



Universidad de Belgrano
Licenciatura en nutrición

Colitis ulcerosa y Microbiota intestinal: Revisión bibliográfica sobre factores alimentarios con posible implicancia en el comportamiento de la enfermedad.

Alumna: Daiana Portnoy
Matricula: 2884
Tutora: Lic. Silvina Fralleoni

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a la Lic. Silvana Fralleoni, quien fue mi profesora de fisiopatología del adulto, en el último año de la carrera, de la cual me llevo muchísimos aprendizajes, y que luego tuve la suerte de que sea mi tutora. Así que le agradezco a ella principalmente por su tiempo, dedicación, por sus valiosos consejos, su apoyo y perseverancia durante todo el desarrollo de la investigación.

En segundo lugar, quiero agradecer a mi familia, a mi mamá y mi papá, por apoyarme y promover mis estudios durante tantos años. En particular quiero agradecer a mi hermano, Ezequiel, que fue quien me inspiró a elegir el tema de mi tesis.

Por último, agradezco a la Universidad de Belgrano y sus profesores por brindarme las herramientas para poder cumplir mi objetivo de poder estar hoy en este lugar, y que van a acompañarme siempre.

Índice

Resumen	5
Abstract	7
Introducción	9
Marco Teórico	10
- Sistema Inmunológico	10
- Enfermedades autoinmunes	11
- Enfermedades inflamatorias intestinales	11
- Colitis ulcerosa	11
- Sintomatología	12
- Complicaciones	13
- Epidemiología	13
- Diagnostico	14
Diagnóstico diferencial	14
Clasificación de la enfermedad	17
- Fisiopatología	18
Barrera intestinal	19
Microbiota Intestinal	20
Permeabilidad Intestinal.	23
- Factores ambientales relacionados con la Colitis Ulcerosa	23
Estrés	23
Tabaquismo	24
Consumo de medicamentos, Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Antibióticos	24
Exceso de Higiene	25
Factores alimentarios relacionados con etiología la Colitis Ulcerosa	25
- Tratamiento	26
Tratamiento médico para la CU	26
Tratamiento nutricional para la CU	26
Tratamiento nutricional para pacientes en remisión	26
- Objetivos	27
- Materiales y métodos	27
- Factores potencialmente contraproducentes para la Colitis Ulcerosa	28
Consumo de gluten y CU	28
Aditivos alimentarios	30
Carragenina	30

Carboximetilcelulosa	31
Polisorbato 80 y Lecitina	32
Endulzantes artificiales	32
Sacarina, Aspartamo y Sucralosa	32
Azúcar	33
Jarabe de maíz de alta fructosa	34
Lácteos	34
Leche de vaca	35
Discusión	38
Conclusión	42
Bibliografía	44

Resumen

Introducción. La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal cuya prevalencia en el mundo avanza. Está se encuentra dentro de las problemáticas más importantes de salud a nivel mundial. Se caracteriza por presentar periodos de actividad (conocidos como crisis o rebrotes) y periodos de remisión. La sintomatología puede presentar diferentes grados de intensidad, de leve a grave, pudiendo impedir las actividades cotidianas de quien la padece.

Los síntomas típicos de la enfermedad son: diarrea, con o sin presencia de sangre o pus, dolor de panza, la sensación constante de evacuación, fiebre, entre otros.

Aunque la causa de la CU aun no es del todo conocida, existen diferentes hipótesis que asocian al desequilibrio de la microbiota intestinal, junto con la desregulación del sistema inmunológico y un aumento de la permeabilidad intestinal, con el desarrollo y la actividad de la enfermedad.

El tratamiento convencional incluye farmacoterapia, cuyas drogas dependerán de cada paciente y, dietoterápica/nutricional, siendo esta estrategia utilizada solo en los episodios de rebrote con el objetivo de disminuir los síntomas.

Partiendo de la hipótesis de que el desequilibrio en la microbiota intestinal y la alteración de la permeabilidad serian potenciales factores causales de la enfermedad y/o potenciadores de su actividad, seria de relevancia terapéutica desarrollar un tratamiento nutricional que beneficie a los pacientes con CU, que contemple y contribuya a mantener la integridad de la microbiota y de la permeabilidad intestinal, tanto en etapas de crisis como en etapa de remisión. En el siguiente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de estos factores, lo cuales serán detallados a lo largo del mismo, su efecto y los beneficios de excluirlos de la alimentación con intencionalidad terapéutica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, entre ellas la CU.

Objetivos. Describir la relación entre consumo de gluten, aditivos alimentarios, azúcar y leche, y posible implicancia en los mecanismos etiológicos y el comportamiento de la colitis ulcerosa.

Materiales y métodos

El presente trabajo de revisión bibliográfica se realizó mediante la utilización de libros y estudios científicos publicados en revistas científicas como PubMed, desde el 2010 en adelante, para responder al objetivo de investigación. Se incluyeron artículos y libros científicos tanto en idioma inglés como español, que hacen referencia al tratamiento nutricional a la colitis ulcerosa en remisión, y temas de interés para abordar su tratamiento nutricional. Se excluyeron los artículos anteriores al año 2010, y artículos que refirieren al tratamiento de pacientes en etapas de enfermedad activa.

Conclusión. A pesar de que faltan estudios que aclaren cual es el efecto de diferentes alimentos en la CU, la bibliografía revisada permite inferir que el consumo de gluten, aditivos alimentarios, azúcar y leche, podría ser contraproducente para el desarrollo y la actividad de la enfermedad.

Ya sea por que impactan negativamente en la microbiota intestinal, como por ser potenciales factores responsables de inflamación y/o por alterar la permeabilidad de la barrera epitelial. No obstante, se requieren más estudios representativos estadísticamente en relación al consumo de leche de vaca, el consumo de azúcar, que respondan si la cantidad consumida de dichos alimentos o sustancias podría provocar una variación en los efectos que estos provocan en la salud intestinal.

Palabras clave: Colitis ulcerosa, microbiota intestinal, permeabilidad intestinal, alimentación, gluten, leche, azúcar, aditivos alimentarios.

Abstract

Introduction. Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease whose prevalence in the world is advancing. It is one of the most important health problems worldwide. It is characterized by presenting periods of activity (known as crises or flare-ups) and periods of remission. Symptoms can present different degrees of intensity, from mild to severe, and may impede the daily activities of the sufferer.

The typical symptoms of the disease are: diarrhea, which may or may not present blood or pus, stomach pain, the constant sensation of evacuation, fever, among others.

Although the cause of UC is not yet fully known, there are different hypotheses that associate an imbalance of the intestinal microbiota, together with dysregulation of the immune system and an increase in intestinal permeability with the development and activity of the disease.

Conventional treatment includes pharmacotherapy, the drugs of which will depend on each patient, and dietary / nutritional therapy, this strategy being used only in regrowth episodes with the aim of reducing symptoms.

Starting from the hypothesis that the imbalance in the intestinal microbiota and the alteration of permeability would be potential causal factors in the development of the disease and consequent outbreaks or enhancers of its activity. It would be of therapeutic relevance to develop a nutritional treatment that benefits UC patients that includes and contributes to maintaining the integrity of the microbiota and intestinal permeability, both in crisis and remission stages. In the following work, a bibliographic review of these factors was carried out, which will be detailed throughout it, their effect and the benefits of excluding them from feeding with therapeutic intent in patients with inflammatory bowel disease, including UC.

Objective. Describe the relationship between the consumption of gluten, food additives, sugar and milk, and possible implication in the etiological mechanisms and behavior of ulcerative colitis.

Search Method

The present work of bibliographic review was carried out by using books and scientific studies published in scientific journals such as PubMed, from 2010 onwards, to respond to the research objective. Scientific articles and books were included in both English and Spanish languages, which refer to nutritional treatment for ulcerative colitis in remission, and topics of interest to address its nutritional treatment. Articles prior to 2010 and articles referring to the treatment of patients in stages of active disease were excluded.

Conclusion. Despite the lack of studies that clarify the effect of different foods on UC, the reviewed bibliography allows us to infer that the consumption of gluten, food additives, sugar and milk could be counterproductive for the development and activity of the disease. Either because

they negatively impact the intestinal microbiota, as well as being potential factors responsible for inflammation and / or altering the permeability of the epithelial barrier. However, more statistically representative studies are required in relation to the consumption of cow's milk, the consumption of sugar, to answer whether the amount consumed of said foods or substances could cause a variation in the effects they cause on intestinal health.

Key words: Ulcerative colitis, intestinal microbiota, intestinal permeability, diet, gluten, milk, sugar, food additives.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica de carácter autoinmune que afecta cada vez a más personas en el mundo. La mayor prevalencia e incidencia de CU en el mundo se observa en el norte de Europa y en el Norte de América. Estudios muestran que tanto en los países de América Latina, Asia, y Europa, el número de casos ha aumentado a un ritmo similar al de su desarrollo (1-5)

La CU posee un comportamiento intermitente, con periodos de crisis y remisión. Puede provocar lesiones en el intestino grueso, desde el ano hasta la válvula ileocecal. Estas suelen ser úlceras que pueden lastimar de la capa mucosa, a la submucosa en casos más graves, dañando las paredes del intestino y causando de pequeñas a grandes hemorragias. Sus síntomas característicos son, el dolor abdominal, la inflamación, las diarreas con presencia de sangre, a veces con pus, y la sensación constante de tener que evacuar, la cual se la suele denominar como "tenesmo". En ocasiones, los pacientes con CU, deben interrumpir las actividades de su vida cotidiana. (2-6)

Respecto a su causa, aun no se conoce con exactitud, sin embargo, las hipótesis que se plantean la mayoría de los investigadores respaldada por evidencia científica, es la asociación con una respuesta exagerada de un sistema inmunológico en defensa a una microbiota intestinal alterada, o en estado de disbiosis, la cual podría resultar en un ataque hacia el propio organismo, en este caso al intestino grueso. La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos, virus, bacterias, entre otros, que habitan el tracto gastrointestinal, y su gran mayoría reside en la última porción del intestino grueso, es decir el colon. En condiciones fisiológicas, cuando se encuentra en equilibrio aporta numerosos beneficios para la salud del huésped. Sin embargo, esta puede verse alterada por diferentes factores tales como, la alimentación, la higiene, el consumo de medicamentos; como antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos; el estrés, el tabaquismo, entre otros. Cuando esta pierde su equilibrio, concluye en diferentes afecciones para el organismo, que se dan a partir de un aumento de inflamación, o por alteración en la permeabilidad intestinal. (5-10)

El diagnóstico de CU se realiza a partir de la historia clínica detallada, donde se analizan los síntomas, se realizan exámenes físicos y a su vez, se tendrán en cuenta las patologías con características similares que puedan ser consideradas para un diagnóstico diferencial. Luego a partir de otras herramientas diagnósticas como, exámenes de laboratorio, video colonoscopia, imágenes, entre otros estudios, se podrá definir el diagnóstico. Una vez que se confirma que se trata de la enfermedad de CU, se definirá el tratamiento dependiendo del grado de severidad y de la situación clínica del paciente (9).

El tratamiento convencional suele basarse en una parte farmacológica, donde comúnmente se incluyen los antiinflamatorios, como la mesalazina o sulfasalazina, que se pueden administrar

por boca o en forma de supositorios, espumas, o enemas. En algunos casos también se utilizan los corticoides, los inmunosupresores, las terapias biológicas o, en casos de mayor severidad, se puede recurrir a un tratamiento quirúrgico (11, 12). Por otro lado, el tratamiento de esta patología incluye una terapia nutricional, donde a partir de la alimentación se busca disminuir la sintomatología y mejorar la tolerancia del paciente. Sin embargo, esta se enfoca principalmente en el periodo de crisis de la enfermedad, ya que los alimentos que se recomienden o se excluyan de la dieta estarán ligados únicamente a los síntomas de cada paciente.

Teniendo en cuenta que la alimentación es uno de los factores que más influye en la microbiota intestinal, y esta cumple un rol llamativo en lo que sería la fisiopatología y etiología de la enfermedad, tener en cuenta aquellos alimentos que puedan afectarla podría ser beneficioso no solo para pacientes en etapa de crisis, sino también para aquellos que busquen permanecer en remisión el mayor tiempo posible. Precisamente, este fue el foco del presente trabajo, en el cual se buscó revisar la bibliografía de los últimos diez años para conocer la relación entre diferentes factores alimentarios que puedan tener implicancia en el comportamiento de la enfermedad. Dentro de los alimentos o sustancias alimentarias, se investigó acerca del consumo de gluten, leche de vaca, aditivos alimentarios como espesantes, endulzantes artificiales y azúcar.

Marco Teórico

Sistema inmunológico

El sistema inmunológico está compuesto por un conjunto de órganos, tejidos y células interconectados cuyo objetivo está en proteger al organismo ante cualquier situación o agente extraño. Su función principal es vigilar y detectar cualquier agente que pueda dañar al organismo, ya sea un virus, una bacteria, toxina u otros. Al reconocerlo, en caso de que sea necesario, este activa un mecanismo para atacarlo.

Existen diferentes mecanismos de defensa, la primera línea de defensa, aquella que está desde el nacimiento, se caracteriza por ser inmediata e inespecífica, la cual se denomina inmunidad innata y se conforma por células como, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. En segundo lugar, está la inmunidad adaptativa, la cual posee una acción más específica, y tardía, ya que se basa en el reconocimiento del agente extraño. Esta es una respuesta inmune más poderosa que se va desarrollando a lo largo de los años, gracias a la memoria inmunológica (1)

El hombre nace con un sistema inmune inmaduro, el cual va progresando gracias al contacto con diferentes microorganismos, infecciosos y no infecciosos, creando así la memoria inmunológica. Cuando tenemos una primera infección por determinado agente, los síntomas son notorios. Sin embargo, cuando el cuerpo se enfrenta por segunda vez a ese mismo agente infeccioso, gracias a nuestro sistema inmune adaptativo probablemente no se desarrolle la enfermedad o el cuadro clínico sea mucho menor. Sin embargo, las respuestas del sistema inmune pueden alterarse en determinados individuos debido a factores como, la genética,

factores ambientales como, el modo de nacimiento, (parto natural o cesárea), la exposición a microorganismos y antibióticos, el exceso de higiene, la alimentación a lo largo de la vida, el descanso, la salud mental (estrés), la actividad física, la microbiota intestinal, entre otros. La alteración desfavorable de dichos factores, puede conducir a respuestas inadecuadas del sistema inmunológico y así a condiciones patológicas como las enfermedades autoinmunes (1, 2).

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son una condición patológica, que se da a partir de que el sistema inmunológico se convierte en un agresor para el cuerpo, ya que este ataca a sus propios órganos y tejidos corporales sanos. En condiciones normales, el sistema inmune puede diferenciar entre lo propio, lo sano, y los agentes externos como virus o bacterias. No obstante, en las enfermedades autoinmunes este sistema de defensa se encuentra alterado, y se convierte en una amenaza para el propio organismo (1,2).

