteos contienen caseína, proteína gastroresistente, que se ha relacionado con un aumento de la disbiosis, inflamación y permeabilidad intestinal en modelos de ratones. Sin embargo, los productos lácteos fermentados han mostrado efectos positivos en esta patología (Rizzello et al., 2019).

### 5.2.3 Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono muestran diferentes grados de absorción que dependen del grado de polimerización (Mentella et al., 2020), encontrado monosacáridos y disacáridos (azúcares simples, como la glucosa), oligosacáridos (fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS)) y polisacáridos (almidón, celulosa e inulina) (Rizzello et al.,

2019). Dentro de los oligosacáridos y polisacáridos se encuentran la fibra soluble, como los FOS, GOS y la inulina, que no pueden ser hidrolizados en el intestino delgado, por lo que son degradados por la microbiota en el intestino grueso (Couto et al., 2020; Mentella et al., 2020). La fibra insoluble, como la celulosa y la pectina, son polisacáridos de reserva, no digeribles, que pasan a través del intestino grueso intactos (no son fermentados por la microbiota), por lo que tienen efecto laxante (Rizzello et al., 2019).

Los carbohidratos pueden considerarse un factor de riesgo de EII, ya que se han asociado dietas ricas en azúcares simples y bajas en fibra con un aumento en la incidencia, por lo que cabe destacar la diferencia en el efecto de los distintos tipos de hidratos de carbono (Mentella et al., 2020).

La fibra se encuentra en múltiples alimentos, principalmente en los de origen vegetal, y no puede ser degradada por el cuerpo humano (Hsieh et al., 2020). Durante la fermentación bacteriana de la fibra se obtienen AGCC, como el propionato, butirato y acetato, que son utilizados como fuente de energía por los colonocitos y son importantes moléculas inmunomoduladoras con efectos positivos sobre la salud e inmunidad del hospedador (Sugihara et al., 2019), lo que le confiere a la fibra un papel en la inflamación intestinal, pudiendo relacionar dietas altas en fibra con capacidad protectora del efecto inflamatorio (Hsieh et al., 2020). El papel protector de la fibra también podría venir dado por su capacidad para reducir el tiempo de tránsito intestinal (Corsello et al., 2020), mejorar la composición microbiana y su contribución en el mantenimiento de las funciones de la barrera intestinal (Corsello et al., 2020).

El consumo de fibra procedente de frutas se relaciona con una disminución del riesgo de EC y UC; mientras que el consumo de fibra procedente de vegetales solo se relaciona con una disminución de UC; y en el caso de la fibra procedente de cereales, granos enteros y legumbres no se encontró ninguna asociación (Grosse et al., 2020). Cabe destacar que estos efectos positivos vienen dados por la fibra soluble, no por la insoluble, ya que es la que puede ser fermentada por la microbiota (Sáez-González et al., 2019).

Se ha observado que un alto consumo de fibra puede empeorar los síntomas GI durante los periodos de remisión (Rizzello et al., 2019). Es posible que los microorganismos no sean capaces de utilizar eficazmente la fibra en el intestino dañado. Por ello, una dieta alta en fibra sí es considerada preventiva del desarrollo de CU, pero no como atenuadora una vez se padece la patología (Sugihara et al., 2019).

Por otro lado, se encontró que las dietas altas en azúcar y refrescos y bajas en vegetales aumentaban el riesgo de CU (Clarke & Chintanaboina, 2018; Reddavid et al., 2018; Sáez-González et al., 2019). Y el consumo de productos azucarados también se

relaciona con EC (Reddavid et al., 2018). También se ha relacionado un alto consumo de carbohidratos fermentables (como la glucosa, fructosa, lactosa o los polioles) con la superación de la capacidad intestinal de absorción de estos, provocando un aumento de la disbiosis y permeabilidad intestinal, lo que favorece la inflamación (Rizzello et al., 2019).

Por lo tanto, los carbohidratos tienen un poder modulador en el riesgo de EII, siendo protector el consumo de fibra, mientras que los carbohidratos simples tendrían el efecto contrario.

#### 5.2.4 Micronutrientes

Los pacientes con EII suelen mostrar deficiencias de algunos micronutrientes, las cuales pueden ser provocadas por una malabsorción y/o dietas deficientes en los mismos. Las principales deficiencias que se pueden observar en estos pacientes son de las vitaminas B9, B12, D y A (Rizzello et al., 2019).

Se ha relacionado el zinc intracelular y el selenio con una disminución de la reincidencia de brotes, mientras que el hierro y niveles bajos de vitamina D aumentan la susceptibilidad de EII (Ahlawat et al., 2021)

El zinc es un micronutriente esencial y un cofactor enzimático involucrado en la inmunidad celular y el crecimiento celular. La deficiencia de zinc se ha observado en el 15% al 40% de las personas con EII y está asociada con hospitalización, cirugía y otras complicaciones de la enfermedad. El selenio se traduce en selenoproteínas como selenocisteína, que puede regular varias vías celulares involucradas en la inflamación. Por lo tanto, la ingesta adecuada de selenio es esencial para la función inmunológica normal. De hecho, se asocia con inflamación GI y composición alterada de la microbiota intestinal. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles de selenio en suero están asociados negativamente con la incidencia de EII (Rizzello et al., 2019).

Como antioxidante, la vitamina A puede tener efectos protectores contra los radicales libres y el daño oxidativo, los cuales aumentaron en estos pacientes (Rizzello et al., 2019).

La vitamina D juega un papel clave en los mecanismos de defensa intestinal, regulando los sistemas inmunitarios adaptativo e innato e inhibiendo la invasión microbiana de las células epiteliales (Rizzello et al., 2019).

Una deficiencia de zinc y vitaminas A y D puede reducir la función de las células asesinas naturales (NK). Se ha demostrado que la vitamina D desempeña un papel en la

protección del intestino al prevenir la colonización bacteriana del epitelio. La deficiencia de vitamina D se ha identificado en el 82 % de los pacientes con EII, en comparación con el promedio nacional del 31 %, y está asociada con procesos epiteliales defectuosos (Aleksandrova et al., 2017).

En el caso del ácido fólico (B9), su deficiencia a menudo está asociada con la de la vitamina B12. A pesar de su presencia generalizada en los alimentos, la absorción de las vitaminas B9 y B12 ocurre en áreas que a menudo se ven afectadas por la inflamación, lo que puede explicar las deficiencias en las personas con EII (Rizzello et al., 2019).

### 5.2.5 Aditivos dietéticos

Los aditivos dietéticos se emplean para proteger y perfeccionar las características de los productos alimentarios, tanto desde el punto de vista de la calidad como de la mejora organoléptica (Mentella et al., 2020).

Se han relacionado estos aditivos con la EII. La maltodextrina, utilizada como espesante, se ha visto que afecta a la microbiota intestinal y descompone la capa de moco. Los edulcorantes artificiales no calóricos conllevan a un estado de disbiosis e inflamación de la mucosa. El dióxido de titanio, un colorante alimentario, se ha demostrado que induce inflamación intestinal y aumenta el estrés oxidativo en ratones. Ciertos antimicrobianos dañan las microvellosidades intestinales y deterioran la barrera epitelial intestinal (Mentella et al., 2020). La carragenina, utilizada como espesante, emulsionante, estabilizador o gelificante, se ha relacionado con la EII y el aumento de la permeabilidad intestinal. Carboximetilcelulosa y polisorbato-80, son emulsificantes que provocan un aumento de la permeabilidad intestinal y una pérdida del grosor de la capa mucosa (Shaoul & Day, 2019).

El fosfato dietético, componente principal de un gran número de aditivos, potencia la inflamación intestinal a través de la activación de NF-kB en los macrófagos (Sugihara et al., 2019).

En conclusión, sí que se puede considerar la influencia de determinados nutrientes en la EII, pero los patrones dietéticos, por ejemplo la dieta occidental, son más importantes que un nutriente por sí mismo a la hora de hablar de riesgo de EII (Sáez-González et al., 2019).

### 5.3 Interacción dieta - microbiota – EII

Dentro del tracto GI, además de modular la inflamación local, los nutrientes también pueden afectar la función de barrera de la mucosa y las defensas celulares. La homeostasis intestinal en personas que consumen una dieta sana y equilibrada se mantiene típicamente mediante la liberación de múltiples metabolitos microbianos, incluidos los AGCC, que mejoran la función de la barrera intestinal, aportando energía a los colonocitos y promueven la función de las células Treg (Celiberto et al., 2018).

La microbiota se puede ver afectada por múltiples factores. La dieta es un factor importante y dominante en la formación y función de la microbiota intestinal (Shan et al., 2021); de hecho, a largo plazo, parece ser el principal factor por el que se ve influenciada la microbiota intestinal (De Filippis et al., 2018). Por otro lado, la dieta influye en el sistema inmunitario y en la inflamación, por su capacidad para modificar la microbiota y por su interacción con las defensas de la mucosa intestinal y las células inflamatorias (Wark et al., 2020).

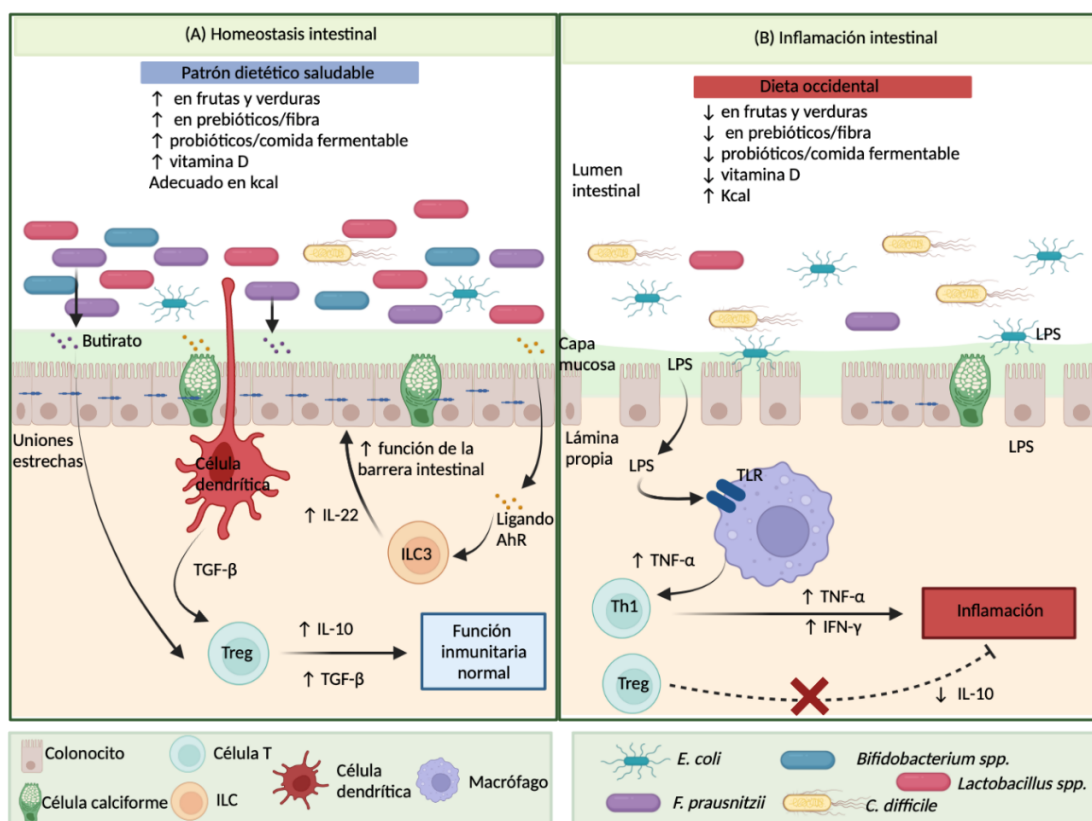
Los diferentes tipos de dieta causan modificaciones en la microbiota, aumentando la riqueza de unas u otras bacterias dependiendo del tipo de nutrientes que predominan en el patrón alimentario. Posiblemente estos cambios sean causados por las preferencias de las bacterias por los distintos tipos de nutrientes, por lo que cambios dietéticos pueden modificar la microbiota y por ende la fisiología del hospedador (Clemente et al., 2018). Existen tres enterotipos microbianos diferentes, asociados con los perfiles dietéticos: (1) Bacteroides, dietas con un alto contenido en proteínas de origen animal. (2) Prevotella, ligado a dietas vegetarianas y al metabolismo de los carbohidratos. Bacteroides, dietas con un alto contenido en proteínas de origen animal. (3) Firmicutes, incluyendo el género Ruminococcus, relacionado con las dietas altas en grasa (Grosse et al., 2020). El patrón dietético a largo plazo determina el enterotipo, pero cambios en la dieta a corto plazo, de una basada en plantas a una en la que predominan los animales, modifica la composición de forma drástica (Stange & Schroeder, 2019). La micobiota también varía dependiendo de la alimentación, observándose una mayor abundancia de especies *Candida* en personas con dietas vegetarianas y una mayor abundancia de especies *Penicillium* en las dietas con alto consumo de alimentos de origen animal (Lam et al., 2019).

