

*Etiología e importancia de la  
alimentación en la Enfermedad  
de Crohn.*

*Etiology and the importance of diet in  
Crohn's Disease*

*Olalla Díaz Boada*

Curso académico 2016-2017

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
1. ETIOLOGÍA .....	10
1.1 FACTORES GENÉTICOS .....	11
1.2 FACTORES AMBIENTALES .....	13
1.3 FACTORES BACTERIANOS .....	16
2. TRATAMIENTO .....	25
2.1 FUTUROS TRATAMIENTOS .....	29
3. ALIMENTACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE CROHN .....	30
4. ALTERACIONES EN LA VIDA DE LOS PACIENTES .....	35
CONCLUSIONES .....	37
BIBLIOGRAFÍA .....	38
AGRADECIMIENTOS .....	44

## ABREVIATURAS

AIEC = Adherent Invasive Escherichia Coli.

ATG16L1 = Autophagy-related protein 16-1 (proteína, y gen que la codifica, implicados en la autofagia de bacterias intracelulares) (18)

CARD15/NOD2 = Caspase recruitment domain-containing protein 15 (proteína codificada por el NOD2) / Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (proteína citosólica que reconoce peptidoglicanos de bacterias intracelulares) (18)

CU = Colitis Ulcerosa

EC = Enfermedad de Crohn

EII = Enfermedades Inflamatorias Intestinales

GALT = Gut Associated Lymphatic Tissue = Tejido Linfático Asociado al Intestino (es un compartimento mayor del sistema inmune poblado por linfocitos que migran ahí desde los vasos sanguíneos) (44).

HLA-B27 = Human leukocyte antigen B27

IL-2 = Interleucina 2 (promueve la proliferación de células T)(45)

IL-10 = Interleucina 10 (principal citocina antiinflamatoria. Inhibe la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  por los macrófagos)(45)

IL23R = Interleukin 23 receptor (proteína, y gen que la codifica, que participan en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa)(11,18)

IRGM = Immunity-related GTPase family M protein (gen relacionado con autofagia de bacterias intracelulares) (11)

LAM = Lipoarabinomanano.

ManLAM = LipoArabinoManano Manosilado.

MAP = *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis.

Nlrp6 = NOD-like receptor family pyrin domain containing 6 (gen relacionado con la regulación de la respuesta inmune innata y adquirida)(17)

PTPN2 = Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2 (gen relacionado con la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa) (11)

TGI = Tracto Gastrointestinal

TMF = Transplante de microbiota fecal (Fecal Microbiota Transplant)

TNF $\alpha$  = Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (citoquina defensiva y pro-inflamatoria) (46)

TNF-AIP3 = Tumor necrosis factor, alpha induced protein 3 (gen relacionado con la regulación de la respuesta inmune innata adaptativa) (11)

## RESUMEN

En esta revisión bibliográfica se intenta agrupar información interesante acerca de distintos aspectos relacionados con la Enfermedad de Crohn (EC), la cual forma parte del grupo de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) y cuya incidencia está aumentando en los últimos años, curiosamente, a medida que el mundo se occidentaliza. El objetivo de este trabajo es elaborar una discusión crítica de la bibliografía consultada llegando a conclusiones sobre la etiología de la enfermedad, sus tratamientos, el efecto de la dieta sobre ella y cómo afecta en la vida de los pacientes.

This literature review attempts to arrange some relevant information about key aspects of Crohn's Disease. This pathological condition is part of the Inflammatory Bowel Diseases, and its incidence rate has been rising in recent years, curiously at a time the world is being "westernized". The aim of this study is to develop a critical discussion of the referred bibliography and come to conclusions about the etiology of the disease, its treatment, the effect of diet on it and how it affects on patients' lives.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Enfermedades Inflamatorias Intestinales, dieta, microbiota intestinal, genética, MAP.

Key words: Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Disease, diet, intestinal microbiota, genetics, MAP.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) forma parte, junto con la Colitis Ulcerosa (CU), de las denominadas Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII). Ambas son trastornos crónicos que cursan con episodios de inflamación en el tracto gastrointestinal (TGI), con otros de remisión (1, 2).

Los síntomas y signos de estas dos afecciones son muy similares, siendo peor la EC respecto a la CU en cuanto a la frecuencia de recaídas, de cirugías y a su pronóstico (1). Los más comunes son: diarrea sanguinolenta, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y/o vómitos (3).

La principal diferencia entre la EC y la CU es la posible afectación, en la EC, de cualquier parte del TGI, pudiendo contar con zonas dañadas de manera discontinua, aunque los órganos que se ven más comúnmente afectados son los dos intestinos (2, 3, 4) y, más concretamente, el íleon (5). En el caso de la CU, las posibilidades de afectación se reducen al intestino grueso y a zonas continuas de lesión. Otra diferencia entre ambas es el tipo de inflamación, siendo transmural en la EC y mucosal o submucosal en la CU (3).

La EC no presenta, a día de hoy, una etiología definida (3, 6, 7). La bibliografía señala, en general, un carácter multifactorial, que incluye factores genéticos, que determinan los inmunológicos asociados, ambientales y microbiológicos (3, 8, 9).

Debido a la heterogeneidad clínica que presenta la EC, es muy difícil crear una clasificación que ayude a establecer categorías para esta enfermedad y facilitar así su diagnóstico y tratamiento. A pesar de ello, la Organización Mundial de Gastroenterología, recomienda la llamada “Clasificación de Montreal” (10), que facilita la división de los casos de esta patología según su extensión y comportamiento, teniendo también en cuenta la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la localización de las lesiones y el patrón evolutivo de la enfermedad (5). En esta Tabla 1 se recogen los grupos que establece esta clasificación:

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
A1: ≤ 16 años	L1: ileal	B1: inflamatorio
A2: 17-40 años	L2: colónica	B2: obstructivo o fibroestenósante
A3: > 40 años	L3: ileocolónica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta (se añade a cualquiera de las anteriores si está presente)	Se añade a cualquiera de las anteriores si hay participación perianal.

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la EC, utilizada desde 2006 (11). Aquí se puede observar la posibilidad de afectación de distintas zonas del TGI en la EC (3,4).

En los últimos años se ha observado un incremento de los casos de EC, sobre todo después de la II Guerra Mundial y entre los años 60 y 70, siendo actualmente un padecimiento común en los países occidentales (1, 3, 7, 12). Este incremento alcanzó una meseta de 7 nuevos casos/10<sup>5</sup> habitantes por año en estos puntos del planeta. En otras zonas, donde su incidencia ha sido baja hasta el momento (sur de Europa, Asia y los países subdesarrollados), comienza a aumentar coincidiendo con la globalización y occidentalización de esas naciones (7,12). Ello le da una mayor fuerza a la importancia de los factores ambientales (7,12, 13, 14), apareciendo tres teorías que, más o menos acertadas, intentan explicar este posible papel del ambiente en esta patología: higiene, infecciones y la cadena de frío a la que se someten los alimentos (13, 14). Además, cada vez adquiere una presencia más notable la importancia de la dieta (1).

Según Lautenschläger et al. (3), las personas afectadas por las EII en Europa en 2014 fueron 2,2 millones, siendo la prevalencia de la EC similar a la de la CU y de las EII en general y de unos 50-250 casos/100000 enfermos por año. En el caso de España también se ha observado un aumento progresivo a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta que estos datos fueron recopilados en 2009 (12).

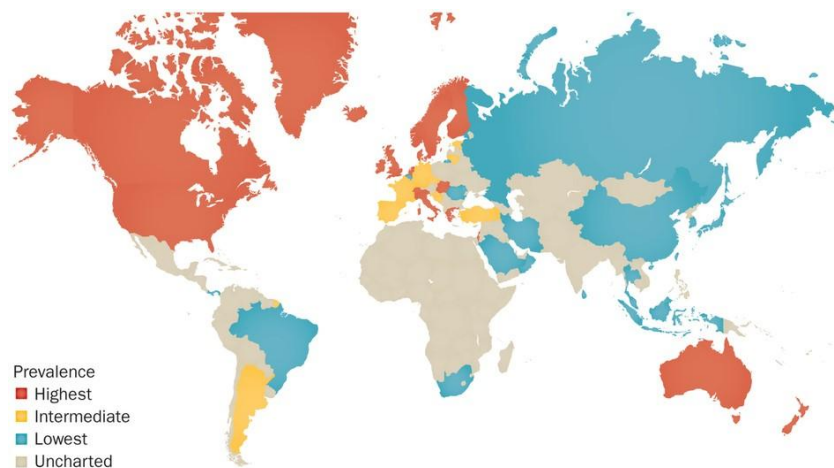


Figura 1. Mapa mundial con prevalencias de EC en el año 2015: Rojo = más altas, Amarillo = intermedias, Azul = más bajas, Gris = sin datos (15).

Otros aspectos epidemiológicos a considerar son el sexo, la edad y la etnia. En el primer caso, algunos estudios dan más número de casos a los hombres, otros a las mujeres y otros a ninguno de los dos. Por lo tanto, son datos muy controvertidos y poco relevantes. Con respecto al segundo punto, se observa un aumento del número de enfermos entre los 20 y los 30 años del paciente, así como en los últimos años de vida del mismo, aunque cabe decir que en este último caso el aumento será un poco menor. De igual modo, acerca del tercer aspecto, se subraya la incidencia más alta de EC en la población blanca, mientras que la más baja pertenece a la asiática. De todas maneras, los estudios realizados con asiáticos emigrantes en países occidentales, mostraron que esta diferencia se debía, principalmente, a los distintos modos de vida (diferenciándose, sobre todo, en las dietas que consumían). Esta es una de las razones por las que se le empieza a dar más valor a los factores ambientales en esta dolencia. Por último, y también relacionado con la etnia, destacar el hecho de que se ha observado una prevalencia estable de la EC, de 2 a 4 veces mayor sobre cualquier otra etnia e independiente al lugar, en la raza judía (12).