Existen más de 100 diferentes patologías autoinmunes, dentro de las mismas se encuentran las enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (3-5).

Enfermedades Inflamatorias Intestinales:

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son procesos inflamatorios crónicos, idiopáticos, es decir sin causa conocida y potencialmente severas. Las más frecuentes son la Enfermedad de Crohn (EC), y la Colitis Ulcerosa (CU). La discapacidad de los pacientes con dichas patologías ha sido reconocida por la Organización mundial de la salud, como enfermedades pertenecientes a la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (por su nomenclatura en inglés ICF: The International Classification of Functioning, Disability and Health). Esto se debe a que dichas son potencialmente graves, presentan alta morbilidad, sus complicaciones impactan en la calidad de vida del paciente y pueden llegar a ser mortales. A su vez, estas enfermedades suelen debutar en edades de gran desarrollo, por lo que pueden afectar la productividad del individuo.

Tanto la EC, como la CU, presentan una sintomatología y un mecanismo fisiopatológico similar, pero a su vez distintivo. (6). Por cuestiones de relevancia en relación al presente trabajo, solo se describirá la CU.

Colitis Ulcerosa

La colitis ulcerosa (CU), es una enfermedad inflamatoria intestinal, de origen autoinmune, que se manifiesta exclusivamente en el colon, afectando a las paredes del intestino grueso, hasta la válvula ileocecal, generando úlceras que suelen cicatrizar y reaparecer en forma intermitente, en periodos de crisis y remisión de la enfermedad.

El proceso inflamatorio más importante se da en la capa más superficial de la pared del intestino (mucosa), y en algunos casos más severos, se extiende afectando también a la submucosa (7,8).

Según la extensión y el compromiso colónico, a partir la clasificación de Montreal, se la puede catalogar en:

- Proctitis: En este caso, la enfermedad afecta la parte del intestino más cercana al ano. Es la forma de presentación más leve o benigna de la enfermedad, ya que hasta un 20% de los pacientes pueden permanecer en remisión sin medicación.
- Proctosigmoiditis: aquí, la inflamación se aloja en el recto y en el ano. Por lo que los síntomas son principalmente diarreas con sangre y pues, y “tenesmo”, que es la sensación constante de tener que ir al baño cuando en realidad esta sensación no es producida por la materia fecal en sí, sino por la propia inflamación del intestino.
- Colitis distal o izquierda: la inflamación es continua, iniciando en el recto y extendiéndose hasta el ángulo izquierdo del colon. En este caso, los síntomas son diarrea y sangre en la materia fecal, dolor abdominal, pérdida de peso producto de la inapetencia.
- Pancolitis: en este caso el colon se ve afectado por completo, por lo que es la presentación más severa y difícil de controlar. Los síntomas son todos los que se nombraron anteriormente, sumado al riesgo de perforación del colon (9).

Sintomatología:

Los síntomas van a depender del grado de inflamación del colon, y de la zona afectada (8). Los más característicos son aquellos que se relacionan de forma directa con el daño o inflamación del intestino, como:

- Diarrea: esta puede presentar moco, pus o sangre, según el daño que presente el intestino. La incontinencia y la diarrea nocturna, también suelen ser características de la enfermedad.
- Estreñimiento: este síntoma suele ser frecuente en caso de Proctitis, es decir, una CU limitada al recto.
- Dolor abdominal: este suele presentarse en el cuadrante inferior izquierdo.
- Tenesmo: es la sensación constante de ganas de evacuar, producto de la inflamación y la presión que la misma ejerce. (6).

Algunos pacientes pueden tener manifestaciones extra-intestinales como problemas articulares, dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), oculares (escleritis, episcleritis, uveítis) y condiciones hepatobiliares.

En periodos de crisis el paciente puede padecer déficits nutricionales, pérdida de peso involuntaria, pérdida de masa muscular y masa grasa, anemia, u otras alteraciones nutricionales que varían según la severidad de la enfermedad. El hecho de tener que vivir con una patología crónica, y potencialmente debilitante, como la CU puede tener un impacto emocional significativo. La calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad va a depender del comportamiento de la misma, y la existencia o no de un tratamiento efectivo. Cuando el paciente entra en remisión, es decir, la atenuación o desaparición completa de los signos y síntomas de enfermedad, ya sea como consecuencia del tratamiento, la calidad de vida mejora (6-9).

Complicaciones intestinales:

En casos de mayor severidad, la enfermedad puede complicarse dando como resultado diferentes cuadros clínicos, como:

- Hemorragias: se puede dar debido a un sangrado excesivo de las úlceras.
- Estenosis y obstrucción por inflamación, edemas, o fibrosis crónica: puede requerir tratamiento con medicamentos o quirúrgicos.
- Perforación intestinal, a causa de un megacolon tóxico: es una complicación probablemente letal de la colitis ulcerosa, que se caracteriza por una dilatación del colon. Requiere tratamiento médico, y si no hay mejoras dentro de las 24 hs, se deberá realizar una intervención quirúrgica urgente.
- Neoplasias: La colitis ulcerosa tiene alto riesgo de cáncer de colon, y este aumenta en relación a la duración de la enfermedad, principalmente en aquellos con más de 10 años de diagnóstico
- La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica, que se caracteriza por una inflamación y fibrosis de los conductos hepáticos. Se ve asociada frecuentemente a casos de CU, y con frecuencia se acompaña de un aumento de riesgo de colangiocarcinoma y cáncer colorrectal. La mayoría de las personas no tienen síntomas, por lo que se suele encontrar por pruebas hepáticas anormales (6).

Epidemiología

La CU ha ganado mayor reconocimiento e importancia sobre las últimas décadas debido a su creciente tasa de incidencia a nivel mundial.

No se dispone de datos poblacionales para estimar la incidencia y prevalencia en la Argentina. Sin embargo, en el 2017 se reportaron 6.8 millones de casos de EII en el mundo (8,9). La mayor prevalencia e incidencia de CU en el mundo se observa en el norte de Europa y en el Norte de América. Estudios muestran que tanto en los países de América Latina, Asia, y Europa, el número de casos ha aumentado a un ritmo similar al de su desarrollo.

La tasa de incidencia de la CU varía según la población estudiada, por ejemplo, en el norte de América, esta es alrededor de 37,5 y 238 por cada 100.000 habitantes.

A su vez, en América Latina la prevalencia de CU también es variable según el país que se estudie. Los datos sugieren que en Puerto Rico la prevalencia de CU es de 12,53 casos por 100.000 personas, mientras que otros estudios concluyeron que la prevalencia de CU en el sureste de Brasil es alrededor de 14,81 casos por 100.000 habitantes (10).

Con respecto a las etnias, se ha descrito una mayor predisposición en individuos que pertenecen a la población judía, especialmente los judíos askenazim, que son aquellos cuyos antepasados vivían en Europa, sin embargo, no se conoce el motivo aun (11).

Se distribuye en igual forma entre ambos sexos. Tiene una mayor prevalencia en adultos, ya que suele desencadenarse entre los 15 y los 30 años de edad, y aunque es menos común, también puede despertarse entre las edades más avanzadas o incluso también en la infancia (6,7).

La tasa de mortalidad de los pacientes con dicha patología, fue disminuyendo a medida que se fueron descubriendo las farmacoterapias como el uso de corticoesteroides, sulfalazinas, entre otros tratamientos. Sin embargo, tienen una tasa de mortalidad ligeramente más elevada que la población general (10).

Diagnóstico Diferencial:

Para que el diagnóstico sea certero, es necesario descartar otras patologías que presenten signos o síntomas similares, es decir, se debe realizar un diagnóstico diferencial (9)

Algunas de las entidades a considerar son:

- Colitis Aguda Infecciosa o viral
- Colitis pseudomembranosa
- Tuberculosis intestinal
- Colitis Amebiana
- Linfogranuloma venéreo
- Criptococosis
- Actinomicosis
- Colitis isquémica y Colitis o enteritis actínica
- Colitis por desfuncionalización
- Colitis o enteritis por AINE
- Úlcera solitaria de recto
- Enfermedad de Behçet
- Linfoma intestinal
- Tumor carcinoide
- Gastroenteritis eosinofílica
- Lupus eritematoso sistémico,
- Apendicitis

- Procesos ginecológicos (por síntomas)
- Colitis microscópica: colágena / linfocítica

*Entre otras (9).

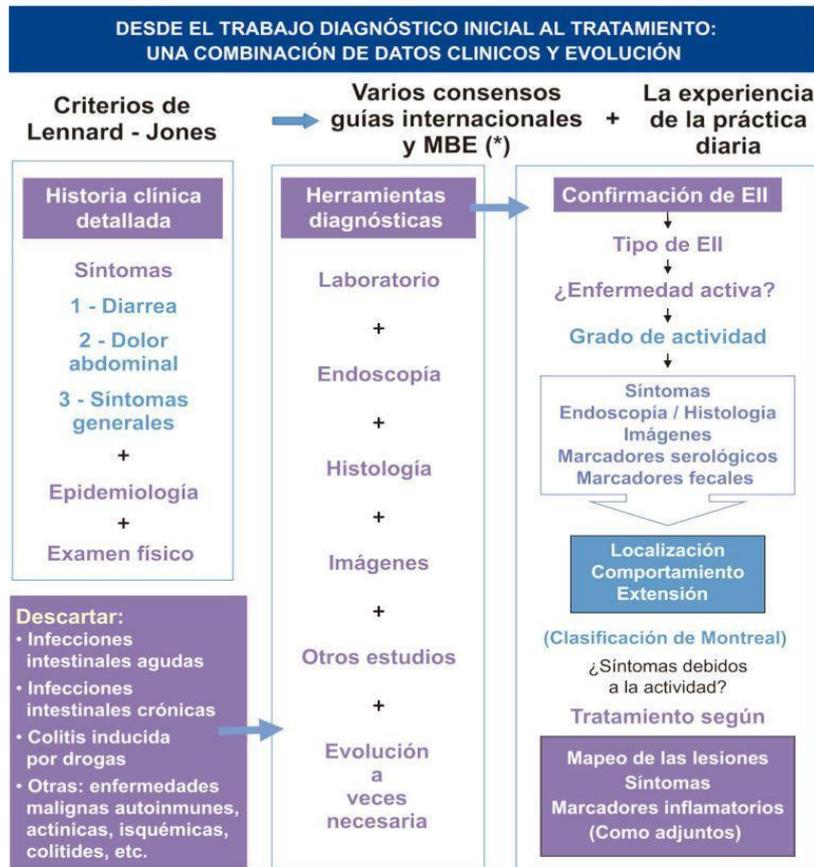
Se considera que el diagnóstico de una EII como la CU, surge a partir de la combinación de estudios, y criterios que aún no son del todo estrictos. Esto se debe a que dicha patología suele ser cambiante, es decir, es frecuente que aquellos pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa puedan cambiar de subtipo, a un diagnóstico de, por ejemplo, Enfermedad de Crohn.

En el acta gastroenterológica latinoamericana, se encuentra el suplemento sobre el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales, donde se esquematiza desde una visión global, las principales herramientas empleadas desde la sospecha diagnóstica hasta el tratamiento.

El diagnóstico se realizará a partir de datos precedentes de una anamnesis completa, examen físico, análisis de sangre, muestra de heces, colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, radiografías, tomografía computarizada, enterografía por tomografía computarizada y por resonancia magnética. El tipo de estudio a realizar y la cantidad requerida depende del médico de cabecera y de las instalaciones disponibles. Todos estos resultados serán analizados según diferentes criterios diagnósticos que también dependerán de los datos recolectados por el médico. (6,11)

En la imagen que se encuentra a continuación, correspondiente a la **tabla n°1: algoritmo terapéutico y diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal**, se resume lo mencionado anteriormente. Una vez que se confirma que se trata de una enfermedad inflamatoria intestinal, se deberá clasificar a la misma en el tipo de enfermedad, por ejemplo, CU o enfermedad de Crohn, el grado de actividad de la enfermedad.

Tabla n°1: algoritmo terapéutico y diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal



Fuente: Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmo en el tratamiento. Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Sambuelli A.M., Gil A., Goncalves S., Chavero P., Tirado P., et al. (9)

En la **tabla n°2 “Criterios de de Lennard Jones para el diagnóstico de la Colitis Ulcerosa”** se puede observar los criterios diagnósticos tradicionales para la CU, desarrollado en 1980 por Lennard-Jones. Según esta, se requiere la presencia de al menos 2 de criterios, siendo el anatomo- patológico el definitivo. Estos se encuentran clasificados en criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomo-patológicos.

Tabla n°2 - “Criterios de de Lennard Jonnes para el dianostico de la Colitis Ulcerosa”

CRITERIOS DE LENNARD JONNES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA COLITIS ULCEROSA	
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado rectal. • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber constipación). • Dolor abdominal. • Manifestaciones extraintestinales.
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos. • Cambios en el calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio sacro-rectal), acortamiento del colon, pérdida de haustras.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable. • Exudado o ulceraciones. • Sangrado al roce o espontáneo. • Pseudopólipos y pólipos. • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto.
Criterios anatomo-patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la cripta, microabscesos, depleción de células caliciformes. • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.

Fuente: Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmo en el tratamiento. Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Sambuelli A.M., Gil A., Goncalves S., Chavero P., Tirado P., et al. (9)

A nivel microscópico, la CU se puede presentar con distorsión y atrofia de las criptas con disminución de mucina, erosiones superficiales, e infiltración del epitelio superficial con neutrófilos. No obstante, dichas características pueden presentarse o no, en diferentes etapas de la enfermedad, y según algunas variables, como la edad del paciente o el inicio de la enfermedad, por lo cual se puede dificultar el diagnostico (9,12).

Clasificación de la enfermedad:

Para poder clasificar a la CU según su severidad, existen diferentes modos, uno de ellos es la clasificación de Montreal (**Tabla n°3**), que se basa en los criterios de Truelove y Witts, que asocian la severidad con el número de deposiciones, la características de la misma (en relación a presencia de sangre o pus), síntomas sistémicos.

Tabla n°3- "Clasificación de Montreal de la Cu"

CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA CU (severidad según los criterios de Truelove y Witts)	
S0	CU en remisión clínica. Asintomática.
S1	CU leve. ≤ 4 dep / día con o sin sangre, no síntomas sistémicos (fiebre, taquicardia, anemia), marcadores inflamatorios normales (ERS).
S2	CU moderada. > 4 dep / día, con signos leves sistémicos.
S3	CU severa. ≥ 6 dep / día, pulso ≥ 90 por minuto, temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, Hb $< 10,5$ g%, VSG ≥ 30 mm/1ra hora.

Fuente: Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmo en el tratamiento. Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Sambuelli A.M., Gil A., Goncalves S., Chavero P., Tirado P., et al. (9)

Fisiopatología

La causa de la CU aún no se conoce, pero la genética tiene un rol importante, ya que tener un familiar de primer grado, se cuadruplica el riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, la genética no es el único factor que pueda explicar el gran aumento de la incidencia de dicha patología en los países desarrollados.