Entre los muchos cambios provocados por la occidentalización, los cambios en la dieta son particularmente pronunciados y están asociados con el riesgo de EII. Estos cambios han llevado a un mayor consumo predominante de productos de origen animal, lo que se traduce en dietas altas en calorías, grasas procesadas y azúcares y bajas en fibra. No es sorprendente que los cambios en la dieta que conducen a una diversidad reducida y

una función microbiana deteriorada (figura 6) a menudo superen otros determinantes de la composición de la microbiota, incluida la genética y el deterioro de la mucosa (Lee & Chang, 2021).

Se han relacionado la dieta occidental y la dieta tanto occidental como no occidental de personas con un bajo nivel socioeconómico con un fenotipo microbiano más inflamatorio (White et al., 2018). Si se compara la dieta occidental con las dietas orientales, ricas en vegetales, arroz y frutas, se puede observar que las poblaciones orientales tienen una microbiota más rica en *Prevotella spp.* en comparación con la mayor abundancia de *Bacteroides spp.* propia de las dietas occidentales. Así mismo, se ha observado un mayor número de *Bacteroides spp.* en las dietas ricas en proteína y grasa (como la dieta occidental), mientras que las ricas en carbohidratos y fibra muestran un aumento de *Prevotella spp.* (Reddavid et al., 2018). Además de la disminución de *Prevotella*, este tipo de dieta también se ha asociado con la disminución de *Treponema*, ambas bacterias involucradas en la degradación de fibra dietética (Rizzello et al., 2019). La dieta occidental también ha sido asociada con una menor diversidad microbiana y un aumento de las especies patógenas, como la AIEC (adherent invasive *Escherichia coli*) (Tamburini et al., 2022), la cual se ha visto aumentada en los pacientes con EII. Es posible que la dieta occidental sea la causante de los cambios microbianos intestinales y por lo tanto del desarrollo de algunas enfermedades como la EII (Corsello et al., 2020).

Por otro lado, los microorganismos también afectan la salud del hospedador al producir metabolitos beneficiosos o dañinos, que pueden derivarse de intermediarios metabólicos del hospedador y precursores dietéticos. Por lo tanto, la dieta juega un papel importante al influir en el potencial metabólico de los microbios intestinales (De Filippis et al., 2018).



**Figura 6.** Relación dieta-colonocitos-células inmunitarias (homeostasis vs inflamación)

*Nota.* Adaptado de Celiberto et al., 2018. Figura creada con BioRender.com

(A) El consumo de una dieta saludable está relacionado con una mayor diversidad microbiana y un número mayor de bacterias beneficiosas, lo que conlleva una mayor producción de AGCC. En concreto, el butirato sirve de alimento para los colonocitos y promueve la diferenciación de las células Treg. Por otro lado, las células dendríticas toman antígenos de las bacterias comensales y liberan factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que activa a las células Treg para liberar IL-10 y TGF- $\beta$ , desarrollando una respuesta inmunitaria normal. Por otro lado los ligandos AhR, procedentes de las frutas y verduras de la dieta, provocan que las células linfoides innatas 3 (ILC3) produzcan IL-22, mejorando la función de la barrera intestinal.

(B) Un patrón dietético del tipo occidental, causa un estado disbiótico con menor diversidad bacteriana, un aumento de bacterias patógenas y como consecuencia una reducción de la producción de AGCC. Por otro lado, la capa de moco se encuentra deteriorada (más fina y desigual), por lo que existe una menor barrera protectora entre las bacterias y los colonocitos. Las uniones estrechas celulares también se encuentran dañadas. Estos factores provocan la deterioración de la barrera intestinal, lo que permite el paso de productos bacterianos, como los lipopolisacáridos (LPS), a través de la misma. Los LPS se unen al receptor tipo toll (TLR), activando los macrófagos, que producen TNF- $\alpha$ , lo que promueve la proliferación de células T helper 1 (Th1), que liberan citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . En este contexto se produce una disminución en la producción de IL-10 por las células Treg. Todo esto conlleva a un estado de inflamación.

### 5.3.1 Lactancia materna

El microbioma se establece durante la infancia, lo cual es un proceso importante por las interacciones microbianas e inmunitarias, que se cree que son relevantes para la patobiología de la enfermedad en años posteriores. Se observó que la microbiota tiene una fase inicial de desarrollo y cambios en su composición, pero la estabilidad de la misma suele alcanzarse a los 31 meses de vida (Wark et al., 2020).

El factor más relacionado con su composición es la lactancia materna, la cual se ha visto que tiene efecto protector frente a la EII; este efecto se incrementa si la lactancia dura más de 12 meses (Wark et al., 2020). Se encontró que los niños alimentados con leche materna tenían una mayor proporción de bifidobacterias que aquellos que lo habían hecho con leche de fórmula (Corsello et al., 2020). La leche materna humana es microbiana y tiene efectos probióticos y prebióticos, con presencia de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* y *Bifidobacterium*. Los oligosacáridos de la leche humana tienen efectos prebióticos y contribuyen al establecimiento de la microbiota intestinal infantil. Además, se ha descubierto que los oligosacáridos de la leche humana inhiben la adhesión de ciertos patógenos, lo que previene la infección (Glassner et al., 2020).

La leche materna también desempeña un papel en el mantenimiento de la barrera epitelial a través de efectos mediados por el sistema inmunitario en la composición de la microbiota intestinal (Glassner et al., 2020).

### 5.3.2 Grasas

El volumen dietético de grasas puede afectar a la composición de la microbiota, provocando cambios en su composición, liberación y conversión de sales biliares (Sigall-Boneh et al., 2017) y fallos en la función de la barrera intestinal, lo que provoca inflamación intestinal y sistémica (Sugihara et al., 2019).

En los seres humanos, una dieta rica en grasas puede inducir cambios persistentes en el microbioma, lo que lleva a una producción reducida de moléculas antiinflamatorias e inmunomoduladoras como el butirato, provocando un aumento de la inflamación intestinal. Se han observado cambios en la microbiota en pacientes con EC con aumento de *Enterobacteriaceae* y disminución de *Clostridium* (Tamburini et al., 2022).

Se observó que una dieta alta en grasas saturadas promovía una respuesta proinflamatoria de las células T auxiliares y una mayor incidencia de CU. Se propuso que podía ser a causa de una mayor cantidad de taurina (aminoácido presente en alimentos

grasos), la cual se conjuga con los ácidos biliares hepáticos, lo que a su vez aumenta la disponibilidad de azufre para los microorganismos reductores de sulfato, como *Bilophila Wadsworthia* (Wark et al., 2020). Por otro lado, este tipo de dieta se asocia con una mayor acumulación de ácidos biliares, lo que puede provocar la inhibición de los filos *Bacteroides* y Firmicutes, generando disbiosis.

Al contrario que una dieta alta en grasas, la dieta baja en grasas se relaciona con una disminución de los marcadores de inflamación, menor grado de disbiosis, observándose un aumento de los *Bacteroides* y disminución de Actinobacteria, y se relaciona con una mejor calidad de vida en pacientes con CU (Corsello et al., 2020).

Las dietas altas en grasas y azúcar promueven la colonización de AIEC, una bacteria patógena asociada a la EII (Sugihara et al., 2019) y condicionan una disminución de la producción de butirato, también observada en estos pacientes (Sáez-González et al., 2019).

Estudios en modelos animales mostraron un efecto modulador de  $\omega$ -3 en la microbiota intestinal, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas. La administración de suplementos de AGPI de cadena larga alteró la microbiota intestinal aumentando principalmente los Firmicutes, *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, y restableciendo la relación Bacteroidetes/Firmicutes (Wawrzyniak et al., 2020). Por otro lado, en un estudio realizado en humanos se descubrió que los niveles circulantes de  $\omega$ -3, en concreto de ácido docosahexaenoico, estaban asociados a una mayor diversidad del microbioma y a una mayor abundancia en la familia *Lachnospiraceae* (Wawrzyniak et al., 2020).

Se ha demostrado que los AG de la dieta afectan la abundancia de *Candida albicans*, una levadura cuya presencia es elevada en pacientes con EII. El alto consumo de grasas saturadas aumenta la unión de la taurina a los ácidos biliares en el intestino para formar sulfuro de hidrógeno, que es la principal fuente de azufre orgánico que promueve el crecimiento de *Lactobacillus* en el intestino y tiene efectos inhibitorios sobre *C. albicans* (Lam et al., 2019).

### 5.3.3 Proteínas

Existen varias teorías para explicar la relación entre proteínas y EII. Una posibilidad viene dada por la capacidad limitada del intestino para degradar proteínas, especialmente en estos pacientes, provocando que las proteínas no absorbidas lleguen a la luz del colon causando disbiosis y reduciendo la abundancia de bacterias, como *Roseburia*

y *Eubacterium rectale*, consideradas beneficiosas para la salud por su capacidad de producir butirato. De hecho, se ha observado una disbiosis similar a la de la EII en personas que llevan una dieta alta en proteína (Rizzello et al., 2019).

Las dietas con un alto consumo de productos de origen animal (ricos en proteínas), aumentan la abundancia de bacterias biliares tolerantes, como *Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroidetes*, mientras que disminuyen el número de Firmicutes (Glassner et al., 2020).

La fermentación bacteriana de los residuos proteicos genera metabolitos como ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, índoles, amoniaco y sulfuro que pueden ser tóxicos para el intestino (Reddavid et al., 2018; Sigall-Boneh et al., 2017) y dañar el ADN, promover la inestabilidad genética (Wark et al., 2020) y ser otra de las causas de disminución del número de bacterias con capacidad antiinflamatoria (Corsello et al., 2020). Esta diferencia se ha demostrado entre los individuos sanos que consumen carnes rojas y dietas vegetarianas. Por otro lado, el modelo de CU en ratones muestra una mayor gravedad en los ratones con una dieta rica en carne roja (Wark et al., 2020).

La L-serina es un aminoácido no esencial que se sintetiza en el hígado. Las bacterias intestinales pueden utilizar este aminoácido en determinadas situaciones. En el intestino inflamado, AIEC aumenta el metabolismo y la transcripción de los genes de transporte de L-serina, lo que confiere una ventaja de crecimiento en *E. coli* comensal. La concentración de L-serina luminal depende en gran medida de la ingesta dietética; por lo tanto, la privación de L-serina en la dieta puede inhibir la proliferación de AIEC inducida por inflamación, lo que sugiere que AIEC usa L-serina dietética para promover el crecimiento y la salud del intestino inflamado (Sugihara & Kamada, 2021).

*Candida albicans* está asociada con el consumo de proteínas, ya que convierten los aminoácidos en hidratos de carbono. Se observó una relación de competitividad por los aminoácidos entre *C. albicans* y *Lactobacillus*, especie bacteriana disminuida en estos pacientes (Lam et al., 2019).

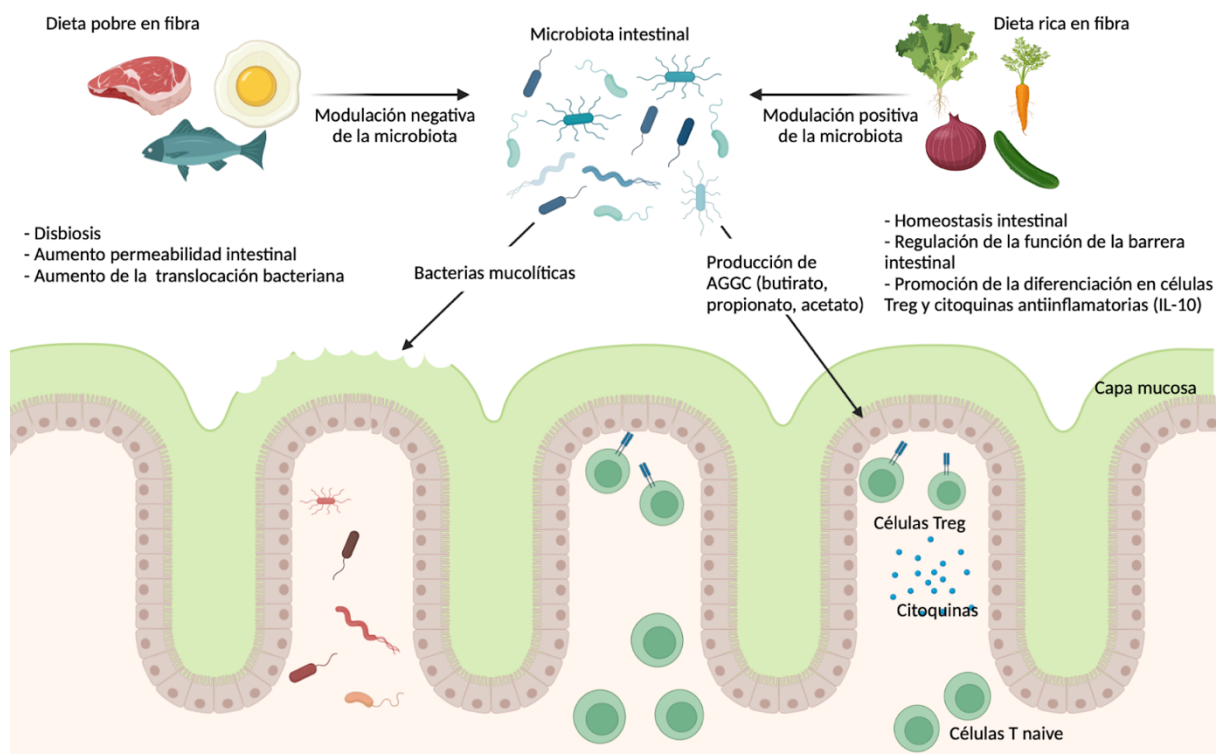
#### 5.3.4 Hidratos de carbono

La fermentación bacteriana de carbohidratos genera AGCC, que mantienen la salud intestinal y una dieta alta en fibra y vegetales reduce el pH intestinal y previene el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas como *E.coli* y otras *Enterobacteriaceae* (Reddavid et al., 2018). Sin embargo, dietas altas en grasas y/o azúcares causan disbiosis, provocando cambios en la mucosa intestinal, haciéndola más permeable a los patógenos y antígenos, causando un estado de inflamación (Reddavid et al., 2018). Se observó que

cada 10 g que se aumentaban en la ingesta diaria de sacarosa (azúcar blanco) aumentaba un 10% la probabilidad de padecer EII, siendo los cambios que esto provoca en la microbiota el posible mecanismo de acción (Zhou et al., 2019).