Las elevadas cifras de enfermos, que además están en aumento; la falta de un predominio claro con respecto al sexo; los porcentajes parecidos en mortalidad en la población en general y la mayor incidencia, en esta población, de cáncer colorrectal (12), han llevado, en

los últimos años, a un aumento en el interés por esta enfermedad y, por consiguiente, a la realización de nuevos estudios y descubrimientos relacionados con ella.

Sobre esta base, el objetivo de esta revisión es evaluar la información existente, respecto a esta patología, en cuanto a:

- su etiología.
- sus tratamientos actuales o futuros.

Pero, sobre todo, concluir si determinados alimentos que ingieren estos enfermos afectan o no a la enfermedad, evaluando su papel en el desarrollo de la EC por haberse observado que algunas variaciones en la dieta llevan a alteraciones en el curso de esta afección, como por ejemplo, seguir la de tipo semivegetariano, que provoca efectos preventivos de las recaídas en la EC (1).

# 1. ETIOLOGÍA

La EC es una enfermedad de etiología no determinada (3,6, 7) y cuyo carácter se cree multifactorial (3,7, 8, 9).

Aunque en el carácter multifactorial de la dolencia hay un consenso generalizado, para definir esos factores existen muchas diferencias y no hay una clasificación claramente establecida. Por ejemplo, para Figueroa C. et al. (8), estos factores son tres: genético, inmunológico y ambiental, sin embargo, Tomasello et al. (4), exponen 4 factores: disbiosis, o la composición anormal de la microbiota intestinal, inmunología, genética y ambiente. Otro ejemplo es la creencia de Martinez-Medina et al. (9) de que la aparición de la EC se da por interacciones entre las características genéticas del huésped (factor genético), la inmunidad de la mucosa (factor inmunológico) y la resistencia de la flora bacteriana (factor disbiosis). Para redactar esta revisión y para implicar todos los factores sobre los que se publicó, serán divididos en tres: genéticos (incluyendo los inmunológicos), ambientales y bacterianos (incluyendo la disbiosis). Éstos son expuestos, a continuación, en una tabla con su resumen:

FACTORES GENÉTICOS	FACTORES AMBIENTALES	FACTORES BACTERIANOS
Historial familiar	Tabaco	Endógenas-Disbiosis - AIEC está adquiriendo importancia
Fenotipos - Abundancia en Bacteroides - Abundancia en Prevotella - Abundancia en Ruminococcus	Geográficos - De menos a más: sur-norte (disminuye con occidentalización) - Coincidente con ganadería	Exógenas - MAP principalmente
Mutaciones - CARD15/NOD2 - ATG16L1 - IL23R	Vida occidental	
	Otros: - Macrólidos y tetraciclinas en niñez - Beber agua del grifo	

Tabla 2. Factores etiológicos para la EC.

Un detalle destacable sobre la multifactorialidad de la EC, es el hecho de que se refiere a que la aparición de la enfermedad no está provocada por algún factor de manera individual, sino por varios de ellos, o todos, a la vez.

Relacionado con esta idea, Feller et al. (16) ligan los factores genético y microbiano, en la etiología de la EC, mediante la hipótesis de que muchos enfermos que sufren esta afección presentan ciertas alteraciones genéticas, las cuales llevan a una activación menor de los macrófagos con la consiguiente mayor facilidad de sufrir una inflamación y/o infección, por ejemplo, en presencia de ciertas bacterias. En contraste con esta hipótesis, D'Haens et al. (17) presentan la EC como una enfermedad genética compleja que se desarrolla por la exposición a determinados factores ambientales en individuos más susceptibles, genéticamente hablando, relacionando así la etiología de la EC con los factores genético y los ambientales.

### **1.1. FACTORES GENÉTICOS**

Introduciendo estos factores, se sabe que la existencia de antecedentes familiares con EC, incrementa las probabilidades de aparición de la enfermedad (13). Así, el riesgo de sufrir EC entre hermanos es 26 veces mayor (18) y la concordancia de EC en gemelos monocigóticos está entre un 30 (18) y un 50% (13).

Al hablar de factores genéticos, se hace referencia a mutaciones, principalmente en genes que participan en distintas funciones inmunológicas o de defensa del intestino (18), o a fenotipos y genotipos de cada individuo que determinan la composición de la microbiota intestinal (17).

Los distintos fenotipos que regulan la composición de la microbiota, pueden transformar una relación de simbiosis en una patológica en respuesta a diferentes factores de riesgo (17, 19). Esto está muy relacionado con la microbiota intestinal y sus alteraciones y, por lo tanto, con los factores microbiológicos de la enfermedad.

Otro aspecto a destacar es que prácticamente todas las mutaciones que se han señalado hasta el momento, afectan a la inmunidad contra microorganismos, por lo que existe una gran probabilidad de que ciertos agentes bacterianos participen también en la etiología de la

afección. Por ejemplo, Carbonnell et al. (13) han puntualizado que la EC presenta, entre otras alteraciones inmunológicas, una activación anormal de la inmunidad celular del intestino dependiente de los linfocitos TH1, aspecto similar a la Esclerosis Múltiple, además de presentar una distribución geográfica parecida a la de ella (11).

La arquitectura genética de las EII está cerca de ser conocida de manera completa. Ya se han podido identificar exitosamente muchos de los loci susceptibles a EC y UC, ya que la mayoría son comunes a ambas (17). Incluso se ha observado que distintas mutaciones podrían asociarse a distintos fenotipos de la enfermedad con distintos factores de riesgo (12).

Los principales genes cuyas mutaciones se han relacionado con la susceptibilidad a estas enfermedades son (12,13, 20):

- CARD15/NOD2: es el principal gen mutado en estos enfermos, es un componente de la respuesta inmune innata contra bacterias intracelulares (13, 18). Aparece en el 15% de los casos de EC y está asociado a una aparición temprana de la enfermedad (13).

Al codificar proteínas de reconocimiento de bacterias, crea un equilibrio entre la reacción de inflamación y la sensibilidad a ellas (14). Por ello, si existe una mutación en él, este equilibrio se rompe y las reacciones de sensibilidad anormales causarán daños en los tejidos.

Un dato curioso es que en un estudio se observó que en las poblaciones japonesa y coreana, los enfermos de Crohn nunca presentaron dicha mutación, creándose así una muy leve controversia alrededor del rol de la misma en la EC (7).

- ATG16L1: gen implicado en la autofagia de patógenos intracelulares (20).
- IL23R: gen que codifica proteínas y que regula la respuesta inmune innata y adaptativa (13,20).

Además, se han identificado otros genes como posibles causantes, o parcialmente causantes, de las EII (IRGM, PTPN2, TNF-AIP3 según Carbonnell et al. (11) en 2009).

Como se puede observar, estas mutaciones afectan a distintos procesos importantes como la función intestinal de barrera, la autofagia, la defensa contra microorganismos o la

regulación de la inmunidad innata. Por ello, factores de riesgo adicionales que alteren la regulación y/o eficacia de alguna de estas sendas, como el estrés ambiental por ejemplo, producirán un efecto sinérgico y los pacientes con estas mutaciones, sufrirán una alteración crónica en el intestino (18).

Como conclusión, y sobre la base de los factores genéticos, D'Haens et al. (17), señalan que debería hablarse de un gran grupo de patologías (EII) con muchos subtipos clasificados según los marcadores genéticos del paciente y no dividida simplemente en EC y UC.

## **1.2. FACTORES AMBIENTALES**

Los factores ambientales están ganando credibilidad como causa o como iniciadores de la EC. Por un lado están los datos de la alta afectación entre cónyuges (13) y, por otro, los del aumento de la enfermedad en occidente primero, coincidiendo con el auge de su economía, y, después, en otras zonas tras su occidentalización (1,3,7,12,14).

Existen tres aspectos, asociados a los hábitos de vida occidentales, que podrían considerarse importantes como factores ambientales. El primero es la “teoría de la higiene”, en la que el aumento excesivo de la higiene, sobretudo en niños, impide que ciertas respuestas inmunes adaptativas se desarrollen o lo hagan correctamente, lo que provoca una facilidad mayor para contraer EC. Esta teoría refuerza, a la vez, la función de los tres factores en la etiología de esta enfermedad. El segundo está constituido por “la teoría infecciosa”, que expone la idea de un posible papel de un agente infeccioso. Por último, “la cadena de frío”, donde se explica que la llegada de los frigoríficos en los años 40 coincide con un incremento de la incidencia de EC. Ello puede deberse a que determinadas bacterias sobreviven al ambiente frío, como por ejemplo la *Yersinia*, la cual posee una proteína que interactúa con el gen NOD2. Si el individuo presenta la mutación en dicho gen, el aumento del riesgo de padecer la patología es enorme (13).

Como se puede observar, todas las teorías dan mucha importancia al factor bacteriano de la enfermedad, pero también en conjunto con alguno de los otros factores o, incluso, a todos a la vez.

En cuanto a los factores ambientales propiamente dichos, existen muchos y cierta controversia con algunos, mientras que hay otros bajo los que hay un consenso bastante general. Éstos últimos son:

#### TABACO

El tabaco fue el primer agente ambiental que se relacionó con la EC y cuyo papel en el trastorno es más claro. Aumenta el riesgo, la severidad, las complicaciones y las recurrencias (12,13, 14). Aunque su efecto es dosis-dependiente, el riesgo en fumadores menores es mayor que en el de un no fumador (13). Por ello es muy importante concienciar al paciente de que deje la adicción para un desarrollo más positivo de la dolencia.