La evidencia actual sugiere que la alteración de la microbiota intestinal, junto con el deterioro de la barrera epitelial y de la capa mucosa, a través de la interrupción de las uniones estrechas, juegan un papel principal en la patogenia de la CU (8-14).

El cuerpo humano se expone diariamente a una gran cantidad de sustancias potencialmente dañinas y agentes infecciosos que ponen en riesgo la salud. Esta interacción entre el huésped y el ambiente externo ocurre principalmente en el tracto gastrointestinal, donde suceden procesos fisiológicos que van desde la digestión, absorción y metabolismo de los alimentos, hasta procesos de defensa y regulación del sistema inmunológico (11,15). En el tracto digestivo, precisamente en el intestino, se encuentra la primera línea de defensa de nuestro cuerpo, la barrera intestinal. Esta se compone de distintas estructuras físicas, bioquímicas, e inmunológicas, que, en conjunto, favorecen la absorción de nutrientes y a su vez impiden el paso de patógenos al medio interno. Estas funciones digestivas y defensivas son llevadas a cabo por la barrera intestinal, la cual tiene la característica de una barrera semipermeable o de permeabilidad selectividad (16, 17)

Barrera Intestinal

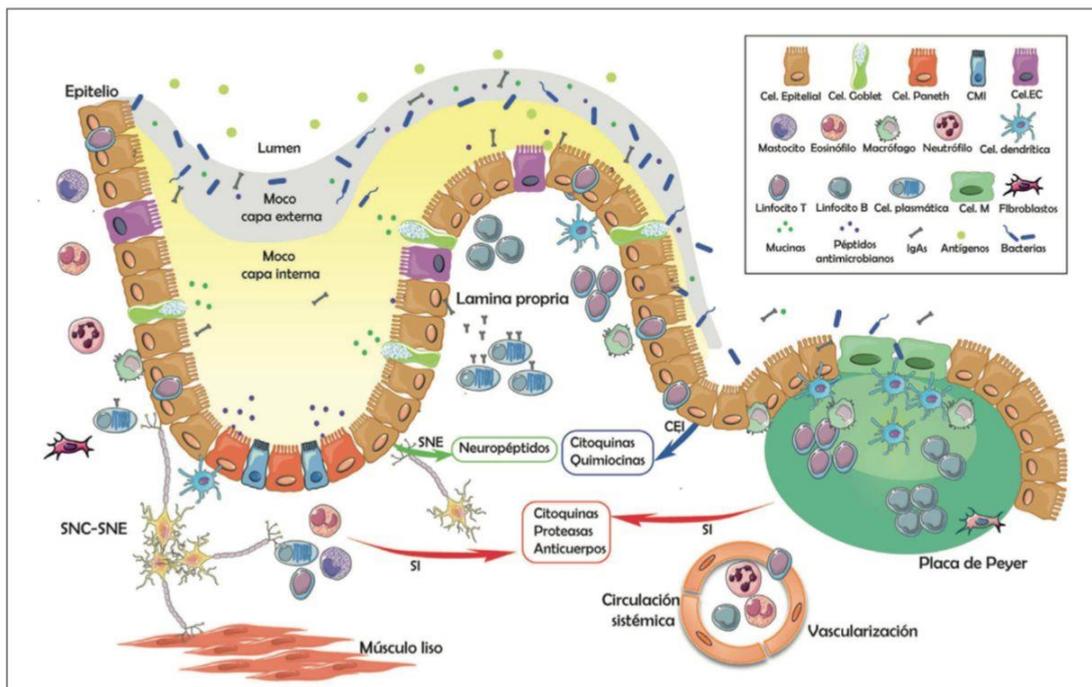
Los elementos extracelulares que se encuentran en la luz intestinal, son la primera línea de defensa del intestino. Tanto el pH, como las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares, cumplen funciones de protección frente a virus, bacterias, u otros microorganismos patógenos, que se puedan encontrar en el tubo digestivo (17).

La barrera intestinal se construye sobre el epitelio, el cual se compone de 4 tipos de células:

- Enterocitos
- Células de goblet o calciformes productoras de moco
- Células de paneth productoras de péptidos antimicrobianos
- Células neuroendocrinas productoras de hormonas

En la parte más externa se encuentra la microbiota intestinal, la cual también, es un componente esencial de la barrera intestinal que influye en el equilibrio y mantenimiento de la integridad intestinal. Todas estas células, en conjunto con la microbiota intestinal, conforman y protegen al intestino, a través de la liberación de sustancias como, moco, péptidos antimicrobianos e Inmunoglobulinas (IgAs), promoviendo la salud del organismo en el que se encuentra. En el **Grafico n°1**, se puede visualizar la **Anatomía de la barrera intestinal**.

Grafico n°1: "Anatomía de la barrera intestinal"



Fuente: Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. Salvo-Romero E., Alonso-Cotoner C., Pardo-Camacho C., Casado-Bedmar M., Vicario M. (17).

Las uniones estrechas (UE) son las proteínas encargadas de asegurar que las células de la barrera intestinal se encuentren adheridas unas a otras de forma correcta, para evitar el paso de microorganismos o moléculas no deseadas, desde la luz intestinal (región apical) hacia la región basolateral, que se encuentra en contacto con el torrente sanguíneo. Estas uniones se componen de complejos proteicos están conformados por cuatro familias de proteínas de transmembrana: La Ocludina, Claudinas, Moléculas de adhesión (Junctional adhesion molecules, JAM) y Triceulina. Estas cumplen diversas funciones que, en conjunto, contribuyen al buen funcionamiento de la barrera intestinal, y a la regulación de la permeabilidad intestinal (17, 18). Se comprende que, si algo de esto fallara, dichas moléculas no deseadas podrían llegar a la circulación sanguínea y de esa forma a todo el organismo, provocando distintos problemas en la salud del individuo.

Debajo del epitelio intestinal, residen una gran variedad de células del sistema inmunológico, incluidas células dendríticas, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que también conforman la barrera intestinal. Estas le dan la protección inmunológica al organismo, ya que se encargan de detectar y eliminar rápidamente los microorganismos que logran pasar el epitelio intestinal. Estas células del sistema inmune se encuentran en una relación constante con la microbiota intestinal, por lo que esta, además de muchas de sus funciones, ejerce un efecto modulador del sistema de defensa del organismo, es decir, del sistema inmunológico (17-19). En el intestino se aloja el 70% de las células del sistema inmunológico, y la microbiota intestinal ejerce un rol determinante en el funcionamiento de las mismas. Se ha demostrado que la colonización de la microbiota intestinal, es un factor esencial en la salud del huésped, ya que de esta depende la regulación del sistema inmune (18-20).

Microbiota intestinal

Desde el nacimiento, hasta incluso la nueva evidencia refiere que desde el vientre materno, él bebe entra en contacto con microorganismos que de forma gradual van a colonizar todo su cuerpo; desde la piel, la cavidad bucal, nasal, las vías respiratorias, los genitales y todas las superficies del tracto digestivo. Dichos microorganismos van a depender principalmente del ambiente en el que se encuentre él bebe, y de la forma en la que llega al mundo. Es decir, si nace por parto natural, la colonización será principalmente con bacterias del área genital de la madre, y si nace por cesárea las bacterias que entren en contacto serán aquellas que se encuentren en la piel de la mama. Algunos estudios mostraron que, aquellos niños que nacen por cesárea tienen mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, y de contraer infecciones en los primeros años (19-22).

El intestino humano está colonizado por varios microorganismos, denominada colectivamente microbiota intestinal, la cual mantiene una relación mutualista con el huésped, es decir, su relación obtiene como resultado un beneficio y una mejora de su aptitud biológica (21).

La microbiota intestinal (MI) humana es un ecosistema complejo conformado principalmente por bacterias, virus y organismos eucarióticos, que habita principalmente en el colon. Los microorganismos están presentes a lo largo de todo el tracto digestivo, pero es en el colon donde vive la inmensa mayoría de la microbiota intestinal. Este conjunto de microorganismos se compone de variedad de cepas que varían según el sexo, la edad, la etnia, el estilo de vida, la alimentación, la exposición a tóxicos, entre otros factores que continúan en estudio (19, 22).

Esta cumple diversas funciones en el organismo, participa en la digestión y absorción de algunos nutrientes, sintetiza algunas vitaminas, interviene en el metabolismo energético, en la regulación de la lipogénesis y oxidación de ácidos grasos. A su vez, forma parte de la defensa física del organismo compitiendo y enfrentándose a bacterias, virus o parásitos nocivos que puedan ingresar por el tubo digestivo. Esta se encarga de diferenciar entre microorganismos beneficiosos y patógenos, para así poder desarrollar una respuesta inmune efectiva frente a los primeros, ya que como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal modula la respuesta inmunológica (19).

La MI tiene la capacidad de transformar los carbohidratos de la fibra dietética, que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son principalmente, acetato, propionato y butirato.

Estos AGCC cumplen diversas funciones de suma importancia para la homeostasis intestinal y la salud del huésped. Entre ellas, se puede destacar que estos son la fuente principal de energía de los colonocitos. A su vez, poseen un efecto antiinflamatorio, ya que inhiben ciertas citoquinas pro inflamatorias, y pueden actuar como supresores de tumores y modular el sistema neuroendocrino (18, 23). Por otra parte, la cantidad de AGCC en el colon y en la sangre influyen en la salud del individuo ya que son importantes en la regulación inmunitaria y mantenimiento del equilibrio. En particular, el butirato, es uno de los AGCC más estudiados en relación a la regulación de la barrera intestinal, ya que este contribuye a la protección de la integridad del epitelio intestinal, promoviendo la respuesta inmune, inhibiendo el crecimiento de células tumorales, reduciendo así la inflamación intestinal y la incidencia de cáncer colorrectal (24).

Aún no existe una definición estándar de microbiota intestinal saludable, se consideran como características importantes los altos niveles de diversidad, estabilidad y resistencia al cambio relacionado con el estrés, el cual se puede dar por estrés vinculado a factores como la psicología o estrés emocional, consumo de medicamentos, de antibióticos, por infecciones, por inmunosupresión, o por llevar una alimentación desequilibrada (22).

En cuanto al equilibrio de la microbiota intestinal, esto se da, principalmente, cuando las bacterias que la componen se encuentran en una proporción aproximada de 80%-20%. Donde ese 80 % pertenece a bacterias benéficas y el otro 20% restante pertenece a bacterias neutras o negativas (16). Cuando se produce un cambio que altera el equilibrio entre las bacterias beneficiosas y patógenas, el intestino se vuelve vulnerable, dejando expuesto al organismo a la invasión de

sustancias no deseadas, como virus o bacterias. Este cambio en el equilibrio microbiano se denomina "Disbiosis", el cual ha sido definido como una alteración de la microbiota intestinal debido a un desequilibrio, tanto por cambios en su composición funcional, como por alteraciones en sus actividades metabólicas o en su distribución local (23).

El desequilibrio de la MI ha sido implicado en un amplio rango de enfermedades incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal. Numerosos estudios han demostrado que la composición y la función de la microbiota intestinal en pacientes con CU se ven comprometidas y difiere de la de los individuos sanos. (16 ,20 ,23, 26)

En un estudio realizado en pacientes con CU, se vio que la microbiota intestinal de los mismos, presentaba algún tipo de desequilibrio, tanto a nivel cuantitativo como a nivel cualitativo, en comparación al grupo control. También se vio que la diversidad de bacterias en los pacientes con CU fue menor a la del grupo control, y además, el número de microorganismos patógenos se incrementó (26). Es por esto que la evidencia apunta a que la disbiosis intestinal podría implicarse en la causa de la enfermedad (27).

Como se mencionó antes, una de las características que debería tener una microbiota saludable es, una alta diversidad. Sin embargo, los estudios muestran que la diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con CU, se ve disminuida. Precisamente, un estudio realizado en humanos, mostró que la diversidad de la MI en pacientes con CU disminuyó en aproximadamente un 25% en comparación a la MI de individuos sanos. Por lo tanto, buscar la forma de reequilibrar o contribuir a mantener el equilibrio de la MI podría ser un nuevo objetivo del tratamiento para la CU, tanto en pacientes en remisión como en pacientes con la enfermedad activa (26).

Cuando la MI se encuentra en estado de disbiosis, contribuye a un aumento de citoquinas pro inflamatorias, como TNF-a, INF-Y, il-1B e IL13, que provocan inflamación intestinal y a su vez modifican las uniones estrechas de la barrera intestinal, concluyendo en un aumento de la permeabilidad del intestino (23, 24).

Este aumento en la permeabilidad intestinal, concluye en que microorganismos patógenos, alimentos sin digerir, u otras sustancias tóxicas o indeseadas, puedan atravesar la barrera intestinal, y llegar a la circulación sanguínea, desencadenando una respuesta inmunológica aberrante (8,16). Teniendo en cuenta que en pacientes con CU se detectó un aumento de la permeabilidad intestinal, tanto en periodos de crisis como en remisión, contribuir a restablecer la integridad intestinal podría ser otro objetivo a tener en cuenta en el tratamiento para mejorar la calidad de vida del paciente y el curso de la enfermedad (15). Por lo tanto, es importante a la hora de buscar un tratamiento eficaz, tener en cuenta aquellos factores que alteren de forma directa o indirecta a la microbiota intestinal o a la barrera epitelial, ya que podría afectar la homeostasis del intestino, contribuyendo a la patología de CU. (16, 25, 28)

Permeabilidad Intestinal

En condiciones fisiológicas, la barrera intestinal tiene la característica de ser semipermeable, por lo que permite el pasaje de sustancias beneficiosas, como nutrientes, a la sangre, y a su vez, impide que otras sustancias indeseadas, como microorganismos, lo hagan, favoreciendo su eliminación (29). Sin embargo, esta permeabilidad selectiva, puede verse alterada debido a diferentes factores, entre ellos, como se nombró anteriormente, a un aumento de las sustancias pro inflamatorias en el intestino, que se pueden dar por diferentes factores, entre ellos por una disbiosis intestinal (24). Cuando el intestino pierde su selectividad, deja el paso libre para moléculas no deseadas, como alimentos sin digerir, microorganismos, tóxicos, entre otras sustancias. Cuando la permeabilidad intestinal se ve debilitada de forma crónica, el potencial tóxico de los diferentes antígenos luminales convierten esta situación digestiva en un problema sistémico, donde el sistema inmunológico con el fin de detener esta especie de “incendio” puede atacar por error a cualquier otra célula del organismo. Esta hipótesis es la plantean distintos estudios para explicar la causa de distintas patologías de carácter autoinmune (16, 29, 30)

El intestino permeable se ha asociado no solo a las enfermedades inflamatorias del intestino, como la CU, sino que también a diversas patologías, como la Celiaquía y la sensibilidad al gluten, el síndrome de colon irritable, la Diabetes tipo 1 y la Diabetes tipo 2, las Migrañas, el Síndrome de ovario poliquístico (SOP), y a todas las patologías autoinmunes (8, 15, 16, 28).

