



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL

SEGARRA VALLE PAULETTE NICOLE
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

**ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS ASOCIADOS A
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

**SEGARRA VALLE PAULETTE NICOLE
MÉDICA**

**MACHALA
2023**



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL

SEGARRA VALLE PAULETTE NICOLE
MÉDICA

CHU LEE ANGEL JOSE

MACHALA, 24 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
24 de octubre de 2023

ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

por Paulette Nicole Segarra Valle

Fecha de entrega: 06-nov-2023 03:22p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2219743591

Nombre del archivo: RAPROCESADOS_ASOCIADOS_A_ENFERMEDAD_INFLAMATORIA_INTESTINAL.docx
(122.84K)

Total de palabras: 6473

Total de caracteres: 36078

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, SEGARRA VALLE PAULETTE NICOLE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 24 de octubre de 2023



SEGARRA VALLE PAULETTE NICOLE
0750062523

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) constituye una entidad cuya etiopatogenia es de carácter multifactorial, ya que incluye en ella factores genéticos, ambientales, medicamentosos, inmunológicos y nutricionales que alteran el microbiota intestinal. De manera general los casos de EII han ido en aumento en regiones donde se las consideraba de bajo riesgo, tal es el caso de Sudamérica, acorde a estudios se atribuye a la expansión de la occidentalización, trayendo consigo el consumo de alimentos ultra procesados (AUP) los cuales a la vez constituyen sustancias que son nocivas y generan daño a nivel intestinal. **Objetivo:** Identificar los alimentos ultra procesados que están asociados al desarrollo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal mediante una revisión actualizada de artículos científicos y repositorios digitales de manera que se permita educar e informar a la población sobre estos alimentos y su repercusión en el desarrollo de EII. **Materiales y métodos:** Revisión de tipo descriptivo basado en contenido de artículos científicos publicados en la base de datos de revistas sistemáticas de alto impacto de los últimos 5 años, como PubMed, Scielo, Scopus, Redalyc.org y Google Académico. **Conclusión:** Según estudios realizados en los últimos años, existe evidencia de que los aditivos que componen ciertos alimentos ultra procesados generan lesión a nivel de la mucosa gastrointestinal provocando inflamación crónica, a través de diferentes mecanismos, en los cuales la microbiota intestinal, genes y el sistema inmune son partícipes de ello.

Palabras claves: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Alimentos Ultra Procesados, Aditivos alimenticios, Microbiota Intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is an entity whose etiopathogenesis is multifactorial, since it includes genetic, environmental, drug, immunological and nutritional factors that alter the intestinal microbiota. In general, IBD cases have been increasing in regions where they were considered low risk, such is the case of South America, according to studies attributed to the expansion of westernization, bringing with it the consumption of ultra processed foods (UPA) which at the same time constitute substances that are harmful and generate damage at intestinal level. **Objective:** To identify the ultra-processed foods that are associated with the development of Inflammatory Bowel Disease through an updated review of scientific articles and digital repositories in order to educate and inform the population about these foods and their impact on the development of IBD. **Materials and methods:** Descriptive review based on the content of scientific articles published in the database of high impact systematic journals of the last 5 years, such as PubMed, Scielo, Scopus, Redalyc.org and Google Scholar. **Conclusion:** According to studies carried out in recent years, there is evidence that the additives that make up certain ultra-processed foods generate lesions at the gastrointestinal mucosa level causing chronic inflammation, through different mechanisms, in which the intestinal microbiota, genes and the immune system are involved.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Ultra Processed Foods, Food Additives, Intestinal Microbiota.

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCION	6
DESARROLLO	8
Fisiopatología y Microbiota en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	9
Interacción entre aditivos alimenticios y la homeostasis intestinal en la EII	11
- Emulsionantes y espesantes	12
- Colorantes azoicos	14
- Edulcorantes artificiales	15
- Colorantes alimentarios: Dióxido de Titanio (TiO₂)	16
- Sal	17
- Fosforo	18
Alimentos Ultra Procesados según la clasificación de NOVA	19
Pautas y recomendaciones nutricionales en la EII.....	20
CONCLUSIONES	22
Tabla 1. Alimentos Ultra Procesados de acuerdo a los aditivos alimenticios que contienen	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	24

INTRODUCCION

Si bien es cierto, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) corresponde a una entidad de causa idiopática, la cual está asociada a factores genéticos, ambientales, nutricionales, etc. Las cuales desencadenan una respuesta inmunitaria anormal provocando así una inflamación crónica a nivel del tracto gastrointestinal, se conocen dos tipos de EII, la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerativa (CU) (1,2).

Respecto a la etiopatogenia de la EII, existen factores que intervienen, entre los cuales, acorde a investigaciones, se dice que está interrelacionada con la compleja interacción entre el sistema inmune del huésped y el microbioma intestinal. Dada la mayor prevalencia de EII en países que adoptan un estilo de vida occidental, las teorías predominantes proponen una contribución significativa de la dieta occidental, con esto, el aumento en el consumo de alimentos ultra procesados (AUP) y al desarrollo de la EII (3,4).

Aunque la etiología de la EII parece ser multifactorial, en las últimas décadas se ha demostrado la estrecha relación entre los hábitos alimentarios y el desarrollo de la EII. La dieta es uno de los factores ambientales clave, que influye directamente en la homeostasis intestinal y procesos inmunológicos (5,6).

El microbiota intestinal constituye un complejo ecosistema cambiante compuesto por un enorme número de especies que habitan el tracto gastrointestinal humano. Las interacciones bidireccionales entre la dieta y el microbiota intestinal podrían estar implicadas en la EII como función terapéutica y preventiva o como factor de riesgo causal (5,7).

En la actualidad se ha evidenciado el aumento de casos de EII en regiones que son consideradas de bajo riesgo como por ejemplo Asia, África y América del Sur donde también se presentan en edades más tempranas, esto asociado al incremento de consumo de AUP como resultado de la globalización diaria (8,9).

Los AUP han sido reconocidos como productos hipercalóricos, ricos en azúcar, grasas no saludables y sal, y pobres en fibra dietética, proteínas, vitaminas y minerales. Estudios han demostrado que el aumento de la proporción de AUP en la dieta provoca un deterioro de la calidad nutricional de la dieta general y un aumento de la obesidad, la hipertensión,

las enfermedades coronarias y cerebrovasculares, la dislipidemia, el síndrome metabólico, el cáncer y los trastornos gastrointestinales. Los componentes no nutritivos u "organolépticos" como los emulgentes y los colorantes, los cuales se encuentran en los alimentos ultra procesados han desempeñado recientemente un papel en la inflamación y el trastorno metabólico en una serie de estudios con animales in vitro (6).