El mecanismo por el que el tabaco es tan nocivo para los enfermos de EC es conocido. Altera la respuesta inmune sistémica y, la mucosal, tanto innata como adaptativa (14). Danese et al. (14) han descrito que el tabaco altera el ratio células T supresoras/ células T helper, disminuye el número de células T proliferativas, modula la apoptosis y disminuye las inmunoglobulinas del suero y de la mucosa. Estos autores alertan de que aumenta la permeabilidad intestinal y la producción de mucus.

#### ANTICONCEPTIVOS

No se ha observado que el uso de anticonceptivos orales esté relacionado con la EC. Además, las dosis utilizadas actualmente son reducidas, por lo que no se cree que produzca ningún efecto en la enfermedad (7, 12, 13, 14).

#### GEOGRÁFICOS

En numerosos estudios se detecta una distribución de la enfermedad de sur a norte (de menos a más) (13,14). Este reparto coincide con la distribución de la ganadería y del *Micobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP), cuyo rol parece cada vez más claro en esta enfermedad (21). Curiosamente, la diferencia norte-sur se está desdibujando a medida que la globalización y/o occidentalización afecta a los países del sur (14), lo que corrobora el papel de los factores ambientales en la EC.

En Australia, la distribución geográfica, coincide, además, con la climática (13). Esto potencia la hipótesis de que un agente infeccioso, cómodo en ese tipo de clima primero e, incentivado por factores como la dieta o el modo de vida después, promueva el desarrollo de la enfermedad.

#### FACTORES RELACIONADOS CON EL MODO DE VIDA OCCIDENTAL

Clase social media-alta, ocupación laboral sedentaria y estrés, son características que la sociedad occidental ve mayoritariamente como habitual. Todas ellas están ligadas a una incidencia de EC mayor (13, 14).

No se saben bien las causas y, además, el estrés sería un modulador de la enfermedad, más que un factor en sí, ya que aumenta la permeabilidad de la mucosa del intestino permitiendo la entrada de una cantidad excesiva de sustancias (14).

Otros factores sobre los que el consenso sobre su causalidad es menor son:

- ANTIBIÓTICOS. Se ha observado, en algunos estudios epidemiológicos, que la incidencia de EC es mayor en personas que fueron tratadas de niños con macrólidos y tetraciclinas (19).
- BEBER AGUA DEL GRIFO regularmente. Se ha observado que disminuye el riesgo de padecer la EC (13), posiblemente de acuerdo a la “teoría de la higiene”.
- LACTANCIA MATERNA. Existe controversia respecto a este aspecto. Existen numerosos estudios que demuestran que la alimentación artificial favorece la aparición de las EII, mientras que otros fallan al intentar demostrarlo (13). Incluso se ha señalado también que la prolongación excesiva de la lactancia provoca un aumento del riesgo de padecer EC. Esto puede ser debido a una regulación inmunológica deficiente porque, al obtener la inmunización de la madre, el niño no desarrolla correctamente la suya (13).

Por último, y no menos importante, debe ser explicado el rol de la FAMILIA en esta enfermedad. No es expuesto con los factores genéticos porque, como se verá a continuación, los factores ambientales afectan más a la familia que la propia genética.

La elevada afectación de EC, de hermanos nacidos seguidos en el tiempo, en comparación a como sería esa afectación si naciesen más separados, hace pensar que los factores ambientales bajo los que viven dichos hermanos juegan un papel muy importante en la enfermedad (13). Por último, la alta frecuencia de casos de cónyuges afectados por la enfermedad, también apoya esta hipótesis (13).

### **1.3. FACTORES BACTERIANOS**

Cada vez hay más información que otorga importancia creciente a las bacterias en el desarrollo de la EC, tanto de las bacterias presentes en el medio ambiente (13), es decir, las exógenas, como de las existentes en nuestra propia microbiota, las endógenas (13, 19).

Según Martínez-Medina et al. (9), los pacientes con EII presentan un número mayor de bacterias ligadas a su superficie epitelial (biofilm) en estómago e intestinos que los individuos sanos. De acuerdo con esta idea, Danese et al. (14), señalan la existencia, con mayor normalidad, de un recuento más numeroso de bacterias en zonas de lesión en los enfermos de EC y una microbiota de menor riqueza y con mayor porcentaje de bacterias dañinas, lo que puede desencadenar las crisis.

Se ha demostrado también que las bacterias entéricas son capaces de producir inflamación en animales deficientes en interleuquinas 2 y 10 y en el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Esta inflamación no tiene lugar en situaciones asépticas o libres de gérmenes (9).

Por último, la presencia cada vez más obvia del MAP en estos pacientes (13, 14, 16), ha conllevado la realización de múltiples estudios para comprobar su implicación en la afección.

#### **ENDÓGENAS**

La microbiota es el conjunto de microorganismos que viven, de manera natural y en mutualismo, en nuestro TGI (4, 19).

La zona mejor estudiada es el colon distal, en el intestino grueso (22). En la edad adulta, puede contener de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  microorganismos, entre los que se encuentran unas 1100 especies diferentes, más o menos, de las cuales, unas 160, varían según el individuo (22). Así,

se estima que el contenido en genes de la microbiota es entre 100 (4) y 150 (22) veces mayor que el del genoma humano.

En la actualidad, la microbiota se considera ya como un tejido o incluso un órgano con funciones propias dentro del organismo (23, 24). La microbiota intestinal humana juega un papel clave en numerosos procesos metabólicos, nutricionales o inmunológicos. Una alteración o perturbación en su composición afecta a estas funciones, y, por tanto, a la salud humana (22).

La microbiota ayuda a proteger al huésped contra la enfermedad inhibiendo la proliferación y/o colonización de patógenos, lo cual logra colonizando áreas con mucho potencial como hábitat, compitiendo por los nutrientes y provocando el aumento de la capa de mucus (4, 19). Además, contribuye al desarrollo y estimulación del sistema inmune, destacando su efecto en el Tejido Linfático Asociado al Intestino (GALT) (4). En definitiva, una microbiota normal y sana va a generar un entorno en el intestino que dificulta el crecimiento de patógenos entéricos (25).

La flora intestinal también interactúa con las células huésped dando el apoyo funcional necesario para mantener la homeostasis (19). Fermenta aminoácidos y sacáridos, produciendo sustancias como ácidos grasos de cadena corta o ácido butírico (4). Degrada proteínas y carbohidratos indigestos (4) y transforma ácidos biliares primarios (4, 19) en alrededor de 20 ácidos biliares secundarios (19).

Todos estos productos del metabolismo son importantes en el mantenimiento de un equilibrio fisiológico. Los ácidos grasos de cadena corta, producidos por *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* en condiciones anaerobias, son fundamentales en el mantenimiento de una mucosa sana y ayudan en la formación de interleuquinas antiinflamatorias (4). El ácido butírico, de efecto antiinflamatorio, presenta también otras funciones importantes como el control de la proliferación, la diferenciación y la apoptosis de los colonocitos, o la mejora de la barrera defensiva del colon (4). Los ácidos biliares secundarios promueven, dependiendo de cuál de los 20 diferentes estemos hablando, la creación de radicales libres de oxígeno y de promotores de crecimiento tumoral o inhiben el crecimiento de patógenos (19). Esto

último sugiere que el metabolismo de estos ácidos biliares secundarios, puede tener efectos beneficiosos y/o dañinos en el intestino (19), pudiendo promover o evitar la aparición de la enfermedad dependiendo del ácido concreto implicado.

La microbiota presenta, adicionalmente, funciones nutricionales. Regula la absorción de muchos nutrientes e interviene en la producción de vitaminas y enzimas y en la síntesis de componentes útiles en la nutrición de la mucosa colónica y requeridos para la renovación celular (4).

En situaciones de microbiota y mucosa intestinales sanas y en equilibrio, la relación entre el huésped y su flora intestinal es de mutualismo (19). Si este equilibrio desaparece por determinados factores ambientales (consumo de antibióticos, otros fármacos o probióticos, cambios en la dieta, consumo de tabaco,... (25)) o intrínsecos (genética del individuo), los resultados son potencialmente devastadores para el huésped (19).

Para entender mejor el papel de las bacterias endógenas en el organismo, es necesario saber qué bacterias pueblan nuestro intestino (9), aspecto difícil hasta el momento, ya que muchas especies son anaerobias y presentan serias dificultades de cultivo (23). A pesar de ello sí hay ciertos datos y se sabe de la presencia de ciertas bacterias e incluso de su variación en caso de EII o EC.

La composición de la flora intestinal varía dependiendo de la zona del TGI en la que nos encontremos (4, 22). El estómago es el que menor cantidad y diversidad de bacterias contiene, seguido por el intestino delgado y el grueso, el colon (22), donde predominan *Clostridium* tipos IV y XIV, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae* (4).

La microbiota también cambia en las distintas etapas de la vida de una persona. En el período prenatal, es estéril (4). En el nacimiento, si el bebé pasa a través del canal del parto, se produce una colonización por la flora vaginal o anal materna (4,22) de *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Lactobacilus spp.* (4). Si, por el contrario, el bebé nace por cesárea, la colonización se llevará a cabo, principalmente, mediante la flora dérmica o las bacterias ambientales (4, 22). Durante la lactancia materna, predominan los microorganismos *Bifidobacteria spp.* (4) y otras bacterias anaerobias facultativas como los

*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp*, *Streptococcus spp* y *Staphylococcus spp* (22). Éstas, en la edad adulta, son minoritarias porque han sido substituídas por las bacterias anaerobias obligadas durante la introducción de la alimentación sólida (4, 22). La microbiota de los adultos presenta una gran variabilidad interindividual con gran influencia genética (4).