Teniendo en cuenta que en pacientes con CU se detectó un aumento de la permeabilidad intestinal, tanto en periodos de crisis como en remisión, contribuir a restablecer la integridad intestinal se podría considerar como uno de los objetivos a tener en cuenta en el tratamiento (15, 25).

Factores ambientales relacionados con etiología la Colitis Ulcerosa

Existen diversos factores ambientales que se relacionan con la etiopatogenia de la enfermedad, ya sea por alterar la composición de la microbiota intestinal o por afectar la integridad de la barrera epitelial. (16, 28)

El estrés

Otro factor de relevancia para la CU es el estrés, ya que las circunstancias emocionales pueden jugar un papel clave en la enfermedad, como “disparador”, o incluso por contribuir a una recaída. Se halló una correlación positiva entre la angustia psicológica y los brotes de CU (8).

Esta conexión se explica gracias a la relación bidireccional que mantiene el sistema nervioso central (SNC) con la microbiota intestinal, conocido como eje intestino-cerebro. Esta comunicación se da a partir de, el nervio vago, la señalización de hormonas intestinales, así como también debido al rol de los microorganismos intestinales en el metabolismo de triptófano, un aminoácido precursor de la serotonina, la cual se conoce como la hormona de la felicidad.

Estudios demuestran que tanto el estrés agudo como crónico, potencian la permeabilidad intestinal, debilitando las uniones estrechas y aumentando la translocación bacteriana en la pared intestinal (30,31)

Uno de los factores que aumenta el estrés en los individuos es la carencia de un descanso reparador. Estudios sugieren que la falta de sueño o alteración circadiana pueden afectar la permeabilidad intestinal, la translocación bacteriana, la disbiosis intestinal y aumentar la liberación de citoquinas pro inflamatorias, provocando un aumento de la inflamación intestinal (28).

Tabaquismo

El tabaquismo, si bien se ha visto que tiene un papel protector de la CU ya que existe una mayor prevalencia de CU en no fumadores o en aquellos que dejaron de fumar recientemente, y que, los fumadores diagnosticados con CU tienden a tener una enfermedad más leve, con menos hospitalizaciones (7,9). Teniendo en cuenta las complicaciones de salud que trae el ser fumador, esta práctica es desaconsejada por todos los agentes de salud.

Consumo de medicamentos, Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Antibióticos:

La utilización de fármacos no esteroideos, se ha visto asociado con la recaída de la CU. Dichos fármacos alteran la composición de la capa de moco que protege al epitelio intestinal, ya que inhiben la secreción de bicarbonato y prostaglandinas, y a su vez aumentan la permeabilidad intestinal. Estudios han mostrado una asociación entre AINE y el riesgo de recaída en EII. En un ensayo clínico aleatorizado donde participaron pacientes con EII en remisión, se les administro a un grupo paracetamol, mientras que el otro recibió AINE convencional durante cuatro semanas. El grupo AINE tuvo una tasa de recaída de 17-28% dentro de 9 días y ninguno en el grupo con paracetamol. (28, 32).

Por otro lado, los estudios muestran que el consumo de antibióticos reduce la diversidad de la microbiota, aumentando así el riesgo de padecer CU. Se ha observado que el riesgo de desarrollar alguna EII, aumenta posteriormente a un cuadro de gastroenteritis infecciosa, especialmente con infecciones entéricas donde participan bacterias como Salmonella, Escherichia Coli, entre otras especies (28), donde también el paciente debe consumir antibióticos. Esta asociación se puede explicar por la producción de IL-6, el bloqueo inespecífico de las células T reguladoras y la activación de la autodestrucción y la disbiosis (16, 19, 33, 34).

Exceso de Higiene

Una de las hipótesis que plantean los investigadores tiene que ver con el exceso de higiene. Estudios demostraron que la diversidad de la microbiota de aquellos que viven en casas, en comparación de los que viven en departamento, varía ampliamente. Aquellos que viven en casas, donde hay contacto con la tierra, con la naturaleza, gozan de una microbiota intestinal más diversa, lo cual es una característica favorable para el huésped. Del mismo modo, el Doctor Josh

Axe, explica en su libro best seller “Todo está en tu digestión” que, si vivimos una vida naturalmente sucia, conviviendo en una casa con perro, permitimos entrar en contacto con la naturaleza, la tierra, la flora microbiana crecerá y se desarrollará. Por lo que, el estar en continuo contacto con “la suciedad”, podría devolverle al huésped una gran diversidad de bacterias que son eliminadas o se pierde de contraer con cada toma de medicamentos, como antibióticos, o utilización de productos de limpieza o higiene personal (8, 16, 28, 33).

Factores alimentarios relacionados con etiología la Colitis Ulcerosa

La incidencia mundial de la EII esta correlacionado con los hábitos alimentarios occidentalizados en los países en desarrollo. Por lo tanto, está claro que la dieta juega un papel importante en la etiopatogenia y desarrollo de la CU (34, 35).

Está demostrado que la alimentación modula la composición de la microbiota intestinal. Esto se puede observar desde los primeros meses de vida, ya que los bebés que son alimentados por lactancia materna, poseen una microbiota intestinal más variada y equilibrada, que aquellos que son alimentados con fórmula. Aquellos bebés que hayan sido alimentados con fórmula, tienen mayor riesgo de padecer diversas patologías, entre ellas la CU. Es por eso que muchos estudios confirman que la lactancia materna podría ser protectora contra el desarrollo futuro de colitis ulcerosa (35)

Se ha visto que la alimentación occidental alta en azúcares, panificados y alimentos procesados, se asocia con una menor diversidad microbiana, mientras que una dieta más rural, con alimentos menos procesados, se asocia a una mayor diversidad y está vinculada a un aumento de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Por lo que se puede entender que una dieta occidental, podría llevar a una alteración de la microbiota promoviendo así un entorno pro inflamatorio y de disbiosis (33, 35).

Además de las alteraciones que se pueden percibir en la MI, la dieta también puede alterar la permeabilidad intestinal del individuo, perturbando la inmunidad del mismo. Estudios mostraron que la dieta occidental rica en grasas y azúcares disminuyó el espesor de la capa mucosa, aumentó la permeabilidad intestinal y aumento de la secreción del factor de necrosis tumoral α en personas susceptibles (34,35).

Contrario a dichos alimentos, el consumo de verduras, altas en fibras dietéticas, son una fuente importante de vitaminas antioxidantes A, C y E, minerales, oligoelementos y compuestos fenólicos. Las propiedades antiinflamatorias de estos compuestos fenólicos pueden utilizarse como fuente natural para la prevención de la EII. Precisamente en una revisión sistemática sobre la ingesta de verduras y el riesgo de CU que también incluyó estudios de casos y controles, se vio en tres estudios que una ingesta elevada de verduras se asoció con una disminución del riesgo de CU, aunque estos carecían de significación estadística (27).

Estudios mostraron que el consumo de aceite de oliva virgen provee beneficios protectores contra la CU. El aceite de oliva, contiene compuestos fenólicos que ayudan a prevenir el daño

oxidativo en las células del colon y mejoran los síntomas de la inflamación crónica en la EII. Recientemente, un ensayo cruzado en 32 pacientes demostró que el consumo de 50 ml de aceite de oliva virgen extra disminuyó la VSG ($p = 0,03$) y la PCR ($p < 0,001$) en comparación con el aceite de canola. En comparación con el aceite de girasol, las dietas enriquecidas con aceite de oliva virgen extra mostraron una reducción de los niveles de citoquinas pro inflamatorias en ratones con colitis inducida. A diferencia del aceite de oliva, otros aceites como, el aceite de girasol, o el aceite de canola, que son los que abundan en los alimentos industrializados, mostraron un índice de actividad de la enfermedad más alto y demostró niveles más altos de citoquinas pro inflamatorias en ratones con colitis inducida (27).

Tratamiento Médico en CU

Este tiene por objetivo disminuir la sintomatología, promover la cicatrización de las lesiones intestinales y tratar de que la enfermedad no se reactive, entrando en periodos de remisión lo más extensos posibles, para contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente (6-11).

Dentro de la primera línea del tratamiento farmacológico se incluyen los antiinflamatorios, como la mesalazina o sulfasalazina, que se pueden administrar por boca o en forma de supositorios, espumas, o enemas. Otros fármacos utilizados para tratar la CU son los corticoides, los inmunosupresores, las terapias biológicas o, en casos de mayor severidad, se puede recurrir a un tratamiento quirúrgico (11, 12). Estos fármacos, se enfocan principalmente en reducir los síntomas del paciente, y no necesariamente en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (12). Es por eso que una terapia efectiva, sin efectos adversos y centrada en las posibles causas de la CU, es necesaria.

Tratamiento tradicional Nutricional en CU

Según la sociedad americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) los pacientes con CU pueden presentar un estado nutricional comprometido a causa de la enfermedad, con complicaciones como, pérdida de peso involuntaria y/o déficit de nutrientes. Por lo que se deberá realizar un cribado nutricional, para identificar a quienes requieran una valoración del estado nutricional completa e inmediata, para así poder identificar los posibles riesgos que presenta el individuo y realizar un tratamiento eficaz en base a la misma (12).

Como se mencionó anteriormente, la enfermedad tiene un comportamiento intermitente, por lo que, respecto al tratamiento nutricional, el mismo será diferente, según se trate de un paciente en etapa activa de la enfermedad o en remisión (12, 13). En el presente trabajo se realizará foco de análisis en los aspectos relacionados a la etapa de remisión.

Tratamiento Nutricional para pacientes en Remisión:

En los periodos de remisión de la enfermedad el régimen se basa en una dieta variada, según la tolerancia individual, sin restricciones alimentarias, ya que son consideradas innecesarias (8). El

tratamiento nutricional para la CU actualmente se enfoca únicamente en la sintomatología del paciente, por lo que en remisión no hay tratamiento nutricional ni ninguna selección alimentaria específica sugerida (6, 12, 14).

Sin embargo, teniendo en cuenta que la alimentación es un factor que influye tanto en la composición y diversidad de la microbiota intestinal, como la integridad de la barrera del epitelio, un objetivo del tratamiento nutricional podría basarse en contribuir a mantener el equilibrio de la Microbiota y Barrera Intestinal, tanto en pacientes con la enfermedad activa como aquellos que estén en periodo de remisión (34, 35). Por lo que se podría realizar una dieta específica también para los periodos de remisión. Durante este trabajo de investigación se realizó una búsqueda bibliográfica que permitió profundizar, actualizar la información en relación a la alimentación y la colitis ulcerosa.

Objetivo general:

Describir la relación entre consumo de gluten, aditivos alimentarios, azúcar y leche, y la implicancia en el mecanismo etiológico y actividad de la colitis ulcerosa.

Objetivos específicos:

- Describir el tratamiento nutricional para colitis ulcerosa en remisión.
- Describir los efectos que pueden generar los diferentes alimentos tanto en la barrera intestinal como en la microbiota intestinal.
- Identificar y enumerar recomendaciones alimentarias adecuadas para pacientes con colitis ulcerosa en remisión.
- Describir los factores ambientales relacionados con la colitis ulcerosa

Materiales y metodos

El presente estudio de revisión bibliográfica se realizó mediante la utilización de libros y estudios científicos publicados en revistas científicas como PubMed, desde el 2010 en adelante, para responder a los objetivos planteados en esta investigación.

Criterios de inclusión: Se incluyeron aquellos artículos y libros científicos tanto en idioma inglés como español, que hacen referencia al tratamiento nutricional a la colitis ulcerosa en remisión, y temas de interés para abordar su tratamiento nutricional.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los artículos anteriores al año 2010, y artículos que refirieren al tratamiento de pacientes en etapas de enfermedad activa.

Factores alimentarios potencialmente contraproducentes para la enfermedad

Consumo de Gluten y Colitis Ulcerosa

El gluten es una glicoproteína presente en diferentes cereales como, el trigo, la cebada, el centeno, y la avena. Otros cereales pueden contener o estar contaminados con gluten como son la malta, la escanda, el triticale, la espelta, el farro y el kamut. Sin embargo, los primeros cuatro cereales son los de consumo más habitual es por eso que cuando se refiere a un producto libre de gluten, el código alimentario argentino exige las siglas SIN TACC, refiriéndose a que dicho producto no contiene ninguno de los 4 cereales, trigo, avena, cebada y centeno (36, 37).

Actualmente las poblaciones se encuentran expuestas a grandes cantidades de gluten a diario, ya que está presente dentro de los alimentos industrializados: cereales del desayuno, panes, galletas, quesos, mermeladas, dulces, barritas, masas de tartas y empanadas, y en otros alimentos o productos de uso diario, como algunos jabones, dentífricos, entre otros. No solo por ser parte de los ingredientes del alimento, sino también porque el gluten se utiliza frecuentemente como aditivo para mejorar la textura, la retención de humedad, entre otras propiedades organolépticas que ofrece. A su vez contiene propiedades de viscosidad y extensibilidad que le aportan una gran elasticidad y esponjosidad a preparaciones como los panificados (37).

El grano de trigo contiene entre un 8 y un 15% de proteínas, de las cuales un 90% es gluten. El gluten es un conjunto de cientos de pequeñas proteínas relacionadas entre sí, de la cuales las más importantes son la gliadina y la gluteína. La gliadina contiene secuencias peptídicas resistentes a la digestión, y a su vez, el intestino humano tiene un déficit natural de proteasas, por lo que muchas veces se genera una hidrólisis incompleta del gluten, lo que resulta en la formación de segmentos peptídicos de diferentes tamaños que, en determinadas condiciones, son capaces de ejercer efectos nocivos en la mucosa del intestino.

Algunos tienen efectos citotóxicos, otros son altamente inmunogénicos, y a su vez aumentan la permeabilidad intestinal (37). Estímulos intestinales como la exposición al gluten y a determinadas bacterias, pueden desencadenar la liberación de Zonulina (38, 39). Esta es una proteína cuyo aumento produce una alteración en las uniones estrechas del intestino, dando lugar a un aumento de la permeabilidad intestinal.

Los niveles séricos de zonulina se han empezado a utilizar como marcador de la permeabilidad intestinal. En particular, en pacientes con enfermedades autoinmune se ha visto que dichos niveles se encuentran en su mayoría, elevados (40-42).

Por otro lado, en varios estudios in vitro se confirmó que la gliadina es la responsable principal de la citotoxicidad del gluten, ya que esta posee actividad aglutinante, reduce el contenido de F-actina, inhibe el crecimiento celular, induce al proceso de apoptosis, y a su vez, provoca una

reordenación del citoesqueleto a través de la vía de la zonulina y altera las uniones estrechas (42).