Como se menciona en el apartado anterior, la fibra dietética no puede ser absorbida ni metabolizada por el cuerpo humano, pero es degradada por las bacterias intestinales. Existe un gran número de bacterias que degradan la fibra, sin embargo, cada bacteria tiene preferencias por determinados sustratos basadas en su actividad enzimática, por lo que la composición de la dieta, y en concreto la variedad de fibra, podría ser un mecanismo de modulación de la microbiota (Sáez-González et al., 2019).

En ausencia de fibra, algunas bacterias comensales, como *Akkermansia muciniphila*, se alimentan de los glicanos de la mucosa del hospedador. Como consecuencia aumentan las bacterias mucolíticas, convirtiéndose en las predominantes en la microbiota del hospedador. El aumento de las bacterias mucolíticas provoca la degradación de la capa mucosa, facilitando la translocación bacteriana al epitelio y generando efectos inmunomoduladores (figura 7) (Sáez-González et al., 2019; Sugihara et al., 2019).



**Figura 7.** Efectos de la fibra en la microbiota intestinal y en la capa mucosa

*Nota.* Adaptado de Sáez-González et al., 2019. *Figura creada con BioRender.com*

El consumo de fibra dietética provoca una modulación positiva de la microbiota intestinal, aumentando la producción de AGCC, los cuales tienen efectos positivos en el epitelio intestinal y usados como fuente de energía por los colonocitos. Por lo que, el consumo de fibra mantiene la homeostasis intestinal, la función de la barrera y promueve la diferenciación de células

Treg y la producción de citoquinas antiinflamatorias. Por el contrario, un bajo consumo de fibra dietética, provoca un aumento de bacterias mucolíticas que tiene como resultado un estado disbiótico, la degradación de la capa mucosa generando permeabilidad intestinal y por lo tanto un aumento de la translocación bacteriana al epitelio.

Por otro lado, la disbiosis que se produce en la EII afecta a la degradación de la fibra, ya que los pacientes con esta patología muestran un menor número de bacterias reductoras de butirato como *Roseburia hominis* y *F. prausnitzii* y, por lo tanto, los niveles de AGCC también se encuentran disminuidos en comparación con controles sanos (Sugihara et al., 2019)

Un posible mecanismo del efecto de los carbohidratos en la microbiota intestinal es un desequilibrio en la absorción intestinal, lo que da como resultado un perfil diferente de azúcar en la luz intestinal, lo que favorece el crecimiento excesivo de patógenos específicos (Mentella et al., 2020).

Las especies fúngicas de *Candida* degradan los carbohidratos complejos y almidones en azúcares simples, los cuales sirven de fuente de energía para diferentes tipos de microorganismos (Lam et al., 2019).

### 5.3.5 Micronutrientes

La microbiota intestinal está involucrada en la síntesis y metabolismo de algunas vitaminas, como las del grupo B y la vitamina K. Pero las vitaminas también pueden influir en la microbiota y modularla (Witkowski et al., 2017).

La vitamina D, está involucrada en la EII mediante interacciones con la microbiota intestinal. Si existe ausencia de esta vitamina se ve aumentado el número de *Bacteroides*, los cuales se han relacionado con un aumento de la susceptibilidad a CU inducida (Witkowski et al., 2017). También se observó un efecto beneficioso de la vitamina D en el restablecimiento de la disbiosis (Zhou et al., 2019).

### 5.3.6 Aditivos dietéticos

La evidencia sugiere una relación entre la introducción de alimentos procesados y aditivos alimentarios y la dieta y una mayor susceptibilidad a enfermedades modernas como la EI (White et al., 2018).

Aditivos como la carragenina, espesante y estabilizador, puede inducir CU ulcerosa en animales, usando concentraciones en productos comerciales (White et al., 2018) y son una fuente de azufre para las bacterias reductoras de sulfato. El H<sub>2</sub>S producido por estas

bacterias provoca efectos inflamatorios en el colon, incluyendo daños en el ADN (Mentella et al., 2020).

Los emulsionantes, moléculas similares a los detergentes empleadas en alimentos procesados para mejorar la textura y la calidad, también afectan negativamente a la microbiota, causando inflamación intestinal al aumentar la translocación bacteriana y la expresión de la flagelina, un marcador de adhesión e invasión bacteriana que puede activar directamente una respuesta inflamatoria (Shaoul & Day, 2019; Wark et al., 2020). También se ha visto que aumentan en número de bacterias mucolíticas, como *Ruminococcus gnavus* y *Akkermansia muciniphila* (Sugihara et al., 2019). Se observó que al agregar polisorbato 80, un emulsificante que normalmente se añade a los helados, a un modelo microbiano humano, la diversidad de especies se redujo en un 50 % y aumentó la expresión de genes microbianos que codifican flagelina. Por lo tanto, parece que los emulsionantes provocan inflamación a través de una vía dependiente de microbios (Wark et al., 2020).

Las maltodextrinas, utilizadas habitualmente en productos procesados como refrescos, provocan alteraciones microbianas y afectan a las células epiteliales del intestino, disminuyendo la producción de moco y aumentando la inflamación intestinal (Rizzello et al., 2019)

Los sulfitos, que se encuentran de forma natural en alimentos como la carne roja y huevos, son utilizados por las bacterias para producir H<sub>2</sub>S, y son muy utilizados como conservante en la producción de alimentos. Generalmente se consideran seguros para el consumo humano, pero se ha observado, incluso a bajas concentraciones, que dañan las bacterias beneficiosas, como *Lactobacillus* y *S. thermophilus*, en el intestino humano (Rizzello et al., 2019).

Los edulcorantes artificiales también provocan disbiosis intestinal y promueven la expansión de Proteobacteria (Sugihara et al., 2019). Se ha demostrado que el edulcorante sucralosa reduce el número de Clostridium cluster XIVa en las heces de los ratones (Rizzello et al., 2019).

## 5.4 Dieta como terapia

Como se ha mencionado en apartados anteriores, determinados patrones dietéticos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollar EII o un aumento de actividad de la enfermedad, sin embargo, esto no demuestra que las modificaciones en la dieta sean influyentes en el curso de la enfermedad o capaces de inducir la remisión en pacientes con enfermedad activa (Molendijk et al., 2019).

A pesar de los años de investigación sobre la relación y el papel de la dieta en la EII, estos aspectos siguen sin ser comprendidos del todo, por lo que en la mayoría de los casos las recomendaciones dietéticas se basan en el principio “si duele, no lo hagas”, recomendando la autorregulación y evitar aquellos alimentos que el paciente considere que pueden empeorar sus síntomas (Aleksandrova et al., 2017). Por lo tanto, teniendo en cuenta el papel importante que juega la alimentación en esta patología es importante el desarrollo de terapias alimentarias que ayuden a prevenirla o mantenerla en remisión.

### 5.4.1 Nutrición Enteral Exclusiva (NEE)

La NEE, es una fórmula líquida que contiene todos los macronutrientes y micronutrientes que el paciente necesita. Se pueden encontrar tres tipos principales de NEE: la elemental (monomérica: aminoácidos libres, glucosa, oligosacáridos y pequeñas cantidades de ácidos grasos esenciales), semielemental (oligomérica: dipéptidos, tripéptidos, disacáridos y triglicéridos de cadena media) y polimérica (proteína completa, oligosacáridos y triglicéridos de cadena larga) (Molendijk et al., 2019). La fórmula puede ser administrada por dos vías, sonda nasogástrica o vía oral, y el periodo de administración es de 6-8 semanas, tras las cuales todavía no se ha definido un protocolo estandarizado para reintroducir la alimentación habitual (Herrador-López et al., 2020). En el caso de no haber una respuesta al tratamiento en las primeras 3 semanas se debe de buscar una alternativa al mismo (Sigall-Boneh et al., 2017).

La NEE se ha empleado como primera línea de terapia en la población infantil desde los años 90. Al ser el tratamiento de primera línea permite evitar el consumo de corticoesteroides en la población infantil (Eindor-Abarbanel et al., 2021), los cuales se han relacionado con efectos secundarios, como un retraso en el desarrollo y en la pubertad (Clarke & Chintanaboina, 2018). La tasa de remisión en los pacientes pediátricos tratados con NEE es del 60-80% (Eindor-Abarbanel et al., 2021; Sáez-González et al., 2019), teniendo una mayor eficacia que los corticosteroides en los pacientes pediátricos con EC (Sugihara & Kamada, 2021). Además de evitar su consumo de estos medicamentos, se ha

observado que tiene un mayor beneficio sobre la cicatrización temprana de la mucosa, asociándose con un mejor resultado a largo plazo (Zhou et al., 2019).

Por otro lado, ha observado una mejora de la remisión clínica y recuperación de la mucosa en aquellos pacientes que sustituyen la dieta tradicional por la NEE, si bien los mayores resultados se han observado en la población pediátrica (Molendijk et al., 2019) y en los pacientes que padecen EC en comparación con los que padecen CU (Tamburini et al., 2022). Su eficacia también parece ser mayor en aquellos pacientes en los que la EC afecta al íleon (Herrador-López et al., 2020; Shaoul & Day, 2019). La eficacia de la NEE tiende a disminuir en cursos posteriores de NE (Clarke & Chintanaboina, 2018), variando del 50 al 70%; y aunque la tasa de respuesta es menor, sigue observándose una reducción de la actividad inflamatoria y una mejora del estado nutricional incluso en los pacientes que no alcanzan la remisión (Simões et al., 2022). No se observan diferencias entre las diferentes fórmulas de NEE (Eindor-Abarbanel et al., 2021; Molendijk et al., 2019) ni entre los distintos tipos de administración (Herrador-López et al., 2020). En el caso de los adultos el tratamiento farmacológico mostró más efectividad que la NEE (Molendijk et al., 2019). Los peores resultados de la NEE en la población adulta pueden ser a causa de que este grupo tiene mayor dificultad para adaptarse a este tipo de dieta, bien por el tipo de administración, sonda nasogástrica, o por que cuando es administrada por vía oral es poco palatable (Molendijk et al., 2019). De hecho, un estudio realizado en 38 pacientes adultos con enfermedad activa demostró que el 84% de los pacientes que completaron 2 semanas de NEE presentaron mejoras significativas en cuanto a los síntomas, la proteína C reactiva (PCR) y los niveles de calprotectina fecal (ambos empleados como marcador de inflamación), por lo que su uso como terapia en esta población parece ser prometedor (Corsello et al., 2020). Pero teniendo en cuenta que este estudio se basa en una población de pequeño tamaño, la dificultad de seguimiento previamente mencionada y los escasos estudios que demuestren sus beneficios, la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO), recomienda la NEE solo como un complemento de la terapia y no como única terapia en adultos con EC (Molendijk et al., 2019). Por otro lado, se demostró que al combinar la NEE con otras terapias, como por ejemplo anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), se mejoraban los beneficios (Molendijk et al., 2019). De hecho, en pacientes con EC moderada-grave sometidos a tratamiento con infliximab (terapia anti-TNF $\alpha$ ), si la terapia se combina con NEE de  $\geq 600$  kcal/día se produce un aumento de la tasa de mantenimiento de la remisión, evitando la pérdida de respuesta al tratamiento (Sáez-González et al., 2019).

La eficacia de NEE se atribuye a múltiples mecanismos, como el reposo intestinal, aunque teniendo en cuenta que tanto las fórmulas poliméricas como las elementales

muestran eficacia, es poco probable que este sea el mecanismo principal (Sigall-Boneh et al., 2017). También se ha atribuido a los efectos antiinflamatorios (Sugihara & Kamada, 2021). Así, se observó in vitro que la NEE disminuye las respuestas inflamatorias, hecho que fue contrastado por un estudio en humanos en el que se observó una reducción de la expresión en la mucosa de IL-1 $\beta$  y IFN- $\gamma$  (Witkowski et al., 2017) y una reducción de las células Treg en la lámina propia lo que refleja el papel de la NEE en la mejora de la inflamación (Ni et al., 2017). Otros mecanismos propuestos son las alteraciones en la microbiota intestinal (Sugihara & Kamada, 2021), como cambios en la correlación *Bacteroides-Prevotella*, que fueron observados en población pediátrica (Basson et al., 2017), y la restauración de la barrera epitelial intestinal (Sugihara & Kamada, 2021). Además, la NEE puede disminuir el ácido acético proinflamatorio y aumentar la concentración de ácido butírico (propiedades antiinflamatorias) (Clemente et al., 2018). Por otro lado, es probable que la exclusión de alimentos nocivos de la dieta sea otro mecanismo de acción de la NEE, ya que el uso de diferentes fórmulas no influye en su eficacia, pero si se ha visto una recaída de la inflamación al retomar la dieta habitual (Herrador-López et al., 2020).