Durante el siglo XX, la EII predominó en países occidentalizados de Norteamérica, Europa y Oceanía. Sin embargo, su incidencia ha aumentado en países de Asia, Sudamérica y África, contribuyendo a la hipótesis de que la occidentalización del estilo de vida está relacionada con el aumento en la incidencia de la EII (10).

La incidencia y prevalencia en Norteamérica reportada para EC es de 23,8 por 100.000 personas-año y 318,5 por 100.000 personas, respectivamente. Para la CU, es de 23,14 por 100.000 personas-año y de 286,3 por 100.000 personas, respectivamente. En Latinoamérica, la incidencia la EII ha aumentado durante las últimas décadas, presentando Brasil la mayor tasa de incidencia para CU (8,0 por 100.000 personas-año) y EC (5,8 por 100.000 personas-año) (10).

También se observaron datos de prevalencia similares a los obtenidos en Brasil en un estudio realizado en Colombia en 2006, en el que se describieron prevalencias de CU y EC de 22 y 7 por 100.000 habitantes, respectivamente, en la ciudad de Cartagena, Colombia. Un estudio prospectivo en cinco zonas geográficas de Uruguay entre 2007 y 2008 también demostró una incidencia anual de CU similar a la de los estudios brasileños con incidencias de CU y EC de 4,26 y 0,74 por 100.000 habitantes por año, respectivamente (8).

Actualmente, los datos sobre EII en Latinoamérica indican una prevalencia de 0,99 a 44,3/100.000 habitantes para CU y 0,24 a 16,7/100.000 habitantes para EC. En Ecuador se determinó por primera vez una prevalencia de 5,2/100.000 habitantes para EII, 3,7/100.000 habitantes para CU y 1,5/100.000 habitantes para EC. De acuerdo con la provincia de procedencia, se estimó que la provincia con más casos de CU fue Guayas y la provincia con más casos de EC fue Pichincha (9).

El objetivo de la presente investigación es identificar los alimentos ultra procesados relacionados con el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal mediante una exhaustiva revisión bibliográfica, la cual es obtenida mediante bases de datos como PubMed, Scielo, Scopus, Redalyc.org y Google Académico.

DESARROLLO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un grupo de enfermedades heterogéneas que implican inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal de etiología y patogénesis inexactamente conocidas. La etiología de la EII puede involucrar el sistema inmune del huésped, la variabilidad genética y los factores ambientales (11,12).

La EII se clasifica clínicamente como enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) según los síntomas, la ubicación de la enfermedad y las características histopatológicas. La CU causa inflamación de larga duración y enfermedad ulcerosa superficial en el colon, mientras que la EC es una enfermedad transmural a menudo asociada con la formación de granulomas y puede aparecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal (11).

La etiología de la EII sigue siendo difícil de alcanzar, pero pese a ello existe evidencia de que la EII se desencadena por una respuesta inmune deteriorada contra los microorganismos intestinales, en individuos genéticamente susceptibles como resultado de la acción de muchos factores ambientales, que incluyen los factores dietéticos. Esta respuesta inmune anormal se asocia con la desregulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas (11,13).

Según relata Singh en su artículo sobre factores de riesgo ambientales para enfermedad inflamatoria intestinal, se han realizado estudios en animales en donde se encontró que los ratones que reciben aditivos alimentarios tales como: emulsionantes carboximetilcelulosa, polisorbato 80, maldodextrina, induce estrés y puede aumentar la susceptibilidad del huésped a desarrollar colitis (14,15). De hecho, un estudio de cohorte prospectivo con 116,097 adultos de 21 países en siete regiones geográficas encontró que una mayor ingesta de alimentos ultra procesados se asoció con un mayor riesgo de EII para ≥ 5 porciones / día y 1-4 porciones / día (14).

Las características de la EII corresponden a una ruptura de la barrera epitelial de zonas específicas en el intestino, y se cree que el daño de la mucosa que no se resuelve es una característica importante de la enfermedad. Aunque generalmente se desconoce, la causa de este daño podría estar relacionada con un agente infeccioso, un compuesto químico o una alteración metabólica probablemente relacionada con la disbiosis mediada por la dieta (11,16).

Se cree entonces que la enfermedad se perpetúa por la resolución deficiente de la respuesta inflamatoria a esta lesión inicial. La resolución fallida de la inflamación

posiblemente esté respaldada por la interrupción de la tolerancia hacia los microorganismos comensales o las señales autólogas de daño tisular (11).

Fisiopatología y Microbiota en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

El sistema inmunológico gastrointestinal tiene una tarea compleja, es responsable de la protección contra los patógenos que están presentes en la luz intestinal, pero por otro lado tiene que ganar tolerancia contra los microorganismos comensales y los componentes de los alimentos (17,18).

La barrera intestinal cumple un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y consta de diferentes componentes. En primer lugar, el microbiota comensal previene la colonización de patógenos y produce metabolitos antiinflamatorios, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (11,12). La composición y/o actividad de estos microorganismos está influenciada, entre otras cosas, por la edad, la genética, los medicamentos y la dieta. A continuación, una capa mucosa existente de glicoproteínas, principalmente proteínas mucina 2 (MUC2), actúa como barrera física y química porque impide la adhesión bacteriana y contiene moléculas antimicrobianas(11). Debajo de la capa de moco, una sola capa de células epiteliales, como los enterocitos y, en menor medida, las células caliciformes, las células de Paneth y las células entero endocrinas, están fuertemente unidas entre sí debido a la presencia de proteínas de unión estrecha. Estos complejos de unión estrecha están formados por diferentes proteínas, como ocludinas, proteínas zonula ocludens y claudinas. Por último, justo debajo del epitelio se encuentra la lámina propia, en la que están presentes cargas de células inmunes (11).