En un estudio de cohorte transversal, se realizó una encuesta a 1647 participantes con enfermedades inflamatorias del intestino. Dentro de la encuesta, se les preguntó si habían realizado alguna vez una DLG y, en caso afirmativo, si todavía estaban en un DLG, también se les preguntó si habían sido diagnosticados con enfermedad celíaca o sensibilidad al gluten, si la DLG mejoró cada uno de los siguientes síntomas: hinchazón, diarrea, dolor abdominal, fatiga, náuseas. Otras preguntas fueron, si la DLG provocó menos graves o menos brotes de su EII y si luego de la DLG se necesitaron menos medicamentos para controlar la actividad de la enfermedad. Los resultados mostraron que 314 participantes (el 19,1%) informaron haber probado previamente una DLG y 135 (8,2%) respondieron que actualmente siguen la DLG. Se describió una mejoría en los síntomas gastrointestinales en el 65,6% de todos los pacientes que intentaron una DLG y el 38,3% informó menos brotes de EII graves. Es por eso que los autores concluyeron en que la dieta libre de gluten mostro de alguna forma una mejoría en los síntomas gastrointestinales en la mayoría de los participantes. Sin embargo, aclaran que se necesitan estudios prospectivos sobre los mecanismos de la sensibilidad al gluten en la EII (44).

En otro estudio que buscaba evaluar la relación bidireccional entre Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la sensibilidad al gluten no celíaca auto informada (SGNC-AI), se realizó un cuestionario de cribado transversal para SGNC-AI y el uso de una dieta libre de gluten en 4 grupos: 313 individuos en total de los cuales, 75 individuos presentaban colitis ulcerosa, 70 individuos con Enfermedad de Crohn, 59 con Síndrome de intestino irritable (SII) y 109 con controles dispépticos. También se evaluó los resultados diagnósticos de la EII en 200 pacientes que presentaban SR-NCGS. Los resultados mostraron que la prevalencia de SR-NCGS fue del 42,4% para el SII, seguida del 27,6% para la EII, y la menor entre los controles dispépticos en 17,4%. El uso actual de una DLG fue del 11,9% para el SII, del 6,2% para la EII y del 0,9% para los controles dispépticos. A su vez, el análisis de 200 casos que se presentan con sensibilidad al gluten no celíaca auto informada, sugirió que el 98,5% (n = 197) podría ser SII relacionado con la dieta. Sin embargo, se encontró que el 1,5% (n = 3) tenía Enfermedad inflamatoria intestinal. Tanto los pacientes con EII como con SII con SR-NCGS describieron una constelación de síntomas intestinales y extraintestinales después exposición al gluten. Algunos fueron frecuentes como, el dolor abdominal, las molestias, la hinchazón, la diarrea, la fatiga y los dolores de cabeza. Por todo esto es que lo que los autores concluyeron en que la SGNC-AI no solo es exclusivo del SII, sino que también se asocia con la EII, donde su presencia puede estar reflejando una enfermedad severa (45).

Curiosamente, en patologías con sintomatología o etiología similar el seguir una dieta libre de gluten ha sido discutido en varios estudios. Por ejemplo, en un estudio realizado en la clínica de la Universidad de Cagliari, 42 pacientes entre 18-45 años de edad, con síndrome de intestino irritable, siguieron 3 dietas diferentes, entre ellas, uno de los grupos llevo durante cuatro semanas

una dieta libre de gluten (DLG), lo que dio como resultado una mejora en los síntomas gastrointestinales (46).

Por todo lo desarrollado anteriormente podría existir una relación entre lo que el consumo de gluten y la permeabilidad intestinal. Teniendo en cuenta que el gluten tendría acción inflamatoria y que los individuos con CU tienen per se una permeabilidad intestinal alterada y siendo esta una enfermedad autoinmune que implica una alteración del sistema inmunológico, se podría inferir que el consumo de gluten en estas personas tendría un impacto negativo (47-49).

Aditivos alimentarios

Los aditivos alimentarios son sustancias añadidas intencionadamente durante producción, procesamiento, envasado, transporte o almacenamiento de productos alimenticios comerciales.

Estudios demostraron que estos pueden provocar distintas alteraciones en el organismo, como alteraciones en la microbiota intestinal, aumento en la permeabilidad, como también inflamación de las mucosas (50).

Carragenina:

Carragenina es el nombre que hace referencia a una familia de polisacáridos sulfatados de alto peso molecular extraído de algas marinas y comúnmente utilizado como espesante y aditivos alimentarios emulsionantes para mejorar la textura de los productos alimenticios comerciales, incluidas las fórmulas para lactantes, los productos lácteos, alternativas a la leche como leche de almendras, carnes procesadas y productos a base de soja. La Carragenina también se conoce como E-407, y es uno de los aditivos más estudiados en relación con la colitis ulcerosa (51).

La gran problemática de este aditivo es su capacidad inflamatoria, principalmente en el intestino grueso. Numerosos estudios, ensayos clínicos, mostraron que la Carragenina provoca inflamación gastrointestinal y altas tasas de lesiones intestinales como úlceras. De hecho, en ensayos clínicos donde se estudia la eficacia de fármacos antiinflamatorios, la Carragenina es utilizada para inducir la inflamación en animales de laboratorio. Si bien no se conoce con claridad el mecanismo por el cual estos emulsionantes inducen a estas complicaciones intestinales, la hipótesis que más se repite es la que se fue planteando a lo largo del presente trabajo, la desregulación de la barrera intestinal (51, 52).

En estudios realizados con animales, se vio que el consumo de agua potable con Carragenina luego de 30 días, resultó en el desarrollo de ulceraciones en el intestino grueso del 100% de los animales en estudio. A su vez, se vio que las lesiones inducidas por Carragenina en el intestino grueso de los conejillos de indias se asemeja a las características de la CU humana. Dichas lesiones ulcerativas se vieron en diferentes estudios, en animales como conejos, ratones, y ratas, que paralelamente les provocó otros síntomas como anemia, diarrea, sangre visible u oculta y, a veces, moco en las heces. Se pudo observar en dichos estudios, cambios histológicos asociados a la exposición de Carragenina, con inflamación aguda, subaguda y crónica en la mucosa;

abscesos ocasionales en las criptas; dilatación o distorsión quística de glándulas mucosas; ulceración de la mucosa en varias etapas de progresión y curación; y cambios hiperplásicos de la glándula epitelio (50-52).

Al obtener los informes anteriores sobre el consumo de aditivos alimentarios, como la Carragenina, en animales, se desencadenó un particular interés sobre cómo estos datos pueden ser trasladados o no en estudios con humanos. Sin embargo, estos no son éticos de realizar. Es probable que mecanismos por los cuales el Carragenano induce inflamación en el intestino de animales coincida con el mecanismo del intestino humano. Dichos aditivos pueden alterar la homeostasis intestinal, debido a la estimulación de citoquinas pro inflamatorias, la ruptura de la barrera epitelial y provocar una alteración en la composición de la MI, generando una intolerancia por parte del sistema inmunológico, frente a esta alteración microbiana. De esta forma, el sistema inmune propio del intestino, ataca los microorganismos intestinales y a su vez, provoca un daño en la función de la barrera, y en la expresión de la proteína de unión estrecha, que puede desencadenar la activación inmunitaria y el desarrollo de enfermedad inflamatoria en individuos genéticamente susceptibles. Precisamente, los estudios informaron que la Carragenina provocó una alteración en la barrera epitelial, disminuyendo la densidad de las uniones estrechas (51-53).

En un ensayo clínico multiinstitucional, aleatorizado y doble ciego, se evaluó el impacto de la exposición a carragenina en pacientes con colitis ulcerosa en remisión. Se reclutaron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de colitis ulcerosa confirmado por biopsia; que hayan necesitado corticosteroides para obtener remisión, y que se encontraban en remisión clínica sin corticosteroides por al menos un mes. Estos siguieron una dieta libre de carragenina durante 12 meses. De modo aleatorio se seleccionaron a los pacientes para recibir cápsulas que contienen 100 mg de carragenina de calidad alimentaria o cápsulas que contienen dextrosa de apariencia similar, a modo de placebo o control. Este estudio mostro que la ingesta de carragenina contribuyó a una recaída más temprana en pacientes con colitis ulcerosa en remisión, por lo que esto llevo a los autores a la conclusión de que la restricción de carragenina en la dieta puede beneficiar a los pacientes con colitis ulcerosa (54).

Carboximetilcelulosa:

La Carboximetilcelulosa (CMC) es un derivado de la celulosa, lo que la hace asequible y abundante en espesantes y emulsionantes. cualidades, y se encuentra ampliamente en los alimentos comerciales industria con un aumento anual progresivo en su uso como alimento aditivo (51). En un estudio realizado en ratones se observó que concentraciones relativamente bajas de dos emulsionantes, a saber, carboximetilcelulosa y polisorbato-80, provocaron inflamación de bajo grado, y una colitis robusta en ratones predispuestos. Los autores de este estudio sugieren que el amplio uso de agentes emulsionantes podría estar contribuyendo a una mayor incidencia social de obesidad, síndrome metabólico y otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la Colitis Ulcerosa (55).

Polisorbato 80 y Lecitina

Estos son dos aditivos muy utilizados, ya que el primero mejora la textura y extiende la vida útil de los alimentos y el segundo permite que se mantengan estables algunos impidiendo que se separen la grasa y el agua presentes en el mismo. El P80, al igual que la CMC, puede alterar la MI, debido a que su consumo se asocia con una reducción del grosor de la capa de moco. Mientras que la lecitina no afecta directamente la fisiología del huésped, sus metabolitos pueden ser motivo de preocupación para la salud intestinal (56)

Endulzantes Artificiales

Estos son utilizados por la industria para colaborar con las propiedades organolépticas del producto en cuestión, ya sea sabor, aroma, textura, o también para mejorar su conservación. Estudios muestran que el consumo de endulzantes artificiales podría alterar la composición de la microbiota intestinal, conduciendo a una disbiosis. Este desequilibrio en la composición de la MI, podría contribuir a la etiopatología de la colitis ulcerosa (57).

Actualmente, existen seis edulcorantes artificiales no calóricos (NAS) en el mercado: aspartamo, sacarina, sucralosa, acesulfamo de potasio, ciclamato y neotame. Esta sección de la revisión profundizará en más detalle el impacto de unos de los más consumidos, en la salud intestinal.

Sacarina, Aspartamo, Sucralosa.

La sacarina es un edulcorante artificial sintético cuya dulzura es 300 veces más dulce que el azúcar blanco de mesa, o sacarosa, lo que convierte a este en uno de sus sustitutos más populares. Sin embargo, ha habido informes alarmantes de que la sacarina presenta efectos hepatotóxicos, ya que promueve la inflamación hepática. Además de los efectos que este edulcorante artificial puede causarle al hígado, también tiene la capacidad de alterar la microbiota intestinal, promoviendo el crecimiento de bacterias pro inflamatorias, como por ejemplo la *Turicibacter* (56-58).

El aspartamo, o N-L- α -aspartil-L-fenilalanina-1-metilico, es un edulcorante sintético que se utiliza en alimentos y bebidas. Es unas 200 veces más dulce que la sacarosa, lo que ha hecho de este sea otra alternativa para la sacarosa. Según la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, se estableció que la ingesta diaria admisible de aspartamo es de 50 mg / kg / día, mientras que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria sugiere que son 40 mg / kg / día. Sin embargo, múltiples estudios confirman que la ingesta de aspartamo induce al daño hepático, y a su vez, este influye en la composición de la microbiota intestinal mediante el aumento de la carga total de bacterias fecales y la relativa abundancia de enterobacterias. La evidencia actual sugiere que el aspartamo podría estar relacionado con enfermedades

intestinales asociadas a la disbiótica, incluida la enfermedad hepática; por lo tanto, se requieren estudios futuros para dilucidar esta importante brecha en el campo (56-58).

La sucralosa, con nombre químico 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-desoxi-α-D-galactopiranosido, que fue validado en 1998 como edulcorante sin azúcar por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. En el año siguiente, el FDA confirmó que la sucralosa era segura para el uso general de los seres humanos. A pesar de ello, estudios más actuales mostraron que este aditivo alimentario puede causar disbiosis intestinal, alterando la homeostasis del intestino, por aumentar la abundancia bacterias pro inflamatorias que se asocian con inflamación intestinal. Además, se vio que la administración de sucralosa induce diversas alteraciones hepáticas, incluida la degeneración de hepatocitos, infiltración de linfocitos y fibrosis (56). Existen otros edulcorantes muy utilizados como Acesulfamo de potasio, Ciclamato, entre otros. Los estudios que hacen referencia a estos son escasos, sin embargo, la mayoría sugiere que también producen una alteración en la composición de la microbiota intestinal (55-59)

Azúcar:

Durante los últimos 50 años, el consumo del azúcar se ha triplicado en todo el mundo. En Argentina la ingesta promedio de azúcares totales es de 114.3 gramos al día, más del doble de lo recomendado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (58). En Estados Unidos el consumo de azúcar añadido supera los 100 g por persona al día, lo que significa que cuadruplica la ingesta máxima recomendada (59).

La relación entre el consumo de azúcar y la colitis ulcerosa, parte de la observación de los cambios que, las ingestas reiteradas de la misma, podrían significar en la alteración de la microbiota intestinal, aumentando la inflamación del tejido intestinal, y a su vez, contribuyendo a la hiperpermeabilidad intestinal (36,50). Además de la alteración microbiana que una alimentación alta en azúcar pueda suponer, otros estudios afirman que la glucosa tiende a aumentar la permeabilidad intestinal. Se sabe que la mayor parte de la absorción intestinal de glucosa se produce a través de las uniones fuertes. El hecho de llevar una alimentación alta en azúcar, conlleva a que estas uniones se mantengan abiertas de forma persistente, y a su vez requiere una mayor permeabilidad de la unión, y un gradiente osmótico suficiente para promover el flujo volumétrico. Estudios hallaron que la glucosa aumenta la permeabilidad y produce cambios en la distribución de la proteína principal de la unión estrecha, Caco-2, que indica fuga intercelular, por lo que inevitablemente el intestino queda expuesto a el paso de otras sustancias indeseadas (50, 59).

Como se ha mencionado a lo largo del trabajo, la composición de la microbiota intestinal se establece a partir de un conjunto de factores donde participa el ambiente externo, incluyendo la dieta. Se ha demostrado que la alimentación del huésped es capaz de reestructurar la MI en cuestión de días, y a su vez, esta situación se puede revertir en un tiempo similar (59).

Estudios mostraron que una dieta alta en azúcares refinados se ha relacionado con el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, conocido como SIBO por sus siglas en inglés (Small intestine bacteria overgrowth) que es un tipo de disbiosis. En esta circunstancia las bacterias intestinales que normalmente residen en el intestino grueso crecen en exceso hacia el intestino delgado, donde pueden causar fermentación excesiva y mala digestión. El SIBO se encuentra asociado a diversas patologías, desde síntomas relacionadas con el tracto gastrointestinal, diarrea crónica, constipación, hinchazón, gases, el síndrome de intestino irritable, las enfermedades inflamatorias intestinales, como la CU (61, 62).

