

Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en enfermedad inflamatoria intestinal

Action Guide for the Community Pharmacist in Inflammatory Bowel Disease

Estefanía Heredia Balladares¹, Andrea Barreno Heredia¹, Fernando Martínez-Martínez²

1. Farmacéutico, Máster en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada 18001, España

2. Miembro del Grupo de investigación en Atención farmacéutica de la Universidad de Granada, Granada 18010, España

Artículo Original Original Article

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v58i3.6529>

Correspondencia Correspondence

Estefanía Heredia Balladares
tefita_h@hotmail.com

Financiación Fundings

No se ha recibido financiación para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de interés Competing interest

No existe conflicto de intereses.

Received: 12.08.2017
Accepted: 29.09.2017

RESUMEN

Introducción: La presente guía está enfocada en ayudar al paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que asiste a la oficina de farmacia, mediante la oferta de servicios de atención farmacéutica como son la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico que buscan promover la inclusión del farmacéutico comunitario en el equipo de salud.

Objetivo: Elaborar una guía de actuación para el Farmacéutico Comunitario en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Metodología: El protocolo de revisión sistemática para la elaboración de la presente guía fue desarrollado en base a los criterios en el que se establecen: Identificar la pregunta de investigación, realizar un plan de estrategia en bases de datos electrónicos, utilizar un enfoque de equipo para la extracción de información, realizar un análisis temático y resumir la información.

Resultados: La elaboración de algoritmos en la presente guía permite aportar información oportuna para el farmacéutico comunitario acorde a las características individuales que se presenten en cada paciente permitiendo detectar de manera rápida y eficaz los problemas que se pudieren presentar durante la enfermedad para poder prevenirlos e intervenir de manera oportuna.

Discusión: La información aportada ayuda a reforzar los conocimientos teórico-prácticos del farmacéutico comunitario, incentivándolo a promover y promocionar servicios de atención farmacéutica enfocados en las necesidades del paciente

Palabras clave: Atención farmacéutica, Enfermedad inflamatoria intestinal, seguimiento farmacoterapéutico.

ABSTRACT

Introduction: This guide is focused on helping the patient with Inflammatory Bowel Disease who attends the pharmacy office by offering pharmaceutical care services such as pharmacovigilance and pharmacotherapeutic follow-up that seek to promote the inclusion of the community pharmacist in the team of health.

Objective: To develop an action guide for the Community Pharmacist in patients with Inflammatory Bowel Disease

Methodology: The systematic review protocol for the development of this guide was developed based on the criteria in which they establish: Identify the research question, make a strategy plan in electronic databases, use a team approach to the extraction of information, perform a thematic analysis and summarize the information.

Results: The development of algorithms in this guide allows to provide timely information for the community pharmacist according to the individual characteristics presented in each patient, allowing the rapid and effective detection of problems that may arise during the illness in order to prevent and intervene timely.

Argument: The information provided helps to strengthen the theoretical and practical knowledge of the community pharmacist, encouraging him to promote and promote pharmaceutical care services focused on the needs of the patient

Keywords: Pharmaceutical care, Inflammatory bowel disease, pharmacotherapeutic follow-up.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se han considerado un problema de salud importante en los últimos años debido a su patogenicidad desconocida y los periodos de brotes o recidivas. La localización en la que se encuentra dentro del aparato digestivo permite clasificarla como Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, entre otras; como consecuencia el diagnóstico es complicado y lento, estimando que 4 de cada 10 pacientes se diagnostican un año después de la aparición de los primeros síntomas y para el 17% de los pacientes llegan a transcurrir más de 5 años.¹ Su prevalencia es inferior a patologías crónicas de alto impacto, sin embargo, se evidencia un incremento progresivo de casos por año del 2,8% a nivel mundial, con mayor frecuencia del 7% en CU y 33% para la EC, con mayor incidencia en Europa Occidental y Norte-América.² En España la CU representa el 8 por 100.000 habitantes/año y 5,5 por 100.000 habitantes/año de EC esta cifra no es precisa debido a la inexistencia de registros oficiales y los estudios presentan datos muy variables para constatarlos.³ La patología cursa por dificultad para reparar y cicatrizar los tejidos lesionados, inhibición de las funciones del tracto gastrointestinal, deficiencia en el transporte plasmático de fármacos, un elevado riesgo en procesos quirúrgico y un incremento de la morbilidad preoperatoria. La tasa de mortalidad es baja con respecto a otras patologías representada por el 0,5% para EC y nula para CU.^{4,5} Por lo que se requiere un plan de actuación basado en la asistencia individualizada que se enfoque en las necesidades del paciente mediante la monitorización de parámetros bioquímicos y el control de la medicación, permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes.

METODOLOGÍA

El protocolo de revisión sistemática para la elaboración de la presente guía fue desarrollado en base a los criterios de Arksey H, et al.^{6,7} y Levac D, et al.⁸ en el que se establecen cinco pasos a seguir:

1. Identificar la pregunta de investigación, para lo cual basándonos en datos de morbimortalidad encontramos

que las enfermedades digestivas ocupan un lugar preocupante, entre estas, nos basamos en la EII, al tratarse de una patología crónica con una incidencia considerable a nivel mundial.

2. Identificar los estudios pertinentes, para esto se realizó un plan de estrategia de búsqueda en bases de datos electrónicos siguiendo el siguiente esquema:
 - Fuentes primarias de búsqueda: Tripdatabase y Google Scholar
 - Fuentes secundarias: Pubmed, Medline, Ovid, Scopus, Web of Science, NICE, CADIME, Vademecum.es
 - Fuentes terciarias: Cochrane library, Aemps.gob.es
3. Utilizando un enfoque de equipo iterativo para la extracción de información
 - Criterios de búsqueda: Bases de datos electrónicas enfocadas en humanos con no más de 10 años de publicación en revistas científicas
 - Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad.
 - Criterios de exclusión: Mujeres embarazadas o pacientes con problemas neurológicos.
 - Términos Mesh utilizados: "inflammatory bowel disease" "treatment" "drug therapy" "complementary therapies" "adverse reaction" "drug effects" "pharmaceutical care"
 - Otros términos: "Colitis ulcerosa" "Enfermedad de Crohn" "DADER"
4. Realizar un análisis temático cualitativo de la información encontrada.
5. Recopilar, resumir y reportar los resultados, incluyendo las implicaciones para la práctica y la investigación.