La NEE, puede provocar cambios en la microbiota intestinal. Los datos referentes a este aspecto están en su mayoría basados en la población pediátrica, ya que los datos referentes a población adulta son escasos. En general, se observó una reducción de la diversidad microbiana, con estructuras bacterianas más dispares que en el caso de los grupos de control (Eindor-Abarbanel et al., 2021) y una disminución de las bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* (Sugihara & Kamada, 2021). Estudios sobre el impacto de la NEE en los metabolitos microbianos también muestran efectos contradictorios a una terapia que está surtiendo efecto; por ejemplo se muestra reducido el butirato, AGCC beneficioso (Eindor-Abarbanel et al., 2021). Estos resultados pueden ser causados por la composición de la dieta (menor cantidad de componentes dietéticos y no contiene carbohidratos complejos) en relación a una dieta tradicional. Las modificaciones causadas durante la NEE se pueden traducir en una disminución de la diversidad  $\alpha$  y del número de bacterias reductoras de fibra, explicando al mismo tiempo la reducción en la cantidad de butirato en estos pacientes (Eindor-Abarbanel et al., 2021). Una paradoja sobre este tipo de dieta y la microbiota es que se observó un aumento de la diversidad en aquellos pacientes que tenían recaída de la enfermedad tras el tratamiento, lo que puede indicar que no es en sí misma la disminución de la diversidad lo que provoca la inflamación, sino que la disminución de los taxones perjudiciales podría ser la causante de la misma, más que la alteración de las bacterias protectoras (Herrador-López et al., 2020).

En un estudio que comparó los metabolitos en pacientes pediátricos con EC que respondieron a la terapia con NEE y los que no respondieron, se encontró que los metabolomas fecales de ambos grupos eran significativamente diferentes antes del inicio de la terapia con NEE, por lo que los perfiles metabólicomicos fecales específicos son capaces de predecir la respuesta al tratamiento de forma previa. Específicamente, se encontró que las concentraciones de cadaverina y trimetilamina eran más altas en los pacientes con EC, disminuían durante la NEE y se normalizaron solo en los que respondieron al tratamiento (Eindor-Abarbanel et al., 2021). Por otro lado, se estudió las diferencias en la microbiota entre los pacientes que tienen una respuesta prolongada a la NEE y aquellos recaen precozmente al retomar la dieta libre. En este segundo grupo se observó una mayor abundancia de proteobacterias antes del inicio de la terapia, no mostrando variaciones en la misma tras la NEE (Herrador-López et al., 2020).

#### 5.4.2 Nutrición Enteral Parcial (NEP)

La NEP consiste en el uso de una fórmula líquida conjuntamente con el consumo de alimentos, obteniendo de la fórmula menos del 100% de las necesidades diarias, pudiendo variar el volumen de la misma entre un 35-90% y acompañándose por distintos tipos de alimentación, pudiendo ser una dieta libre o restrictiva. La finalidad de esta dieta es mantener la remisión o como tratamiento de la EC activa, disminuyendo las dificultades de seguimiento de la NEE como la abstinencia de comida y la monotonía de la fórmula (Sigall-Boneh et al., 2017).

Se observó una pérdida en la eficacia de NEE cuando se comenzaba a emplear NEP junto con una dieta libre, lo que parece demostrar que el mecanismo de acción de esta terapia viene dado por una exclusión de la dieta tradicional. Sin embargo, otro estudio mostró que al combinar una NEP con un “patrón alimentario prudente”, que evita aquellos alimentos que se conoce que pueden provocar alteraciones en el microbioma o en la permeabilidad intestinal, sí que es eficaz en la inducción de la remisión en niños y adultos jóvenes con EC (Sáez-González et al., 2019).

Para los pacientes en estado de remisión se recomienda una NEP intermitente (que proporciona el 50% de la energía necesaria) con infusión durante la noche y una dieta baja en grasas, como alternativa para los pacientes con EII inactiva, que previene la recaída en adultos y niños (Zhou et al., 2019). Sin embargo, la eficacia de esta terapia se ha visto que es proporcional a la cantidad de fórmula enteral administrada (Herrador-López et al., 2020).

Los estudios relacionados con esta terapia son escasos y muestran limitaciones, pero en su mayoría muestran una mayor eficacia que la alimentación tradicional y menor que los fármacos como el anti-TNF (Sigall-Boneh et al., 2017) o que la NEE (Herrador-López et al., 2020; Sigall-Boneh et al., 2017).

#### 5.4.3 Dieta Fodmap<sub>s</sub>

Los Fodmap<sub>s</sub> son carbohidratos de cadena corta, de bajo tamaño molecular y un alto efecto osmótico, que son mal absorbidos en el tracto GI (Simões et al., 2022). Esto puede ser causado por varios motivos: ausencia de hidrólisis (por ejemplo en el caso de la mala digestión de la lactosa u oligosacáridos no digeribles), por depender del consumo de glucosa para una correcta digestión (como en el caso de la fructosa), por difusión pasiva (algunos polioles), a causa de que exista una deficiencia de enzimas para digerirlos (como la lactasa en intolerantes a la lactosa), por el tiempo de tránsito intestinal, composición de la dieta, dosis de hidratos de carbono y por la existencia de problemas en la mucosa (Simrén & Tack, 2018). Al no ser correctamente absorbidos en el intestino delgado, un gran número de los ingeridos a través de la dieta llegan al ileum y al colon donde son metabolizados por la microbiota intestinal, asociando a los Fodmap<sub>s</sub> síntomas como producción de gas, dolor abdominal, calambres, hinchazón, distensión abdominal y diarrea (Simões et al., 2022). Además, se produce ósmosis que causa un flujo directo de agua hacia el intestino (Simrén & Tack, 2018), por lo que estas moléculas podrían acelerar la motilidad GI, lo que disminuye la absorción y aumenta el potencial de fermentación en el colon (De Filippis et al., 2018) (Figura 8).

Dentro de los Fodmap<sub>s</sub> se pueden diferenciar cuatro grupos. (1) Monosacáridos, la forma más simple de los hidratos de carbono y son capaces de atravesar el epitelio intestinal por difusión facilitada o transporte activo. En este grupo se encuentra la fructosa (puede encontrarse en fruta fresca, productos derivados de la fruta y productos empleados como edulcorante, por ejemplo el sirope de maíz). Un consumo elevado de fructosa provoca modificaciones en la microbiota intestinal, pero estas son diferentes si la fructosa dietética viene de la fruta o de productos empleados como endulzantes. En el primer caso se observa un aumento de *Faecalibacterium* y *Anaerostipes* (bacteria del filo Firmicutes, productora de butirato) y una reducción de *Parabacteroides* y *Barnesiella*, esta última relacionada con la inducción de respuesta inflamatorias mediadas por IFN $\gamma$ . Sin embargo, si la fructosa es aportada por sirope se observa una disminución de *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* y *Erysipelatoclostridium*, mientras que la abundancia de *Barnesiella* aumenta. Todo ello parece indicar que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal observadas pueden ser debidas a la diferente ingesta de fibra más que al propio

aumento en el consumo de fructosa. (2) Disacáridos, compuestos por dos monosacáridos unidos por enlaces O-glucosídico. En este grupo se encuentra la lactosa, hidrolizada en el intestino por la enzima lactasa; en ausencia de esta enzima la lactosa causa problemas digestivos. (3) Oligosacáridos, formados por diez oligosacáridos dando lugar a FOS o GOS, ambos son fibras dietéticas que resisten la acción de las enzimas intestinales, por lo que son considerados prebióticos, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. (4) Polioles, grupo específico de alcoholes de azúcar que se forman mediante la hidrogenación catalítica de los hidratos de carbono, e incluyen sustancias como el sorbitol, el manitol, el maltitol, el lactitol y el xilitol. La mayoría no son absorbidos en el intestino humano, por lo que llegan al colon donde son fermentados por la microbiota produciendo gas y otros derivados de la fermentación, por lo que están relacionados con la aparición de síntomas intestinales (Simões et al., 2022). La dieta baja en Fodmap<sub>s</sub> excluye los carbohidratos que se han mencionado, incluyendo y excluyendo determinados alimentos según su contenido en los mismos (tabla 2).

Esta dieta consta de dos fases. La primera es la fase de eliminación (todos los Fodmap<sub>s</sub> deben ser eliminados completamente durante 6-8 semanas en esta fase). La segunda fase es la de reintroducción y se comienzan a permitir ciertos alimentos con alto contenido en Fodmap<sub>s</sub> poco a poco una vez que los pacientes alcanzan el estado de remisión y teniendo en cuenta la sintomatología (Hsieh et al., 2020).

Los Fodmap<sub>s</sub> pueden considerarse como una "comida rápida" bacteriana que conduce a la expansión de poblaciones bacterianas específicas en el intestino delgado distal. Este sobrecrecimiento bacteriano es similar en personas con síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad celíaca y EC. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado se asocia con una mayor permeabilidad intestinal (De Filippis et al., 2018).

Se ha observado que las dietas bajas en Fodmap<sub>s</sub> provocan una disminución en los síntomas intestinales y modificaciones en la microbiota, como una disminución en el de grupos específicos de bacterias intestinales, en particular *A. muciniphila* y bacterias pertenecientes al grupo *Clostridium XIVa* y *Clostridium IV*, incluidos los productores de butirato y acetato y lactato *Roseburia intestinalis* y *Eubacterium rectale* y *F. prausnitzii* (Simões et al., 2022; Starz et al., 2021). También se observó una disminución en el número de bifidobacterias (De Filippis et al., 2018) probablemente debido a cambios en los sustratos fermentables disponibles en el colon (Simões et al., 2022). Por otro lado, se observó un aumento en la abundancia de *Adlercreutzia*, bacteria que consume hidrógeno, algo que posiblemente contribuye a la disminución de los síntomas al consumir el gas acumulado en el intestino (De Filippis et al., 2018), y en la abundancia relativa de *Ruminococcus torques*,

lo que puede provocar una degradación excesiva de la mucosa y una invasión bacteriana (Simões et al., 2022).

Por otro lado, no se observaron efectos perjudiciales de una dieta baja en Fodmap<sub>s</sub> sobre el marcador inflamatorio calprotectina fecal, posiblemente porque otras bacterias, como *R. intestinalis* y *Lactobacillus* spp., también ejercen efectos inmunomoduladores y no se vieron alteradas por la dieta (Simões et al., 2022). De hecho, estudios muestran una mejora en este marcador (Simões et al., 2022; Wark et al., 2020). Sin embargo, los resultados referentes al mismo son contradictorios, observándose un mantenimiento o una disminución (mejora) del mismo dependiendo del estudio (Grammatikopoulou et al., 2020).

También hubo resultados contradictorios en relación con la calidad de vida de los pacientes tras realizar una dieta baja en Fodmap<sub>s</sub>. En muchos casos se observó una mejora de la misma, derivada de una disminución de los síntomas; pero si se tiene en cuenta que la dieta para la EII ya es restringida y que las dietas restrictivas en ocasiones pueden estresar al paciente, cualquier esfuerzo por eliminar más alimentos o imponer más restricciones dietéticas puede obstaculizar las tasas de cumplimiento, tener resultados opuestos e impactar negativamente en la salud y la calidad de vida del paciente. Especialmente en este tipo de dieta, las opciones alimenticias disponibles se ven muy reducidas, lo que disminuye el cumplimiento a largo plazo. Por otro lado, la mayoría de los ensayos realizados sobre estas son de duración limitada y no pueden garantizar una eficacia a largo plazo comparable a los ensayos de medicamentos (Grammatikopoulou et al., 2020).

Existen riesgos a la hora de llevar una dieta Fodmap<sub>s</sub>, como la disminución de las bifidobacterias y otras bacterias degradadoras de fibra, provocando a su vez la reducción de los niveles de AGS beneficiosos. Esto es debido a que la mayoría de los alimentos excluidos en esta dieta son en realidad prebióticos, capaces de modular beneficiosamente las comunidades microbianas (Basson et al., 2017). Por lo tanto, la utilización rutinaria de esta estrategia como tratamiento para la EII debe aplicarse con cautela, idealmente junto con la supervisión de la microbiota intestinal, para evitar la inducción de disbiosis (De Filippis et al., 2018). Por otro lado, al tratarse de una dieta de exclusión, también se ve limitada la ingesta de determinados nutrientes, pudiendo provocar carencias nutricionales al verse disminuido el consumo energético, de proteína, grasa, azúcares, calcio, fósforo y yodo (Simões et al., 2022).

