

Revisión

Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal

C. Pérez Tárrago¹, A. Puebla Maestu² y A. Miján de la Torre³

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Burgos. ²Servicio Aparato Digestivo. Complejo Asistencial de Burgos. ³Nutrición Clínica. S. Medicina Interna. Complejo Asistencial de Burgos. Nutrición Humana y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España.

Resumen

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan mayor riesgo de malnutrición. Por este motivo es muy frecuente que se precise un adecuado soporte nutricional. En estos pacientes se debe utilizar la nutrición enteral a menos que existan contraindicaciones. El soporte nutricional como tratamiento primario no está indicado en adultos (al haberse demostrado una mayor eficacia del tratamiento esteroideo) salvo en caso de intolerancia o falta de respuesta al tratamiento médico. Por el contrario, la nutrición enteral se considera el tratamiento de primera línea en niños. No existe un claro beneficio con el uso de fórmulas específicas (grasa modificada, glutamina...) por lo que no se aconseja su uso rutinario. A pesar de los grandes avances técnicos y científicos existen aún numerosos campos en los que ampliar conocimientos; algunos de los mismos se esbozan en la presente publicación.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:418-428)

Palabras clave: *Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Revisión. Nutrición artificial. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Enfermedad inflamatoria intestinal.*

Conceptos generales

Definición

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades que cursan con inflamación del tubo digestivo pero, en la práctica clínica, se hace referencia a la colitis ulcerosa, a la enfermedad de Crohn y a la colitis indeterminada. Es importante realizar la distinción clínica entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, ya que la evidencia demuestra que el curso clí-

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Abstract

Patients with inflammatory bowel disease present higher risk for hyponutrition. For this reason, an adequate nutritional support is frequently needed. In these patients, enteral nutrition should be used unless there exist contraindications. Nutritional support as the primary therapy is no indicated in adults (since steroidal therapy has shown to be more effective) but in the case of intolerance or lack of response to medical treatment. By contrast, enteral nutrition is considered a first line therapy in children. There is no clear benefit with the use of specific formulas (modified fat, glutamine...), so that their routine use is not recommended. In spite of the great technical and scientific advances, there are still many fields in which knowledge should be broadened; some of them are pointed out in this publication.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:418-428)

Key words: *Crohn's disease. Ulcerative colitis. Review. Artificial nutrition. Enteral nutrition. Parenteral nutrition. Inflammatory bowel disease.*

nico, su pronóstico, la respuesta al tratamiento médico, la necesidad de tratamiento quirúrgico y la tasa de recurrencia postquirúrgica difieren significativamente en las dos entidades^{1,2}.

En la *colitis ulcerosa* el proceso inflamatorio afecta exclusivamente al colon. La inflamación está confinada en la mucosa y submucosa (fig. 1), se inicia en el recto y, de forma continua y simétrica, se extiende proximalmente a otros segmentos del colon. En la *enfermedad de Crohn*, cualquier parte del tubo digestivo puede estar afectada, desde la boca hasta el ano, de forma focal, segmentaria, y discontinua, si bien las localizaciones más habituales son el íleon terminal y diversos segmentos del colon. En esta enfermedad, el proceso inflamatorio puede abarcar todo el espesor de la pared del tubo digestivo (fig. 2), desde la mucosa a la serosa, con la consiguiente aparición de fisuras, fístulas o abscesos. El término de *colitis indeterminada* fue introducido para describir las piezas de colectomía que presentaban características histológicas que no son

Correspondencia: A. Miján de la Torre.
Servicio de Medicina Interna (Nutrición).
Hospital Gral. Yagüe, 8.ª planta.
Avda. del Cid, 96.
09005 Burgos.
E-mail: mijan@hgy.es

Recibido: 11-I-2008.
Aceptado: 9-VI-2008.