RESULTADOS

La elaboración de algoritmos permitió aportar información oportuna para identificar y clasificar la patología, además de establecer un tratamiento acorde a las características individuales que se presenten. Las pautas establecidas en la presente guía pretenden ayudar al farmacéutico comunitario a resolver problemas de tratamiento farmacológico y no farmacológico mediante el control de parámetros clínicos y físicos.

Clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal

Para ofrecer un mejor tratamiento a la EII es necesario identificarla claramente por lo que a continuación, se establecen pautas diferenciales.

Tabla 1: Características diferenciales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	
	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Localización	Íleon terminal y colon derecho	Predominio del lado izquierdo
Dolor	Frecuente	Infrecuente
Megacolon tóxico	Infrecuente	Sí
Masa abdominal	Frecuente	Rara
Extensión inflamatoria	Transmural	Mucosa y submucosa
Distribución de lesiones	Discontinua	Continua
Lesiones anales	75-80%	10-25%
Compromiso del recto	No	Si
Íleon terminal	30%	10-15%
Mucosa	Úlceras pequeñas con fisuras lineales en empedrado	Úlcerada sin fisuras granulomas
Serosa	Serositis	Normal
Estenosis fibrosas	Frecuentes	Raras
Fisuras espontáneas	10-20%	Infrecuentes
Riego malignización	Relativo	Discretamente elevado
Recurrencias post-colectomía	70%	Rara

FUENTE: Martín J, et al. 2011⁹

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación localizada en el recto y se extiende continuamente hacia la mucosa y submucosa del colon produciendo una coloración violeta con úlceras y en algunos casos presencia de pseudopólipos inflamatorios. Su principal problema es la presencia de brotes recurrentes y el alto índice de recaída 10 años después aproximadamente. Las manifestaciones clínicas que presenta el paciente son: Rectorragia, diarrea, tenesmo, incontinencia rectal y dolor principalmente acompañadas de fiebre, malestar y pérdida de peso.¹⁰

Clasificación

Para determinar el tipo de Colitis ulcerosa se recomienda el empleo de la Clasificación Monreal que define los siguientes parámetros:

Extensión

- Colitis extensa (Desde el colon hacia el ángulo esplénico)
- Colitis izquierda (Ángulo esplénico)
- Proctitis ulcerosa (Recto)

Gravedad

- Colitis silente (Asintomático)
- Colitis leve (< 4 deposiciones/día y con presencia de signos con afección sistémica leve)
- Colitis moderada (4-6 deposiciones/día y con presencia de signos con afección entre leve y grave)
- Colitis grave (>6 deposiciones/día y con presencia de rectorragia, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia)¹¹

Diagnostico

El cuadro clínico depende del área que se encuentre comprometida y la presencia o no de síntomas a pesar de que existe un periodo inicial de latencia asintomático, sin embargo, por la variedad de características que presenta la patología no se ha podido definir un protocolo adecuado para su diagnóstico, sin embargo, el criterio más utilizado está establecido por Lennard-Jones.¹²

Alteraciones analíticas

Una ayuda para el diagnóstico de la CU es mediante las alteraciones analíticas

- Proteína C reactiva y otros reactantes en fase aguda (orosomucoide fibrinógeno, lactoferrina, amiloide A sérico y alfa-antritripsina) elevados.
 - Diferenciar CU u otra.
 - Cuantificar el grado de actividad.
 - Monitorizar la respuesta del tratamiento farmacológico.
- Velocidad de sedimentación globular
 - La cuantificación depende de la morfología eritrocitaria, hematocrito y proteínas plasmáticas.
- Calprotectina elevada en heces, presente en el citoplasma de neutrófilos.

- (ANCA) Anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos y (ASCA) anti- *Saccharomyces cerevisiae*: POSITIVA
- Otras:
 - Leucocitosis- acompañada de neutrofilia
 - Trombocitosis- ferropenia, inmunosupresores pueden alterar el diagnóstico
 - Anemia y ferropenia- aparecen durante y después de la patología

- Hipoalbuminemia: directamente relacionada con CU

Dispensación

Para un óptimo tratamiento de la CU está investigación establece los siguientes algoritmos dependiendo de las características de extensión y gravedad, tanto para el tratamiento de inducción como el de mantenimiento.