En la EII, la barrera intestinal puede ser interrumpida en diferentes niveles. La disbiosis intestinal se ha descrito en pacientes con EII, y se caracteriza por una disminución de la diversidad microbiana y un cambio de microorganismos beneficiosos a microorganismos potencialmente patógenos (11,19). Específicamente, las bacterias comensales de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se agotan en pacientes con EII, mientras que *Proteobacteria* y *Actinobacteria* aumentan. Además, la producción de AGCC puede verse afectada en pacientes con EII. Se observó que la capa de moco era más delgada en pacientes con EII y la biosíntesis de MUC2 se vio afectada. Estos defectos en la capa mucosa pueden hacer que las bacterias comensales o patógenas colonicen el moco y aumenten el contacto entre los microorganismos y las células epiteliales. También se demostró que los pacientes con EII tienen una mayor permeabilidad del epitelio intestinal.

Como resultado, los microorganismos u otros antígenos presentes en la luz intestinal pueden entrar en contacto con las células inmunes en la lámina propia en mayor medida, lo que lleva a la activación del sistema inmune y la inflamación intestinal (19,20).

Hasta la fecha, no está del todo claro si la disbiosis (un desequilibrio o alteración de la composición y función del microbiota, que conduce a interacciones huésped-microbiota interrumpidas) es una causa o una consecuencia de la enfermedad inflamatoria intestinal. En pacientes con EII, hay una disminución tanto en la diversidad de las especies de microbiota. Según el estudio, en comparación con los individuos sanos, los pacientes con EII tienden a tener una mayor abundancia de miembros del grupo *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* (incluyendo *Escherichia coli*) y un menor número de *Firmicutes* (por ejemplo, *Lactobacillus*). Se ha reportado una disminución en el número de bacterias *Roseburia* (grupo *Firmicutes*) en pacientes con EC. Los pacientes con EII muestran una disminución en el número de especies que producen butirato, un ácido graso de cadena corta que modula positivamente el equilibrio intestinal y reduce la inflamación (22). Se ha documentado que la prevalencia de bacterias específicas, como *Actinobacteria*, especies de *Campylobacter* y *Enterobacterias*, puede ser importante en el desarrollo de la EII. Muchas de las mutaciones genéticas asociadas con la EII están relacionadas con la función inmune y, en particular, con las interacciones entre el sistema inmunitario y el microbioma (22,23). El microbiota afecta a la activación de ciertos genes asociados con regiones reguladoras activas hipo metiladas, causando así la expresión de genes asociados con la EII. Los genes de susceptibilidad para la EII implicados en el reconocimiento y eliminación de patógenos probablemente influyen en la disbiosis. Estos incluyen principalmente *NOD2* (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene 2), *ATG16L1* (16-like 1 relacionado con la autofagia), *CARD9* (miembro 9 de la familia de dominios de reclutamiento de caspasas) y *CLEC7A* (dominio de lectina tipo C que contiene 7A) (22). Informes científicos recientes también apuntan a importantes mecanismos epigenéticos que están involucrados en procesos biológicos básicos seleccionados y probablemente desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EII, como es el caso de la dieta (22).

Interacción entre aditivos alimenticios y la homeostasis intestinal en la EII

El uso de aditivos en el procesamiento de alimentos está regulado por leyes específicas y debe ser autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en la comunidad europea (5).

Sin embargo, la mayoría de los aditivos alimentarios actualmente presentes en el mercado fueron aprobados en los años 70-80 después de una experimentación *in vitro* e *in vivo* inadecuada. Esta evaluación de seguridad obsoleta, junto con el aumento del volumen del mercado de aditivos alimentarios, sugiere la necesidad de una evaluación adicional de los posibles efectos perjudiciales de estas sustancias en la salud humana, especialmente para aquellos pacientes con trastornos intestinales o sistémicos (por ejemplo, pacientes con EII, pacientes con síndrome metabólico) o una mayor susceptibilidad a afecciones patogénicas (por ejemplo, familiares de pacientes con cáncer de colon, familiares de pacientes con EII) (5,13,24).

La cohorte de Epidemiología Rural Urbana Prospectiva Internacional (PURE) de 2021 presentó datos que muestran una asociación significativa entre el consumo de alimentos ultra procesados (AUP) y un mayor riesgo de EC (18).

De acuerdo a Narula et al, en su estudio, una mayor ingesta de alimentos ultra procesados se asoció con un mayor riesgo de EII incidente, especialmente en los participantes que consumieron ≥ 5 porciones / día. También se demostró que una mayor ingesta (≥ 5 porciones/día vs. <1 porción por día) de carne procesada se asoció con un mayor riesgo de EII. La mayor ingesta de refrescos (≥ 3 porciones/semana) en comparación con la ingesta más baja ($<0,5$ porciones/semana) se asoció con un mayor riesgo de EII (16).

El consumo de ≥ 3 porciones/semana de refrescos, el consumo de ≥ 100 g/día de alimentos refinados y endulzados, y el consumo de ≥ 100 g/día de snacks salados se asociaron con un mayor riesgo de EII. La ingesta de solo una porción de alimentos fritos por día mostró el mayor riesgo de EII en comparación con aquellos que consumieron cero porciones por día. En resumen, una mayor ingesta de alimentos ultra procesados se asoció con un mayor riesgo de EII (16,25).

- **Emulsionantes y espesantes**

Los emulsionantes se agregan comúnmente a los AUP, como salsas, pan y pasteles industriales y sustitutos de la carne, para aumentar la estabilidad, la vida útil y la palatabilidad de los productos alimenticios, sin embargo, algunos emulsionantes tienen efectos proinflamatorios, algunos de ellos corresponden al polisorbato 80 (P80) y la carboximetilcelulosa (CMC) (18,20).

De acuerdo a Laudisi y Gubatán en sus artículos sobre impacto de aditivos alimentarios en la homeostasis intestinal, reportan los efectos perjudiciales de una exposición prolongada a dosis bajas de los emulsionantes dietéticos P80 y CMC, dos moléculas similares a detergentes que se incorporan en la mayoría de los alimentos procesados para mejorar la textura y la estabilidad, ejemplos de alimentos en donde podemos encontrar: en aceites comestibles, helados, mezclas para pasteles, glaseado y jarabe de chocolate (13,18).