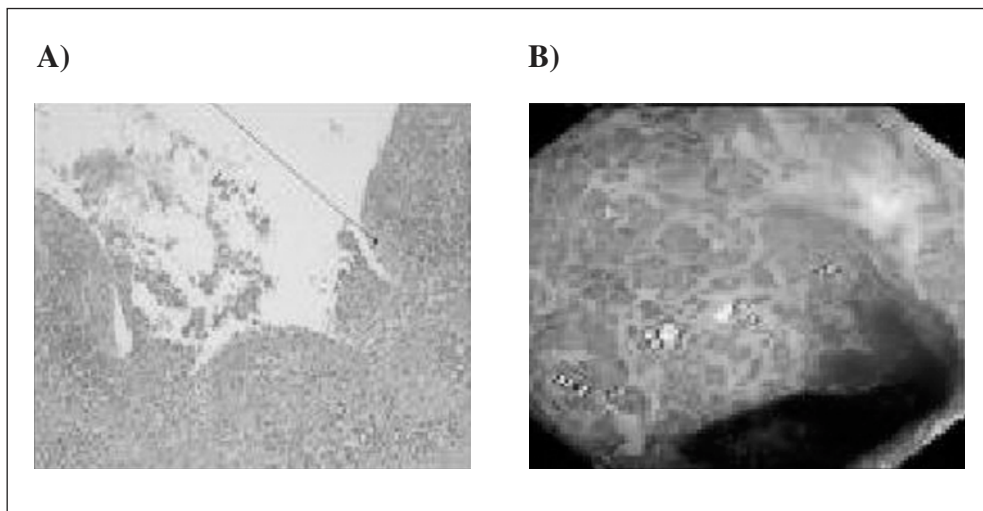


Fig. 1.—A) Imagen anatomopatológica de la colitis ulcerosa. Se observa inflamación de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de criptas y depleción de células caliciformes. B) Imagen endoscópica de la colitis ulcerosa. Afectación sigmoidea, donde se observan lesiones continuas, y una mucosa eritematosa, granular y edematosa.

definitorias de colitis ulcerosa ni enfermedad de Crohn³. En un reciente estudio prospectivo de base poblacional se ha podido observar cómo a los 2 años del diagnóstico de colitis indeterminada, un 33% de ellos eran diagnosticados de colitis ulcerosa y un 17% de enfermedad de Crohn⁴.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EIIC continúa siendo desconocida; aunque se han realizado importantes avances. Todas las evidencias actuales indican que la disregulación, genéticamente determinada, de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y otros antígenos lumenales, jugaría un papel clave en la patogenia del daño tisular en la enfermedad inflamatoria intestinal^{5,6}.

Diagnóstico

La enfermedad inflamatoria crónica intestinal se sospecha ante la presencia de algunos de los siguientes signos y/o síntomas con carácter recurrente: rectorragia, dolor abdominal, distensión, retortijón, episodios de diarrea, tenesmo o urgencia defecatoria, presencia de lesiones anogenitales y de determinadas manifestaciones extraintestinales como pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños, aftas y ulceraciones en la boca, lesiones dérmicas, oculares, articulares y hepáticas⁷.

El diagnóstico de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn se realizará según la definición de Lennard-Jones, que incluye cuatro grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos⁸.

La valoración de la gravedad clínica en la colitis ulcerosa se realiza mediante el índice de Truelove-

Witts, que permite definir la severidad del brote y establecer la pauta de tratamiento más adecuada. No obstante, en la clínica diaria para no depender de parámetros bioquímicos se puede utilizar el índice de severidad clínico⁹.

En la enfermedad de Crohn existen varios índices para evaluar la gravedad de la enfermedad. Entre estos los más habitualmente utilizados son el índice de Best y el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI). La valoración clínica de la enfermedad perianal se valora con el PDAI (Perianal Disease Activity Index)¹⁰.

Epidemiología

En cuanto a la epidemiología, la incidencia de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn es alta en los países industrializados y está aumentando en los países en desarrollo. La mayoría de los enfermos inicia su enfermedad entre los 15 y los 40 años, con un segundo pico para la colitis ulcerosa entre los 55-65 años¹¹.

En España la incidencia de colitis ulcerosa es de 8 por 100.000 habitantes/año y la de la enfermedad de Crohn de 5,5 por 100.000 habitantes/año¹². La prevalencia presenta variaciones en los distintos grupos étnicos, siendo mayor en los caucásicos y especialmente entre los judíos Ashkenazi centroeuropeos¹³.

La relación familiar está claramente demostrada, siendo la historia familiar el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de estas enfermedades. El modelo de herencia es complejo, no mendeliano, y es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos (se han implicado al menos diez genes; el más estudiado es el CARD15/NOD2) y ambientales¹⁴.

Se han descrito numerosos factores medioambientales que parecen contribuir a la aparición de esta enfermedad (dieta, estrés, flora entérica, apendicectomía...). Los datos no son concluyentes en la mayoría

de los estudios a excepción del tabaco (papel preventivo en la colitis ulcerosa e influencia negativa en la enfermedad de Crohn), y ciertos fármacos como los anticonceptivos orales y sobre todo los AINEs¹⁵⁻¹⁷. Se ha observado además una mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes en estos pacientes.

Malnutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal

Introducción

La malnutrición es una característica común de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Las deficiencias nutricionales o la incapacidad para mantener el peso ideal ocurren en 50-70% de pacientes con enfermedad de Crohn y en 18-62% de pacientes con colitis ulcerosa¹⁸.

La sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) considera que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal están en riesgo de desnutrición, por lo que se debería realizar un cribado nutricional a todos ellos para identificar a los pacientes que requieran una valoración nutricional formal que permita desarrollar un tratamiento nutricional adecuado (*grado de recomendación B*). Dicho estudio habitualmente incluye: control del peso corporal, determinación de los parámetros nutricionales antropométricos y de las proteínas de síntesis visceral, determinación de vitaminas y minerales y en algunos casos la realización de una densitometría ósea¹⁹.

Factores que influyen

Existen varios factores que influyen en la patogénesis de la malnutrición en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal: reducción de la ingesta (anorexia, ayuno "terapéutico", obstrucción intestinal, dispepsia

inducida por fármacos), malabsorción de nutrientes (diarrea, inflamación de la mucosa, resecciones intestinales, sobrecrecimiento bacteriano...), aumento del metabolismo (inflamación y ulceración de la mucosa, complicaciones sépticas, tratamiento con corticoides) y pérdida enteral de proteínas (inflamación/ulceración de la mucosa, fístulas...)²⁰.

Efectos de la malnutrición

La alteración del estado nutricional produce graves alteraciones sobre el estado general, como adelgazamiento, retraso del crecimiento y desarrollo puberal en niños y adolescentes, osteoporosis con disminución de la densidad ósea, atrofia de las vellosidades intestinales, déficit en el transporte plasmático de fármacos, inmunosupresión, dificultad para la reparación tisular, hiperhomocisteinemia y aumento del riesgo trombótico (complejo B), hipogonadismo, alopecia, rash cutáneo (déficit de zinc), anemia, incremento de la morbi-mortalidad, períodos de remisión más cortos y aumento del riesgo quirúrgico. Por todo esto es de gran importancia restaurar un estado nutricional adecuado²¹.

Respecto a la gravedad de la malnutrición, depende principalmente de la enfermedad de base, de la localización y extensión de la afectación intestinal, de la severidad del brote, de las complicaciones asociadas y de la terapia farmacológica.

Déficits nutricionales

En pacientes con EIIC podemos encontrar gran variedad de déficits nutricionales:

- Vitamina A. Es conocida actualmente la importancia de suplementar la dieta deficitaria con vitamina A por el mayor riesgo que existe de fracturas óseas.

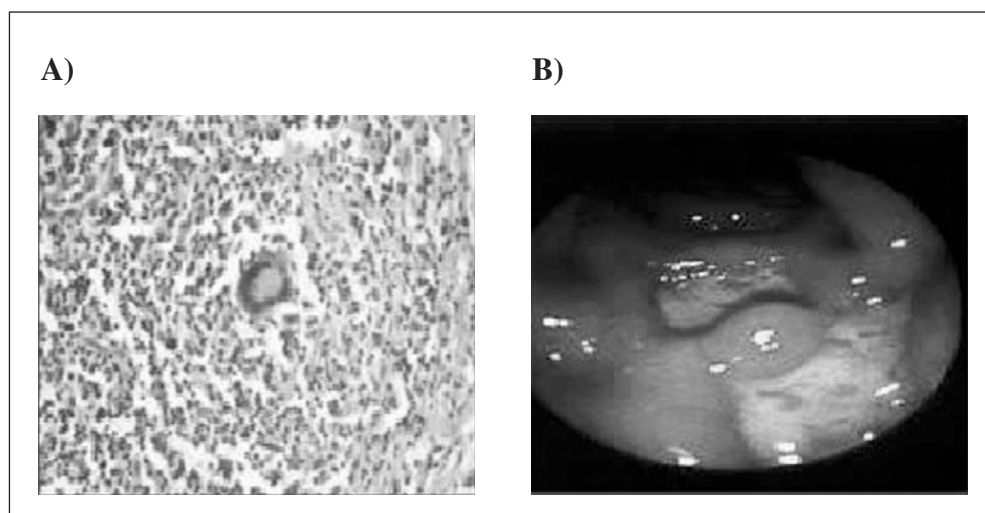


Fig. 2.—A) Imagen anatomopatológica de la enfermedad de Crohn. Se observan granulomas no caseificantes y agregados linfoides. B) Imagen endoscópica de la enfermedad de Crohn. Se observa mucosa de aspecto empedrado con aftas y pseudopólipos.