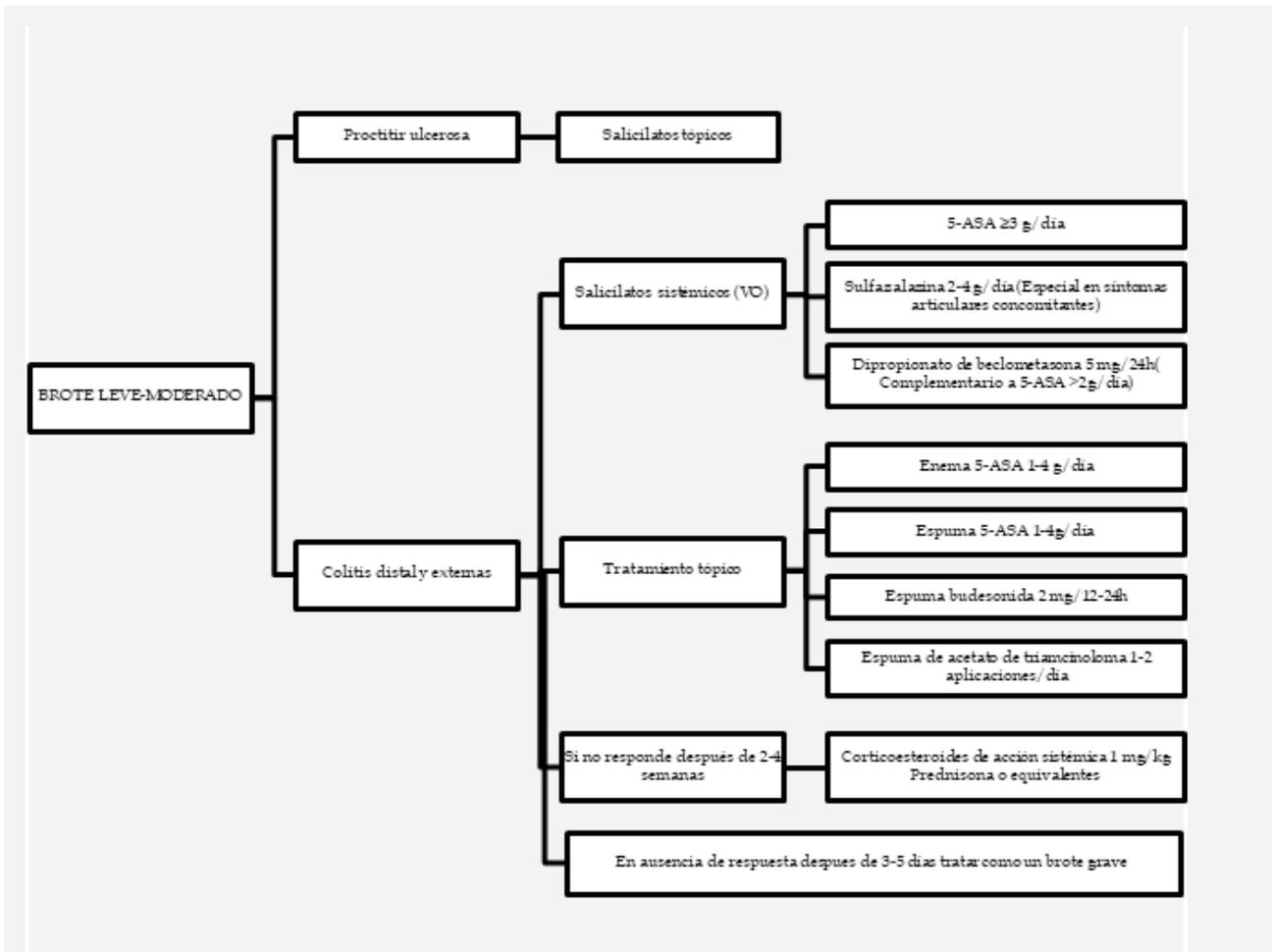


FIGURA 1: Tratamiento del brote leve y moderado

Fuente: Ricart E 2012¹³

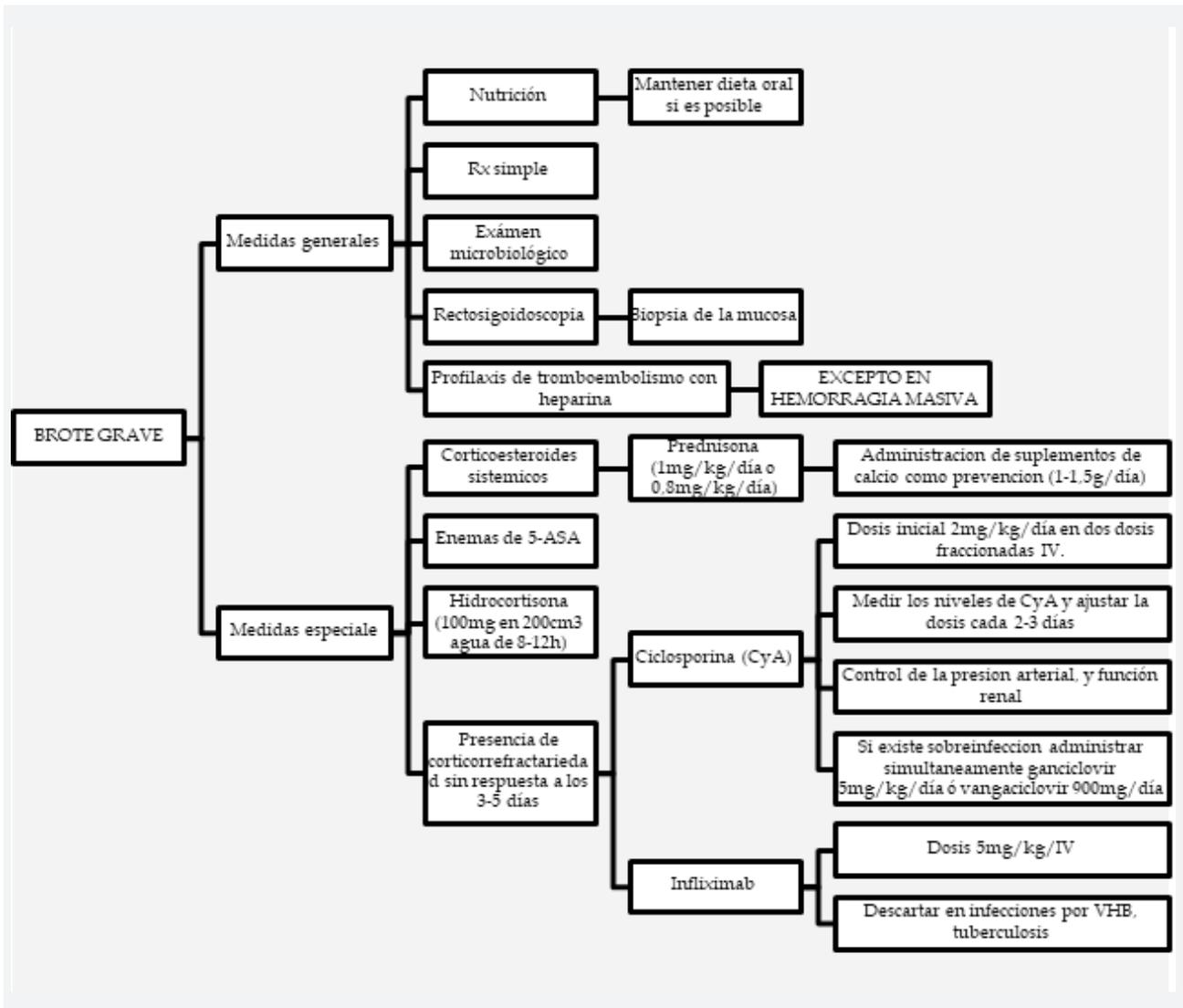


FIGURA 2: Tratamiento del brote grave
Fuente: Ricart E 2012¹³

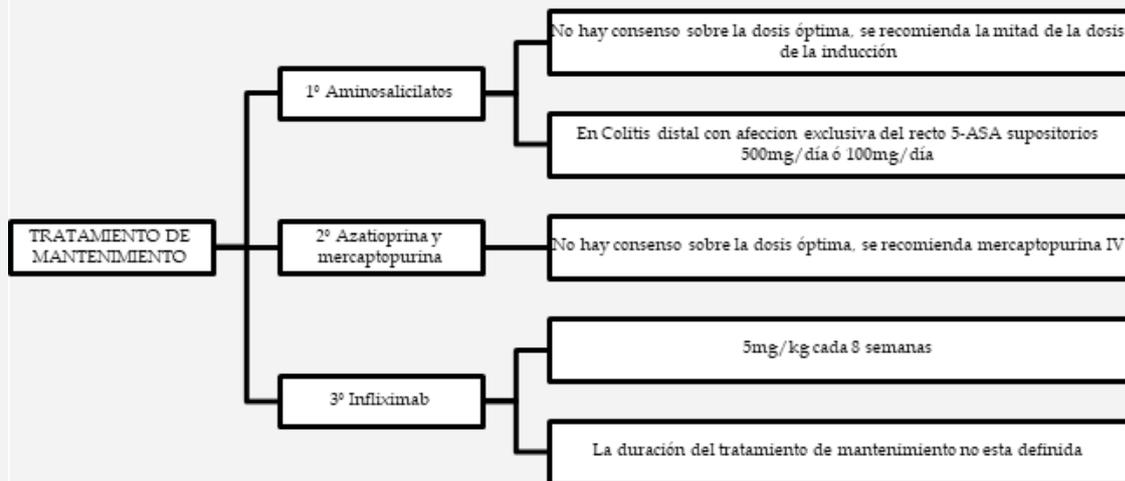


FIGURA 3: Tratamiento de mantenimiento
Fuente: Gassull MA. 2006¹⁴

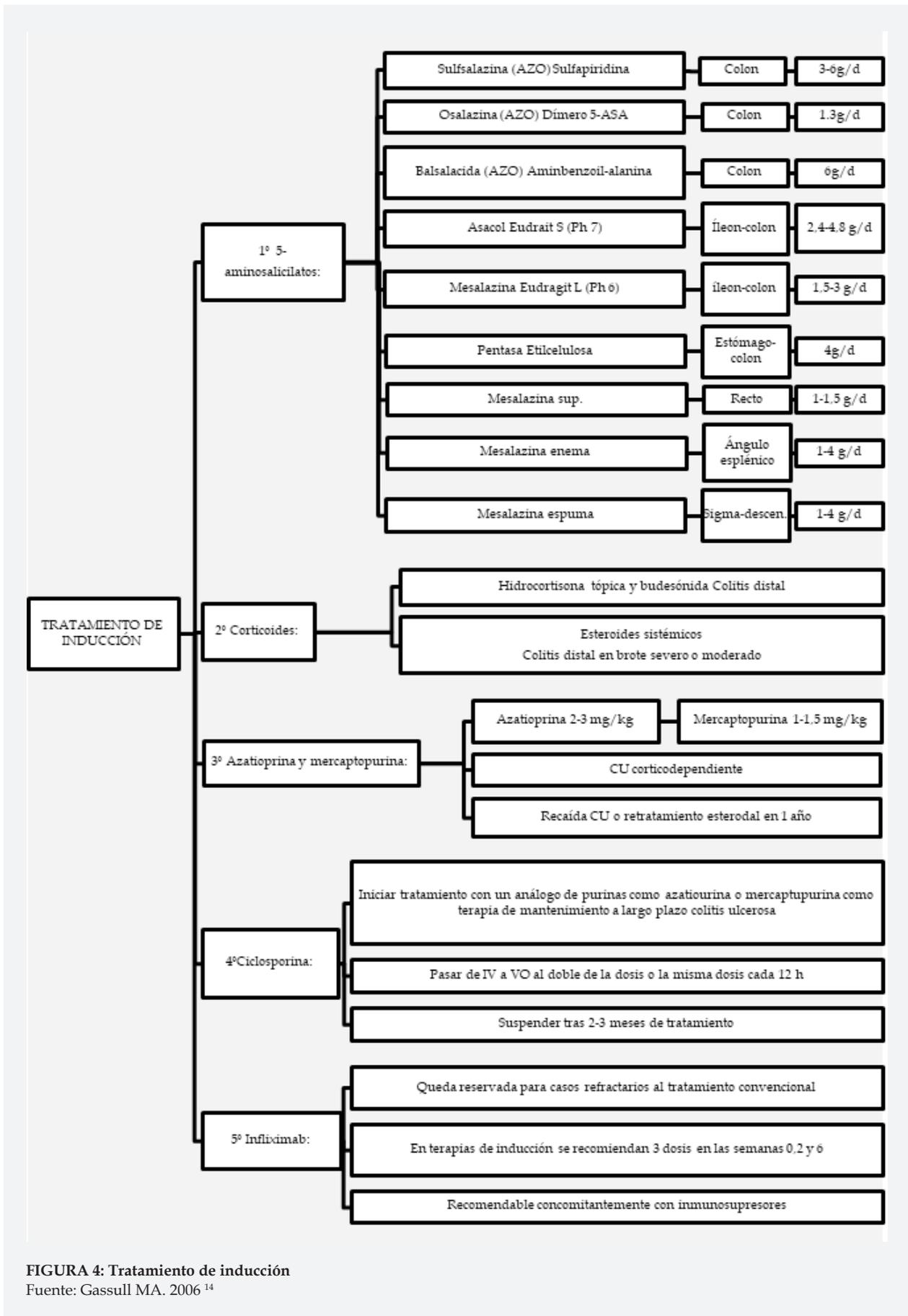


FIGURA 4: Tratamiento de inducción
Fuente: Gassull MA. 2006¹⁴

Monitorización de parámetros clínicos

Se debe tener en cuenta que toda sustancia extraña que ingresa en el organismo produce cambios, por lo que se debe

monitorizar si el tratamiento recomendado produce problemas de salud, para lo cual a continuación se establecen parámetros clínicos a considerar durante el tratamiento.