En la homeostasis intestinal en ratones, en la cual se observa una alteración del microbiota caracterizada por el crecimiento excesivo de bacterias que degradan el moco, además el desarrollo de colitis en animales deficientes en interleucina-10, una citoquina que ejerce funciones antiinflamatorias y reguladoras. (13). Otro estudio documentado por Gubatán, observó que la exposición a estos emulsionantes puede inducir la penetración de la microbiota en la capa de moco que recubre la mucosa intestinal, lo cual en ratones condujeron a una inflamación intestinal crónica y a "colitis en huéspedes genéticamente susceptibles (18).

Un estudio aparte documentó el efecto directo de los dos emulsionantes en el microbiota mediante el uso del simulador de mucosa del modelo del ecosistema microbiano intestinal humano (M-SHIME), que mantiene un microbiota humana compleja y estable en ausencia de un huésped vivo, los autores demostraron que tanto P80 como CMC actuaron directamente sobre el microbiota humano que conduce a la expansión de bacterias patógenas proinflamatorias (13,26) .

La administración de P80 causó alteraciones similares en los microbiomas intestinales humanos, lo que resultó en la reducción de *Bifidobacterium* beneficiosa y la reducción de importantes productores de AGCC, incluidos *Faecalibacterium* y *Subdoligranulum*, así como *Clostridium leptum*. En ratones, la ingesta de P80 exacerbó la ileítis, disminuyendo la α diversidad de la microbiota intestinal. El crecimiento de los productores de sulfuro,

incluidas las enterobacterias, y el comportamiento de enjambre de la especie relacionada con la EII, *Proteus mirabilis*, aumentaron significativamente en los ratones expuestos a P80. Este comportamiento de enjambre es un tipo de movimiento flagelar que requiere procesos multicelulares y la diferenciación de las células vegetativas en células especializadas llamadas células de enjambre. La promoción del comportamiento de enjambre en *Proteus mirabilis* se asocia con su patogénesis en la EII (27).

La maltodextrina (MDX), un polisacárido producido a través de la degradación enzimática y química del almidón de maíz, papa o arroz, se usa comúnmente como agente de relleno y espesante en el procesamiento de alimentos, se ha demostrado que MDX favorece la adhesividad de la cepa LF82 adherente e invasiva de *E. coli* (AIEC) asociada a CD (13). Las cepas de AIEC se han aislado de pacientes con EC con lesiones ileales y se supone que desempeñan un papel patogénico en este trastorno. Como las cepas AIEC portan el factor de virulencia MalX, que es un componente de unión a MDX del sistema de metabolismo de maltosa / MDX, y LF82 cultivado con MDX forma biopelículas robustas, es tentador especular que el metabolismo de MDX puede ayudar a la colonización de *E. coli* en el íleon terminal, se demostró que el MDX oral alteró la respuesta antibacteriana de los ratones a la infección por *Salmonella* y aumentó la colonización de la mucosa bacteriana a través de alteraciones de la barrera epitelial intestinal como es la reducción de la producción de moco intestinal (13,18,25).

En el estudio reciente realizado por Laudisi et al. también demostró que la ingesta oral a largo plazo de MDX (es decir, 10 semanas) promovió una inflamación intestinal de bajo grado en ratones, con alteraciones de la morfología colónica y una mayor expresión de los marcadores inflamatorios IL-1 β y lipocalin-2 (13).

Algunos emulsionantes sintéticos de uso común, como la carragenina (CGN) y la carboximetilcelulosa (CMC), llegan al colon en una forma casi intacta y son capaces de interactuar con el microbiota. Se han realizado estudios en los que las heces humanas se incubaron con aditivos alimentarios, incluidos emulsionantes. La incubación con polisorbato-80 (P80) o CGN durante 24 horas produjo una alteración de la composición del microbiota y su actividad productora de AGCC. Un estudio en interleucina (IL)10 $^{-/-}$ y receptor tipo Toll 5 (TLR5) $^{-/-}$ ratones, modelos animales que desarrollan colitis espontáneamente, mostraron que la ingestión de CMC y P80 causa un cambio en la composición del microbiota intestinal a más bacterias degradadoras de moco y una

disminución de la diversidad microbiana. La concentración fecal de flagelina, una proteína bacteriana que se sabe que tiene un potencial proinflamatorio, aumentó después de la ingestión de emulsionantes (20).

La permeabilidad del epitelio intestinal también puede verse afectada por los emulsionantes dietéticos. Un estudio in vitro de Roberts et al. mostró que el emulsionante P80 aumentó la translocación de *Escherichia coli* sobre las células M y, por lo tanto, aumentó la permeabilidad transcelular. Otros estudios in vitro observaron que la exposición de cultivos celulares intestinales a emulsionantes, como P80 y CGN, resultó en una expresión alterada o una dislocación de proteínas de unión estrecha. En ratones, la ingestión de CMC y P80 causó un aumento en la permeabilidad intestinal, tanto en ratones de tipo salvaje (WT) como en ratones genéticamente predispuestos (20,25).

Gerasimidis et al, en su estudio, demostraron un aumento de *Escherichia coli*/*Shigella* después del consumo de CGN y una reducción de *Bifidobacterium* después del consumo de P80 y CGN (28).

Por último, los emulsionantes podrían interactuar directamente con las células inmunes en la lámina propia, y de esta manera influir en la respuesta inmune de la mucosa. Los estudios in vitro mostraron que el CGN puede activar la vía proinflamatoria NF- κ B, lo que resulta en la producción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-8. Más tarde, TLR4 fue indicado como el receptor responsable de este efecto. Chassaing et al. observaron en su estudio que la administración de CMC y P80 aumentó la incidencia de colitis en ratones, que están predispuestos a desarrollar inflamación intestinal. (20,26).

- **Colorantes azoicos**

Los colorantes alimentarios sintéticos están muy extendidos en una dieta occidental y tienen como objetivo mejorar la apariencia de los productos alimenticios y las bebidas. Los productos que contienen estos colorantes alimentarios son caramelos, productos lácteos y refrescos. Poco se sabe sobre el posible papel de los colorantes alimentarios en el desarrollo de la EII. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los colorantes alimentarios Red 40 y Yellow 6 se consideran seguros para el consumo humano (20). Sin embargo, un estudio histórico reciente de He et al. mostró que los colorantes azoicos Red 40 y Yellow 6 fueron capaces de desencadenar colitis similar a la EII en ratones con una sobreexpresión de IL-23, pero no en ratones control (29). Se demostró que la sustancia responsable de esta inducción de colitis es un metabolito derivado de la reducción del

grupo azo por bacterias comensales específicas, como *Bacteroides ovatus* y *Enterococcus faecalis* (29) .