– Vitaminas antioxidantes. Debido al estrés oxidativo que existe en los pacientes con enfermedad de Crohn, se produce disminución de las concentraciones plasmáticas de vitaminas antioxidantes (ácido ascórbico, alfa y beta caroteno, licopenos). La suplementación con Vitamina E y C puede reducir el estrés oxidativo²².

– Vitamina B₁₂. En el 20-60% de los pacientes con enfermedad de Crohn y afectación o resección del ileon terminal existe deficiencia de vitamina B₁₂²³.

– Cobre. Existe un incremento de las pérdidas en pacientes con diarrea profusa, fístulas u ostomías²⁴.

– Calcio. Aproximadamente en el 13% de pacientes con enfermedad de Crohn existe malabsorción de calcio²⁵.

– Vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E K). Su déficit se produce por deficiencia de ácidos biliares debido a ileítis terminal, tras resección intestinal o por el uso de fármacos como la colestiramina. También contribuye la malabsorción de grasas. La vitamina D es la vitamina liposoluble que se afecta con mayor frecuencia en los pacientes con EIIC y su deficiencia contribuye al desarrollo de osteoporosis²⁶. Algunos estudios han observado niveles descendidos de vitamina D en el 61,6% de los pacientes²⁷.

– Ácido fólico. Su déficit se observa en aproximadamente el 40% de pacientes con enfermedad de Crohn y el 60% de pacientes con colitis ulcerosa²³. El tratamiento con sulfasalazina y metotrexato pueden incrementar la deficiencia de folato.

– Homocisteína. Los niveles de homocisteína están elevados en adultos con enfermedad de Crohn y en niños con enfermedad inflamatoria intestinal^{28,29}.

– Hierro. Alrededor de 66% de pacientes con colitis ulcerosa y 25-40% de pacientes con enfermedad de Crohn presentan deficiencia de hierro³⁰. Esto produce un impacto negativo en la calidad de vida y puede producir anomalías importantes en niños y adolescentes³¹. El déficit de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal es causado por pérdidas crónicas de sangre; por la supresión de la producción de eritropoyetina y la alteración del metabolismo del hierro por citoquinas proinflamatorias, metabolitos reactivos y óxido nítrico³².

– Vitamina K. Es un cofactor en la carboxilación de osteocalcina, proteína fundamental para unir el calcio al hueso. La vitamina K participa en la carboxilación de los residuos del ácido glutámico en las proteínas-GLA, como la osteocalcina. Su deficiencia puede ocasionar alteraciones en el metabolismo óseo y contribuir al desarrollo de osteoporosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal³³.

– Lipoproteínas. Son transportadoras de grasas y vitaminas liposolubles en la circulación y contribuyen al mantenimiento de la membrana celular. El colesterol LDL y lipoproteínas A-I y B están disminuidos en la enfermedad de Crohn. Estos cambios no están en relación con la actividad de la enfermedad³⁴.

– Niacina. La pelagra (déficit de niacina) se ha descrito en algunos casos excepcionales de pacientes con enfermedad de Crohn³⁵.

– Proteínas. El déficit proteico se produce por disminución de la ingesta, pérdida enteral de proteínas y aumento del catabolismo. La medición de alfa 1 antitripsina fecal, que indica pérdidas proteicas intestinales, está incrementada en estos pacientes. La depleción proteica se asocia a mayor mortalidad postquirúrgica²¹.

– Magnesio. Puede estar bajo por la disminución de la ingesta oral, malabsorción y pérdidas intestinales. Su déficit puede contribuir a producir osteopenia³⁶.

– Selenio. Se ha descrito su deficiencia en pacientes con enfermedad de Crohn con resección intestinal > 200 cm y en aquellos que reciben nutrición enteral³⁷.

– Zinc. Al menos el 40-50% de pacientes con enfermedad de Crohn tienen concentraciones bajas de Zinc en sangre. Pero los niveles séricos se correlacionan poco con el pull total, por lo que la deficiencia de zinc es probablemente menos común. El déficit de zinc se refleja por el descenso sérico de la concentración de fosfatasa alcalina, dado que ésta es una metaloenzima del zinc.

Osteoporosis y EIIC

La osteoporosis es una manifestación extraintestinal de la EII en cuyo desarrollo influyen diversos factores: la inactividad, el tratamiento corticoideo prolongado, múltiples déficits nutricionales que son frecuentes en estos pacientes, ciertos determinantes genéticos que comienzan a conocerse y la propia enfermedad en sí, en la que el hueso constituye un órgano diana de la respuesta inflamatoria sistémica^{38,39}. Como mecanismos patogénicos de este proceso en el seno de la enfermedad inflamatoria intestinal se han demostrado tanto la supresión de la formación de hueso, como el incremento de la resorción del mismo^{40,41}.