En conclusión, sí se ha observado que este tipo de dieta es capaz de reducir los síntomas GI (Wark et al., 2020), relacionando la eficacia de la dieta con la continuidad y adherencia de los pacientes a la misma (Simões et al., 2022; Wark et al., 2020). Por lo tanto, si es posible el empleo de esta dieta como tratamiento sintomatológico siendo

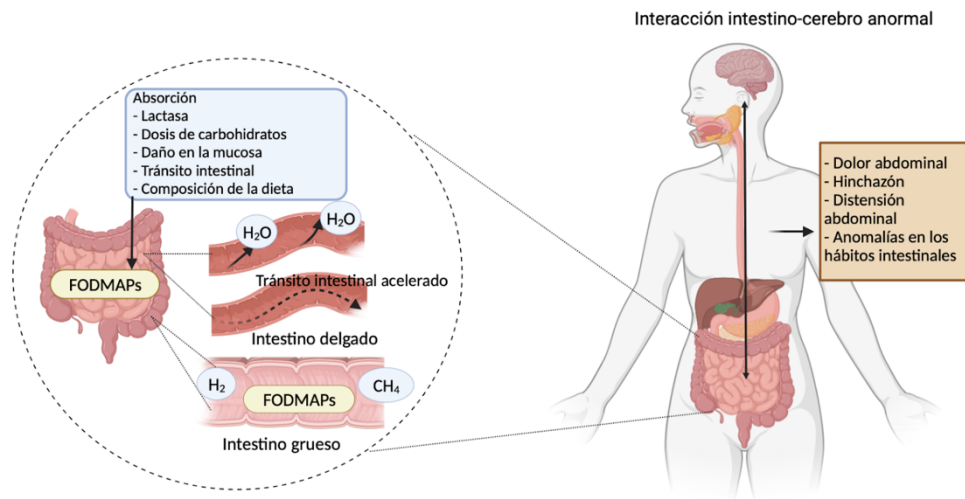
esencial tener en cuenta los efectos adversos (como modificación de la microbiota intestinal, posibles deficiencias nutricionales y por lo tanto riesgo de malnutrición) y las cuestiones preocupantes asociadas a la aplicación de esta dieta, como por ejemplo el desarrollo de un trastorno alimentario debido su naturaleza restrictiva en la fase de exclusión. A la hora de hablar sobre esta dieta hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios que informan sobre los beneficios y los efectos adversos presentan algunas limitaciones, como un tamaño de la muestra escaso, el diseño y el periodo de aplicación de la dieta. Además, sólo hay unos pocos estudios que muestren datos sobre el impacto de la dieta baja en Fodmap<sub>s</sub> sobre los marcadores inflamatorios o la actividad de la enfermedad (Simões et al., 2022). Por lo tanto, en el caso de emplear esta dieta es necesaria la orientación de expertos y el apoyo personalizado con dietistas experimentados con esta dieta, ayudando a evitar las insuficiencias nutricionales, al tiempo que se mantiene la adherencia a largo plazo (Grammatikopoulou et al., 2020).

**Tabla 2.**

*Alimentos excluidos e incluidos en la dieta Fodmap<sub>s</sub> en relación con su contenido en carbohidratos.*

<b>Grupo de alimentos</b>	<b>Incluido</b>	<b>Excluido</b>
Fruta	Plátanos, fresas, frambuesas, arándanos, naranjas, mandarinas, clementinas, cantalupos, uvas, melones, limones, limas, kiwis, maracuyás	Manzana, compota de manzana, albaricoques, moras, cerezas, nectarinas, peras, melocotón, ciruela, ciruela pasa, sandía, pomelo, frutos secos
Vegetales	Zanahorias, apio, maíz, alfalfa, brotes de soja, pimienta, brócoli (<1/2 taza), bok choy, pepino, berenjena, judía verde, col rizada, lechuga, patata, espinacas, cebolleta (parte superior verde), calabaza, tomate, nabo, calabacín	Coles de Bruselas, espárragos, aguacate, remolacha, coliflor, col, ajo, puerro, champiñón, cebolla, chalote, guisante, maíz dulce, batata
Granos	Arroz, avena	Trigo, centeno
Legumbres	Algunas legumbres (soja)	Muchas legumbres (garbanzos, lentejas, alubias)
Lácteos	Yogur y leche sin lactosa; "leche" de almendras, de coco, de arroz o de soja, queso duro, queso bajo en lactosa	Leche de vaca, cabra, oveja, suero de leche, leche de soja, crema de queso blando y helado
Bebidas	Zumo de frutas y zumos de verduras de alimentos permitidos, vino	Refrescos, bebidas para deportistas, zumos de frutas y verduras procedentes de alimentos no permitidos, alcohol
Otros	Jarabe de arce	Miel y edulcorantes

*Nota.* Adaptado de Rizzello et al., 2019



**Figura 8.** Generación de síntomas por el consumo de alimentos ricos en Fodmap<sub>s</sub>

*Nota.* Adaptado de (Simrén & Tack, 2018). *Figura creada con BioRender.com*

La absorción de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (Fodmap<sub>s</sub>) depende de diferentes factores. Los carbohidratos de cadena corta absorbidos de forma incompleta que ingresan al intestino grueso son fermentados por la microbiota intestinal, lo que lleva a la producción de gases y distensión. Además, a través de la ósmosis, hay una entrada neta de agua en la luz intestinal; los Fodmap<sub>s</sub> también pueden estimular la motilidad intestinal. En conjunto, todos estos mecanismos pueden provocar síntomas en individuos susceptibles.

#### 5.4.4 Dieta antiinflamatoria

Las dietas antiinflamatorias excluyen aquellos alimentos que se considera que causan degradación de la capa de moco, aumentan la permeabilidad intestinal o inducen cambios microbianos, mientras que los alimentos integrales, como frutas y verduras, almidones resistentes y ciertas proteínas animales son incluidos en la dieta (White et al., 2018). Además potencia el consumo de fitonutrientes, especias antiinflamatorias y ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 y aconseja la ingesta diaria de frutas y verduras, que aportan compuestos antiinflamatorios como las vitaminas B3, B6, E, C, betacaroteno, así como zinc y magnesio. Por otro lado, las proteínas animales están permitidas, pero se recomiendan en mayor medida las proteínas vegetales procedentes de las legumbres (Mentella et al., 2020).

Una dieta antiinflamatoria combinada con nutrición enteral formulada en líquido ha mostrado resultados prometedores en la inducción de la remisión clínica en la enfermedad de Crohn, y actualmente se están realizando ensayos controlados (White et al., 2018). Sin embargo, la evidencia respecto a esta dieta y la EII es escasa, por lo que son necesarios más estudios que demuestren si realmente es una técnica efectiva como tratamiento para la EII.

#### 5.4.5 Dieta mediterránea

La dieta mediterránea está caracterizada por un alto consumo de aceite de oliva y pescado, frutas, cereales integrales y verduras, con el fin de proporcionar una ingesta adecuada de fibra (sobre 30 g/día según las recomendaciones de la OMS) (Corsello et al., 2020). Sin embargo, el consumo de aves y lácteos es moderado, y bajo en carnes procesadas, rojas y procesadas y en productos de panadería. Por otro lado, este patrón dietético es rico en grasas monoinsaturadas, AGP  $\omega$ -3, fibra fermentable y polifenoles; además, la adherencia a este patrón dietético está asociada con niveles más bajos de biomarcadores inflamatorios (Sáez-González et al., 2019). Los alimentos que se priorizan en esta dieta muestran beneficios en la salud y en concreto en la EII. Por ejemplo, el aceite de oliva es beneficioso por la acción sinérgica del ácido oleico y los antioxidantes presentes en el mismo, la cual se ha demostrado que reduce la inflamación en pacientes con EII. Por otro lado, la fruta fresca, abundante en este tipo de dieta, tiene un efecto inmunomodulador en la EII, previniendo recaídas (Reddavid et al., 2018).

Se observó que el 70% de pacientes son capaces de modificar sus hábitos dietéticos e implantar una dieta mediterránea y que la calidad de vida, evaluada con el cuestionario breve de enfermedades infecciosas aumentó y mientras que la PCR disminuyó. La importancia de los cambios mencionados se correlacionó con la cantidad del cambio dietético (Molendijk et al., 2019). La dieta mediterránea se ha asociado con la metilación de los genes relacionados con la inflamación, mostrando efectos reguladores sobre la misma (Reddavid et al., 2018).

Por otro lado, la dieta mediterránea se asocia con un efecto positivo en la modulación de la microbiota intestinal, regulando hacia un estado de eubiosis (Corsello et al., 2020), relacionando esta dieta con un mayor número de bacterias beneficiosas que pueden ayudar en el mantenimiento de la función de la barrera intestinal y un menor número de bacterias patogénicas con características proinflamatorias (Illescas et al., 2021), reduciendo así la producción de factores proinflamatorios como NF- $\kappa$ B y relacionándose con un mayor número de AGCC en el intestino (Corsello et al., 2020). La modulación de la microbiota a causa de este tipo de dieta también impacta en el metaboloma y en el contenido de AGCC, produciendo un aumento de estos últimos. Por otro lado, el contenido en legumbres de esta dieta es beneficioso ya que contienen fibras solubles que ejercen un efecto prebiótico sobre el crecimiento de especies bacterianas beneficiosas productoras de ácido propiónico y butírico que disminuyen la expresión de citoquinas proinflamatorias (Mentella et al., 2020).

A pesar de ser una dieta beneficiosa para la población general, y en concreto en los pacientes con EII por su capacidad para disminuir la inflamación y su regulación de la microbiota, puede no ser adecuada en las fases de brote de la enfermedad, a causa de su alto contenido en fibra (Reddavid et al., 2018).

#### 5.4.6 Dieta de los carbohidratos específicos (SCD)

La DCE se basa en la exclusión de carbohidratos complejos que se consideran de mala absorción o "proinflamatorios", entre los que se encuentran azúcares, la mayoría de los lácteos y alimentos procesados. Los alimentos permitidos son la mayoría de los frutos secos, las verduras, algunas frutas como fuente de fructosa, el yogur fermentado y sin lactosa y los alimentos frescos sin procesar (como carne fresca y pescado) (Hsieh et al., 2020; Wark et al., 2020). Esta dieta se basa en la hipótesis de que los pacientes con EII y otras patologías intestinales tienen una disfunción en las enzimas disacaridasas, necesarias para digerir la amilopectina y los disacáridos, por lo que, se produce una mayor entrada de los mismos al colon causando sobrecrecimiento bacteriano, daño intestinal y aumento de la permeabilidad (Aleksandrova et al., 2017). El seguimiento de esta dieta conlleva la eliminación dietética de determinados alimentos, causando una disminución en la inflamación del colon, teóricamente al verse reducida la producción de moléculas tóxicas durante la fermentación de los carbohidratos no digeridos. El programa de la DCE se basa en un año de dieta altamente restrictiva durante la enfermedad activa y otro año de mantenimiento de la restricción alimentaria tras la remisión (Hsieh et al., 2020). Posteriormente, los alimentos se reintroducen gradualmente, de uno en uno, controlando la reaparición de los síntomas y retomando la dieta en caso de reaparición de los síntomas (Mentella et al., 2020).

Los estudios sobre la efectividad de esta dieta han sido retrospectivos y no tienen marcadores objetivos de actividad clínica en EII o series de casos pequeños (Wark et al., 2020). Se observó una reducción significativa en el índice de gravedad clínica y un aumento en las tasas de cicatrización de la mucosa mediante la evaluación con la cápsula endoscópica del intestino delgado, pero el número de participantes en este estudio fue muy pequeño (n = 9). Otro estudio en pacientes pediátricos con CU y EC mostró que el seguimiento de esta dieta resultó en una reducción de los marcadores inflamatorios séricos y fecales asociados con la actividad de la enfermedad. Se observaron cambios significativos en la composición del microbioma intestinal 12 semanas después de los cambios en la dieta de algunas personas. Estos cambios incluyen aumentos en la diversidad y disminuciones en las especies invasoras y adherentes, como *Escherichia coli* (Wark et al., 2020). También se

observó que al emplear esta dieta como único tratamiento en pacientes pediátricos con EC durante 5 a 30 meses, había un efecto positivo en los marcadores inflamatorios y en la presentación clínica de la enfermedad (De Filippis et al., 2018).

Los mecanismos propuestos que fundamentan los efectos beneficiosos de la DCE incluyen la modificación en la proporción de macronutrientes, la reducción de la ingesta de gluten en la dieta o la reducción de la ingesta de aditivos alimentarios, los cuales se han relacionado con cambios microbianos y en la función de la barrera (Basson et al., 2017).

#### 5.4.7 Dieta basada en plantas

La dieta basada en plantas, se caracteriza por un alto consumo de frutas, vegetales, legumbres, frutos secos, granos y fuentes de proteína como la soja, reduciendo el consumo de comida procedente de animales. La dieta semi vegetariana incluye huevos y lácteos, pequeñas porciones de pescado semanalmente y carne cada dos semanas (Grosse et al., 2020).