Las bacterias comensales, es decir, *Bacteroides ovatus* y *Enterococcus faecalis*, pueden metabolizar estos colorantes alimentarios para producir un metabolito conocido como sal de sodio 1-amino-2-naftol-6-sulfonato (ANSA-Na) que parece inducir colitis (18). La desregulación de la expresión de IL-23 fue necesaria para que Red 40 indujera colitis, y dependiente de la producción de interferón (IFN)- γ por células T CD4+ efectoras (20).

- **Edulcorantes artificiales**

El consumo de edulcorantes artificiales, como sucralosa, aspartamo y sacarina, ha aumentado en las últimas décadas. La razón principal para el uso extensivo de edulcorantes artificiales es reducir el contenido calórico de los alimentos y bebidas (20).

Los edulcorantes artificiales no calóricos (NAS) son aditivos alimentarios comunes que proporcionan un sabor dulce y un bajo contenido calórico. Los NAS están presentes en gran medida en refrescos, aperitivos y productos lácteos, En particular, tanto el consumo de NAS a corto plazo (es decir, 7 días) como el de NAS a largo plazo causaron disbiosis intestinal y una respuesta glucémica alterada incluso en sujetos humanos, se observaron que el consumo de sucralosa de 6 meses en el agua potable en ratones resultó en una alteración de la microbiota del huésped y metabolitos relacionados, en particular los que pertenecen al metabolismo del triptófano (es decir, ácido quinolínico y ácido quinurénico)(13,20). La tirosina, así como sus metabolitos ácido p-hidroxifenilacético y ácido cinámico, que se sabe que restringen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y los ácidos biliares también se vieron afectados después de una dieta enriquecida con sucralosa (13).

La ingestión de sucralosa resultó en una mejora de la expresión génica proinflamatoria bacteriana, como la síntesis de lipopolisacáridos (LPS) y la producción de toxinas. A la vez parece promover la inflamación que conduce a la exacerbación de la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico (DSS) en ratones, este efecto se asocia con cambios en el microbiota y la barrera intestinal, y una mejora de las citoquinas y vías inflamatorias (20).

Acorde a Vissers en un estudio se observó que los edulcorantes sacarina y ciclamato fueron capaces de causar una disminución en el número total de microorganismos y disminuyeron la producción de AGCC (20).

Un estudio en humanos se observó que el consumo de sacarina durante 1 semana provocó una peor respuesta glucémica en cuatro de cada siete adultos sanos, lo que se acompañó también de cambios en la composición del microbiota (20).

Otro edulcorante artificial aprobado por la FDA es el neotame, que está químicamente relacionado con el aspartamo, pero es más eficiente para proporcionar un sabor dulce. El uso de neotame puede cambiar la composición del microbiota intestinal, ratones desarrollan espontáneamente ileítis mostrando similitudes morfológicas e inmunológicas con la EC. Tales ratones exhiben inflamación exacerbada de la mucosa después de la ingesta del edulcorante artificial Splenda. La ingesta de seis semanas de Splenda en agua potable, a la dosis máxima recomendada por la FDA (es decir, 3.5 mg / ml) promovió la disbiosis del microbioma intestinal y la acumulación de *proteobacterias*. Desarrollan espontáneamente ileítis mostrando similitudes morfológicas e inmunológicas con la EC. Tales ratones exhiben inflamación exacerbada de la mucosa después de la ingesta del edulcorante artificial Splenda. La ingesta de seis semanas de Splenda en agua potable, a la dosis máxima recomendada por la FDA (es decir, 3.5 mg / ml) promovió la disbiosis del microbioma intestinal y la acumulación de proteobacterias (13,30).

- **Colorantes alimentarios: Dióxido de Titanio (TiO₂)**

Dióxido de titanio (TiO₂) se utiliza como aditivo alimentario debido a sus propiedades blanqueadoras e iluminadoras, se utiliza principalmente en confitería, dulces y goma de mascar, salsas blancas y glaseado, pero también en pasta de dientes y productos farmacéuticos (20) Los estudios sugieren que TiO₂ Las nanopartículas pueden acumularse en las células de los parches de Peyer (PP) en el intestino y de esta manera contribuir a la inflamación intestinal (13,20).

Se ha reportado exacerbación de la inflamación intestinal en ratones alimentados con una dieta enriquecida de TiO₂. En particular, se demostró un marcado cambio en la composición del microbiota, junto con una mayor liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación del inflamasoma NLRP3, De hecho, los ratones que recibieron TiO₂ había aumentado la producción de citoquinas IL-1 β e IL-18, alteración de la permeabilidad de la barrera epitelial y la consiguiente translocación bacteriana. Se observó que las nanopartículas cruzan la barrera epitelial intestinal y se acumulan en los parches de Peyer y el hígado después de solo 7 días de exposición oral. La presencia de partículas de TiO₂ en los parches de Peyer se asoció con una mayor cantidad de células dendríticas residentes y una disminución del número de células T reguladoras. Estas

observaciones plantean la posibilidad de que los alimentos que contienen una partícula de este tipo puedan comprometer la tolerancia intestinal hacia los antígenos alimentarios y las bacterias comensales(13). Además, la ingesta oral prolongada de TiO₂ por 100 días promovieron que los niveles de citoquinas de IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-8 e IL-10 se eleven en la mucosa colónica causando una inflamación intestinal de bajo grado y la consiguiente carcinogénesis del colon en ratas expuestas, informes recientes informaron también un deterioro de los taxones probióticos, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (13,20).

- **Sal**

Los AUP suelen contener un contenido de sal mucho mayor que las comidas caseras, por lo que también se incluye dentro de aditivos que pueden potenciar el desarrollo de enfermedad inflamatoria, tanto los estudios in vitro como in vivo sugieren que la ingesta excesiva de sal también puede modular el sistema inmunológico y, de esta manera, participar en el desarrollo de la EII (20)

En estudios in vitro, un aumento en la concentración de NaCl podría inducir la producción de citoquinas proinflamatorias por células mononucleares, derivadas de la lámina propia intestinal (82). El exceso de sodio también podría estimular las células dendríticas murinas para aumentar la producción de IL-1 β , que luego promovió la producción de IL-17A e IFN- γ , dos citoquinas proinflamatorias, por las células T (20)

Otro estudio murino también mostró que una dieta alta en sal (DAS) causó alteraciones en la composición y función del microbiota intestinal en ratones. La DAS condujo a una reducción en las especies de *Lactobacillus* y la producción de butirato. Además, se mejoró la expresión de genes proinflamatorios, lo que sugiere que las alteraciones microbianas son el factor impulsor del efecto proinflamatorio de la ingesta excesiva de sodio (31) .