Los bifosfonatos son fármacos análogos del pirofosfato inorgánico capaces de inhibir la resorción ósea. Su efecto beneficioso se ha demostrado en la reducción de la incidencia de fracturas tanto en mujeres postmenopáusicas como en varones, así como en la prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea^{42,43}. Se ha publicado un ensayo randomizado controlado en 32 pacientes con enfermedad de Crohn y osteopenia que observa que el tratamiento con 10 mg diarios de alendronato incrementa de forma significativa la densidad mineral ósea⁴⁴. Otro estudio randomizado de 74 pacientes con enfermedad de Crohn y baja densidad ósea comparó el efecto que tenían 500 mg de Calcio y 400 UI de vitamina D diarios solos o asociados a infusiones de 30 mg pamidronato intravenoso 3 ó 4 veces al mes. Se observó que, aunque con ambos tratamientos aumentaba la densidad mineral ósea, el tratamiento combinado producía un aumento significativo⁴⁵.

¿Cuándo y como debemos utilizar el soporte nutricional en los pacientes con EIIC?

El objetivo de la estrategia nutricional en los pacientes con EIIC es evitar la aparición de la malnutrición y sus consecuencias negativas en la evolución clínica de la enfermedad. El soporte nutricional artificial es esencial para el cuidado de pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal, especialmente aquellos con malnutrición, intolerancia al tratamiento médico y en los niños, en los que la malnutrición puede producir un retraso del crecimiento⁴⁶.

La nutrición enteral, ya sea suplementando la dieta normal (nutrición enteral parcial) o en forma de nutrición enteral total, es normalmente la técnica de elección. La nutrición enteral puede administrarse por vía oral, a través de sonda de alimentación u otro acceso digestivo (gastrostomía, yeyunostomía). La nutrición parenteral está indicada sólo en caso de no ser posible controlar las necesidades energético-proteicas mediante nutrición enteral o bien en caso de contraindicación de la misma.

Las contraindicaciones de la nutrición enteral en la enfermedad de Crohn son: la existencia de fístulas intestinales de alto flujo, íleo paralítico, obstrucción intestinal, sepsis intraabdominal y hemorragia digestiva grave.

Las contraindicaciones de la nutrición enteral en la colitis ulcerosa son: megacolon tóxico, íleo paralítico, hemorragia digestiva, obstrucción intestinal y perforación intestinal⁴⁷.

PAPEL DE LA NUTRICIÓN COMO TERAPIA PRIMARIA DE LA EIIC

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de la nutrición enteral mediante el cual puede provocar un efecto terapéutico primario en la enfermedad de Crohn activa. Se han barajado una serie de hipótesis: descanso intestinal con alteración de la flora intestinal y eliminación o reducción de la captación de antígenos alimentarios, aporte de micronutrientes, mejoría del estado nutricional y/o aumento en la absorción de sustratos así como la reducción de pérdidas intestinales de proteínas⁴⁸. De acuerdo con otras hipótesis una mayor exposición a micropartículas en la dieta occidental (partículas inorgánicas de tamaño bacteriano de origen inflamatorio; consisten normalmente en óxidos de titanio, aluminio y silicón que ingerimos en aditivos como colorantes, antiaglutinantes...) podría potenciar la inflamación mucosa⁴⁹. Asimismo, ciertas características de la dieta (alta en polioles y carbohidratos de cadena corta) parecen aumentar la permeabilidad intestinal, lo cual se cree un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad de Crohn⁵⁰. Por todo ello, se ha valorado la posibilidad de que parte de la eficacia de la nutrición enteral esté en relación con su bajo contenido en micropartículas y ciertos hábitos dietéticos.

Indicaciones en adultos

Enfermedad de Crohn

– *Fase activa:* En los adultos no está indicado el tratamiento con nutrición enteral de forma aislada en la fase aguda pero sí asociada a los corticoides para prevenir y tratar la malnutrición, y en caso de fracaso o contraindicación de los tratamientos médicos^{51,52}.

Los distintos meta-análisis que comparan la nutrición enteral con los corticosteroides han demostrado un mayor beneficio terapéutico a favor de éstos^{53,54}. No existen ensayos controlados de nutrición enteral frente a placebo ni otros tratamientos como mesalamina o corticoides tópicos aunque los datos sugieren que, aunque su eficacia no es igual al tratamiento con corticoides, sí existe un beneficio terapéutico⁵³.