La mayoría de los microorganismos que habitan en el colon se dividen, principalmente, en dos grandes grupos: *Firmicutes* e incluyendo *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus*, y *Bacteroidetes* con *Bacteroides* y *Prevotella* (22). A estas dos divisiones principales, Tomasello et al. (4), incluyen otras 2: las *Actinobacteria* y las *Proteobacteria*.

Se ha podido comprobar que en la mucosa sana hay un alto número de bacterias anaerobias cuya función es bloquear la colonización o infección de la mayoría de patógenos entéricos humanos (25). De hecho, una disfunción normal en la EC se caracteriza por un aumento de bacterias anaerobias facultativas (*Enterococcus* y *Streptococcus*) y una disminución de las obligadas Gram+ (*Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*) (25). Por ejemplo, el filo *Anaerostipes*, abundante en individuos sanos, que convierte el lactato en butirato, se ve reducido en personas con EII, especialmente si son fumadores (19).

También se ha observado que la presencia de las *Fusobacteria*, representadas por las *Faecalibacterium*, y más concretamente por *Faecalibacterium praunitzii* (9), se ve reducida en los afectados por la EC, respecto a los individuos sanos (4, 9, 19, 25). Esta alteración afecta a la salud del individuo porque los beneficios de este microorganismo son: dar energía a los colonocitos, mantener la salud de todo el intestino y tener fuertes propiedades antiinflamatorias (19).

Adicionalmente, el filo *Firmicutes* presenta un menor recuento en enfermos con EII (13, 4). Otros grupos de bacterias, sin embargo, son más abundantes en pacientes de EC como las *Proteobacteria* (*Clostridium genus cluster XIVa* o *Escherichia*) (9, 25) o las *Prevotella* (19).

Otra observación, según Bärbel Stecher (25), es que no hay muchas concordancias respecto a la variación de *Bacteroides*: algunos estudios observan un aumento en enfermos con EII, mientras que otros observan una disminución. La misma fuente (25) no percibe cambios importantes en la cantidad de *Lactobacilli* y *Actinobacteria* entre enfermos y sanos.

La aparición en mayor cantidad, en enfermos de EII, de *Methanobrevibacter smithii*, un microorganismo que produce metano de efectos nocivos para ciertas funciones intestinales como la motilidad, hace pensar que su presencia puede ligarse a la sintomatología de la enfermedad (19).

Se ha detectado también la presencia de ciertos patógenos oportunistas en enfermos de EC: *Enterobacter*, *Proteus*, *Haemophilus* y *Klebsiella* (9). Los patógenos oportunistas entéricos humanos pertenecen a un grupo de familias bacterianas que forman parte de las *Proteobacterias* y que son: *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae* y *Campylobacteriaceae*, principalmente (25). Éstas permanecen, de forma normal, en cantidades minoritarias en la microbiota, pero su aumento es característico de las alteradas (25). Algunos de estos patógenos oportunistas, como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile* o *Enterococcus spp*, podrían beneficiarse de una inflamación intestinal para expandirse y causar daño en el intestino (25).

La determinación de ADN de microorganismos en granulomas de pacientes de EC ha abierto nuevas líneas de investigación (7, 25). Así se ha sugerido como posible agente causal de la EC, un patotipo nuevo de *Escherichia coli*, el **Adherent Invasive Escherichia Coli (AIEC)** (25). Este se detecta frecuentemente en elevada cantidad en la mucosa del íleon de los enfermos (13) que, además, presentan anticuerpos sistémicos contra él (25). El AIEC está presente en individuos sanos pero, en respuesta a una inflamación, se cree que crece en elevado número, promoviendo de esta manera la enfermedad en humanos con EII. Una de las razones que explican esta invasión, expone que el intestino inflamado ofrece modificaciones como la disrupción del epitelio mucoso con un aumento del derramamiento de células epiteliales por acción de los mediadores de la inflamación, o el aumento de la producción de mucus que pueden ser aprovechadas por determinadas bacterias, las que sobrevivan a ese medio (hipótesis de la comida) (25). De hecho, el AIEC, no presenta factores de virulencia, sino que lleva a cabo una adhesión e invasión de las células epiteliales del intestino que promueve su fagocitosis por los macrófagos y, por un mecanismo aún desconocido, es capaz de persistir en el citoplasma provocando el daño (13). Por ello, Stecher (25), lo clasifica como patógeno oportunista.

Otro dato sabido es que las bacterias asociadas al mucus están aumentadas en las EII y ciertas bacterias degradadoras de mucus fueron encontradas, en mayor número, en el intestino inflamado de pacientes con EC, como pueden ser *Ruminococcus gnavus* y *Ruminococcus torques* (25).

Como se puede deducir, la composición de la microbiota es compleja, variada y cambiante. La falta de equilibrio en su composición se asocia a la EC o a situaciones que promueven su desarrollo (25). Además, aún no se ha establecido si es causa o efecto de la patología (25).

Los cambios en la composición de la microbiota pueden deberse a múltiples factores. Algunos autores han señalado que la composición está determinada por la genética del individuo principalmente. La relación entre las bacterias comensales y la genética del huésped es difícil de establecer, sin embargo, algunos aspectos como el efecto de la conocida mutación del gen NOD2 ya han sido probados (19). Aún así, se ha determinado que algunos factores ambientales, como el destete o el modo de nacimiento (4, 22), pueden influir en ella (13,19).

El tabaco es un factor ambiental claramente relacionado con la modificación de la microbiota (13). Como consecuencia, se produce una disminución en la producción de butirato por las bacterias, lo que desestabiliza la homeostasis intestinal, empeora la función de la barrera epitelial y dificulta la regulación y el desarrollo de las células T (19).

La administración de algunos antibióticos por vía oral, como ciprofloxacino o metronidazol, da lugar a reducciones significativas en la proporción de ciertas bacterias que producen componentes orgánicos importantes para la homeostasis (19).

Por último, la dieta condiciona extremadamente las poblaciones bacterianas intestinales. Así, por ejemplo, se han observado diferencias significativas en las poblaciones de *Clostridium* o de *Bifidobacterias* entre poblaciones con hábitos alimentarios diversos (7).

De cualquier manera, la mayoría de individuos se puede clasificar en 3 grupos o fenotipos, dominados por 3 géneros bacterianos diferentes: *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus*, independientemente a la edad, sexo o nacionalidad del individuo (22).

Otro apoyo a las ideas expuestas aquí, es la hipótesis de los radicales libres de O<sub>2</sub>. Esta teoría defiende que, por una incompleta oxidación del O<sub>2</sub>, relacionada muy frecuentemente con una disbiosis, se producen estos radicales libres que aumentan la reacción inflamatoria, lo cual lleva a un aumento en la producción de los mismos, otra vez y, por consiguiente, se produce el daño al tejido. Este círculo vicioso está, además, más relacionado con la dieta occidental, donde se comen más grasas y azúcares refinados (4, 25).

Finalmente y de acuerdo con Asakura et al. (7), podemos concluir que los microorganismos dañinos para nuestro intestino son: *Bacteroides*, *Enterococcus faecalis* (el cual expresa una metaloproteasa que compromete la integridad epitelial y favorece la colitis (25)), *Enterobacter cloacae*, *Helicobacter spp.*, *Fusobacterium spp.*, AIEC, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Sin embargo, los que se exponen como beneficiosos son: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus salivarius*, *Prevotella*, *Saccharomyces boulardii* y *Escherichia coli*.

#### EXÓGENAS

El origen microbiano de la EC es una teoría que se ha postulado en numerosas ocasiones aunque no ha sido clínicamente probada (12).

Se han llevado a cabo numerosos estudios para proponer el o los gérmenes implicados en la EC. Por un lado, algunos estudios detectaron una presencia elevada en macrófagos y células gigantes de *Lysteria monocitogenes* en enfermos, mientras que otros no encontraron diferencias entre sanos y enfermos (13). Por otro, se propusieron la *Chlamydia tracomatis*, *E. coli*, *Cytomegalovirus* y *Saccharomices cerevisiae* como posibles desencadenantes de la EC (14). Otros autores, describen, además del *E. coli*, a los géneros de *Clostridium*, *Campylobacter* o a variantes de *pseudomonas* con pared (12). Además, ciertos autores citan al MAP (14, 16, 20) y al virus del sarampión (20) como posibles causantes de la enfermedad, junto con algunos de los microorganismos anteriores (16). Esta última idea del virus del sarampión como posible participante en la etiología de la enfermedad, está prácticamente desechada por el hecho de que el sarampión está disminuyendo entre la población en las últimas décadas, al contrario que la EC (13,14).

La conclusión de toda esta información, debido a una mayor coincidencia entre los autores sobre su participación, es que el *E. coli*, la *Yersinia enterocolítica* y el MAP son las bacterias con más probabilidades de tener algún papel importante en el desarrollo de la EC.

De entre todos los microorganismos, el que más ha suscitado atención y al que se le han dedicado más estudios, es el **MAP** (12), que se trata de un patógeno intracelular de crecimiento lento (29) que puede causar una infección sistémica o una inflamación crónica del intestino en muchas especies animales distintas, incluyendo a los primates (21).

En 1913, se estableció la hipótesis de que el MAP y la EC podrían estar relacionados al observar una gran similitud con la enfermedad de Johne en ganado, cuya etiología es una infección por MAP (7, 16, 26). De hecho, las úlceras y la inflamación intestinal en zonas enfermas del segmento ileocecal en esta afección presentan similitudes con las observadas en la EC (7). Otro factor que da fuerza a esta teoría es el curioso dato que nos indica que muchos genes relacionados con una mayor susceptibilidad a sufrir la EC, están asociados a la inmunidad contra bacterias intracelulares, al igual que los relacionados a una mayor afectación por el MAP (27), como afirma Monif G. R. (28) al describir la EC como resultado de una alteración inmunológica en el TGI que afecta a la tolerancia contra los antígenos selectivos del MAP.