Por otro lado, dentro de las alteraciones microbianas, o disbiosis, que desencadena el alto consumo de azúcares, se encuentra la candidiasis. La *Candida Albicans* (CA) es un hongo comensal del tracto oral, gastrointestinal y genital en hasta el 80% de los individuos sanos. En condiciones normales, *Candida* se comporta como un miembro comensal. Pero diversos factores, entre ellos, el tipo de alimentación del huésped, pueden provocar que la levadura pase de su estado comensal, a un estado parasitario, que causa enfermedad.

En condiciones fisiológicas, cuando la barrera intestinal está intacta y el sistema inmune funciona, no hay riesgo de vida. Pero si esta homeostasis se rompe, y la barrera intestinal se encuentra debilitada, las bacterias pueden atravesarla y provocar una candidiasis sistémica, potencialmente mortal. A su vez, se ha visto que los individuos con altas cargas de *Cándida* parecen ser más propensos a las enfermedades inflamatorias intestinales, como la CU (87).

Jarabe de maíz de alta fructosa:

En los últimos 50 años la dieta occidental ha mostrado un importante aumento en el consumo de azúcar, la cual puede estar presente en diversas formas como sacarosa, glucosa, miel, jarabe de maíz de alta fructosa, entre otros. Gran parte de esta elevación se atribuye a la introducción del jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), el cual es utilizado en una gran cantidad de productos alimenticios, como snacks, comidas rápidas, bebidas, para atribuirles a estos, características organolépticas como dulzor, humedad y como resaltador del sabor.

La fructosa ingresa en la circulación entero hepática, pudiendo viajar hasta el colon e interactuar con la microbiota intestinal. Lo que resulta en un aumento de la relación Firmicutes (F) a Bacteroidetes (B), lo cual indica disbiosis intestinal. Teniendo en cuenta que la alteración en la microbiota es un factor contraproducente para la colitis ulcerosa, se justifica la necesidad de estudios clínicos con pacientes con CU y el consumo de JMAF para conocer en precisión los efectos de su consumo en dicha patología (56, 59).

Lácteos

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con CU en remisión, no tienen lineamientos nutricionales específicos más que aquellas recomendaciones basadas en la tolerancia, tratando de que su alimentación sea lo más cercana a una alimentación real, saludable, similar a la de la

población sana. Respecto a los lácteos son un grupo de alimentos de origen animal, conformado por leche, yogur y quesos. Al igual que en la gran mayoría de los países, en Argentina se recomienda consumirlos a diario. Precisamente, en las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPAS), los lácteos son protagonistas de uno de los 10 mensajes principales que estas proveen a los ciudadanos. En este mensaje, se recomienda consumir diariamente al menos 3 porciones de lácteos, preferentemente descremados, ya sea leche, yogur o queso (63). Sin embargo, con el paso del tiempo, se han instalado varios debates debido a los síntomas que se asocian a su consumo. Se han realizado varios estudios que plantean diferentes hipótesis en relación a sus propiedades, y a lo que estos pueden ocasionar en la salud de los seres humanos.

Leche de vaca:

Según el Artículo 554 del Código Alimentario Argentino (CAA), “con la denominación de leche, se entiende el producto obtenido por el ordeño total e ininterrumpido, en condiciones de higiene, de la vaca lechera en buen estado de salud y alimentación, proveniente de tambos inscriptos y habilitados por la Autoridad Sanitaria Bromatológica Jurisdiccional y sin aditivos de ninguna especie (64).

Actualmente, en el tratamiento nutricional de la colitis ulcerosa, para determinar la inclusión o no, se tiene en cuenta la tolerancia individual a la lactosa. Es decir, esta sería excluida únicamente en presencia de síntomas (12). Sin embargo, más allá de los síntomas que esta pueda provocar en cada paciente, estudios sugieren que su consumo podría inferir en los mecanismos etiológicos de la enfermedad.

La leche está compuesta principalmente por carbohidratos, proteínas, y grasas. El carbohidrato que predomina en la misma, es la lactosa, también conocida como, el azúcar de la leche. Este disacárido, se compone a partir de dos azúcares unidos, la glucosa y la galactosa. Para que el intestino humano pueda digerir la leche, precisa de una enzima denominada lactasa, cuya acción es romper el enlace presente en la lactosa, para así facilitar su digestión y absorción. Sin embargo, es interesante tener en cuenta los datos mundiales con respecto a la intolerancia a la lactosa, ya que las estadísticas han demostrado que dos tercios de la población mundial padece intolerancia a la lactosa con algunas variaciones según los países (65). La prevalencia de la intolerancia a la lactosa varía según la comunidad y el grupo étnico. En América del Sur, África y Asia, las tasas de intolerancia a la lactosa superan el 50% (66). El hecho de que gran porcentaje de la población sea intolerante a la lactosa, provoco que muchas personas se cuestionen el consumo de leche (67).

En condiciones normales, la lactasa se encuentra en la superficie superior de los enterocitos, principalmente en el yeyuno, lista para hidrolizar la lactosa. En caso de que haya ausencia o disminución de esta enzima, la lactosa no se podrá digerir, por lo que, llega al intestino grueso sin digerirse y ahí la microbiota intestinal la convierte en ácidos grasos y gases. Estos sucesos son los que causan los principales síntomas de la intolerancia a la lactosa, la diarrea, y los gases

que pueden provocar dolor abdominal, hinchazón y flatulencia durante varias horas después de ingerir productos que contienen lactosa (66).

Dado que los síntomas de la intolerancia a la lactosa coinciden y pueden superponerse con los de la colitis ulcerosa, en un estudio se examinó la asociación de la intolerancia a la lactosa con las EII. El grupo de estudio estaba compuesto por pacientes con EII, y el grupo control eran aquellos pacientes sin EII. Este estudio tuvo como resultado que los pacientes con EII tienen un riesgo 2,7 veces mayor de Intolerancia a la lactosa. Es por eso que es útil tener en cuenta la intolerancia a la lactosa en pacientes con CU, para evitar confusión o sintomatología superpuesta (67).

No obstante, la intolerancia a la lactosa no es la única cuestión a tener en cuenta con respecto a la leche, ya que en un estudio realizado en Finlandia se estudió a 206 personas, de las cuales el 20% tuvieron problemas digestivos al tomar leche. Sin embargo, solo un 6% tenía intolerancia a la lactosa. Esto indica que además de la lactosa, otros factores de la leche podrían provocar dichas alteraciones digestivas (68). Los datos científicos muestran que determinadas proteínas de la leche están implicadas en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, y síntomas gastrointestinales (69).

La caseína es el componente principal de las proteínas de la leche, de las cuales entre el 30 y el 35 por ciento es beta-caseína. La Beta-caseína, es una de las proteínas que se encuentran en la leche de vaca. Esta tiene dos subtipos: A1 y A2. La beta-caseína A2 posee prolina en la posición 67 de sus 229 aminoácidos. cadena ácida, mientras que la caseína beta A1 tiene histidina en la posición respectiva debido a una mutación que ocurrió por el cruce de distintas razas (69,70).

Las razas Jerseys, las vacas asiáticas y africanas producen leche A2, mientras que Holstein y Ayrshire produce predominantemente leche A1. La digestión proteolítica gastrointestinal de la variante A1 de β -caseína conduce a la generación de péptido bioactivo, denominado beta casomorfinina 7 (BCM7). La BCM7 puede afectar potencialmente a numerosos receptores de opioides en los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico. A su vez, varios investigadores han informado que BCM-7 interactúa con el tracto gastrointestinal humano, los órganos internos y el tronco del encéfalo, afectando negativamente a la respuesta inmunitaria (70).

Estudios en roedores mostraron que la leche que contiene beta-caseína A1 aumenta significativamente la inflamación en comparación con la leche que contiene beta-caseína A2. A su vez, en un estudio doble ciego aleatorizado realizado en humanos, mostro que los participantes que consumían leche de vaca de tipo beta-caseína A1 experimentaron valores de heces de Bristol estadísticamente significativamente más altos en comparación con los recibiendo leche de beta-caseína A2 (69). Mientras que otro estudio mostro que las personas que consumían leche A2 tenían una mejor consistencia de las heces, menor incidencia de distensión abdominal y menos dolor abdominal (70).

También hay evidencia de que es una liberación modesta de BCM-7 en los procesos de elaboración de queso y yogur, pero que, durante el último, ciertas bacterias presentes en el yogur pueden hidrolizar BCM-7. En la leche materna, la beta-caseína es del tipo A2. El BCM-7 humano tiene una secuencia de aminoácidos diferente a la del BCM-7 bovino, con una actividad opioide considerablemente más débil (69).

A lo largo de los años, la leche ha sufrido diferentes variaciones en su composición ya sea por el modo de crianza y alimentación del animal, como también los métodos de procesamiento de la leche (16).

Inicialmente la leche de vaca se consumía cruda, pero desde finales del siglo XIX se ha empezado a pasteurizar y homogeneizar, con el fin de prolongar su vida útil y a su vez reducir el riesgo de infecciones transmitidas por bacterias patógenas como, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC), Mycobacterium tuberculosis, Listeria y Shigatoxigenic E. coli (STEC). Curiosamente, estudios demuestran que la leche cruda se ha vinculado con mejorar la salud en pacientes con asma y enfermedades alérgicas, sin embargo, cuando se trata de leche pasteurizada el efecto protector contra el asma y la alergia se pierde en el procesamiento de la leche (73).

La industria ha invertido en tecnología para eliminar los riesgos microbiológicos, sin embargo, como consecuencia se han generado cambios en la composición de la leche, que provoca que, las sustancias sensibles al calor, como las proteínas y las grasas, sufran alteraciones en su estructura, dando lugar a una disminución de su calidad nutricional. Debido a las temperaturas extremas, los ácidos grasos son oxidados, dando lugar a una leche con grasa pro inflamatoria (16). Estos cambios podrían alarmar al sistema inmune por falta de reconocimiento, provocando una respuesta por parte del organismo, donde el intestino juega un rol fundamental, ya que gran parte de las células inmunológicas se alojan ahí mismo.

Por otro lado, el modo de crianza y el modo de la alimentación del animal, también provoca una alteración en la calidad de la leche. La mayoría de las vacas lecheras, se alimentan de una ración total mezclada (RTM), que viene a ser una especie a alimento balanceado, con alto aporte de carbohidratos almidonados. Estudios demostraron que la dieta del animal es un factor principal en la composición y estado nutricional de la leche de vaca, ya que se vio que una variación del régimen alimentario de las vacas, puede provocar alteraciones significativas en los nutrientes presentes en la leche (73).

En vacas que son alimentadas con pasto, se reportó un aumento de las concentraciones de ácido linoleico conjugado (CLA) y otros ácidos grasos insaturados, en comparación con el de vacas alimentadas con RTM (ración total mezclada). A su vez, se vio que, en vacas alimentadas con pasto, la relación omega 6- omega 3 presente en la leche, es más baja, y esta contiene un menor contenido de ácidos grasos saturados, por lo que esta posee un valor nutricional más saludable. Mientras que la leche de vacas alimentadas con RTM, contiene un mayor aporte de omega 6, exponiendo al organismo a una relación de omega 6 - omega 3, contraproducente (30).

Los ácidos grasos omega-6 (Ácido linoleico) son los que predominan en la dieta occidental actual, y son grasas que contribuyen a la inflamación y que están presentes en muchos aceites de origen vegetal. Estas grasas se han vinculado con trastornos neurológicos, problemas cardíacos, e inflamación sistémica. Por lo contrario, los ácidos grasos omega-3 (Ácido linolenico) que se encuentran en las semillas de lino y chia, en el aceite de oliva, en pescados de aguas profundas y algunos animales alimentados con pasto, son antiinflamatorios y fortalecen el sistema inmunológico (74-76).

La gran mayoría de la leche que se consume, provienen de vacas alimentadas con RTM, por lo que contiene principalmente ácidos grasos pro inflamatorios, lo que confiere un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias, incluida la Colitis Ulcerosa. Teniendo en cuenta que la alimentación juega un papel clave en el desarrollo de las patologías autoinmunes como la CU, se puede pensar que el alto consumo de grasas pro inflamatorias, podría estar suprimiendo el sistema inmunológico debido un nivel de inflamación crónico. Se necesitan más estudios para poder establecer una relación causal (69,75-77).

Si bien muchos estudios muestran que la leche puede causar intolerancias, mas allá de la lactosa, ya sea por su alteración en su composición de ácidos grasos o proteínas, como la caseína, todavía se requieren más estudios sobre el papel de la leche en pacientes con colitis ulcerosa.

Discusión:

En el presente trabajo de investigación, se realizó un análisis bibliográfico, incluyendo también distintos estudios que relacionaron diferentes alimentos o factores/compuestos que se utilizan en productos alimentarios y como estos se relacionan con sintomatología digestiva, y como podrían influir tanto en la etiología como en el comportamiento de la colitis ulcerosa.

Los estudios mostraron que el consumo de gluten, leche de vaca, aditivos alimentarios y azúcar contribuyen al cuadro inflamatorio, a la alteración de la microbiota y/o comprometiendo a la integridad de la barrera intestinal. Lo que se asociaría con factores alimentarios no convenientes para las características de una microbiota y permeabilidad intestinal de un individuo con CU.

Sin embargo, para poder afirmar de forma estadísticamente significativa estas relaciones serían necesarios estudios futuros que respondan a las preguntas de forma certera si “¿Sería beneficioso realizar un plan alimentario para pacientes con colitis ulcerosa en remisión, que excluya el gluten, aditivos, lácteos, y el azúcar y de esa forma controlar los episodios de rebrote?” “¿Bastaría con reducir las cantidades de los mismos?” La famosa frase “La dosis hace al veneno” nos hace cuestionarnos con respecto a cuáles serían las cantidades toleradas para evitar que estos alimentos influyan en el comportamiento de la enfermedad. ¿O basta solo con exponerse en mínimas dosis para que esto suceda?

Es sugerencia desde el análisis de los ya realizados que los futuros trabajos sean condiciones óptimas de estudio, cuidado y seguimiento de pacientes con CU en remisión con previo análisis y clasificación de la severidad y comportamiento, con número de pacientes significativo aleatorizados, de tipo casos y controles, seguido de uno de cohorte para evaluar seguimiento a lo largo de un tiempo estadísticamente significativo, de forma que permita extrapolar los resultados a la población general que padece esta patología. Donde se tengan en cuenta todas las variables (edad, sexo, alimentación, presencia/ausencia de cada uno de los factores, inclusión de los factores analizar de forma reglada, metódica y documentada, además de escalas de sintomatología, tipo de síntomas, severidad).

Con respecto a la leche de vaca, varios estudios han demostrado que los pacientes con CU tienen más riesgo de intolerancia a la lactosa, sin embargo, no es el único causal de síntomas digestivos asociados a la leche de vaca. Como se mencionó anteriormente, la beta caseína A1 podría interferir en la salud del consumidor, queda inconcluso o no queda claro si los pacientes sin intolerancia a la lactosa que consumen leche de beta caseína A2 tendrían algún problema en consumirla. De todas formas, el consumo de bebidas vegetales, así como de yogures y quesos veganos, está en crecimiento, por lo que en caso de que se busque algún reemplazo de los lácteos a nivel culinario, (no a nivel nutricional), se podrían utilizar bebidas de almendras, o coco, naturales (42-49).