Por otro lado, con el uso de la nutrición enteral se ha demostrado un efecto directo sobre la inflamación intestinal objetivándose una reducción de la pérdida proteica intestinal, disminución de la permeabilidad intestinal y de la secreción fecal de leucocitos marcados con indio⁵⁵.

Existen varios estudios en los que se compara nutrición enteral total, parenteral total y parenteral asociada a alimentación. Los resultados son similares con una nutrición parenteral parcial más una dieta oral, una dieta elemental administrada por sonda nasogástrica o bien nutrición parenteral total y reposo intestinal completo^{56,57}. Un estudio reciente compara de forma aleatoria un grupo de niños con enfermedad de Crohn activa en 2 grupos: nutrición enteral aislada y nutrición mixta (50% enteral y 50% alimentación oral normal) consiguiendo mejores resultados en el primer grupo (posiblemente por la existencia de menores pérdidas intestinales)⁵⁸. Se necesitan más estudios para investigar el efecto de la nutrición enteral parcial.

Desde el punto de vista del beneficio nutricional no se han observado diferencias en cuanto al uso de nutrición enteral o parenteral existiendo una mayor incidencia de complicaciones con la segunda por lo que habitualmente utilizaremos la nutrición enteral (a través de fórmulas administradas como suplementos de la dieta o como nutrición única o total a través de sondas enterales), a menos que existan contraindicaciones. Se asociará la nutrición parenteral si no cubrimos los requerimientos energéticos. En un estudio reciente la nutrición enteral se ha mostrado superior a la parenteral en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis aguda, quemados y sépticos con un nivel A de evidencia⁵⁹.

Algunos estudios concluyen que la enfermedad de Crohn colónica sin afectación ileal responde peor al tratamiento con nutrición enteral que la ileocolitis o enfermedad aislada de intestino delgado⁶⁰.

Fase de mantenimiento: La mayoría de los pacientes en remisión tienen un estado nutricional aparentemente normal. Aunque varios estudios concluyen que la

nutrición enteral suplementaria continuada después de la fase activa prolonga el intervalo libre de recaída de la enfermedad⁶¹, se aconseja utilizar la nutrición enteral (suplementos nutricionales orales o a través de sonda nasogástrica) o suplementos (vitaminas...) sólo si existen déficits nutricionales. En remisiones clínicas largas (> 1 año) y en ausencia de déficits nutricionales, no se han demostrado beneficios en el uso de la nutrición enteral o suplementos (vitaminas...). La duración de la remisión inducida por la nutrición enteral es comparable a la conseguida tras el tratamiento con corticoides en niños y adultos. En el caso de inflamación persistente (p. ej., corticodependientes) los suplementos orales parecen ser beneficiosos⁵².

Nutrición perioperatoria: En cuanto a la nutrición perioperatoria varios estudios han valorado su papel en la enfermedad de Crohn, sin observarse una mejoría en la morbilidad ni en la longitud del intestino reseca⁶².

Colitis ulcerosa

La influencia del tratamiento nutricional sobre la actividad inflamatoria en la colitis ulcerosa no ha sido demostrada^{63,64}. No obstante, se aconseja un soporte nutricional especializado en los pacientes con brotes graves de colitis ulcerosa, sobre todo si se prevé la necesidad de tratamiento quirúrgico a corto plazo o existe malnutrición energético-proteica asociada. Existe un estudio controlado en el que se comparan la nutrición enteral y parenteral como único soporte nutricional en pacientes con un brote grave de colitis ulcerosa tratados con corticoides a dosis de 1 mg/kg. En este estudio no se observan diferencias en cuanto a la evolución clínica pero el número de infecciones en el postoperatorio y de complicaciones relacionadas con el soporte nutricional fue significativamente más frecuente con la nutrición parenteral total. Se considera la nutrición enteral como la modalidad de elección en el soporte nutricional de la colitis ulcerosa grave a menos que existan contraindicaciones⁶⁴. Los datos conocidos en cuanto a los beneficios de fórmulas específicas (glutamina,...) son, así mismo, contradictorios^{65,66}. Tampoco hay datos claros en cuanto al efecto de estas fórmulas y terapia nutricional para el mantenimiento de la remisión por lo que la nutrición enteral no se recomienda para ello⁵².