Esta micobacteria infecta, principalmente, a los macrófagos intestinales (20). Sobrevive en su interior evitando el proceso natural de fusión con los lisosomas mediante un mecanismo similar al que utiliza el *Mycobacterium tuberculosis* (20, 29, 30). Este microorganismo se internaliza en la mucosa intestinal del huésped y entra en las células M de las placas de Peyer mediante el traspaso a través de los enterocitos o de las células Goblet. Además, si el sistema inmune no funciona adecuadamente, se puede replicar en la mucosa intestinal de manera muy eficaz (20).

Se ha relacionado la virulencia de las cepas de MAP con algunas de sus estructuras celulares. Así, los glucolípidos fenólicos y los glucopeptidolípidos (31) y el ManLAM o lipoarabinomanano manosilado de su membrana celular, se han relacionado con su capacidad de supervivencia en el interior de los macrófagos (30, 31). Este último provoca

una reorganización extrema de los lípidos de la membrana y previene la fusión del fagosoma y el lisosoma (30).

Otros componentes relacionados con la virulencia del MAP, son los constituidos por trehalosa, como el DIM, que presenta capacidad de inhibición de la permeabilidad de la membrana celular; el sulfolípidos de trehalosa, que se encuentra en la periferia de la pared celular y presenta la aptitud de favorecer la entrada de la bacteria junto con evitar la maduración del fagosoma infectado, o la trehalosa-6,6-dimicolato (TDM o factor cuerda) que favorece la inflamación crónica debido a su naturaleza (31). Este último, será más común en unas cepas que en otras dependiendo de su estructura (31) y presenta diferentes conformaciones que se han relacionado con su comportamiento (32): en forma de micelas, no resulta tóxico, mientras que sí lo es en forma de monocapa. Esta molécula aporta patogenicidad al microorganismo porque inhibe la formación del fagolisosoma y favorece el mantenimiento de la respuesta granulomatosa (32).

Sin embargo, existen algunos aspectos que crean algo de controversia sobre esta teoría. Primeramente, a pesar de existir muchos pacientes de EC que presentan el MAP (20, 27, 33), es cierto que aún no se ha conseguido detectar en el 100% de ellos, posiblemente por su difícil detección en las células (20). En segundo lugar, si el MAP fuese el causante de la EC, los habitantes de áreas rurales deberían presentar un riesgo de padecer esta dolencia mucho mayor, debido a la asociación de este microorganismo a estos modos de vida, pero esto no es así (20). Esta última asociación se corrobora en un estudio en el que se descubre que los quesos artesanales y caseros de oveja o cabra en la Toscana son una fuente importante de MAP (34). Otro punto más en contra es el hecho de que el tratamiento con TNF $\alpha$ , si la etiología de la EC fuese responsabilidad del MAP, debería empeorar el pronóstico o incluso aumentar el número de enfermos. Por el contrario, esta terapia se asocia a un número menor de casos de la enfermedad (20). Por último, y no menos importante, aunque hay estudios que son optimistas con la terapia combinada antimicobacteriana, llegando a decir que se promueve la cura de los síntomas y de la mucosa (27, 33, 35, 36), otros no observan eficacia alguna en enfermos de EC (7, 16).

## 2. TRATAMIENTO

Una característica importante del tratamiento de esta enfermedad es que no tiene capacidad curativa, sino que es un tratamiento sintomático (2, 37) dirigido a mantener e incrementar los períodos de remisión de la patología (2, 17).

Al presentar, la EC, muchos grados, sintomatologías y áreas afectadas diferentes, no existe un tratamiento universal. En contraposición, existen guías a las que acudir y donde se indica la medicación más aceptada por los distintos especialistas, dependiendo de todos esos factores (38).

Esta variedad de tratamientos hace que haya una serie de fármacos donde elegir:

### ANTIBIÓTICOS

Esta terapia se basa en las muchas evidencias que implican, a las bacterias, en los orígenes de la EC o causas de sus síntomas. Esta opción es importante porque se han visto beneficios en su administración, durante 3 meses, comparables con los de los antiTNF, pero con menores efectos adversos y menos costes (16).

Se han probado muchas como terapia primaria para intentar variar la microflora y minimizar las colonizaciones y/o invasiones bacterianas (39), pero las primeras pruebas que sugirieron que sería beneficioso el uso de antibióticos para tratar la EC, aparecieron al comparar la utilización de metronidazol, nitroimidazol con espectro contra anaerobios, el tratamiento convencional y placebo (39). Otros de estos buenos resultados con antibióticos son los descritos por Chamberlin et al. (39), que señalan los del ciprofloxacino sólo y en combinación con metronidazol, o el tratamiento con rifaximina, efectiva en el mantenimiento de la remisión. Feller et al. (16), obtuvieron datos positivos combinando nitroimidazol y clofazimina y con ciprofloxacino. También señalan que la clofazimina sola presenta buenos resultados y que, aunque no se sabe la causa, se intuye que se debe a su efecto inmunomodulador. Por último, los mismos autores (16), encuentran pequeñas evidencias esperanzadoras en el uso de la claritromicina sola en esta enfermedad.

El intento de usar los antimicobacterianos en la EC se debe a los indicios de una posible participación del MAP en la etiología de la enfermedad. Las micobacteriosis son difíciles de tratar y requieren, al menos, de la administración de dos fármacos diferentes debido a la aparición de resistencias (39). Otro dato a tener en cuenta es que, a pesar de que hasta el momento este tratamiento no parecía eficaz para la EC (16), existen estudios que muestran como una triple terapia antibiótica antimicobacteriana conformada por: rifabutina, claritromicina y clofazimina aporta muy buenos y alentadores resultados (35, 36).

Actualmente, el uso de los antibióticos, en esta dolencia, sólo está aconsejado cuando existen complicaciones (16), como pueden ser las sépticas, la aparición de síntomas atribuidos al crecimiento bacteriano o si existe enfermedad perianal (38).

#### CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides son muy efectivos para inducir la remisión del brote en la EC, pero no para mantenerla. Además, presentan efectos adversos graves a largo plazo.

Se emplean, principalmente, la prednisolona y la budesonida y se ha establecido una dosis de 9mg como la adecuada para la budesonida, que es la preferida pero no la más efectiva (38).

#### ANTITNF (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

Debido a la similitud en eficacia y efectos adversos de estos fármacos, la elección de unos u otros dependerá de factores como las preferencias del paciente, el coste de la medicación o de lo que indiquen las guías (38).

En este grupo de fármacos tenemos, entre otros, el infliximab y al adalimumab, que poseen fuertes efectos antiinflamatorios que presumiblemente dependen de la apoptosis de las células inflamatorias y, por otro lado, el certolizumab que, a pesar de la falta de efectos proapoptóticos, presenta una eficacia clínica probada. Estos tres fármacos, además, son efectivos induciendo las remisiones de la patología (38).

Dignass et al. (38) subrayaron una serie de aspectos a tener en cuenta cuando se elige esta terapia. Primero, en caso de que se produzca una pérdida de respuesta, se debe reevaluar la

actividad de la enfermedad, excluir las complicaciones y discutir las opciones de la cirugía con el paciente. Segundo, en caso de sufrir un brote activo de la enfermedad, se deben reducir los intervalos entre dosis o utilizar dosis escaladas para intentar preparar al paciente antes de un cambio de agente. Este cambio, aunque reduce las opciones futuras de terapia, es una estrategia efectiva. Tercero, ante una intolerancia al medicamento, debe modificarse el agente antiTNF ya que, a veces, incluso hasta un tercer cambio, el paciente no responde al tratamiento. Cuarto, recordar que la cirugía en estos casos también debe ser tenida en cuenta.

Debe prestarse atención, al utilizar estas terapias, a la aparición de complicaciones en forma de infecciones oportunistas o de interacciones medicamentosas. Así, la combinación de azatiopirina/mercaptopurina con estos fármacos a largo plazo, debe ser evitada en jóvenes por su riesgo de provocar linfoma hepatosplénico de células T (38). Además, dicha combinación (infliximab + azatiopirina), y según R. D'Haens et al. (17), es más eficaz como primera línea que como monoterapia, aunque el ratio beneficio-riesgo debe ser sopesado.

La PROFILAXIA con estos fármacos previene las recaídas postoperatorias más que los antibióticos e inmunomoduladores, aunque el porqué de esta característica aún está sin determinarse (17).

Para terminar, Dignass et al. (38), concluyen que, aunque este tipo de medicamentos han demostrado en numerosos estudios su eficacia en la EC, se debe tener mucho cuidado en su uso en pacientes con síntomas obstructivos y, R. D'Haens et al. (17), lo hacen diciendo que se necesita establecer los biosimilares de estos fármacos y así disminuir su coste, junto con realizar estudios inmunogénicos para saber el impacto clínico a largo plazo de estos medicamentos y sus beneficios y riesgos.

## TIOPURINAS

La azatiopirina 1,5-2,5 mg/kg/día o la mercaptopurina 0,75-1,5 mg/kg/día son buenas opciones para utilizar en la EC activa como terapia adjunta o como agente de ahorro de esteroides. A pesar de esta utilización, al presentar una aparición de su acción muy tardía, no pueden ser usadas como terapia única en la convalecencia activa. Debido a estas

afirmaciones, sabemos que el principal papel de estos fármacos es mantener la remisión y, por tanto, la dosis, la práctica de la monitorización y los efectos adversos son puntos a tener en cuenta para discutir antes de implantar la terapia (38).