Se investigó la eficacia de una dieta basada en plantas, semi vegetariana, para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC en remisión inducida por fármacos (infiximab) o cirugía. Todos los pacientes del grupo de intervención mantuvieron la remisión durante el primer año y únicamente el 16% de los pacientes recayeron a los 2 años, comparado con el 67% del grupo de control (dieta omnívora). También se demostró que los pacientes con CU que seguían el mismo protocolo dietético tenían una tasa de recaída clínica del 39% tras cinco años (Gkikas et al., 2020).

Es probable que los principales beneficios para la salud relacionados con la dieta vegetariana vengan dados por los polifenoles derivados de plantas, a causa de sus funciones antiinflamatorias, entre otras (Grosse et al., 2020). Además, las dietas vegetarianas muestran una mayor proporción de *Bacteroides* y *Bifidobacterium*, en comparación con los omnívoros, y al ser ricas en fibras fermentables también muestran un aumento en la producción de AGCC por la microbiota intestinal, con sus beneficios añadidos (Grosse et al., 2020).

Sin embargo, aunque la dieta vegetariana parece mostrar beneficios para la salud general y en relación con la EII, la evidencia referente a la misma no es suficiente, por lo que se requieren un mayor número de estudios aleatorizados y controlados para validar su eficacia en los pacientes con EII (Grosse et al., 2020).

#### 5.4.8 Dieta de exclusión dietética o restricción calórica

La dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn (CDED) fue diseñada para eliminar aquellos alimentos que supuestamente contribuyen a la inflamación intestinal (Shaoul & Day, 2019), por lo que esta dieta es baja en grasas y proteínas animales y rica en hidratos de carbono complejos y fibra dietética. No incluye gluten, lácteos ni ciertos aditivos alimentarios (como emulsionantes, maltodextrinas, carragenina y sulfitos). La CDED consta de una porción de la ingesta diaria total mediante el uso de NE y el resto por una dieta restrictiva de alimentos enteros (Starz et al., 2021) y está dividida en tres fases, que van cambiando cada 6 semanas. En primer lugar, la fase más restrictiva, en la que se eliminan todos aquellos alimentos que pueden provocar inflamación y algunas frutas y verduras para evitar que haya un exceso de fibra, en esta fase la NE representa el 50% de la ingesta calórica total. En la segunda fase se incorpora una mayor cantidad de alimentos, incluyendo algunos componentes dietéticos considerados dañinos (por ejemplo el gluten) y casi todas las frutas y verduras, la NE pasa a ser un 25% de la ingesta total. La última fase está basada en comidas libres, permitiendo una exposición controlada e intermitente a determinados alimentos, ya que se pretende conseguir que el paciente pueda mantener este tipo de alimentación como estilo de vida saludable y no como algo paulatino. Durante la última fase se recomienda mantener el 25% de NE y en el caso de que el paciente vuelva a presentar signos de inflamación habrá que volver a las fases anteriores, más restrictivas, hasta que se recupere el estado de remisión (Herrador-López et al., 2020). Se realizó un estudio para investigar la eficacia de esta dieta, en el que se indujo a la remisión clínica empleando un 50% de NE y un 50% de CDED. Tras la remisión los pacientes comenzaron a llevar una dieta con un 75% CDED y 25% NE, mientras que el grupo de control su alimentación se basaba en un 75% dieta normal 25% NE. Tras 6 semanas de tratamiento el 88% de los pacientes que consumían CDED mantuvieron la remisión frente al 56% del grupo de control. Sin embargo, aunque la cantidad de NE es pequeña, resulta complicado conocer si es la dieta o la propia NE lo que más y contribuye a la remisión (Gkikas et al., 2020). En líneas generales, esta dieta se asoció con la mejora de la remisión y mostró tener unas tasas mayores de tolerancia y cumplimiento que la NEE (Herrador-López et al., 2020).

Otro tipo de dieta restrictiva empleada como tratamiento la EII son las dietas bajas en fibra, empleadas para tratar las exacerbaciones de la EII. Una dieta baja en fibra forma menos heces y reduce la incidencia de obstrucción. Además, menos antígenos fecales ingresan al intestino, lo que teóricamente podría reducir la inflamación intestinal. Sin embargo, la literatura únicamente muestra el beneficio de esta dieta durante la etapa de

brote agudo o síntomas obstructivos. Por otro lado, existe otra estrategia nutricional denominada dieta baja en residuos. En general, las dietas bajas en residuos y las dietas bajas en fibra se consideran intercambiables. El concepto principal de la dieta baja en residuos no es solo limitar la fibra, sino también la carne, las proteínas, la leche, las frutas y las verduras para reducir la formación de heces al reducir la mayor parte de los alimentos, sin embargo, existe falta de evidencia que respalde el uso de esta terapia en la EII (Hsieh et al., 2020).

El gluten es una mezcla de varias proteínas, principalmente gliadina y glutenina, formando parte de determinados cereales, estando presente en alimentos como el pan, la pasta y otros productos derivados de cereales (Starz et al., 2021). Su consumo se ha asociado con sintomatología en el tracto GI, por lo que, su exclusión dietética es una propuesta como tratamiento para la EII. El posible mecanismo por el que una dieta sin gluten puede ser beneficiosa para esta patología es por la inactivación del sistema inmunitario por parte de los inhibidores de la amilasa-tripsina (proteínas que se encuentran en el trigo y el gluten comercial) y/o la aglutinina del germen de trigo. La gliadina también podría ser un mecanismo al aumentar la permeabilidad intestinal (Mentella et al., 2020). Además, la dieta sin gluten también implica un bajo consumo de fodmap<sub>s</sub>, aportando beneficios en la sintomatología, previamente mencionados, por lo que la evitación de los mismos puede ser el mecanismo principal por el que se disminuye la sintomatología (Britto & Kellermayer, 2019). La dieta sin gluten también provoca cambios en la microbiota intestinal, pudiendo observarse una disminución en el número de *Bifidobacterium*, principalmente *Bifidobacterium longum* (Starz et al., 2021).

La lactosa es un componente dietético que se ha relacionado con la CU. De hecho los productos lácteos son, en muchas ocasiones, excluidos por estos pacientes, ya que los relaciona con un aumento de la sintomatología (Gkikas et al., 2020). La presencia de intolerancia a la lactosa se ha visto aumentada en pacientes con EC durante las fases activas de la enfermedad, pero no se puede considerar que haya un aumento en la intolerancia a la lactosa en los pacientes con EII (Starz et al., 2021). La lactosa puede ser beneficiosa para la microbiota intestinal al tener efecto prebiótico que aumenta el número de bacterias y diversidad y disminuye el número de microorganismos potencialmente patógenos como *Escherichia coli* (Starz et al., 2021). Además los oligosacáridos procedentes de la leche de vaca pueden reducir la permeabilidad intestinal. Teniendo en cuenta los beneficios asociados con el consumo de lácteos (Starz et al., 2021) y la falta de evidencia respecto a los beneficios de evitar el consumo de la lactosa en la EII (Gkikas et al., 2020) no se recomienda la exclusión de la lactosa si los pacientes no han sido diagnosticados como intolerantes.

El exceso en el consumo de calorías provoca una presión negativa que impacta negativamente en la homeostasis energética, provocando inflamación sistémica. Esta homeostasis energética no es solo importante a nivel corporal, sino también a nivel celular, donde la activación constante de los sensores nutricionales intracelulares conduce a la activación de las vías proinflamatorias intracelulares. En las células inmunitarias es donde puede tener una mayor gravedad la activación de las vías proinflamatorias debida al exceso de nutrientes. Uno de los principales sensores energéticos intracelulares es la diana mecánica de la rapamicina (mTOR); principalmente como parte del complejo proteico mTORC1, el cual regula el metabolismo energético celular, la autofagia y la proliferación, así como la diferenciación de las células inmunitarias y las funciones efectoras. Por ejemplo, la activación fuerte y sostenida de mTOR con una fuerte unión al receptor de células T favorece la diferenciación de las células Th1 y Th17, mientras que la activación baja u oscilatoria de mTOR con una unión débil al receptor de células T conduce a una mayor diferenciación de las células Treg. Por lo tanto, la señalización mTOR hiperactiva reduce las posibilidades de diferenciación de células Treg si la ingesta de calorías es demasiado alta. Esto, junto con muchos otros efectos inmunomoduladores de una dieta alta en calorías, puede provocar un desequilibrio entre los tipos de células proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que lleva a una inflamación crónica. Este desequilibrio entre las células Th17 y Treg es común en los pacientes con EII. Los periodos de restricción calórica reducen la actividad de este receptor, generando un ambiente más antiinflamatorio. Existen diferentes tipos de restricción calórica, como el ayuno intermitente y la restricción sostenida en el tiempo. Si se realiza un ayuno prolongado, el cuerpo cambia su fuente principal de energía, de los carbohidratos a las grasas. Este cambio en la fuente de energía, modifica el metabolismo celular, por lo que las células comienzan a emplear cuerpos cetónicos como fuente de energía, el más abundante es  $\beta$ -hidroxibutirato, el cual, tienen efectos positivos, como propiedades antiinflamatorias, además regula al alza la autofagia, que puede ser defectuosa en pacientes con EII. La restricción calórica provoca cambios microbianos, se han observado principalmente en animales, pero lo más probable es que también se den en humanos, los principales cambios observados son un aumento de *F.prausnitzii* y *A.muciniphila*, ambos involucrados en un ambiente antiinflamatorio. Por lo tanto, la restricción calórica puede ser beneficiosa para complementar el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la EII (Celiberto et al., 2018).

#### 5.4.9 Elementos nutricionales específicos

Determinados elementos nutricionales, como la vitamina A, D y los polifenoles, en concreto el resveratrol, son ampliamente mencionados en la bibliografía por su posible efecto beneficioso sobre la EII.

Se ha probado en modelos experimentales que la suplementación con vitamina A reduce la inflamación intestinal. Por otro lado, como antioxidante, la vitamina A parece desempeñar un papel protector contra los radicales libres y el daño oxidativo, ambos elementos importantes en los procesos de inflamación (Corsello et al., 2020).

La vitamina D pertenece a un grupo de hormonas liposolubles y se divide en dos formas principales, la vitamina D2 (ergocalciferol) y la D3 (colecalfiferol). Sus funciones más conocidas son su papel en la homeostasis del calcio y fósforo pero tiene otras muchas funciones como su papel como inmunomoduladora, en concreto, su efecto antiinflamatorio (Shaoul & Day, 2019). Se ha relacionado el déficit de vitamina D con un aumento en el riesgo de EII, y a su vez padecer EII puede provocar deficiencia de esta vitamina (Shaoul & Day, 2019). Se ha determinado que la deficiencia de esta vitamina es mayor en los pacientes con EC que en los de CU (Fletcher et al., 2019a; Gubatan & Moss, 2018), y que es mayor en los pacientes con EII que en la población general (Fletcher et al., 2019b). Las deficiencias de vitamina D se han relacionado con un aumento de la actividad de la enfermedad, no solo desde el punto de vista sintomatológico, si no también en los marcadores de inflamación (Gubatan & Moss, 2018).

En un estudio realizado en 94 pacientes para evaluar el impacto de la vitamina D3 en la EII, se observó que la reducción del riesgo de recaída no era significativa en aquellos individuos que se les administró vitamina D3 en comparación con los que recibieron el placebo. Otro estudio realizado en 108 pacientes con EII mostró que la suplementación oral con vitamina D3 redujo los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , aunque no de forma significativa (Aleksandrova et al., 2017; Rizzello et al., 2019). Otros estudios mostraron que la suplementación con 40.000 UI/semanales de vitamina D3 se relacionaban con una disminución de los marcadores de inflamación (PCR y calprotectina fecal) en la CU, sin embargo este resultado no se observó en todos los estudios (Fletcher et al., 2019). También se mostró que el tratamiento con vitamina D para tratar la EC, inhibe la producción de IL-12 y IL-23, responsables de las respuestas Th1/Th17 respectivamente (Gubatan & Moss, 2018). Sin embargo, en general, los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios no son significativos sobre el beneficio de la suplementación con vitamina D en la EII, además estos estudios muestran limitaciones como el pequeño tamaño de la muestra (Gubatan & Moss, 2018).

La base mecánica sobre la función de la vitamina D en el EII, viene dada por las capacidades inmunomoduladoras de la 1,25-dihidroxitamina D, que es forma activa de esta vitamina, mostrando tener acciones antibacterianas y antiinflamatorias. También parece tener un papel sobre la integridad de la barrera GI participando en la regulación de

las proteínas asociadas a las uniones intercelulares epiteliales. Además, esta vitamina también tiene efectos sobre la microbiota intestinal (Fletcher et al., 2019).

Los polifenoles son metabolitos secundarios de plantas que son constituyentes comunes de vegetales, frutas, té verde y vino tinto (Shaoul & Day, 2019). Se han relacionado los polifenoles con efectos beneficiosos en la EII, debido a su capacidad antioxidante, que permiten disminuir el estrés oxidativo, también por su capacidad para regular la vía NF- $\kappa$ B, la protección de la barrera intestinal y modulación inmunológica y de la microbiota intestinal (Li, H. et al., 2020). Los polifenoles no son completamente absorbidos en el tracto GI, por lo que, llegan al colon donde son metabolizados por la microbiota, este catabolismo suele dar lugar a metabolitos con mayor biodisponibilidad y capacidad antiinflamatoria que sus precursores (los polifenoles), siendo probable que sean más los metabolitos que los propios polifenoles los que tengan un papel beneficioso sobre la EII.