Respecto al gluten, teniendo en cuenta que los estudios revisados en la investigación mostraron que el gluten impacta en la microbiota y en la salud intestinal del paciente, excluir dicho componente podría ser beneficioso para los pacientes con CU. Sin embargo, respecto a las dietas libre de gluten, estudios mostraron que muchas veces los síntomas digestivos se presentan de igual manera debido a los reemplazos que la industria alimentaria ofrece, los cuales son ultra procesados con aditivos alimentarios, sesgando el análisis del agente causal de síntomas. Por este motivo es que es importante advertir al paciente y dar alternativas de alimentos reales y saludables ya que, la dieta libre de gluten, no siempre lo es. Ya que si el reemplazo de alimentos se hace con alimentos industrializado, las prioridades de ese producto será reemplazar el gluten con algún ingrediente que cumpla con las propiedades organolépticas del mismo, para poder complacer al consumidor, en lo que respecta al sabor, aroma, textura, y de más.

Como es de conocimiento público y actual, muchas veces por conseguir estas características, se logra el producto libre de gluten, pero se le adicionan otros ingredientes en exceso como azúcar, edulcorantes, aditivos, grasas como manteca, aceite, entre otros ingredientes, cuyo consumo también produce una alteración de la MI, y de la integridad del intestino. Es por eso que, en caso de que los pacientes decidan reemplazar los alimentos con gluten, se deberá informar esta situación para que se tengan en cuenta a la hora de comprar alimentos. Teniendo en cuenta que su reemplazo de otras harinas y productos sin gluten es realizable y que no implica

un riesgo nutricional o carencia, esta podría ser excluida en planes alimentarios para pacientes con CU, para así contribuir a mantener y conservar la integridad del intestino

Dentro de otros posibles campos de investigación, existen otras sustancias y alimentos cuyo efecto en la CU es relevante y podrían ser estudiados en mayor profundidad para incluirlos en el tratamiento nutricional como los que se mencionan a continuación.

En principio, es importante tener en cuenta la influencia de la leche materna (LM) en la microbiota intestinal, y en el sistema inmune del recién nacido. Ya que estudios mostraron que la lactancia materna es un factor protector para las enfermedades inflamatorias del intestino, como la CU (28). La LM aporta antígenos e inmunoglobulinas que favorecen la tolerancia inmune del individuo, y a su vez, aporta probióticos que colaboran con la diversificación de la microbiota del bebe, por lo cual mejora la calidad del mismo. Sería interesante incluir como parte de los antecedentes si los pacientes fueron alimentados a pecho materno u otro medio para determinar si es que efectivamente hay un patrón en común entre los pacientes con CU.

Otro factor a tener en cuenta son los probióticos, estos son microorganismos vivos no patogénicos que se pueden encontrar en alimentos o en comprimidos, y que al ingerirse en cantidades adecuadas favorecen a la salud intestinal del huésped. Estudios mostraron que algunas cepas como los lactobacilos, contribuyen a reducir el daño tisular que se presenta durante la colitis ulcerosa, y a su vez, favorece a su remisión. En particular, en un estudio se seleccionó de forma independiente 23 ensayos controlados aleatorios que comparaban la eficacia de los probióticos en la EII. Este mostró que las tasas de remisión fueron significativamente más altas en pacientes con CU activa tratados con probióticos que con placebo. Sería de relevancia analizar si que es conveniente la utilización de determinadas cepas, la dosis más beneficiosa, el tiempo de utilización que contribuya al control de la colitis ulcerosa, y mantengan al paciente en remisión (86).

Otro componente que sería de interés es la cúrcuma, una especie proveniente de la india, cuyo consumo aporta beneficios para la salud, debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, la curcumina, que es el compuesto activo de la cúrcuma, en una dosis de 3 g al día resultó ser más eficaz que el placebo para inducir la remisión clínica y la respuesta en CU leve a moderadamente activa a pesar del tratamiento. Además de un efecto en inducir la remisión, la curcumina ha demostrado, incluso en una dosis más baja de 2 g al día, que contribuye al mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, solo el 4,7% de los pacientes que recibió curcumina recayó durante 6 meses de terapia en comparación con el 20,5% en el grupo de placebo ($p = 0,04$). Allí no hubo efectos secundarios graves. Además, la curcumina puede ser eficaz como enema en pacientes con CU. Teniendo en cuenta estos estudios, y los beneficios de la cúrcuma, sería de relevancia poder realizar más estudios de las

mismas características que certifiquen estos beneficios, lo que significaría que la cúrcuma sería un componente más clave dentro del plan alimentario para pacientes con CU, pudiendo establecer el tiempo y la cantidad más conveniente a utilizar de la misma. (35).

En la bibliografía analizada y consultada se observó que se han analizado varios alimentos de consumo habitual de las poblaciones occidentales, donde las enfermedades inflamatorias intestinales como la CU van en aumento, pero desde este análisis se considera que queda un pendiente por investigar en profundidad, las carnes rojas. Principalmente por que su consumo es elevado en los países desarrollados, y a su vez, porque algunos de los estudios realizados en animales y en humanos, que fueron encontrados a partir de la revisión de la bibliografía para este trabajo, se demostró que el consumo de carnes rojas podría contribuir a la alteración de la población de microorganismos del intestino, es decir de la microbiota intestinal, y así inducir al desarrollo de la colitis ulcerosa. A su vez, un estudio de cohorte prospectivo informó que un patrón dietético carnívoro que comprende aves de corral, carne procesada y carne roja se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de CU (27, 48, 51, 88).

Con respecto a los factores ambientales, se deberá tener en cuenta también su rol a la hora de explicarle el tratamiento integral al paciente, ya que se vio que, por ejemplo, el estrés es un factor que contribuye a la patogenia de la enfermedad. Por lo que, tratarlo a partir de técnicas de meditación, o relajación podría contribuir a reducir el estrés, y así evitar que aumenten las citoquinas pro inflamatorias, que desencadenan un estado de inflamación sistémica contraproducente para la CU (8,30,31).

Por otro lado, la hipótesis que se plantea en varios estudios tiene que ver con un factor que se relaciona a la etiología de la CU, principalmente porque su prevalencia va en aumento en ciudades, o países en desarrollo, donde a su vez, la higiene es cada vez más alta. A lo que se refiere esta hipótesis, es que las personas cada vez se alejan más de la diversidad de microorganismos, los niños juegan menos en la calle y más en el departamento, en el pasto o cerca de la tierra. Entonces, se podría investigar como terapia alternativa para la CU, a partir de esta hipótesis se podrían realizar estudios que busquen responder a la siguiente pregunta ¿Las actividades relacionadas con el contacto con la naturaleza, como por ejemplo la jardinería, podría beneficiar a la calidad de vida de pacientes con CU? (8, 16, 28, 33).

Se necesitan más estudios que respondan con precisión todas las preguntas mencionadas anteriormente, pero la necesidad de investigar la alimentación para la CU es requerida para responder a las preguntas de los pacientes: ¿Cuál es la alimentación indicada para pacientes con colitis ulcerosa en remisión?, ¿Cuáles son los alimentos que convendrían eliminar de la dieta habitual? Y poder así, mejorar la calidad de vida de quienes la padecen

Conclusiones:

La colitis ulcerosa es una enfermedad autoinmune que afecta cada vez a más personas en el mundo. Su comportamiento intermitente, y su variada sintomatología afectan la calidad de vida de los que la padecen, quienes muchas veces deben interrumpir sus actividades cotidianas a causa de la enfermedad. Es por eso que se vuelve necesario un tratamiento integral, tanto médico, nutricional y psicológico, que contribuya a mejorar la calidad de vida del paciente. Si bien el tratamiento actual se basa principalmente en la farmacología para la reducción de los síntomas y el tratamiento nutricional en especial en los períodos activos de la enfermedad, hay alimentos y sustancias que podrían tener efectos negativos en el desarrollo de la enfermedad y por lo tanto su exclusión podría mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal, describir la relación entre consumo de gluten, aditivos alimentarios, azúcar y leche, y los mecanismos etiológicos de la colitis ulcerosa. Para responder a ellos, se realizó una búsqueda bibliográfica donde se encontraron diversos estudios que hacían referencia a estos alimentos o sustancias alimentarias, y a la relación de estos con la etiología de la CU.

En el caso de gluten, los estudios mostraron que, uno de sus componentes, la gliadina, aumenta los niveles de una proteína llamada Zonulina, la cual genera que se debiliten las uniones estrechas del intestino, dando lugar a un aumento de permeabilidad intestinal, lo que se traduce en el ingreso de sustancias indeseadas al torrente sanguíneo con posterior respuesta del sistema inmunológico. A su vez, estudios mostraron que el consumo de gluten se asoció a la intensificación y aumento de la sintomatología habitual de la CU, como hinchazón, gases, cólicos, diarreas, entre otros. Mientras que su eliminación, por lo contrario, mostro que dichos síntomas resultaban atenuados o erradicados. Por otra parte, la bibliografía revisada muestro que el consumo de aditivos como Carragenano, Polisorbato-80, Lecitina, es contraproducente para la enfermedad.

Precisamente el carragenina se usa ampliamente como aditivo alimentario (E-407) en alimentos procesados, y su uso ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, su seguridad sigue estando en debate, ya que los estudios in vitro y en animales han sugerido que este posee un efecto pro inflamatorio. No obstante, se requieren más estudios ya que no es factible atribuir los mismos resultados obtenidos in vitro y/o en modelos animales a humanos, aunque el modelo basado en células ha sido demostrado poseer mecanismos funcionales similares que existen in vivo.

Por otro lado, hay muy pocos datos disponibles sobre la ingesta dietética de los aditivos alimentarios, como la carragenina y hay falta de evidencia sobre la cantidad de estos en los alimentos procesados. Para llenar los vacíos, la investigación futura debería replicar las condiciones fisiológicas humanas basadas en modelos bio-relevantes e investigar la ingesta dietética de CGN. De todos modos, hasta que no se disponga de datos sobre la seguridad y los efectos de la carragenina en los pacientes con colitis ulcerosa, una reducción a la exposición de productos procesados es aconsejable.

Otros aditivos que fueron investigados en el presente trabajo, son los endulzantes artificiales, o conocidos también como edulcorantes no nutritivos. Entre ellos se investigó sobre el consumo de Sacarina, Aspartamo, Sucralosa, cuyo consumo se asoció con una alteración en el equilibrio de la microbiota intestinal, consecuentemente dando lugar a un posible aumento de inflamación y alteración del epitelio intestinal.

El consumo de azúcar es alto en los países donde la colitis ulcerosa es prevalente, esto se debe a que esta es añadida a diversos productos industrializados, y son estos los que forman una gran parte de la alimentación occidental. Los estudios revisados mostraron que su consumo podría contribuir al desarrollo de la colitis ulcerosa, ya que esta altera la microbiota intestinal, provocando disbiosis intestinal, sobre crecimiento bacteriano, entre otras alteraciones que pueden darse en el tracto digestivo. A su vez, otras sustancias similares al azúcar como, el jarabe de maíz de fructosa también resultó ser un factor contraproducente para la CU, ya que estudios mostraron que su consumo también puede interactuar con la MI, aumentando la relación Firmicutes (F) - Bacteroidetes (B), lo cual indica disbiosis intestinal.

En relación al consumo de leche, se puede decir que por diversos motivos esta podría relacionarse tanto con la sintomatología, como con la etiología de la colitis ulcerosa.

La bibliografía revisada muestra que la intolerancia a la lactosa es más prevalente en individuos que presentan alguna enfermedad inflamatoria intestinal, como la CU. Por lo que, muchas veces esto genera que se superpongan los síntomas, y que muchos pacientes sin diagnóstico de IL, notifiquen a sus médicos que no les sienta bien el consumo de leche. Además, los estudios demuestran que la calidad de la leche está influenciada desde la crianza del animal, la alimentación, hasta el procesamiento que esta recibe en las grandes industrias. Es por eso que, dependiendo de que animal provenga la leche, o, mejor dicho, como fue la cadena de producción de esa leche, desde el animal al vaso, será una sustancia contraproducente o no para la colitis ulcerosa. Principalmente, se vio que, cuando el animal es alimentado con alimento balanceado, la calidad de la leche disminuye, en comparación con la leche, de las vacas de libre pastoreo. En este último caso, la leche va a estar compuesta por grasas poliinsaturadas, que favorecen a reducir la inflamación. Sin embargo, si bien se puede conseguir una leche proveniente de vacas criadas sanamente, o de libre pastoreo, se debe tener en cuenta otra cuestión que se analizó en el presente trabajo que tiene que ver con las proteínas de la leche.

En conclusión, si bien se podría decir que la bibliografía revisada apoya la hipótesis que impulsa a este trabajo, que tiene que ver con la influencia del gluten, los aditivos alimentarios, el azúcar y los lácteos en la etiología y el comportamiento de la colitis ulcerosa, aún es necesario realizar investigaciones representativas en humanos, que respondan a algunas cuestiones sin resolver como; si es necesaria la exclusión total de estos alimentos y sustancias o si la reducción del consumo podría ser suficiente para beneficiar la salud del paciente o un estudio abarcativo que incluya la exclusión de todas estas sustancias en simultáneo en pacientes con CU para conocer los beneficios de una dieta excluyente.