#### METOTREXATO

Utilizado de modo similar a las tiopurinas, es decir, no como monoterapia en presencia de dolencia activa y siendo muy efectivo manteniendo las remisiones, su dosis será de 25 mg/día. Además, su eficacia ha sido constatada en numerosas revisiones, aunque su efecto citotóxico no explica su efecto antiinflamatorio (38).

#### CIRUGÍA

De acuerdo con R. D'Haens et al. (17), esta terapia se aplica a los pacientes que sufren de una EC penetrante, fístulas o abscesos como primera presentación de la dolencia. También aconsejan que sea seguida, tras 6 o 12 meses, de una colonoscopia para detectar cualquier recaída y/o hacer posible una intervención rápida.

Además, se ha observado un cambio en la mentalidad respecto al papel de este tratamiento en la enfermedad: pasó de ser parte de la terapia principal a ser la 2ª o 3ª opción de tratamiento. Esto fue así porque, junto con todos los riesgos y alteraciones en la vida del paciente que conlleva, los adelantos en la medicación, permitieron ir subrogando esta opción hacia la última, en los peores casos y siempre con la intención de mantener el máximo de intestino posible, ya que se ha visto que resecciones extensas no son tan necesarias y son muy dañinas aportando muchas dificultades al paciente (38).

#### MONITORIZACIÓN

Es necesaria, en conjunción con otras terapias como el uso de los antiTNF, para controlar la evolución del paciente en el tratamiento y escoger mejor las distintas opciones. Por ejemplo, en estos pacientes tratados con antiTNF, en los que los niveles del fármaco en suero disminuyen y, por lo tanto, su respuesta también, pueden ser monitorizados y así determinar si es necesario mudar de agente o simplemente cambiando las dosis ya es suficiente (17).

## AMINOSALICILATOS

Debido a que la terapia con mesalazina presenta una baja toxicidad, se ha convertido en un tratamiento usual para la enfermedad en estadio leve. Sin embargo, no presenta eficacia ante un brote severo de la enfermedad ni para el mantenimiento de las remisiones de la EC (38).

### 2.1. FUTUROS TRATAMIENTOS

El hecho de que los fármacos más utilizados en esta enfermedad, como pueden ser los inmunosupresores o los corticoesteroides, produzcan bastantes y graves efectos adversos (37), ha provocado numerosos intentos para investigar y desarrollar nuevas terapias (17).

El objetivo de estos tratamientos debería ser el control completo de la patología. Se pretende que, en el futuro, se establezcan los marcadores genéticos del paciente para poder predecir sus respuestas a los distintos fármacos y así elegir la terapia concreta más adecuada para cada individuo. En la actualidad, los marcadores genéticos no son suficientemente específicos, sería necesario combinarlos con marcadores serológicos, variantes genéticas y marcadores de inflamación para mejorar la precisión y la diferenciación entre EC y CU. Además, también se confía en la idea de que una mucosa sana es clave para obtener un buen resultado terapéutico, para lo cual se considera necesaria una terapia más agresiva en las etapas iniciales de la enfermedad (17).

Las opciones terapéuticas planteadas son variadas:

- **PROBIÓTICOS:** la administración de microorganismos beneficiosos, ayuda a restaurar el equilibrio bacteriano intestinal. Sin embargo, plantean el problema de la dosificación, ya que las dosis orales son de 3 a 4 veces más bajas que la cantidad de microorganismos que viven en el colon, y puede disminuir al pasar por ambientes hostiles como el estómago o el intestino delgado. De todas maneras, pequeñas cantidades de probióticos dan lugar a grandes resultados (23).
- **TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF):** Esta técnica consiste en traspasar, microbiota intestinal equilibrada, de un individuo sano al paciente. Esta terapia funciona extremadamente bien en el caso de algunas infecciones graves como la

provocada por *Clostridium difficile* y ha conseguido ciertas mejoras en colitis ulcerosa. Sin embargo, no se han observado mejoras significativas en EC. Además, esta terapia plantea el problema de determinar cuáles deben ser las características del correcto donante (24).

- VACUNAS: Existen algunos estudios que intentan aclarar si este tipo de terapia preventiva sería positiva ante una infección por MAP. Por ejemplo, Murray et al. (40) estudiaron el efecto de vacunas contra este microorganismo en cabritillos, obteniendo resultados bastante positivos.

Como se ha podido ver, lo que más interesa para el tratamiento en un futuro de la EC, es llegar a poder realizar terapias basadas en el beneficio-riesgo personalizado y, así, la elección del tratamiento dependerá del perfil de cada paciente de manera individual, determinado por sus biomarcadores. Otro aspecto al que se le da importancia, ya en los tratamientos de ahora, es a la monitorización del paciente durante su terapia, sobre todo con cierta medicación, para controlar su evolución y saber cuándo es adecuado cambiársela (17).

### **3. IMPORTANCIA DE LA ALIMENTACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

Todos los artículos consultados sobre el tema, coinciden en la indudable influencia de la ingesta de alimentos sobre la composición de la microbiota intestinal, sabiéndose que es el factor que más la determina (22), y en cómo su alteración presenta una gran importancia en ciertas enfermedades crónicas como puede ser la EC (1, 22, 41).

Chierico et al. (41) señalan que la dieta puede modificar la composición de la flora intestinal en un 57%, mientras que la variedad debida a la propia genética del individuo es de tan solo el 12%. Esto es así porque al digerir los alimentos, se producen muchos productos químicos que provocan efectos directos o indirectos en el metabolismo del huésped (41) que modifican la mucosa aumentando su permeabilidad a la entrada de patógenos (4). Esta diferente actividad metabólica puede dar lugar a variaciones en la respuesta inmune e inflamatoria de los individuos (22).

Dos de los tres enterotipos que caracterizan los tres fenotipos de bacterias mayoritarias en el TGI, están claramente relacionados con la dieta consumida. El enterotipo “Bacteroides” se ha relacionado con el consumo de proteínas animales y grasas (dieta occidental), mientras que el “Prevotella” se asocia a alto consumo de carbohidratos y azúcares simples (dietas de sociedades agrarias, vegetarianas y veganas). Esto puede ayudar a diseñar dietas direccionadas hacia un enterotipo más beneficioso, aunque tras las 24h del cambio, el enterotipo mayoritario prevalece (41), por lo que sería necesario mantener una dieta a largo plazo para obtener resultados.

Algunos autores han relacionado variaciones en determinadas bacterias o géneros de bacterias con el consumo de diferentes alimentos. Por ejemplo, E. Power et al. (22), han encontrado que los niños de Burkina Faso, cuya dieta es rica en plantas, presentan menos bacterias Firmicutes y más Bacteroidetes, mientras que en los europeos se incrementan las Enterobacterias. También han señalado que las personas veganas o vegetarianas, además de presentar menos Bacteroides, ven reducidas sus Bifidobacterias, la *Escherichia coli* y las Enterobacterias. Ello se justifica en función de que las dietas ricas en vegetales permiten maximizar el aporte de energía de las bacterias de la flora intestinal, a través de la fibra, además de proteger de la inflamación y de las enfermedades intestinales (22). Por otra parte, Chierico et al. (41), asocian la dieta occidental a una abundancia del género Bacteroides, así como Tomassello et al. (4), que observaron, comparando las dietas occidental y oriental, un aumento de Prevotella más que de Bacteroides en la segunda. En definitiva, dietas ricas en proteínas animales y grasas aumentan las Bacteroides y, con gran cantidad de carbohidratos simples y fibras, las bacterias que aumentan son las Prevotella (4).

Por todo ello, se puede deducir que las dietas varían la composición de la microbiota (4, 22) y, a continuación, se exponen las características de las cuales van a ser estudiadas:

	CONSUMO				Ref.
	ALTO	MODERADO	ESCASO	EXCLUSIVO	
<b>DIETA OCCIDENTAL</b>	derivados animales, grasas saturadas, dulces y postres		frutas, verduras y legumbres		41
<b>NUTRICIÓN ENTERAL</b>				nutrientes directamente al TGI	42
<b>DIETA SEMIVEGETARIANA</b>	leche, huevos y cereales		pescado (1 x semana) carne (1 x 2 semanas)		1
<b>DIETA VEGETARIANA</b>				vegetales	1
<b>DIETA MEDITERRÁNEA</b>	cereales en grano entero, frutos secos, verduras, agua, aceite de oliva (lípidos)	aves de corral y vino	pescado, marisco, carne y huevos		41
<b>DIETA JAPONESA</b>	arroz, té, pescado, yougurt natural, frutas y vegetales		grasas saturadas y carne		1

Tabla 3. Definición de las distintas dietas expuestas.

#### DIETA OCCIDENTAL

Los alimentos con un bajo consumo en esta dieta están asociados a un menor riesgo de padecer EII (14). Además, la toma de gran cantidad de proteína no es beneficiosa porque su metabolismo da lugar a una serie de productos que son tóxicos para el intestino (4), volviendo propensos, a los enfermos de EC, a las recaídas. Este tipo de alimentación aumenta el riesgo de sufrir desórdenes metabólicos (4) y, ciertos alimentos como las bebidas con cola o el chocolate consumidos en esta dieta, están muy asociados a la EC y CU (7).

Adicionalmente, Carbonnel et al. (13) han observado que el azúcar refinado favorece la aparición de la enfermedad, es decir, que es un factor de riesgo para la EC (12, 14) y, Tomasello et al. (4), que las grasas poseen una relación con la disbiosis y la proliferación de *Bilophila wadsworthia*, la cual promueve la inflamación. Además, en esta dieta, existe un

alto consumo de ácidos grasos saturados y bajo de los poliinsaturados. El desequilibrio en el consumo de estos últimos está asociado a un aumento del riesgo de EC y CU (4).