Se observó que la suplementación con 160 gr de arándanos ricos en antocianinas (840 g antocianinas/día) en pacientes con CU durante 6 semanas, reducía el índice de actividad de la enfermedad tras la primera semana, la segunda se observaron reducciones de los niveles de calprotectina fecal y tras seis semanas de estudio el IFN- $\gamma$  disminuyó, mientras que los niveles IL-10 aumentaron en la mitad de los pacientes (Li et al., 2020).

Se demostró que el resveratrol, un compuesto fenólico natural, reduce las citoquinas proinflamatorias y los factores pro fibróticos en modelos experimentales de EII, lo que respalda un posible beneficio terapéutico (Shaoul & Day, 2019). Además, el resveratrol, como fitoalexina, tiene capacidad antioxidante y antiinflamatoria que permiten mejorar el estrés oxidativo y la inflamación crónica. El resveratrol no puede ser absorbido en su forma original, de hecho, se ha informado sobre acumulaciones del mismo en el colon tras su administración oral, por lo que el resveratrol puede modular la microbiota intestinal y al mismo tiempo la microbiota puede regular la biotransformación del resveratrol, encontrando concentraciones más elevadas de *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia* con la suplementación de resveratrol (Hu et al., 2019).

#### 5.4.10 Probióticos, prebióticos y simbióticos

Los probióticos, como se mencionó anteriormente, son "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (Hill et al., 2014). Estos pueden ser administrados mediante el consumo de alimentos fermentados o en forma de suplemento (Celiberto et al., 2018). Al ser administrados por vía

oral, deben ser capaces de resistir el paso por el medio ácido del estómago (Clemente et al., 2018).

Los probióticos se han relacionado con múltiples beneficios para la salud, tanto efectos directos, como la producción de AGCS y la exclusión de patógenos del intestino, así como efectos indirectos, como mejorar la función de barrera epitelial y promover la producción de péptidos antimicrobianos e IgA secretada. Además, se ha demostrado que los probióticos aumentan la secreción de mucina de las células caliciformes intestinales y modulan de manera beneficiosa el sistema inmunitario del huésped mediante la estimulación de citoquinas antiinflamatorias y la inducción de células Treg. La eficacia del uso de probióticos varía en relación con la cepa microbiana seleccionada y la dosis administrada (Celiberto et al., 2018) y teniendo en cuenta que las diferentes cepas bacterianas aportan actividades metabólicas e inmunomoduladoras diversas, un cóctel de diferentes cepas puede aportar un mayor beneficio que la administración de una única cepa. Respaldando esta teoría, la combinación de 8 cepas, VSL#3, formada por *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*, mostró tener mejores tasas de remisión y recaída en pacientes con CU (Celiberto, Larissa Sbaglia et al., 2017; Oka & Sartor, 2020).

Existen datos contradictorios sobre el efecto beneficioso de los probióticos en el tratamiento de la EII. Algunos probióticos de nueva generación como *A. muciniphila* y *F. prausnitzii*, muestran efectos beneficiosos durante el tratamiento de la EII (Sultan et al., 2021).

En la EC, se observó que el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* y una combinación de especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* mostraron una mejora en las puntuaciones del índice de actividad clínica de la enfermedad, sin embargo otros estudios no muestran beneficios (Clemente et al., 2018). Por otro lado, la administración de VSL#3 mejoró las características endoscópicas y disminuyó los niveles de citoquinas proinflamatorias en estos pacientes (Oka & Sartor, 2020). Sin embargo, el uso de probióticos en la EC no muestra el mismo nivel de evidencia que en el caso de la CU.

Aunque se han documentado algunos resultados positivos del uso de probióticos en pacientes con CU, la aplicación de estos resultados en la práctica diaria se ha visto obstaculizada por las limitaciones en el diseño del estudio, la disponibilidad de cepas eficaces y los problemas asociados con el uso de preparados probióticos disponibles (Glassner et al., 2020). En estos pacientes se estudió la eficacia del probiótico con *B. longum* y psyllium, siendo administrado el probiótico de forma individual (únicamente *B.*

*longum*) o en forma de simbiótico (*B. longum* + psyllium), los resultados mostraron que únicamente el grupo al que se administró el simbiótico obtuvo resultados beneficiosos (Celiberto et al., 2017). Otro probiótico analizado en estos pacientes como tratamiento para mantener la remisión tras el tratamiento clínico es *E. coli Nissle* 1917, el cual mostró tener una eficacia en el mantenimiento de la remisión (Ahlawat et al., 2021; Qiu et al., 2022), equivalente que el tratamiento farmacológico mesalazina (Qiu et al., 2022; Witkowski et al., 2017).

Por otro lado, se ha informado de que el consumo de probióticos puede causar sepsis en los pacientes con CU, siendo un efecto secundario sobre todo en pacientes de alto riesgo, por lo que su administración debe realizarse con precaución, principalmente en aquellos individuos con enfermedad grave (Ahlawat et al., 2021).

En general, existen pocos estudios dosis-respuesta que permitan determinar cuál es la "dosis mínima efectiva" que pueda reducir el riesgo de EII, lo que puede explicar algunas discrepancias encontradas en los resultados obtenidos entre los diferentes estudios in vivo (Celiberto et al., 2017). Sin embargo, dos probióticos en concreto, parecen mostrar las mayores tasas de eficacia en la bibliografía revisada, *E. coli Nissle* 1917 y VSL#3.

Los prebióticos son sustancias no digeribles por el cuerpo humano, por lo que su consumo está destinado a estimular el crecimiento de ciertas bacterias beneficiosas. Se cree que provocan una disminución del pH luminal a través de la fermentación bacteriana, promueven la integridad de la barrera, regulan a la baja las citoquinas proinflamatorias (Clemente et al., 2018) y regulan la inmunidad intestinal, probablemente por su capacidad para influir en la microbiota y sus metabolitos, aunque este último punto únicamente ha sido demostrado por estudios in vitro (Celiberto et al., 2018). Entre los prebióticos más conocidos se encuentran los FOS, la inulina, la oligofructosa, los GOS y la lactulosa, otros hidratos de carbono complejos también han mostrado su potencial como prebióticos (Celiberto et al., 2018).

Algunos estudios relacionados con el uso de prebióticos en la EII, han demostrado que su utilización aumenta las concentraciones de *Bifidobacterium spp.* en estos pacientes, mientras que otros no mostraron este aumento (Celiberto et al., 2018). En pacientes con CU el uso de Psyllium, cebada germinada (GBF), lactulosa e inulina enriquecida con oligofructosa tiene efectos beneficiosos sobre la calidad de vida y sintomatología de estos pacientes. Por otro lado, el uso de Psyllium, mostró tener efectos similares al 5-ASA o mesalazina (tratamiento farmacológico empleado en esta patología) en el mantenimiento de la remisión (Oka & Sartor, 2020). En pacientes con EC, el empleo de inulina enriquecida con oligofructosa mostró tener efectos beneficiosos sobre fases activas de la patología,

asociados a un aumento de los AGCC y modificaciones bacterianas como el aumento de *B.longum* y la reducción de *R. gnavus* (Oka & Sartor, 2020). Por otro lado, un estudio para determinar la eficacia de los FOS en la EC, mostró que los pacientes suplementados durante 4 semanas con 15 gr de FOS presentaban un empeoramiento en las fase aguda de la enfermedad mientras que las concentraciones de bacterias beneficiosas como *Bifidobacteria spp.* y *Faecalibacterium prausnitzii* en las heces no mostraron diferencias respecto al grupo de control. Es probable que los efectos negativos durante la fase aguda de la enfermedad sean ocasionados por efectos secundarios GI (Martyniak et al., 2021).

La fibra es importante para mantener la salud en la capa mucosa, que sirve como mecanismo de defensa de la inflamación colónica (Wark et al., 2020). Además se observó que los suplementos de fibra, como por ejemplo el salvado de avena y de trigo, tienen efectos positivos al mejorar los síntomas y mantener las remisiones en los entornos clínicos (Hsieh et al., 2020). En pacientes con CU, se mostró que la suplementación con 20-30 g/día de alimentos de cebada germinada (lo que aporta 6,66-10 g/día de fibra) era efectivo en los índices de actividad de la enfermedad y causa modificaciones beneficiosas en el microbioma (Wagenaar et al., 2021). Además, proporcionan una proteína soluble rica en glutamina, la cual se ha visto que aumenta la producción luminal de butirato, lactato y acetato, mediante la expansión de bacterias como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Basson et al., 2017).

Los simbióticos son mezclas de probióticos y prebióticos que afectan beneficiosamente al hospedador, ya que permiten mejorar la supervivencia y colonización de los microorganismos añadidos (Oka & Sartor, 2020). Se ha informado sobre la eficacia del uso de simbióticos como tratamiento para la EC aguda y activa, en el caso de la CU se obtuvieron resultados positivos sobre el mantenimiento de la remisión, observándose una disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias y un aumento en la expresión de las antiinflamatorias (Aggeletopoulou et al., 2019). Por otro lado, el uso de simbióticos formados por *Bifidobacterium longum* con 12 g/día de inulina-oligofruktosa, en pacientes con CU reduce el índice de actividad de la enfermedad, aunque la reducción observada fue de mayor tamaño en el grupo placebo, por otro lado, el uso del simbiótico aumentó la proporción de *Bifidobacteria* (Wagenaar et al., 2021).

El uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en conjunto con los fármacos convencionales para el tratamiento de la EII mostró ser más eficaces para disminuir el índice de actividad de la enfermedad de la CU que los fármacos por sí solos (Zhang et al., 2021) Este hecho es respaldado por un estudio en el que se evaluó el tratamiento exclusivo con mesalazina y el tratamiento con mesalazina y probióticos en pacientes con CU de moderada a grave durante 24 meses, los resultados mostraron beneficios en ambos grupos,

pero los del grupo tratado con probióticos eran significativamente mejores (Martyniak et al., 2021). Además, se observó que los simbióticos pueden tener una mayor eficacia que los probióticos y prebióticos empleados individualmente en la inducción o mantenimiento de la EII, probablemente a causa del efecto sinérgico entre ambos (Zhang et al., 2021).

En relación con el tiempo de duración de la terapia, las intervenciones a corto plazo, 2-8 o 12-16 semanas, con probióticos, prebióticos y simbióticos mostraron efectos positivos sobre la disminución de la actividad de la CU, siendo más efectiva la intervención durante 12-16 semanas. Mientras que la intervención a largo plazo, más de 16 semanas, sigue siendo objeto de estudio (Zhang et al., 2021).

En conclusión, es necesario un mayor número de estudios sobre la eficacia del tratamiento con probióticos, sobretodo su utilización en la EC (Nishida et al., 2017), prebióticos (Celiberto et al., 2018) y simbióticos, ya que existen pocos estudios respecto su uso y en muchos casos se encuentran limitados por emplear metodología poco homogénea, no estar descritos correctamente y/o estar mal formulados y por los pequeños tamaños de muestra, obteniéndose, en algunos casos, resultados dispares entre unos y otros estudios (Roselli & Finamore, 2020). Sin embargo, en base a los datos analizados, el empleo de los mismos como terapia parece tener un futuro prometedor.

## 6. Conclusión

1. El estado nutricional de los individuos es importante tanto para la prevención como para el tratamiento de la EII.

2. Esta patología está claramente asociada con un estado de disbiosis intestinal, marcada por una disminución de los Firmicutes y Bacteroidetes y un aumento de las Proteobacterias.

3. Sigue sin clarificarse si esta disbiosis es una causa de la patología o si es una consecuencia de los cambios fisiológicos producidos durante la misma.

4. Se ha demostrado que un gran número de alimentos actúan como protectores, mientras que otros son promotores de la patogenésis. Por tanto, existe cierta relación entre determinados patrones dietéticos y el desarrollo y la prevención de la enfermedad.

5. Se han estudiado múltiples terapias nutricionales con la finalidad de mantener la remisión en individuos con EII. Sin embargo, en muchas ocasiones se requiere más investigación ya que los resultados obtenidos son, en muchos casos, limitados e inconsistentes entre ellos. Por lo que, para recomendar estas terapias como tratamiento sería necesario un mayor número de estudios clínicos, adecuados, bien diseñados y más homogéneos para conseguir obtener una evidencia firme sobre su beneficio.