Bibliografía

1. Torres, Yaquelin, Bermúdez, Valmore, Garicano, Carlos, Vilasmil, Nelson, Bautista, Jordan, Martínez, Marí Sofía, Rojas-Quintero, Joselyn, Desarrollo del sistema inmunológico ¿naturaleza o crianza? Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55954942005>
2. Lambring, C. B., Siraj, S., Patel, K., Sankpal, U. T., Mathew, S., & Basha, R. Impact of the Microbiome on the Immune System. *Critical reviews in immunology*, (Internet) 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2019033233>
3. Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of internal medicine*, 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
4. De Luca, F., & Shoenfeld, Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology*, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cei.13158>
5. Enfermedades autoinmunes, ¿Qué pasa cuando mi propio cuerpo me ataca?, Servicio de Clínica Médica, Hospital alemán, (internet). Disponible en: <https://www.hospitalaleman.org.ar/mujeres/enfermedades-autoinmunes-pasa-cuando-propio-cuerpo-me-ataca/>
6. Berstein C., Eliakim A., Fedail S., Fried M., Geary R., Lee K., et al. Enfermedad intestinal inflamatoria. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología, (internet), 2015. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-spanish>
7. Lynch, W. D., & Hsu, R., Ulcerative Colitis. (Internet), 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083748/>

8. Yeshi, K., Ruscher, R., Hunter, L., Daly, N. L., Loukas, A., & Wangchuk, P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. (Internet), 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288008/>

9. Sambuelli A.M., Gil A., Goncalves S., Chavero P., Tirado P., et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmo en el tratamiento. Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. (Internet), Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos B. Udaondo”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, 2019. Disponible en: <https://actagastro.org/manejo-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-revision-y-algoritmos-de-tratamientos/>

10. da Silva, B. C., Lyra, A. C., Rocha, R., & Santana, G. O. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*, (pubmed), 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9458>

11. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. Ulcerative colitis. (Internet), 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914657/>

12. Rodota L. P., Castro M. E. Nutrición clínica y dietoterapia, (Libro), 2012.

13. Martínez Gómez, María Josefa, Melián Fernández, Cristóbal, & Romeo Donlo, María. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal Nutrición Hospitalaria, 2016. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016001000014

14. Fundación Mas Vida, Crohn y Colitis Ulcerosa, (internet). Disponible en: <https://masvida.org.ar/nutricion/>

15. Fukui H., Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? (internet), Japón, 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922669/>

16. Dr Axe J., Todo está en tu digestión (Libro), 2015.

17. Salvo-Romero E., Alonso-Cotoner C., Pardo-Camacho C., Casado-Bedmar M., Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. (Internet), Barcelona, 2015. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es_revision.pdf
18. Farré, R., Fiorani, M., Abdu Rahiman, S., & Matteoli, G. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, (internet), 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12041185>
19. Sebastián D.J.J., Sánchez C., De la flora intestinal al microbioma. (Internet), Zaragoza, 2017. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009
20. Guarner Francisco. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino, Unidad de Investigación de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Espana, 2010. Disponible en: : [10.1016/j.gastrohep.2010.11.009](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.11.009)
21. Xu, H., Liu, M., Cao, J., Li, X., Fan, D., Xia, Y., Lu, X., Li, J., Ju, D., & Zhao, H. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *Journal of immunology research*, (PubMed), 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/7546047>
22. Garcia Mozcorro J. F., Garza González, Marroquín Cardona A. G., Tamayo J., Caracterización, influencia y manipulación de la microbita gastrointestinal en la salud y en la enfermedad. (Internet), Mexico, 2015. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-caracterizacion-influencia-manipulacion-microbiota-gastrointestinal-S0210570515000242>
23. DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. (Internet), Boston, USA, 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838534/>
24. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A., Hartikainen A., Kainulainen V., Jalanka J., Satokari R. The Potential of Gut Commensals in Reforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. (Internet), Finland, 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116138/>

25. Salvo-Romero E., Alonso-Cotoner C., Pardo-Camacho C., Casado-Bedmar M., Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. (Internet), Barcelona, 2015. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n11/es_revision.pdf
26. Shen, Z. H., Zhu, C. X., Quan, Y. S., Yang, Z. Y., Wu, S., Luo, W. W., Tan, B., & Wang, X. Y. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World journal of gastroenterology*, (Internet), 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.5>
27. Campmans-Kuijpers, M., & Dijkstra, G. Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID). *Nutrients*, (Internet), 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13041067>
28. Meligrana N. E., Quera R., Figueroa C., Ibaéz P., Lubascher J., Kronberg U., Flores L., Simian D. Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. (Internet), Chile, 2018. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v147n2/0717-6163-rmc-147-02-0212.pdf>
29. Bach Knudsen, K. E., Lærke, H. N., Hedemann, M. S., Nielsen, T. S., Ingerslev, A. K., Gundelund Nielsen, D. S., Theil, P. K., Purup, S., Hald, S., Schioldan, A. G., Marco, M. L., Gregersen, S., & Hermansen, K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*. (Internet), 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10101499>
30. Mazur-Bialy A., Pajdo R., Kwiecien S., Bilski J., Zwolinska-Wcislo M., Mach T., Brzozowski, T. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. (Internet), Poland, 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160404124127>
31. Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. (Internet), Los Angeles, California, 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
32. Luis Diaz Vidal L., Sánchez Pérez M., Aranda García Y. Síndrome del intestino permeable: una diana terapéutica en el control de la inflamación sistémica de origen autoinmune a tener en cuenta. (Internet), Madrid, España, 2014. Disponible en: <http://imed.pub/ojs/index.php/ar/article/view/915/634>

33. Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H., & Bach, J. F. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and experimental immunology*, (Internet), 2010. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04139>.
34. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. (Internet), 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996528/>
35. Schreiner P., Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. (Internet), 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927540/>
36. Campmans-Kuijpers M. J. E., Dijkstra G. Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID). (Internet), Países Bajos, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806061/>
37. Cobos-Quevedo, O, Hernández-Hernández, GA, & Remes-Troche, JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. (Internet), México, 2017. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000400487
38. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. (Internet), 2012, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>
39. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. (Internet), 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996528/>
40. Passali, M., Josefsen, K., Frederiksen, J. L., & Antvorskov, J. C. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*, (Internet), 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12082316>
41. Drago S, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, T Manjusha , Iacono G, Carroccio A , D'agate C , Not T, Zampini L, Catassi C, Fasano A. Gliadin, zonulin and

- gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines, (*Internet*), 2006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635908/>
42. Lammers, K. M., Lu, R., Brownley, J., Lu, B., Gerard, C., Thomas, K., Rallabhandi, P., Shea-Donohue, T., Tamiz, A., Alkan, S., Netzel-Arnett, S., Antalis, T., Vogel, S. N., & Fasano, A. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, (*Internet*), 2008. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>
 43. Rostami-Nejad, Mohammad & Sadeghi, Amir & Asadzadeh-Aghdaei, Hamid & Rismantab, Sahar & Zali, Mohammad. Gluten-free Diet for Refractory Inflammatory Bowel Disease; A Case Report. *International Journal of Celiac Disease*, (*Internet*), 2017. Disponible en: [10.12691/ijcd-5-4-4](https://doi.org/10.12691/ijcd-5-4-4)
 44. Herfarth, H. H., Martin, C. F., Sandler, R. S., Kappelman, M. D., & Long, M. D. (2014). Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, (*Internet*), 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000077>
 45. Aziz, I., Branchi, F., Pearson, K., Priest, J., & Sanders, D. S. A study evaluating the bidirectional relationship between inflammatory bowel disease and self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Inflammatory bowel diseases*, (*Internet*), 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000335>
 46. Paduano, D., Cingolani, A., Tanda, E., & Usai, P. Effect of Three Diets (Low-FODMAP, Gluten-free and Balanced) on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Nutrients*, (*Internet*), 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11071566>
 47. Niland, Benjamin & Cash, Brooks. (2018). Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterology and Hepatology*, (*Internet*), 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866307/>
 48. Guagnano, M. T., D'Angelo, C., Caniglia, D., Di Giovanni, P., Celletti, E., Sabatini, E., Speranza, L., Bucci, M., Cipollone, F., & Paganelli, R. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients*, (*Internet*), 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13103535>

49. Cardoso-Silva D., Delbue D., Itzlinger A., Moerkens R., Withoff S., Branchi F., Schumann M. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. (Internet), 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581491/>
50. Lerner A., Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. (Internet), 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676324/>
51. Martino J. V., Van Limbergen J., Cahill L. E. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. (Internet), 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410598/>
52. Bhattacharyya S. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. (Internet), 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28447072/>
53. Martino, J. V., Van Limbergen, J., & Cahill, L. E. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Frontiers in pediatrics*, (internet), 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096>
54. Bhattacharyya, S., Shumard, T., Xie, H., Dodda, A., Varady, K. A., Feferman, L., Halline, A. G., Goldstein, J. L., Hanauer, S. B., & Tobacman, J. K. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutrition and healthy aging*, (Internet), 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/NHA-170023>
55. Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, (Internet), 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature14232>
56. Golonka, R., Yeoh, B. S., & Vijay-Kumar, M. Dietary Additives and Supplements Revisited: The Fewer, the Safer for Liver and Gut Health. *Current pharmacology reports*, (Internet), 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00187-4>
57. Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. (Internet), 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835969/>

58. Fisberg, M., Kovalskys, I., Gómez, G., Rigotti, A., Sanabria, L., García, M., Torres, R., Herrera-Cuenca, M., Zimberg, I. Z., Koletzko, B., Pratt, M., Aznar, L., Guajardo, V., Fisberg, R. M., Sales, C. H., Previdelli, Á. N., & ELANS Study Group. Total and Added Sugar Intake: Assessment in Eight Latin American Countries. (Internet), 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946174/>
59. Di Rienzi, S. C., & Britton, R. A. Adaptation of the Gut Microbiota to Modern Dietary Sugars and Sweeteners. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* (Internet), 2020. Disponible en : <https://doi.org/10.1093/advances/nmz118>
60. Dukowicz, A. C., Lacy, B. E., & Levine, G. M. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterology & hepatology, (Internet)*, 2007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960820/>
61. Olívia Gonçalves Leão Coelho, Flávia Galvão Cândido & Rita de Cássia Gonçalves Alfenas. Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, (Internet), 2019. Disponible en: <https://www.posnutricao.ufv.br/eng/wp-content/uploads/2018/03/Dietary-fat-and-gut-microbiota-mechanisms-involved-in-obesity-control.pdf>
62. Laffin, M., Fedorak, R., Zalasky, A., Park, H., Gill, A., Agrawal, A., Keshteli, A., Hotte, N., & Madsen, K. L.. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Scientific reports, (Internet)*, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48749-2>
63. Ministerio de Salud, Guías alimentarias para la población Argentina, (Internet), Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-08/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina_manual-de-aplicacion_0.pdf
64. Codigo Alimentario Argentino, (Internet). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/codigoalimentario>
65. Alothman, M., Hogan, S. A., Hennessy, D., Dillon, P., Kilcawley, K. N., O'Donovan, M., Tobin, J., Fenelon, M. A., & O'Callaghan, T. F. The "Grass-Fed" Milk Story: Understanding the Impact of Pasture Feeding on the Composition and Quality of Bovine Milk. (Internet), Irlanda, 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723057/>

66. Robles L., Prierer R. Lactose Intolerance: What Your Breath Can Tell You. (Internet), USA, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344825/>
67. Asfari, M. M., Sarmini, M. T., Kendrick, K., Hudgi, A., Uy, P., Sridhar, S., & Sifuentes, H. Association between Inflammatory Bowel Disease and Lactose Intolerance: Fact or Fiction. (Internet), USA, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33100313/>
68. L Peltola , O Impivaara , S Salminen , T Poussa, R Seppänen and E-M Lilius, Milk hypersensitivity in young adults, Department of Biochemistry and Food Chemistry, University of Turku, Finland, (Internet), 1999. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1600819.pdf?origin=ppub>
69. Pal S., Woodford K., Kukuljan S., Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. (Internet), Australia, 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404362/>
70. Rajalaxmi Behera, Adhikari Sah, Ajoy Mandal, Saroj Rai, M. Karunakaran and T. K. A1 versus A2 Milk: Impact on Human Health. Dutta ICAR-National Dairy Research Institute, West Bengal, INDIA, (Internet), 2018. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/68/68-1502363673.pdf?t=1639407737>
71. Sodhi, M., Mukesh, M., Kataria, R. S., Mishra, B. P., & Joshii, B. K. (2012). Milk proteins and human health: A1/A2 milk hypothesis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.100685>
72. Abbring, S., Kusche, D., Roos, T. C., Diks, M., Hols, G., Garssen, J., Baars, T., & van Esch, B. Milk processing increases the allergenicity of cow's milk-Preclinical evidence supported by a human proof-of-concept provocation pilot. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, (Internet), 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cea.13399>
73. Dr David Perlmutter. *Alimenta tu cerebro*, (Libro), 2015.

74. Gómez C. C., Bermejo López L., Kohen L. V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations. *Nutrición Hospitalaria*. Madrid, España. 2011. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226770013.pdf>
75. Castro González M. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia* vol. 27 (internet). México. 2002. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S037818442002000300005&script=sci_arttext
76. Limdi J. K. Dietary practices and inflammatory bowel disease. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, (Internet), 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0890-5>
77. Roncoroni, L., Bascuñán, K. A., Vecchi, M., Doneda, L., Bardella, M. T., Lombardo, V., Scricciolo, A., Branchi, F., & Elli, L. Exposure to Different Amounts of Dietary Gluten in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): An Exploratory Study. (Internet), 2019. Disponible: <https://doi.org/10.3390/nu11010136>
78. Rodrigo, L., Blanco, I., Bobes, J., & de Serres, F. J. (2014). Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis research & therapy*, (Internet). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0421-4>
79. Vazquez-Roque, M. I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J. A., Marietta, E., O'Neill, J., Carlson, P., Lamsam, J., Janzow, D., Eckert, D., Burton, D., & Zinsmeister, A. R. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*, (Internet), 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>
80. Bhattacharyya, S., Dudeja, P. K., & Tobacman, J. K.. Tumor necrosis factor alpha-induced inflammation is increased but apoptosis is inhibited by common food additive carrageenan. *The Journal of biological chemistry*, (Internet), 2010. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.159681>

81. Borthakur, A., Bhattacharyya, S., Anbazhagan, A. N., Kumar, A., Dudeja, P. K., & Tobacman, J. K. Prolongation of carrageenan-induced inflammation in human colonic epithelial cells by activation of an NFκB-BCL10 loop. *Biochimica et biophysica acta*, (Internet), 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.001>
82. Walmsley R. Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) and future patient-centered telemedical care of Ulcerative Colitis patients, University of Auckland, New Zealand, (Internet) 2017. Disponible en: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/1400/1070>
83. Pogozhykh, D., Posokhov, Y., Myasoedov, V., Gubina-Vakulyck, G., Chumachenko, T., Knigavko, O., Polikarpova, H., Kalashnyk-Vakulenko, Y., Sharashydzhe, K., Nakonechna, O., Prokopyuk, V., Onishchenko, A., & Tkachenko, A.. Experimental Evaluation of Food-Grade Semi-Refined Carrageenan Toxicity. *International journal of molecular sciences*, (Internet), 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222011178>
84. Cohen, A. B., Lee, D., Long, M. D., Kappelman, M. D., Martin, C. F., Sandler, R. S., & Lewis, J. D. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. (Internet), 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2373-3>
85. Shen, J., Zuo, Z. X., & Mao, A. P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammatory bowel diseases*. (Internet), 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be>
86. Hills, R. D., Jr, Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, (Internet), 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
87. Yan, L., Yang, C., & Tang, J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. *Microbiological research*, (Internet), 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.02.008>
88. Li, D. P., Cui, M., Tan, F., Liu, X. Y., & Yao, P. High Red Meat Intake Exacerbates Dextran Sulfate-Induced Colitis by Altering Gut Microbiota in Mice. *Frontiers in nutrition*, (Internet) 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.646819m>
89. Das U. N. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnology, Journal* (internet). Estados Unidos. 2006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16892270/>

90. Joseph D. Feuerstein Kim L., Schneider I.Y, Yngve Falck-Ytter, Siddharth S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis (Internet), 2020 Disponible en:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>

91. Vecchi Brumatti, L., Marcuzzi, A., Tricarico, P. M., Zanin, V., Girardelli, M., & Bianco, A. M. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules (Basel, Switzerland)*, (Internet), 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules191221127>