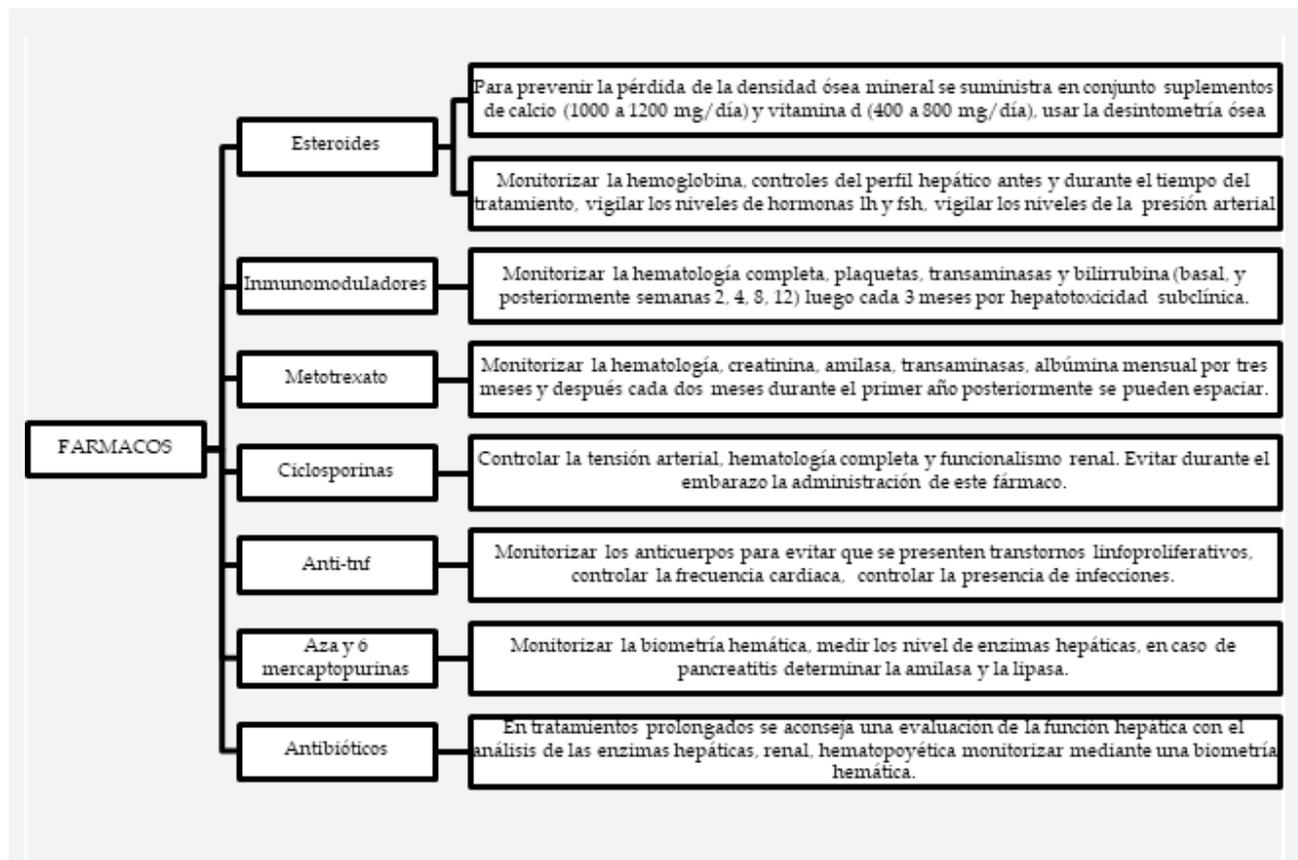


FIGURA 5: Monitorización de parámetros clínicos
Fuente: Aemps¹³

Tratamiento no farmacológico

En la actualidad los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal buscan nuevas formas no farmacológicas para mejorar o controlar los síntomas por lo que a continuación se enlistan alternativas

- Aceite de pescado: al tener ácido graso omega-3 puede reducir la inflamación evitando el uso de medicamentos antiinflamatorios, sin embargo, los estudios escasos no pueden constatar su eficacia.¹⁵
- Probióticos: se han utilizado para patologías inflamatorias; la evidencia analizada recomienda el uso combinado con el tratamiento convencional, pero se afirma que no proporciona un beneficio adicional en CU activa¹⁶, mantenimiento de revisión¹⁷ y pueden ser una opción

conjunta con antibióticos en CU asociada a *Clostridium difficile*.¹⁸

- La cúrcuma: su uso antiinflamatorio es aplicado a enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, esofagitis e inflamación postquirúrgica. La revisión sistemática de Cochrane sugiere la utilización segura y eficaz para CU cuando se complementa con mesalazina o sulfasalazina y presenta efectos secundarios mínimos como abultamiento abdominal y nauseas.¹⁹
- Melatonina: in vitro demostró beneficios en estudios en animales, y Un estudio preliminar humano.²⁰
- La fibra dietética: no existen estudios suficientes que avalen su uso para la CU, sin embargo, su uso es reconocido por sus propiedades nutritivas.²¹

- Ácido graso de cadena corta (butirato): utilizadas como fuente de Energía se observó que la cantidad de butirato disponible disminuye hacia el anverso, por lo que se sugiere abordar el uso mediante enemas de butirato complementario a otras terapias.²²
- Herbal Medicamentos: los compuestos que contienen sulfhidrido pueden tener un efecto en la colitis ulcerosa (bajo una hipótesis que similes el resto sulfa de la sulfasalazina puede tener actividad: además de la componente de 5-asa activo),²³ un ensayo de control de aleatorizado evaluó la medicación metilmetionina y encontró una significativa disminución de la tasa de recaída cuando se usó el medicamento en combinación con sulfasalazina oral.²⁴
- Terapia con helmintos: causan una respuesta inmunitaria en el huésped, pero no existen estudios que se afirmen la seguridad y eficacia en CU además se pueden presentar problemas de disgeusia (distorsión del gusto).²⁵

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza porque puede comprometer a todo el tracto digestivo, siendo más frecuente en el íleon, ciego o únicamente al recto y en casos menos probables en la orofaringe, presenta afectación transmural produciendo como consecuencia fístulas, abscesos, estenosis.