En general, parece que favorece el aumento de número de las bacterias dañinas de la microbiota y el desarrollo y/o progresión de las EII (19). Otros indicadores vistos por Chiba et al. (1) son la producción de mucha proteína C y la existencia de inflamación intestinal. Sin embargo, aumentando un poco el consumo de verduras y fibras, el pH del intestino se basifica, previniendo el crecimiento de patógenos potenciales (4).

#### NUTRICIÓN ELEMENTAL O ENTERAL

Este tipo de nutrición no presenta beneficios claros como terapia 1ª o adjunta en las EII (14), aunque otros autores detectan puntos positivos en su uso como apoyo a una buena alimentación (38). Además, Power et al. (22), exponen que ciertos suplementos dietéticos, como la inulina y los fructooligosacáridos, pueden promover el crecimiento de grupos concretos de bacterias. De todas maneras, Dignass et al. (38), alertan de que esta dieta parece ser menos efectiva que otras medicaciones, como pueden ser los corticoesteroides.

#### DIETA TRADICIONAL JAPONESA (WASHOKU)

Es definida como una de las dietas más saludables. Esto se demuestra con el hecho de que el incremento en el consumo diario de carne animal, grasas y leche que ha tenido lugar en Japón en los últimos años, unido al descenso en el consumo de arroz, es decir, la occidentalización de la dieta japonesa, se ha relacionado con un aumento en la incidencia de EII (1).

#### DIETA SEMIVEGETARIANA

Con ella se consiguen prevenir recaídas en la EC. Están documentados casos de mantenimientos largos de las remisiones, apoyados por una concentración de proteína C normal. Otro posible enfoque es el consumo de dietas vegetarianas para tratar y prevenir una gran variedad de enfermedades crónicas. (1).

## DIETA MEDITERRÁNEA

Es conocida como una de las más saludables que existen, lo cual es debido a la interacción entre los distintos nutrientes, no sólo por los nutrientes aislados. Además, los alimentos que más se consumen, son los que producen componentes químicos antioxidantes y que están ligados a una menor incidencia de EC. Otro uso beneficioso es su combinación con probióticos, ya que ambos consiguen una variación en la composición de la microbiota más beneficiosa (41).

En definitiva, una alta adherencia a la dieta mediterránea disminuye la mortalidad y la incidencia de numerosas enfermedades crónicas, entre ellas la de la EC y, por tanto, está asociada a una mejor calidad de vida. Todo ello está demostrado mediante la reducción leve de los marcadores de inflamación y de las bacterias Proteobacterias y Bacillobacter, y el aumento de las Bacteroidetes e *Clostridium* durante el seguimiento de esta dieta (41).

Entre todos los nutrientes, se ha visto que los carbohidratos tienen un papel muy importante. Esto es así porque se demostró una variación rápida y reversible de las bacterias dominantes, tras mudar el tipo de carbohidratos principales no digeribles, de hecho, son la primera fuente de energía bacteriana (22). Son beneficiosos porque, según Tomasello et al. (4), su fermentación da lugar a unos productos que mantienen el intestino sano. Además de esto, se sabe que algunas bacterias, por ejemplo las Bacteroidetes, poseen un gran número de genes codificadores de enzimas que participan en el metabolismo de los carbohidratos, permitiendo así ir cambiando de fuente de energía. Por ello, las variaciones en la composición de la microbiota con la dieta, se pueden explicar por los distintos sustratos que pueden utilizar las diferentes bacterias para obtener energía (22).

Por todo ello, podemos concluir, que los alimentos asociados a la EC son la carne, el pescado, el marisco, las grasas, los dulces, la pastelería y la comida rápida (7) y, los beneficiosos, las verduras, la fruta y las legumbres (4). También es recomendado, por Asakura et al. (7), la eliminación de levaduras y de la leche.

Además, con todos estos datos se puede percibir la importancia de la dieta para gozar de una buena salud. Por lo tanto, y a pesar de la falta de conclusiones concluyentes, no se debe

subestimar el papel de la nutrición como soporte para los enfermos de EC (38). Este posible papel de la disbiosis todavía tiene que ser esclarecido como causa de la inflamación, o si ella se produce por un síndrome metabólico inducido por el consumo de ciertos alimentos (7).

Finalmente, deben ser expuestos el gran interés que existe actualmente en el desarrollo de la nutrigenómica, que intenta estudiar el efecto de alimentos concretos en los genes para conseguir entender mejor el mecanismo de afectación de la dieta al metabolismo del huésped y que, otra propiedad positiva de la dieta, es la manera en que modula los sistemas inmune, respiratorio y digestivo de los neonatos cuyas madres la consumen, de tal forma que puede incluso afectar al resto de la vida del bebé (41).

#### **4. ALTERACIONES EN LA VIDA DE LOS ENFERMOS**

Además de los síntomas relacionados con la inflamación del intestino, que ya de por sí son muy incapacitantes e incluso pueden llevar a problemas de desnutrición si el órgano está muy dañado, el 25-35% de estos enfermos presentan una o más manifestaciones extraintestinales (43).

Estos síntomas y signos, de acuerdo con Repiso et al. (43), se dividen en tres grupos:

- Relacionados con la colitis: mucocutáneos, reumatológicos y oftalmológicos.
- Relacionados con enfermedades del intestino delgado: nefrolitiasis y colelitiasis.
- No relacionados con ninguno de los anteriores: manifestaciones hepáticas, amiloidosis y tromboembolismo.

También es muy común que estas personas sufran de déficit de hierro o de anemia, que debe ser identificada y tratada y puede ser la causante de los síntomas de fatiga y letargia que muchos de ellos presentan (38).

Como se puede observar, todas son alteraciones serias y que pueden condicionar la vida de estos pacientes, incluso haciendo que pierdan la capacidad de trabajar.

Otro problema importante reside en el momento en que son operados, ya que, dependiendo de la cantidad de intestino que se les retire, la técnica aplicada y si se lleva a

cabo una anastomosis o no, la pérdida de función será mayor o menor, pero nunca nula. Por ello siempre se intenta que sea la última opción a aplicar en el enfermo (38).

La alteración más impactante que se da en estas personas, se produce al realizar una colectomía con posterior implantación de una colostomía. Esto se debe a que, para los pacientes, resulta un shock tanto físico, por el hecho de ver esos cambios en su cuerpo, como psicológico, ya que van a necesitar de apoyo para acostumbrarse a su nueva forma de vivir al perder la capacidad de control de la defecación y la presencia de esa bolsa a la vista.

## CONCLUSIONES

Tras la lectura y análisis de la información consultada en la bibliografía, pueden alcanzarse las siguientes conclusiones.

Aunque está clara la importancia de la disbiosis en estos pacientes, los demás factores tienen, también, su importancia en la enfermedad. Todos presentan su papel: la disbiosis afecta más a unas personas que a otras, debido, posiblemente, a causas genéticas, al igual que ciertas personas son más propensas que otras a tener una mayoría de determinadas bacterias en su microbiota. Por estas razones, podemos concluir que esta enfermedad es multifactorial pero, con los datos existentes actualmente, emplazando su base en el factor bacteriano: disbiosis o agentes externos.

Entre los microorganismos que se han expuesto como posibles implicados en la EC, destaca el MAP, debido a las semejanzas entre la EC y la enfermedad de Johne en el ganado. Sin embargo, aún no se ha establecido su papel como agente causal en la enfermedad.

Las terapias existentes son sólo paliativas. Por ello, la terapéutica ideal futura es la personalizada: tratar a la persona para restaurar el desequilibrio concreto que presenta en su flora intestinal teniendo en cuenta su genética, así como con antibióticos específicos para los agentes dañinos exógenos o endógenos que pueda presentar.

Existe una clara e importante relación dieta-microbiota, pero es necesario llevar a cabo más estudios para determinar si podría alcanzarse un tratamiento primario, a través de la modulación de la microbiota mediante la dieta, o, solamente, una terapia adyuvante eficaz para la EC. A pesar de ello, se puede deducir que la toma de una dieta constituida por un bajo consumo de carne, pescado, grasas y azúcares refinados y, elevado, en frutas, legumbres y verduras, va a favorecer un mejor desarrollo de la enfermedad.

Por último, debe insistirse en la necesidad de más estudios en nutrigenómica y de los agentes externos implicados en la etiología de esta enfermedad, incluido el MAP, para poder abordar, en el futuro, una terapia curativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mitsuro Chiba, Kunio Nakane, Yuko Takayama, Kae Sugawara, Hideo Ohno, Hajime Ishii, Satoko Tsuda, Tsuyotoshi Tsuji, Masafumi Komatsu, Takeshi Sugawara. Development and application of a plant-based diet scoring system for Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The Permanent Journal* 2016; 20 (4): 16-19.
2. Susan Hua, Ellen Marks, Jennifer J. Schneider, Simon Keely. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in Inflammatory Bowel Disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2015; 11: 117-1132.
3. Christian Lautenschläger, Carsten Schmidt, Dagmar Fischer, Andreas Stallmach. Drug delivery strategies in the therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014; 71: 58-76.
4. Giovanni Tomasello, Margherita Mazzola, Angelo Leone, Emanuele Sinagra, Giovanni Zummo, Felicia Farina; Provvidenza Damiani, Francesco Capello, Alice Gesges Geagra, Abdo Jurjus, Tarek Bou Assi, Massimiliano Messina, Francesco Carini. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: influence of diet on gut microbiota in IBD. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University of Palacky Olomouc in Czech Republic* 2016; 160:1-6.
5. I. Ferrer Bradley, J. Hinojosa del Val. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Medicine* 2012; 11 (5): 257-265.
6. Christian Lautenschläger, Carsten Schmidt, Claus-Michael Lehr, Dagmar Fischer, Andreas Stallmach. PEG-functionalized microparticles selectively target inflamed mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013; 85: 578-586.
7. Hitoshi Asakura, Kenji Suzuki, Tetsuji Kitahora, Toshio Morizane. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis? *Journal of Gastroenterology and Hepathology* 2008; 23: 1794-1801.