Respecto a estudios en humanos, un pequeño ensayo controlado aleatorio en seis voluntarios varones sanos, el cambio de un HSD (12 g / día) a un LSD (6 g / día) condujo a una reducción en el número de monocitos sanguíneos y citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-23, y una mayor producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10(32). A partir de estos resultados, Yi et al. concluyeron que el consumo de una HSD puede potenciar las respuestas inmunes extensas(32).

En otro pequeño estudio humano no controlado, 12 adultos sanos recibieron 600 mg de NaCl además de su dieta normal durante 2 semanas (20,32). Observaron que este alto

consumo de sal condujo a un aumento de las células T CD4 +, células Th17 y una mayor producción de las citoquinas proinflamatorias IL-17A y TNF- α . El alto consumo de sal también resultó en una alteración de la composición del microbioma intestinal, con una reducción en las especies de Lactobacillus (20,32).

- **Fosforo**

El fosfato inorgánico está presente regularmente en los UPF, debido a la presencia de fosfato en diferentes tipos de aditivos alimentarios, como emulsionantes (por ejemplo, fosfato de sodio), estabilizadores del pH (por ejemplo, ácido fosfórico) y suplementos nutricionales (por ejemplo, fosfato dicálcico) (28).

Se ha realizado un estudio, que comprende experimentos in vitro e in vivo, donde se evaluaron los efectos del fosfato dietético en la colitis experimental. In vitro, los macrófagos RAW264.7 produjeron más ROS y citoquinas proinflamatorias después de una alta carga de fosfato. La inducción de ROS mediada por fosfato puede activar la vía NF- κ B, una vía proinflamatoria que está involucrada en la EII, y de esta manera promover la producción de citoquinas proinflamatorias. In vivo, el fosfato dietético exacerbó la colitis experimental, de una manera dependiente de la dosis en ratas. Las ratas con una dieta alta en fosfatos tenían una longitud de colon más corta, daño epitelial colónico más severo, un número reducido de células caliciformes productoras de moco, y la actividad de la mieloperoxidasa y la expresión de citoquinas proinflamatorias se regularon al alza en el colon inflamado (33). Se propuso que los mecanismos subyacentes eran la capacidad del fosfato para estimular la vía NF- κ B, una vía proinflamatoria que está involucrada en la EII (20).

Alimentos Ultra Procesados según la clasificación de NOVA

El procesamiento de alimentos en sí se ha utilizado durante siglos y fue necesario en la nutrición y evolución humana. El calentamiento, el corte, el secado, la fermentación y la salazón de los alimentos son procesos necesarios para garantizar la seguridad microbiológica, la capacidad de conservar los alimentos, la accesibilidad y la asequibilidad de los alimentos. El procesamiento de alimentos se puede clasificar de acuerdo con la clasificación NOVA, este sistema de clasificación divide los productos alimenticios en cuatro grupos, según la naturaleza, el alcance y el propósito del procesamiento industrial al que se someten (34).

El grupo 1 contiene los alimentos no procesados o mínimamente procesados, como frutas, verduras, leche, carnes sin procesar y huevos. Los productos alimenticios del grupo 2 se denominan «ingredientes culinarios transformados». Estos productos son sustancias que se derivan de la naturaleza o de productos del grupo 1 mediante procesos industriales (prensado, secado, refinado, etc.). Ejemplos del grupo 2 son aceites, azúcar y sal, y estos productos están destinados a ser utilizados en combinación con otros productos alimenticios. El grupo 3 comprende los alimentos procesados (20,34).

Estos alimentos procesados a menudo consisten en la combinación de dos o tres ingredientes del grupo 1 y 2 que se sometieron a procesos como fermentación no alcohólica, métodos de conservación y métodos de cocción. Ejemplos del grupo 3 son el pan, el queso y las verduras embotelladas (34).

El último grupo, el grupo 4, son las AUP. Estos productos alimenticios están hechos principalmente de sustancias derivadas de alimentos y aditivos, como refrescos, comidas preenvasadas, productos cárnicos procesados y bocadillos envasados. Se utilizan diferentes procesos industriales para combinar los ingredientes generalmente numerosos, como la hidrogenación y la hidrolización, la extrusión y el fraccionamiento (20,34).

En general, los AUP son densos en energía, ricos en azúcares refinados, grasas, sal y aditivos alimentarios, y bajos en proteínas, fibras y micronutrientes. Por lo tanto, la calidad nutricional general de los UPF es menor que la de los alimentos no procesados. El objetivo del "ultra procesamiento" es hacer que los alimentos sean más sabrosos, listos para consumir, altamente rentables y extender su vida útil (20)

La evidencia de que los componentes no nutricionales de las UPF pueden afectar negativamente la barrera intestinal está creciendo. Pueden interactuar directamente con

la capa mucosa, las células epiteliales o las células inmunes y de esta manera aumentar la permeabilidad intestinal y / o promover vías inflamatorias. Por otro lado, también pueden afectar indirectamente a la homeostasis intestinal, alterando la composición y/o función del microbiota (20) .

Pautas y recomendaciones nutricionales en la EII

Ciertamente, el manejo dietético adecuado de la EII es un componente terapéutico importante que permite el alivio de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y el mantenimiento de una remisión sostenida de la enfermedad. De acuerdo a estudios actuales, no existe una dieta única que pueda recomendarse para pacientes con EII (35)

Acorde a estudios recientes realizados en pacientes con diagnóstico de EII, se ha reportado que el alto consumo de AUP se asocia a un mayor riesgo de cirugía relacionada con la EII (6) Por el contrario, la ingesta de carne blanca no procesada, carne roja no procesada, lácteos, alimentos con almidón, frutas, verduras y legumbres no se asoció con el riesgo de EII (16,36) Se ha demostrado que el aumento de la ingesta de fibra tiene un efecto protector en la EC. En un metaanálisis se encontró que la ingesta de fibra dietética redujo el riesgo de EC en un 13% por cada incremento de 10 g / d. Además, con ello se ha determinado que la fibra influye en el microbioma intestinal y contiene butirato (un efecto antiinflamatorio) (14,20).