Clasificación

Clasificación fenotípica de la EC. Montreal

- Edad al diagnóstico (A)
 - A1 (diagnostico a los 16 años)
 - A2 (diagnostico entre los 17 y los 40 años)
 - A3 (Diagnostico por encima de los 40 años)
- Localización de la enfermedad (L)
 - L1 (íleon terminal tercio distal intestino)
 - L2 (colon exceptuando solo ciego)
 - L3 Íleon y colon
- Patrón de compartimiento (B)
 - B1 (no estenosante-no fistulante)
 - B2 (estenosante)
 - B3 (fistulante)¹²

Diagnostico

- Anamnesis
 - Antecedentes familiares EII
 - Manifestaciones extra intestinales

- Exploración física
 - Manifestaciones extra intestinales
 - Exploración perianal
- Analítica: proteína C reactiva
 - Coprocultivos
- Colonoscopia
 - +Ileoscopia
 - Ecografía: niños abscesos
 - Gammagrafía: niños FCS incompleta intolerancia oral
 - TAC: masa abscesos
 - FGS: clínica alta colitis inclasificada
- +Biopsias
 - Estudio intestino delgado
 - Tránsito intestinal
 - Baritado o enterografía-enteroclis por tac/Rmn
 - ¿Capsula endoscópica? ¹²

Dispensación

Dependiendo del lugar de afectación se establece el mejor tratamiento farmacológico, teniendo en cuenta como se estableció anteriormente una monitorización de los parámetros clínicos.

TABLA 2. Esquema de tratamiento de la Enfermedad de Crohn

FARMACO	ELLM	ELG	ELM	EFA
5-ASA Oral	+	-	+	-
5-ASA Tópico	+	-	+	-
Esteroides Oral	+	+	-	-
Esteroides Tópico	+	+	-	-
Esteroides IV	+	+	-	-
Antibióticos	+	+/-	+/-	+
6-MP o AZA	+	+	+	+
Metotrexate	+	+/-	+/-	?
Ciclosporina	-	+/-	-	+/-
Infliximab	+	+	+	+
NPT	-	+	-	-

ELLM (Enfermedad luminal leve moderada); ELG (Enfermedad luminal Grave); ELM (Enfermedad luminal moderada); EFA (Enfermedad fistulosa activa); 5-ASA ácido 5 amino salicílico; 6MP 6-mercaptopurina; AZA Azatioprina; NPT nutrición parenteral total.

Fuente: Castillo D 2005 ²⁶

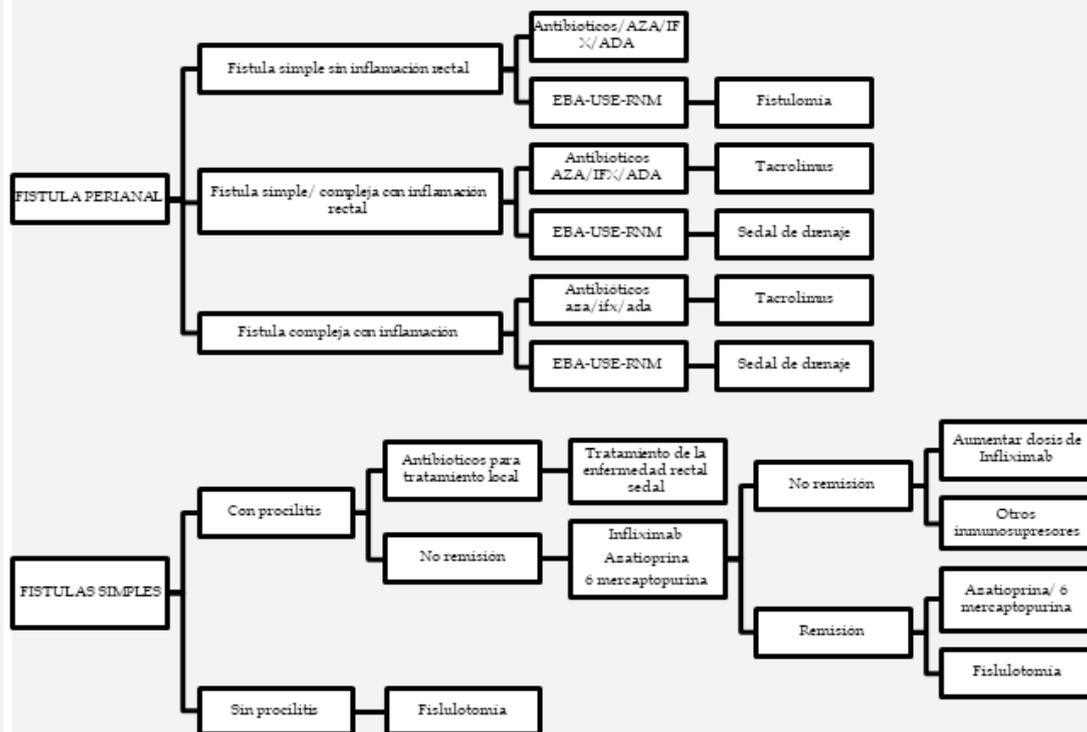


FIGURA 6: Dispensación fistulas

Fuente (Fístula perianal): Baños Fabian, 2011²⁷

Fuente (Fístulas simples): Hinojosa Joaquín, 2002²⁸

Tratamiento no farmacológico

- Terapia de células madre embrionarias humanas: En un caso clínico en la que un paciente adulto que padecía EC se realizó esta terapia el paciente mostró alivio sintomático.²⁹
- Trasplante de células madre hematopoyéticas: Once de los 12 pacientes trasplantados entraron en remisión clínica sostenida. Éste sigue siendo un tratamiento en fase de investigación.³⁰
- Trasplante intestinal: Estudios indican que se han realizado trasplantes de intestino delgado, hígado, intestino delgado y multivisceral, que incluye otros órganos intra-abdominales.³¹
- ITx: se ha convertido en un tratamiento bien establecido para aquellos que fallan en TPN y que tienen complicaciones potencialmente mortales.³²
- La glutamina: es un aminoácido que ayuda en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y que reduce la inflamación. En un estudio con 18 pacientes

en los que se les dio una dieta de glutamina durante 4 semanas. Aun no existe suficiente evidencia que la glutamina permite la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn.³³