8. Carolina Figueroa C., Rodrigo Quera P., Jorge Valnezuela E., Christian Jensen B. Enfermedades Inflamatorias Intenstinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Revista Médica de Chile* 2005; 133: 1295-1304.
9. Margarita Martínez-Medina, Xavier Aldeguer, Ferrán González-Huix, Doroteo Acero, Jesús García-Gil. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa od Crohn's Disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient del electrophoresis. *Inflammatory Bowel Disease* 2006; 12: 1136-1145.
10. Fernando Gomollón, Miquel Sans. Enfermedad Inflamatorio Intestinal. Enfermedad de Crohn. En: Miguel A. Montoro, Juan Carlos García Pagán (eds.). *Gastroenterología y hepatología: problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª Edición. Madrid: Jarpyo Editores S.A.; 2012. p. 443.
11. P. Nos Mateu, J. Clofent Vilaplana. Enfermedad de Crohn. En: Julio Ponce García (ed.). *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3ª Edición. Barcelona, España: Elsevier España; 2011. p. 294.
12. Beatriz Sicilia, Raquel Vicente, Fernando Gomollón. Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa: discusión de la epidemiología clínica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2009; 39: 135-145.
13. F. Carbonnel, P.Jantchou, E. Monnet, J. Cosnes. Environmental risk factors in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: an update. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009; 33 (3): S145-S157.
14. Silvio Danese, Miquel Sans, Claudio Fiocchi. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 394-400.
15. Gilaad G. Kaplan. The global burden of Inflammatory Bowel Disease: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2015; 12: 720-727.
16. Martin Feller, Karin Huwiler, Alain Schoepfer, Ainjing Shang, Hansjakob Furrer, Matthias Egger. Long-term antibiotic treatment for Crohn's Disease: systematic review and meta-analysis of placebo-control trials. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 473-480.

17. Geert R. D'Haens, R. Balfour Sartor, Mark S. Silverberg, Joel Petersson, Paul Rutgeerts. Future directions in Inflammatory Bowel Disease management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 726-734.
18. Pierre Lapaquette, Patrick Brest, Paul Hofman, Arlette Darfeuille-Michaud. Etiology of Crohn's Disease: many roads lead to autophagy. *Journal of Molecular Medicine* 2012; 90: 987-996.
19. Hiroko Nagao-Kitamoto, Sho Kitamoto, Peter Kuffa, Nobuhiko Kamada. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intestinal Research* 2016; 14: 127-138.
20. Horacio Bach. What role does *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* play in Crohn's Disease? *Current Infections Disease Reports* 2015; 17: 1-8.
21. Glenn Rhodes, Peter Henrys, Bruce C. Thomson, Roger W. Pickup. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* is widely distributed in British soils and waters: implications for animal and human health. *Environmental Microbiology* 2013: 1-14.
22. Susan E. Power, Paul W. O'Toole, Catherine Stanton, R. Paul Ross, Gerald F. Fitzgerald. Intestinal microbiota, diet and health. *British Journal of Nutrition* 2014; 111: 387-402.
23. Thomas J. Borody, Alexander Khoruts. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2012; 9: 88-96.
24. Thomas J. Borody, Sudarshan Paramsothy, Gaurav Agrawal. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence and future directions. *Current Gastroenterology Reports* 2013; 15: 1-7.
25. Bärbel Stecher. The roles of inflammation, nutrient availability and the commensal microbiota in enteric pathogen infection. *Microbiology Spectrum* 2015; 3 (3): MBP-0008-2014.
26. Ramón A. Juste, Natalia Elguezabal, Joseba M. Garrido, Andres Pavon, Maria V. Geijo, Iker Sevilla, Jose-Luis Cabriada, Angel Tejada, Francisco Garcia-Campos, Roberto Casado, Itziar Ochotorena, Ander Izeta, Robert J. Greenstein. On the prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* DNA in the blood of healthy

- individuals and patients with Inflammatory Bowel Disease. *The Scripps Research Institute* 2008; 3 (7): e2537.
27. Adrienne L. McNees, Diane Markesich, David Y. Graham. *Mycobacterium paratuberculosis* as a cause of Crohn's disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2015; 9 (12): 1523-1534.
28. Gilles R. G. Monif. The Hruska postulate of Crohn's disease. *Medical Hypotheses* 2015; 85: 878-881.
29. John W. Rumsey, John F. Valentine, Saleh A. Naser. Inhibition of phagosome maturation and survival of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in polymorphonuclear leukocytes from Crohn's Disease patients. *Medical Science Monitor* 2006; 12 (4): 130-139.
30. Chantal de Chastellier. The many niches and strategies used by pathogenic mycobacteria for survival within host macrophages. *Inmunobiology* 2009; 214: 526-542.
31. Patricia Gorocica, Maria del Carmen Jiménez-Martínez, Yonathan Garfias, Isabel Sada, Ricardo Lascurain. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2005; 18 (2): 142-153.
32. Rajni, Nisha Rao, Laxman S. Meena. Biosynthesis and virulent behaviour of lipids produced by *Mycobacterium tuberculosis*: LAM and Cord Factor, an overview. *Biotechnology Research International* 2010; 2011: 1-7.
33. William C. Davis. On deaf ears, *Mycobacterium avium paratuberculosis* in pathogenesis Crohn's and other diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21 (48): 13411-13417.
34. Alessia Galiero, Filipo Fratini, Antonia Mataragka, Barbara Turchi, Roberta Nuvoloni, John Ikonomopoulos, Domenico Ceri. Detection of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* in cheeses from small ruminants in Tuscany. *International Journal of Food Microbiology* 2016; 217: 195-199.

35. Borody T. J., Leis S., Warren E. F., Surace R. Treatment of severe Crohn's Disease using antimycobacterial triple therapy – approaching a cure? *Digestive and Liver Disease* 2002; 34: 22-28.
36. J. Hermon-Taylor. Treatment with drugs active against *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* can heal Crohn's disease: more evidence for a neglected Public Health tragedy. *Digestive and Liver Disease* 2002; 34: 9-12.
37. Angelo Viscido, Annalisa Capannolo, Giovanni Latella, Renzo Caprilli, Giuseppe Frieri. Nanotechnology in the treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 903-918.
38. A. Dignass, G. Van Assche, J. O. Lindsay, M. Lémann, J. Södnholm, J. F. Colombel, S. Danese, A. D'Haens, M. Gassull, F. Gomollón, D. W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E. F. Stange, S. P. L. Travis for the European Crohn's and Colitis Org (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009; 4: 28-62.
39. William Chamberlin, Thomas J. Borody, Jordana Campbell. Primary treatment of Crohn's Disease: combined antibiotics taking center stage. *Expert Review of Clinic Immunology* 2011; 7 (6): 751-760.
40. Murray E. Hines II, Shane Stiver, Dipak Giri, Lisa Whittington, Cindy Watson, Jill Johnson, Julie Musgrove, Mel Pence, David Hurley, Charles Badwin, Ian A. Gardner, Sharif Aly. Efficacy of spheroplastic and cell-wall competent vaccines for *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* in experimentally-challenged baby goats. *Veterinary Microbiology* 2007; 120: 261-283.
41. Federica del Chierico, Pamela Vernocchi, Bruno Dallapiccola, Lorenza Putignani. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 15: 11678-11699.
42. Rosa A. Lama More. Nutrición, Nutrición Enteral. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pedriática (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría (AEP)(eds.). *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología,*

*hepatología y nutrición pediátrica SEGHP-AEP*. Majadahonda, Madrid: Ergon; 2010.p. 385.

43. A. Repiso, M. Alcántara, C. Muñoz-Rosas, R. Rodríguez-Merlo, M. J. Pérez-Grueso, J. M. Carrobles, J. L. Martínez-Potenciano. Extraintestinal manifestations of Crohn's Disease: prevalence and related factors. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2006; 7 (98): 510-517.
44. Norbert Wagner, Jürgen Löhler, Eric J. Kunkel, Klaus Ley, Euphemia Leung, Geoff Krissansen, Klaus Rajewsky, Werner Müller. Critical role for  $\beta 7$  integrins in formation of the gut-associated lymphoid tissue. *Nature* 1996; 382: 366-370.
45. X. Filella, R. Molina, A.M. Ballesta. Estructura y función de las citoquinas. *Medicina Integral*; 2002; 39 (2): 63-71.
46. Marta A. Vargas Salazar. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  en la patogénesis de la artritis reumatoide y el riesgo de tuberculosis con infliximab (un agente anti-TNF- $\alpha$ ). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2009; 67 (590): 345-351.

## **AGRADECIMIENTOS**

En la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado, he de agradecer, en primer y especial lugar, a mi tutora Mariana Landín Pérez toda su ayuda, consejos y paciencia prestados. Sin todo ello habría sido imposible realizar este trabajo.

A mis padres y hermano por estar siempre apoyándome en todo, no sólo en esta última fase de la carrera, sino a lo largo de estos cinco maravillosos, emocionantes y difíciles años, así como al resto de mis familiares. Gracias por estar siempre ahí.

Por último y no menos importante a todos mis amigos y a toda la gente que he conocido a lo largo de este pequeño viaje de cinco años compartiendo agobios y apuntes. Sin vosotros no habría sido lo mismo.

Gracias a todos vosotros y a los profesores, porque sin ellos no podría haber aprendido todo lo que abarca este Grado en Farmacia.