Acorde a Vissers et al. en un estudio se evaluó la viabilidad y la adherencia a una dieta baja en emulsionantes de 14 días en 20 participantes con EC. Con ello seguir la dieta baja en emulsionantes condujo a una mejora significativa en los síntomas, el control de la enfermedad y la calidad de vida (20).

Otro estudio de viabilidad de intervención dietética aconsejó a 28 adultos con CU aumentar su ingesta de fibras, restringir las proteínas totales y que contienen azufre, y evitar aditivos alimentarios específicos, incluido la carragenina (CGN), durante 8 semanas, esta intervención dietética logró una mejoría clínica en el 46% de los participantes, una mejoría endoscópica en el 36% de los participantes y una mejoría en la calidad de vida en el 43% de los participantes(20) .

Este estudio concuerda con un estudio aleatorizado de alimentación controlada con 16 voluntarios sanos de Chassaing et al., se comparó una dieta libre de emulsionantes con la suplementación con CMC durante 11 días, se observó que el consumo de CMC condujo

a una disminución de la diversidad microbiana y una reducción de la producción de AGCC (26).

La lactancia materna influye en la modulación inmune de la descendencia, el establecimiento del microbioma y el riesgo de muchas enfermedades crónicas más adelante en la vida. En una revisión sistemática de 35 estudios epidemiológicos, la lactancia materna se asoció con un efecto protector contra la EC y la CU de manera dependiente de la dosis, y entre las poblaciones. Los datos mecanicistas corroboran aún más esta asociación; Por ejemplo, los oligosacáridos de la leche humana modulan el microbioma intestinal de la descendencia y la maduración inmune de la mucosa. Además, los alimentos con fórmula, la alternativa típica a la lactancia materna, contienen emulsionantes y otras moléculas sintéticas, que están implicadas en la inflamación intestinal y las interacciones huésped-microbio (4).

CONCLUSIONES

Aunque no existen numerosos estudios que daten la relación entre el consumo de alimentos ultra procesados y la mucosa gastrointestinal en seres humanos, si hay reportes del incremento de casos de EC y CU asociados al aumento de consumo de alimentos ultra procesados con la incorporación de la occidentalización, como producto, el aumento de casos en lugares donde anteriormente se consideraban de bajo riesgo, como ejemplo de ello, Asia y Sudamérica.

Algo que si hay que reconocer, es la evidencia científica que afirma en estudios experimentales en animales, la relación existente entre los alimentos ultra procesados y ciertos ingredientes, los cuales componen estos alimentos, tales como los emulsificantes, edulcorantes, saborizantes artificiales, y cómo estos fisiopatológicamente intervienen en la mucosa gastrointestinal, generando como resultado una inflamación crónica intestinal, además de otras patologías gastrointestinales como cáncer colorrectal, y otras como alteraciones neurológicas.

De acuerdo a lo detallado anteriormente, podemos decir que los alimentos ultra procesados en su mayoría, quienes contengan componentes como carboximetilcelulosa, policarboxa 80, maltodextrina, sucralosa, dióxido de Titanio, sacarina, alto contenido de sal, pueden desencadenar una enfermedad inflamatoria intestinal, pese a que no existen numerosos estudios en seres humanos.

Con base en estos resultados, una dieta baja en UPF podría tener el potencial de inducir la remisión o controlar los síntomas en pacientes con EII. Por lo que es importante aconsejar a nuestros pacientes con EII que reduzcan la ingesta de AUP.

Tabla 1. Alimentos Ultra Procesados de acuerdo a los aditivos alimenticios que contienen

ALIMENTOS ULTRA PROCESADOS CONTRAINDICADOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE ACUERDO A LOS ADITIVOS ALIMENTICIOS QUE LOS COMPONENTEN			
Polisorbato 80 Carboximetilcelulosa Maltodextrina Carragenina	Yellow 6 Red 40	Sacarina Sucralosa Aspartamo	Dióxido de Titanio
<ul style="list-style-type: none"> - Salsas - Pan y pasteles industriales - Sustitutos de la carne - Embutidos (mortadela, salchichas, etc) 	<ul style="list-style-type: none"> - Caramelos - Productos lácteos (leches con saborizantes, crema de leche enlatada, yogures con saborizantes añadidos, etc) 	<ul style="list-style-type: none"> - Endulzantes artificiales - Dulces industrializados - Refrescos industrializados 	<ul style="list-style-type: none"> - Dulces (caramelos, postres) - Goma de mascar - Salsas blancas - Glaseado

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Encalada-Calero FE, Lemos-Da Silva II Hospital Teodoro Maldonado Guayaquil R V, López-Chinga III Hospital Teodoro Maldonado Guayaquil MK. Enfermedad de Crohn Crohn's disease Doença de Crohn. *Dominio de Las Ciencias* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2023 Oct 12];3:246–58. Available from: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/474>
2. Preda C, Istratescu D, Nitescu M, Manuc T, Manuc M, Stroie T, et al. Impact of Dietary Patterns in Inflammatory Bowel Disease Subtypes Versus Healthy Subjects: a Retrospective Cohort Study. *Maedica A Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 18];18(2):2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10427093/>
3. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2022 Dec 17 [cited 2023 Sep 29];10(10):1113–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ueg2.12317>
4. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 28 [cited 2023 Sep 18];15(3):668. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/3/668>
5. Raoul P, Cintoni M, Palombaro M, Basso L, Rinninella E, Gasbarrini A, et al. Food Additives, a Key Environmental Factor in the Development of IBD through Gut Dysbiosis. *Microorganisms* [Internet]. 2022 Jan 13 [cited 2023 Sep 26];10(1):167. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/1/167>
6. Chen J, Wellens J, Kalla R, Fu T, Deng M, Zhang H, et al. Intake of Ultra-processed Foods Is Associated with an Increased Risk of Crohn's Disease: A Cross-sectional and Prospective Analysis of 187 154 Participants in the UK Biobank. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2023 Apr 19 [cited 2023 Sep 18];17(4):535–52. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/17/4/535/6779096?login=false>
7. Tumani MF, Pavez C, Parada A. Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista chilena de nutrición* [Internet]. 2020 Sep [cited 2023 Sep 20];47(5):822–9. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000500822&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Dec 21 [cited 2023 Sep 29];25(47):6866–75. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i47/6866.htm>
9. Mayorga Garcés A, Rodríguez Vélez V, Dávila Bedoya S, Andrade Zamora D, Carrillo Ubidia J, Ordoñez Arce M. Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2023 Sep 29];50(1). Available from: <https://actagastro.org/epidemiologia-y-comportamiento-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-en-la-poblacion-ecuatoriana/#:~:text=La%20prevalencia%20de%20EII%20en,pa%C3%ADses%20considerados%20de%20bajo%20riesgo.>