Seguimiento farmacoterapéutico

Definido como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. El tercer consenso de Granada del 2007³⁴ sobre seguimiento farmacoterapéutico establece los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) como situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM) definido como resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. Según este consenso los PRM se clasifican en:

- Necesidad:

- PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita
- PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita
- Efectividad:
 - PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación
 - PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación
- Seguridad:
 - PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
 - PRM 6: El paciente sufre un problema de salud d consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.³⁴

Los Resultados Negativos asociados a la Medicación se clasifican en:

- Necesidad:
 - Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
 - Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
- Efectividad:
 - Ineffectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
 - Ineffectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad cuantitativa de la medicación.
- Seguridad:
 - Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
 - Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.³⁵

Método Dader

El método Dader constituye una herramienta para realizar el SFT que nos permite documentar y analizar los problemas de salud de los pacientes de una forma individual y sencilla mediante las fases que se definen a continuación.

Oferta del servicio

Utilizando una forma clara y concisa se pretende explicar al paciente sobre de la prestación sanitaria que va a recibir: qué es, qué pretende y cuáles son sus principales características.

Primera entrevista

Se pretende crear una comunicación bidireccional entre el paciente y el farmacéutico, en la cual se recopila toda la información que pudiese estar relacionada con un problema de salud que el paciente crea pertinente. El Método Dáder de SFT estructura o divide la primera entrevista en tres partes:

- Preocupaciones y problemas de salud mediante una descripción lo más completa posible de los problemas de salud de interés.
- Medicamentos que permitan indagar sobre el conocimiento y la adherencia del paciente, así como sobre la efectividad y seguridad de la farmacoterapia.
- Repaso general por sistemas

Fase de estudio

Mediante la cual se realiza una recopilación objetiva de la información obtenida mediante la entrevista y contrastándola con fuentes pertinentes que ayuden a una mejor toma de decisiones y centrada en la situación clínica del paciente en el que se pretende analizar los siguientes aspectos:

1. Definición y concepto del problema de salud
2. Causas del problema de salud
3. Control del problema de salud
4. Criterios de derivación al médico
5. Factores que pueden influir en el control del problema de salud
6. Tratamiento del problema de salud
7. Actuaciones con el equipo de salud
8. Educación para la salud

Fase de evaluación

Con el propósito de identificar los PRM y RNM.

Fase de intervención

Creando un plan de actuación acorde a las características de cada paciente, en el que quedarán fijadas las diferentes intervenciones farmacéuticas que van a emprenderse para mejorar o preservar el estado de salud del paciente. El diseño consta de los siguientes pasos:

1. Definir objetivos
2. Priorizar los objetivos

3. Determinar las intervenciones farmacéuticas
4. Planificar las intervenciones farmacéuticas

Entrevistas farmacéuticas sucesivas

Para monitorizar los pacientes y analizar si el plan de actuación realizado cumple con los objetivos propuestos y resolver cualquier problema que se presente en el futuro.³⁵

DISCUSIÓN

La presente guía está orientada en ayudar a los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que asistan a la oficina de farmacia, la información aportada ayuda a reforzar los conocimientos teórico-prácticos del farmacéutico comunitario incentivándolo a promover y promocionar servicios de atención farmacéutica enfocados en las necesidades del paciente además se disminuye el tiempo de búsqueda bibliográfica para encontrar PRM o RNM encaminado a buscar soluciones que mejoren la adherencia, eficacia y seguridad del tratamiento mediante la concientización de la enfermedad por parte de paciente.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Granada por abrirnos las puertas para la realización del Máster Universitario en Atención Farmacéutica y de manera especial al Dr. Fernando Martínez por su colaboración y orientación brindada durante la realización de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Ondategui, S. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales [Internet]. 2016 [Citado: 17 de Mayo de 2017] p 7-35. Disponible en: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-informe-enfermedad-inflamatoria-intestinal/\\$FILE/EY-enfermedad-inflamatoria-intestinal-situacion-actual-y-retos-asistenciales.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-informe-enfermedad-inflamatoria-intestinal/$FILE/EY-enfermedad-inflamatoria-intestinal-situacion-actual-y-retos-asistenciales.pdf)
2. "Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology", Datamonitor, 2012
3. Gómez A. E. Enfermedad inflamatoria intestinal. Terapia nutricional. Revista Nutrifarmacia [En línea]. Abril 2008. [Citado: 14 de Junio de 2017]; N° 4. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-enfermedad-inflamatoria-intestinal-terapia-nutricional-13120121?referer=buscador>
4. Ortigosa L. "Concepto actual y aspectos clínicos de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa". Colombia medica Peo-Quest ebarry.web 2005; 36(2):16-24
5. Danese S, Sans M, Fiocchi C. "Inflammatory bowel disease: the role of environmental Factors". Autoimmun Rev. 2004. N° 3: 394-400.
6. Arksey, H.; O'Malley, L.; Baldwin, S.; Harris, J.; Mason, A. Services to Support Carers of People with Mental Health Pro-