Indicaciones en población infantil

El 10-15% de los casos de enfermedad de Crohn se producen en niños. En estos pacientes la NE está considerada como terapia de primera línea en la enfermedad de Crohn activa. Como tratamiento único o asociada a otros fármacos como la mesalazina es claramente efectiva consiguiendo la remisión de la enfermedad en hasta un 80% de los casos y con ello una mejoría en el

crecimiento, en el estado nutricional y en la calidad de vida, evitando los efectos secundarios de la corticoterapia crónica^{67,68}. En varios metaanálisis no se han observado diferencias en el tratamiento con nutrición enteral o con corticoides en estos pacientes^{53,69}. Se ha objetivado un efecto temprano de la nutrición enteral sobre la inflamación sistémica y sobre el sistema factor de crecimiento insulinoide que precede a cualquier cambio en los parámetros nutricionales con mejoría en los parámetros inflamatorios, el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica, IGF-1 y la PCR⁷⁰. Por el contrario, en la colitis ulcerosa se precisa habitualmente tratamiento médico antiinflamatorio añadido al tratamiento nutricional⁷¹.

La nutrición enteral debe administrarse entre 6 y 8 semanas como tratamiento único sin ingerir otros alimentos salvo líquidos. La cantidad requerida va a depender del déficit nutricional y de la ingesta de nutrientes recomendada. Si no es bien tolerada (palatabilidad, cantidad...) podemos empezar administrándola mediante sonda nasogástrica, normalmente con un aumento gradual de la cantidad y vigilando la aparición de un posible síndrome de realimentación. Al final del período de la nutrición enteral reintroduciremos los alimentos de forma progresiva y lentamente (continuando con soporte nutricional para conseguir el aporte calórico requerido)⁷². Algunos estudios han observado un efecto beneficioso de la nutrición enteral intermitente aunque es controvertido y se debe valorar en función del estado nutricional del paciente^{73,74}. No hay estudios que realicen un seguimiento a largo plazo en niños aunque parece que, al igual que en los adultos, el índice de recidiva oscila entre 50 y 90% a los 12 meses⁷⁵.

Nutrientes específicos en la EIIC

Revisemos a continuación algunos sustratos y nutrientes empleados en la EIIC.

Proteínas: Los datos de los meta-análisis disponibles no confirman la ventaja de las fórmulas elementales con aminoácidos al compararse con formulaciones poliméricas. Las dietas con proteína entera son, en general, mejor toleradas, por lo que son las recomendadas habitualmente. Las dietas a base de aminoácidos o péptidos son hiperosmolares, lo cual puede limitar la cantidad a administrar sin originar diarrea, con lo que el aporte nitrogenado puede ser insuficiente. Estas dietas sólo están indicadas si la función intestinal está muy comprometida (enfermedad de Crohn muy extensa o con resecciones amplias) o si existe mala tolerancia a la dieta con proteína entera^{51,54,76-78}.

Grasas: La influencia de las grasas en la eficacia de la fórmula no está bien definida y los resultados observados en distintos estudios son, incluso, contradictorios. Parece que puede conseguirse un pequeño benefi-

cio si se reduce el contenido de grasa total o de ácidos grasos poliinsaturados n-6 (ejemplo: aceites de semillas como girasol, maíz y cártamo), ya que éstos pueden ser predecesores de eicosanoides y citocinas proinflamatorias. En un ensayo europeo randomizado doble ciego se llega a la conclusión de que la composición de la grasa de la dieta podría explicar el efecto terapéutico primario de la nutrición enteral como tratamiento en el Crohn. Para ello comparan 62 pacientes con enfermedad de Crohn activa y los dividen de forma aleatoria en tres grupos: el primero recibe una dieta enteral con 35g de lípidos por 1.000 kcal, alto en oleico (79%) y bajo en linoleico (6,5%), un segundo recibe una dieta similar pero con diferente tipo de grasas, con mayor cantidad de linoleico (45%) y baja en oleico (28%) y un tercero es tratado con prednisona oral a las dosis habituales. Se objetiva una peor respuesta en el primer grupo⁷⁹.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son hidrocarburos monocarboxilados producidos por la digestión de carbohidratos no reabsorbibles (fibra dietética, almidón resistente, fructo-oligosacáridos) que alcanzan el colon, por la flora endógena bacteriana. Incluyen el acetato, propionato y butirato, siendo, sobre todo este último, el principal nutriente de los colonocitos.