## 7. Bibliografía

Aggeletopoulou, I., Konstantakis, C., Assimakopoulos, S. F., & Triantos, C. (2019). The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microbial Pathogenesis*, 137, 103774. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103774>

Ahlawat, S., Kumar, P., Mohan, H., Goyal, S., & Sharma, K. K. (2021). Inflammatory bowel disease: Tri-directional relationship between microbiota, immune system and intestinal epithelium. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(2), 254-273. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1876631>

Aleksandrova, K., Romero-Mosquera, B., & Hernandez, V. (2017). Diet, gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*, 9(9), 962. <https://doi.org/10.3390/nu9090962>

Alshehri, D., Saadah, O., Mosli, M., Edris, S., Alhindi, R., & Bahieldin, A. (2020). *Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches*. Association of Basic Medical Sciences of FBIH. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.5016>

Basson, A. R., Lam, M., & Cominelli, F. (2017). Complementary and alternative medicine strategies for therapeutic gut microbiota modulation in inflammatory bowel disease and their next-generation approaches. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(4), 689-729. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.002>

Britto, S., & Kellermayer, R. (2019). *Carbohydrate monotony as protection and treatment for inflammatory bowel disease*. Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz011>

Caminero, A., & Pinto-Sanchez, M. (2020). Host immune interactions in chronic inflammatory gastrointestinal conditions. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(6), 479-484. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000673>

Celiberto, L. S., Graef, F. A., Healey, G. R., Bosman, E. S., Jacobson, K., Sly, L. M., & Vallance, B. A. (2018). Inflammatory bowel disease and immunonutrition: Novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*, 155(1), 36-52. <https://doi.org/10.1111/imm.12939>

Celiberto, L. S., Bedani, R., Rossi, E. A., & Cavallini, D. C. U. (2017). Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1759-1768. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.941457>

Clarke, K., & Chintanaboina, J. (2018). Allergic and immunologic perspectives of inflammatory bowel disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(2), 179-193. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8690-3>

Clemente, J. C., Manasson, J., & Scher, J. U. (2018). *The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease*. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5145>

Corsello, A., Pugliese, D., Gasbarrini, A., & Armuzzi, A. (2020). *Diet and nutrients in gastrointestinal chronic diseases*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12092693>

Couto, M. R., Gonçalves, P., Magro, F., & Martel, F. (2020). Microbiota-derived butyrate regulates intestinal inflammation: Focus on inflammatory bowel disease. *Pharmacological Research*, 159, 104947. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104947>

De Filippis, F., Vitaglione, P., Cuomo, R., Berni Canani, R., & Ercolini, D. (2018). Dietary interventions to modulate the gut microbiome-how far away are we from precision medicine. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(10), 2142-2154. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy080>

Derrien, M., Alvarez, A., & de Vos, W. M. (2019). The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology (Regular Ed.)*, 27(12), 997-1010. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>

Eindor-Abarbanel, A., Healey, G. R., & Jacobson, K. (2021). *Therapeutic advances in gut microbiome modulation in patients with inflammatory bowel disease from pediatrics to adulthood*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms222212506>

Fletcher, J., Cooper, S. C., Ghosh, S., & Hewison, M. (2019a). *The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: Mechanism to management*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11051019>

Fletcher, J., Cooper, S. C., Ghosh, S., & Hewison, M. (2019b). *The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: Mechanism to management*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11051019>

Gkikas, K., Gerasimidis, K., Milling, S., Ijaz, U. Z., Hansen, R., & Russell, R. K. (2020). Dietary strategies for maintenance of clinical remission in inflammatory bowel diseases: Are we there yet? *Nutrients*, 12(7), 2018. <https://doi.org/10.3390/nu12072018>

Glassner, K. L., Abraham, B. P., & Quigley, E. M. M. (2020). The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>

Grammatikopoulou, M. G., Goulis, D. G., Gkiouras, K., Nigdelis, M. P., Papageorgiou, S. T., Papamitsou, T., Forbes, A., & Bogdanos, D. P. (2020). *Low FODMAP diet for functional gastrointestinal symptoms in quiescent inflammatory bowel disease: A systematic review of randomized controlled trials*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12123648>

Grosse, C. S. J., Christophersen, C. T., Devine, A., & Lawrance, I. C. (2020). *The role of a plant-based diet in the pathogenesis, etiology and management of the inflammatory bowel diseases*. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1733413>

Gubatan, J., & Moss, A. (2018). Vitamin D in inflammatory bowel disease: More than just a supplement. *Current Opinion in Gastroenterology*, 34(4), 217-225. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000449>

Guo, X., Huang, C., Xu, J., Xu, H., Liu, L., Zhao, H., Wang, J., Huang, W., Peng, W., Chen, Y., Nie, Y. Y., Zhou, Y., & Zhou, Y. (2022). *Gut microbiota is a potential biomarker in inflammatory bowel disease*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.818902>

Herrador-López, M., Martín-Masot, R., & Navas-López, V. M. (2020). EEN yesterday and today ... CDED today and tomorrow. *Nutrients*, 12(12), 3793. <https://doi.org/10.3390/nu12123793>

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

Hills, R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). *Gut microbiome: Profound implications for diet and disease*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>

Hsieh, M., Hsu, W., Wang, J., Wang, Y., Hu, H., Chang, W., Chen, C., Wu, D., Kuo, F., & Su, W. (2020). Nutritional and dietary strategy in the clinical care of inflammatory bowel disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(12), 1742-1749. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.09.005>

Hu, Y., Chen, D., Zheng, P., Yu, J., He, J., Mao, X., & Yu, B. (2019). The bidirectional interactions between resveratrol and gut microbiota: An insight into oxidative stress and inflammatory bowel disease therapy. *BioMed Research International*, 2019, 5403761-9. <https://doi.org/10.1155/2019/5403761>

Illescas, O., Rodríguez-Sosa, M., & Gariboldi, M. (2021). Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: A meta-analysis of gut microbiota studies. *Nutrients*, *13*(7), 2234. <https://doi.org/10.3390/nu13072234>

Lacroix, V., Cassard, A., Mas, E., & Barreau, F. (2021). *Multi-omics analysis of gut microbiota in inflammatory bowel diseases: What benefits for diagnostic, prognostic and therapeutic tools?*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms222011255>

Lam, S., Zuo, T., Ho, M., Chan, F. K. L., Chan, P. K. S., & Ng, S. C. (2019). *Review article: Fungal alterations in inflammatory bowel diseases*. Wiley. <https://doi.org/10.1111/apt.15523>

Lee, M., & Chang, E. B. (2021). Inflammatory bowel diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the crime scene for clues. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*, *160*(2), 524-537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.056>

Li, H., Christman, L. M., Li, R., & Gu, L. (2020). Synergic interactions between polyphenols and gut microbiota in mitigating inflammatory bowel diseases. *Food & Function*, *11*(6), 4878-4891. <https://doi.org/10.1039/d0fo00713g>

Li, J., Chen, D., Yu, B., He, J., Zheng, P., Mao, X., Yu, J., Luo, J., Tian, G., Huang, Z., & Luo, Y. (2017). Fungi in gastrointestinal tracts of human and mice: From community to functions. *Microbial Ecology*, *75*(4), 821-829. <https://doi.org/10.1007/s00248-017-1105-9>

Martyniak, A., Medyńska-Przęczek, A., Wędrychowicz, A., Skoczeń, S., & Tomasik, P. J. (2021). Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD. *Biomolecules (Basel, Switzerland)*, *11*(12), 1903. <https://doi.org/10.3390/biom11121903>

Mayorgas, A., Dotti, I., & Salas, A. (2021). Microbial metabolites, postbiotics, and intestinal Epithelial Function. *Molecular Nutrition & Food Research*, *65*(5), e2000188-n/a. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000188>

Mentella, M. C., Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., & Miggiano, G. A. D. (2020). Nutrition, IBD and gut microbiota: A review. *Nutrients*, *12*(4), 944. <https://doi.org/10.3390/nu12040944>

Molendijk, I., van der Marel, S., & Maljaars, P. W. J. (2019). Towards a food pharmacy: Immunologic modulation through diet. *Nutrients*, *11*(6), 1239. <https://doi.org/10.3390/nu11061239>

Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *14*(10), 573-584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>

Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2017). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>

Oka, A., & Sartor, R. B. (2020). Microbial-based and microbial-targeted therapies for inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(3), 757-788. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06090-z>

Qiu, P., Ishimoto, T., Fu, L., Zhang, J., Zhang, Z., & Liu, Y. (2022). *The gut microbiota in inflammatory bowel disease*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>

Reddavide, R., Rotolo, O., Caruso, M. G., Stasi, E., Notarnicola, M., Miraglia, C., Nouvenne, A., Meschi, T., De Angelis, G. L., Di Mario, F., & Leandro, G. (2018). The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis*, 89(9-S), 60-75. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7952>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). *What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

Rizzello, F., Spisni, E., Giovanardi, E., Imbesi, V., Salice, M., Alvisi, P., Valerii, M. C., & Gionchetti, P. (2019). *Implications of the westernized diet in the onset and progression of IBD*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11051033>

Roselli, M., & Finamore, A. (2020). Use of synbiotics for ulcerative colitis treatment. *Current Clinical Pharmacology*, 15(3), 174-182. <https://doi.org/10.2174/1574884715666191226120322>

Sáez-González, E., Mateos, B., López-Muñoz, P., Iborra, M., Moret, I., Nos, P., & Beltrán, B. (2019). *Bases for the adequate development of nutritional recommendations for patients with inflammatory bowel disease*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11051062>

Santana, P. T., Rosas, S. L. B., Ribeiro, B. E., Marinho, Y., & De Souza, Heitor S P. (2022). *Dysbiosis in inflammatory bowel disease: Pathogenic role and potential therapeutic targets*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms23073464>

Sebastián Domingo, J. J., & Sánchez Sánchez, C. (2018). From the intestinal flora to the microbiome. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51-56. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>

Shan, Y., Lee, M., & Chang, E. B. (2021). *The gut microbiome and inflammatory bowel diseases*<https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320->

Shaoul, R., & Day, A. (2019). Nutritional regulators of intestinal inflammation. *Current Opinion in Gastroenterology*, 35(6), 486-490. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000585>

Sigall-Boneh, R., Levine, A., Lomer, M., Wierdsma, N., Allan, P., Fiorino, G., Gatti, S., Jonkers, D., Kierkus, J., Katsanos, K. H., Melgar, S., Yuksel, E. S., Whelan, K., Wine, E., & Gerasimidis, K. (2017). Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-ECCO working group [dietitians of ECCO]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(12), 1407-1419. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx109>

Simões, C. D., Maganinho, M., & Sousa, A. S. (2022). FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: Updated overview on the current evidence. *European Journal of Nutrition*, 61(3), 1187-1198. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02755-1>

Simrén, M., & Tack, J. (2018). *New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0034-5>

Stange, E. F., & Schroeder, B. O. (2019). Microbiota and mucosal defense in IBD: An update. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(10), 963-976. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1671822>

Starz, E., Wzorek, K., Folwarski, M., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Stachowska, L., Przewłócka, K., Stachowska, E., & Skonieczna-Żydecka, K. (2021). The modification of the gut microbiota via selected specific diets in patients with crohn's disease. *Nutrients*, 13(7), 2125. <https://doi.org/10.3390/nu13072125>

Sugihara, K., & Kamada, N. (2021). Diet–Microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 13(5), 1533. <https://doi.org/10.3390/nu13051533>

Sugihara, K., Morhardt, T. L., & Kamada, N. (2019). *The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03183>

Sultan, S., El-Mowafy, M., Elgaml, A., Ahmed, T. A. E., Hassan, H., & Mottawea, W. (2021). Metabolic influences of gut microbiota dysbiosis on inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, 12, 715506. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715506>

Tamburini, B., La Manna, M. P., La Barbera, L., Mohammadnezhad, L., Badami, G. D., Shekarkar Azgomi, M., Dieli, F., & Caccamo, N. (2022). *Immunity and nutrition: The right balance in inflammatory bowel disease*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cells11030455>

Wagenaar, C. A., van de Put, M., Bisschops, M., Walrabenstein, W., de Jonge, C. S., Herrema, H., & van Schaardenburg, D. (2021). The effect of dietary interventions on chronic inflammatory diseases in relation to the microbiome: A systematic review. *Nutrients*, 13(9), 3208. <https://doi.org/10.3390/nu13093208>

Waldschmitt, N., Metwaly, A., Fischer, S., & Haller, D. (2018). Microbial signatures as a predictive tool in IBD-pearls and pitfalls. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(6), 1123-1132. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy059>

Wark, G., Samocha-Bonet, D., Ghaly, S., & Danta, M. (2020). *The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: A review*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13010135>

Wawrzyniak, P., Noureddine, N., Wawrzyniak, M., Lucchinetti, E., Krämer, S. D., Rogler, G., Zaugg, M., & Hersberger, M. (2020). *Nutritional lipids and mucosal inflammation*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201901269>

White, L. S., Van den Bogaerde, J., & Kamm, M. (2018). The gut microbiota: Cause and cure of gut diseases. *Medical Journal of Australia*, 209(7), 312-317. <https://doi.org/10.5694/mja17.01067>

Witkowski, M., Witkowski, M., Gagliani, N., & Huber, S. (2017). Recipe for IBD: Can we use food to control inflammatory bowel disease? *Seminars in Immunopathology*, 40(2), 145-156. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0658-5>

Zhang, X., Guan, X., Tang, Y., Sun, J., Wang, X., Wang, W., & Fan, J. (2021). Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 60(5), 2855-2875. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02503-5>

Zhou, Y. Q., Xu, Y., Wan, Y. P., Ren, Y., & Xu. (2019). *The role of dietary factors in inflammatory bowel diseases: New perspectives*<https://doi.org/10.1111/cdd.12686>