- blems; National Health Service Delivery and Organization: London, UK, [Internet]. 2002 [Citado: 15 de Mayo de 2017]. Disponible en: <http://eprints.whiterose.ac.uk/73297/1/Document.pdf>
7. Arksey, H.; O'Malley, L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. Int. J. Soc. Res. Methodol. [Internet]. 2005 [Citado: 15 de Mayo de 2017] 19-32. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>
8. Levac, D.; Colquhoun, H.; O'Brien, K.K. Scoping studies: Advancing the methodology. Implement. Sci. [Internet]. 2010 [Citado: 15 de Mayo de 2017] 5, 69. Disponible en: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-5-69>
9. Bonafont X, Bosch M, Martín A, Costa J. "Interacciones farmacológicas con los antibacterianos" [Internet], Cataluña 2011; [Citado: 14 de Mayo de 2017]; 22(8). Disponible en: <http://www.cedimcat.info/images/bit/2010/esbit810.pdf>
10. Gomollón F, García S, Sicilia B, Gisbert J, Hinojosa J. "Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE". Gastroenterol Hepatol. 2013; 36(8):1-47
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. "Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of gastroenterology". Can J Gastroenterol [Internet]. 2005 [Citado: 20 de Mayo de 2017];19(A:5):36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151544>
12. Lennard JE. "Classification of inflammatory bowel disease". Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 170: 2-6.
13. Ricart E. "Colitis ulcerosa" 2ª 2012, p 464-465. Disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/32_Colitis_ulcerosa.pdf
14. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2006; 1(3): 50-230
15. Garg SK, Ahuja V, Sankar M, Jeeva, Kumar A, Moss AC. "Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis". Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet] 2012. [Citado: 18 de Mayo de 2017]; N° 10. Disponible en: http://www.cochrane.org/CD008424/IBD_curcumin-for-maintenance-of-remission-in-ulcerative-colitis
16. De Ley M, De Vos R, Hommes DW, Stokkers PC. "Fish oil for induction of remission in ulcerative colitis". Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2007, [Citado: 14 de Mayo de 2017] 4(1) 8-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943872>
17. Mallon PT, McKay D, Kirk SJ, Gardiner K. "Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis". Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2007. [Citado: 14 de Mayo de

- 2017]. Vol 4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943867>
18. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. "Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis". *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2011, [Citado: 14 de Mayo de 2017] 7(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161412>
 19. Pillai A, Nelson RL. "Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults". *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2008 [Citado: 14 de Mayo de 2017] 23(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254055>
 20. Akhtar MS, Munir M. "Evaluación de los gástricas: efectos anti-ulcerogénicos de Solanum nigrum, Brassica oleracea y Ocimum basilicum en ratas". *Revista de Etnofarmacología*. 27 (1-2): 163-76.
 21. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. "Relación Entre la enfermedad inflamatoria intestinal y deficiencia de vitamina D: Una Revisión Sistemática y meta-análisis" *Las enfermedades inflamatorias intestinales*. 2015 [Citado: 14 de Mayo de 2017]; 21 (11)
 22. Brzezinski A, Rankin GB, Seidner DL, Lashner BA. "El uso de Formulaciones de ácido 5-aminosalicílico orales antiguos y Nuevos en la enfermedad inflamatoria intestinal". *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 1995; 62 (5):317-23.
 23. Salim AS "El papel de Agentes Que contienen sulfhidrido-en la gestión de los Ataques recurrentes de la colitis ulcerosa. Un nuevo Enfoque". *Farmacología*. 1992; 45 (6): 307-18.
 24. Brzezinski A, Rankin GB, Seidner DL, Lashner BA. "El Uso de Formulaciones de ácido 5-aminosalicílico orales antiguos y Nuevos en la enfermedad inflamatoria intestinal". *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 1995; 62 (5): 317-23.
 25. Salim AS (1992). "El papel de Agentes Que contienen sulfhidrido-en la gestión de los Ataques recurrentes de la colitis ulcerosa. Un nuevo Enfoque". *Farmacología* . 45 (6): 307-18. Disponible en: 10.1159/00139016 .PMID 1.362.613
 26. Castillo D, Rosas J.V, Serrano A, Amezcuca L.M. "Enfermedad Inflamatoria Intestinal". *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* [Internet] 2005 [Citado: 14 de Mayo de 2017] 10(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2005/rmq052c.pdf>
 27. Sistema Nacional de Salud. "Nuevos principios activos". [Internet]; 2010 [Citado: 18 de Mayo de 2017]; 34(3). Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3CertolizumabEstiripentol.pdf
 28. Chartier FL, Bossu JP, Laudet V, Fruchart JC, Laine B. "Cloning and sequencing of cDNAs encoding the human hepatocyte nuclear factor 4 indicate the presence of two isoforms in human liver". *Gene*. [Internet]. 1994 [Citado: 19 de Mayo de 2017]; 147 (2): 269-72. Disponible en:10.1016/0378-1119(94)90079-5. PMID 7926813
 29. Argyrokastritis A, Kamakari S, Kapsetaki M, Kritis A, Talianidis I, Moschonas NK. "Human hepatocyte nuclear factor-4 (hHNF-4) gene maps to 20q12-q13.1 between PLAG1 and D20S17" *Hum. Genet.* [Internet] 1997 [Citado: 19 de mayo de 2017]; 99 (2): 233-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=link&linkname=pubmed_pubmed&uid=8938460
 30. Semb H, Christofori G. "The tumor-suppressor function of E-cadherin". *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63 (6): 1588-93.
 31. Wong AS, Gumbiner BM. "Adhesion-independent mechanism for suppression of tumor cell invasion by E-cadherin". *J. Cell Biol* [Internet]. 2003 [Citado: 21 de Mayo de 2017]; 161 (6): 1191-203. Disponible en: <http://jcb.rupress.org/content/161/6/1191/tab-pdf>
 32. Bonneau D, Huret JL, Godeau G, Couet D, Putterman M, Tanzer J, et al. "Recurrent ctb(7)(q31.3) and possible laminin involvement in a neonatal cutis laxa with a Marfan phenotype". *Hum Genet.* 1991; 87 (3): 317-9.
 33. Turner CA, Mack DH, Davis MM. "Blimp-1, a novel zinc finger-containing protein that can drive the maturation of B lymphocytes into immunoglobulin-secreting cells". *Cell*. 1994; 77 (2): 297-306.
 34. Machuca M, Fernández-Llimós F, Faus MJ. *Guía de seguimiento farmacoterapéutico*. Granada: GIAF-UGR, 189-194.
 35. Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. 2005; 3(4) 167-188