10. Escaffi MJ, Navia C, Quera R, Simian D. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal: posibles mecanismos en la incidencia y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2021 Jul [cited 2023 Sep 19];32(4):491–501. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864021000730>
11. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 12 [cited 2023 Sep 29];24(2):1526. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1526>
12. Gomez-Bris R, Saez A, Herrero-Fernandez B, Rius C, Sanchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 31 [cited 2023 Sep 29];24(3):2696. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2696>
13. Laudisi, Stolfi, Monteleone. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Sep 30];11(10):2334. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2334>
14. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2022 Dec 19 [cited 2023 Sep 29];10(10):1047–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ueg2.12319>
15. Vasseur P, Dugelay E, Benamouzig R, Savoye G, Lan A, Srouf B, et al. Dietary Patterns, Ultra-processed Food, and the Risk of Inflammatory Bowel Diseases in the NutriNet-Santé Cohort. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Sep 19];27(1):65–73. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/27/1/65/5736007?login=false>
16. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Lanan F, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2021 Jul 14 [cited 2023 Sep 19];354(1554):1–11. Available from: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1554>
17. Fitzpatrick JA, Halmos EP, Gibson PR, Machado PP. Ultra-processed Foods and Risk of Crohn’s Disease: How Much is Too Much? [Internet]. Vol. 21, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 [cited 2023 Sep 18]. p. 2478–80. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(23\)00217-3/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(23)00217-3/fulltext)
18. Gubatan J, Kulkarni C V., Talamantes SM, Temby M, Fardeen T, Sinha SR. Dietary Exposures and Interventions in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Emerging Concepts. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 22 [cited 2023 Sep 18];15(3):579. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/3/579>
19. Yan J, Wang L, Gu Y, Hou H, Liu T, Ding Y, et al. Dietary Patterns and Gut Microbiota Changes in Inflammatory Bowel Disease: Current Insights and Future Challenges. *Nutrients* [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2023 Sep 19];14(19):1–27. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/19/4003>
20. Vissers E, Wellens J, Sabino J. Ultra-processed foods as a possible culprit for the rising prevalence of inflammatory bowel diseases. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Nov 7 [cited 2023 Sep 29];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1058373/full>

21. Hu Y, Chen Z, Xu C, Kan S, Chen D. Disturbances of the Gut Microbiota and Microbiota-Derived Metabolites in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* [Internet]. 2022 Dec 2 [cited 2023 Sep 19];14(23):5140. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/23/5140>
22. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022 Dec 16 [cited 2023 Sep 29];13(12):2388. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/12/2388>
23. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la Enfermedad Inflamatoria de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2019 Jul [cited 2023 Oct 12];30(4):262–72. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-etilogia-y-fisiopatologia-de-la-S0716864019300574>
24. Lo CH, Khandpur N, Rossato SL, Lochhead P, Lopes EW, Burke KE, et al. Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Sep 19];20(6):e1323–37. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(21\)00911-3/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(21)00911-3/fulltext)
25. Marion-Letellier R, Amamou A, Savoye G, Ghosh S. Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! *Nutrients* [Internet]. 2019 May 18 [cited 2023 Sep 26];11(5):1111. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1111>
26. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* [Internet]. 2017 Aug [cited 2023 Sep 30];66(8):1414–27. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/8/1414.long>
27. Liu C, Zhan S, Tian Z, Li N, Li T, Wu D, et al. Food Additives Associated with Gut Microbiota Alterations in Inflammatory Bowel Disease: Friends or Enemies? *Nutrients* [Internet]. 2022 Jul 25 [cited 2023 Oct 5];14(15):3049. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/15/3049>
28. Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, Papachristou E, Verney A, Roig M, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020 Oct 18 [cited 2023 Oct 5];59(7):3213–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-019-02161-8>
29. He Z, Chen L, Catalan-Dibene J, Bongers G, Faith JJ, Suebsuwong C, et al. Food colorants metabolized by commensal bacteria promote colitis in mice with dysregulated expression of interleukin-23. *Cell Metab* [Internet]. 2021 Jul [cited 2023 Sep 30];33(7):1358-1371.e5. Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(21\)00181-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413121001819%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(21)00181-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413121001819%3Fshowall%3Dtrue)
30. Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, et al. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2023 Sep 30];24(5):1005–20. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/24/5/1005/4939054?login=false>
31. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, McCarville JL, et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome* [Internet]. 2018 Dec 22 [cited 2023 Sep 30];6(1):57. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0433-4>

32. Yi B, Titze J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Translational Research* [Internet]. 2015 Jul [cited 2023 Sep 30];166(1):103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497276/>
33. Sugihara K, Masuda M, Nakao M, Abuduli M, Imi Y, Oda N, et al. Dietary phosphate exacerbates intestinal inflammation in experimental colitis. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 30];61(2):91–9. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbrn/61/2/61_16-117/_article
34. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* [Internet]. 2019 Apr 12 [cited 2023 Oct 8];22(5):936–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10260459/>
35. Godala M, Gaszyńska E, Zatorski H, Małecka-Wojcieszko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* [Internet]. 2022 Oct 12 [cited 2023 Sep 19];14(20):1–21. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/20/4261>
36. Nitescu M, Istratescu D, Preda CM, Manuc TE, Louis E, Manuc M, et al. Role of an Exclusion Diet (Reduced Disaccharides, Saturated Fats, Emulsifiers, Red and Ultraprocessed Meats) in Maintaining the Remission of Chronic Inflammatory Bowel Diseases in Adults. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2023 Sep 18];59(2):1–15. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/2/329>