Los AGCC tienen además otros múltiples efectos beneficiosos incluidos la estimulación de la secreción mucosa, el aumento del flujo vascular, la motilidad y la absorción de sodio. Se ha objetivado así mismo un efecto citoprotector y antiinflamatorio, reductor de la permeabilidad paracelular e inductor de la respuesta inmune⁸⁰. Existen varios estudios con butirato tópico para tratar la inflamación con resultados contradictorios⁸¹⁻⁸³. La mayoría de ellos aportan fibra vía oral con buenos resultados objetivándose en algunos casos un aumento del butirato fecal y mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad^{84,85}. Asimismo, en un estudio se investigan los efectos de la fibra en la reservoritis, confirmando una mejoría en la inflamación⁸⁶. No obstante, no existen suficientes datos que apoyen el uso de dietas enriquecidas con fibra dietética en la enfermedad inflamatoria intestinal activa, moderada o grave.

Hidratos de carbono: Respecto de los mismos, las fórmulas con lactosa o elevado contenido en sacarosa u otros disacáridos pueden producir diarrea por lo que no se aconseja su utilización, siendo la fuente de hidratos de carbono en la mayoría de las dietas enterales las maltodextrinas o los polímeros lineales de glucosa.

Fórmulas enriquecidas con factor transformador del crecimiento-β: El factor transformador del crecimiento-β (TGF-β₂) es una citoquina presente de forma natural en la leche con actividad inmunomoduladora y "curativa" de la mucosa. Las fórmulas enterales enriquecidas con TGFβ₂ han mostrado en estudios no controlados una reducción de la inflamación mucosa, una disminución de las citoquinas proinflamatorias en el íleon y colon y un aumento de TGFβ₂ m-RNA⁸⁷.

Glutamina: La glutamina es la mayor fuente nutritiva para los enterocitos. Los estudios al efecto, han resultado contradictorios. Un estudio, de tamaño muestral reducido, ha sugerido que puede ser beneficiosa en el tratamiento del postoperatorio de pacientes con pouchitis pero no serlo en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn⁸⁸.

Otros muestran un posible beneficio de la glutamina en la NPT en cuanto que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Inmunoglobulinas, reduce el daño intestinal, mejora el balance nitrogenado y puede mejorar el curso de la enfermedad^{89,90}. Por el contrario, las fórmulas enterales enriquecidas con glutamina no han demostrado ventajas respecto a las standard en cuanto al descenso de la actividad inflamatoria ni a la mejoría en los parámetros clínicos ni antropométricos^{88,91}.

Antioxidantes/micronutrientes: Los radicales libres del oxígeno ejercen efectos deletéreos sobre las células epiteliales. Varios estudios han puesto de manifiesto menores niveles de antioxidantes y vitaminas en la mucosa intestinal y plasma de pacientes con enfermedad de Crohn⁹². Existen varios estudios controlados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica suplementados con vitamina C y E en los que se objetivó un aumento de los niveles en sangre de estas vitaminas y un descenso del estrés oxidativo⁹³.

En otro estudio en pacientes con Crohn se examinó la suplementación con una fórmula antioxidante o con ácidos grasos omega 3. Las concentraciones de vitamina C y E y la actividad superóxido dismutasa aumentaron después de los suplementos antioxidantes. Los ácidos grasos omega 3 disminuyeron de forma significativa la proporción de ácido araquidónico, lo que condujo a la producción de eicosanoides con actividad proinflamatoria atenuada. No se examinó el efecto sobre la actividad inflamatoria⁹⁴.

Otros estudios también han demostrado las ventajas de estos suplementos en disminuir la necesidad de corticoides. Se objetivó que el uso de suplementos orales enriquecidos con aceite de pescado, fructooligosacáridos, vitamina C, vitamina E y selenio en adultos con brote leve-moderado de colitis ulcerosa conseguía una mejoría en la respuesta clínica así como un descenso en las dosis de corticoides requeridas⁹⁵.

Otros micronutrientes que deben ser correctamente evaluados en pacientes con EIIC incluyen el potasio, magnesio, calcio, fósforo, vitamina D y zinc, mereciendo estudio ocasionalmente el selenio y el glutatión. Asimismo podemos, a veces, observar en estos pacientes un déficit de vitaminas liposolubles (sobre todo si existe una esteatorrea significativa).

Por otro lado, los suplementos de antioxidantes, caso de utilizarlos, se deberían utilizar combinados. El uso de antioxidantes únicos a dosis altas, no es seguro desde el punto de vista bioquímico puesto que todos ellos interactúan en la cadena de defensa contra los radicales libres. No obstante, se necesitan más estudios en este campo⁹⁶.

Fibra y prebióticos: Los prebióticos son carbohidratos no digeribles que estimulan el crecimiento y metabolismo de las bacterias protectoras entéricas endógenas. Muchos forman parte de la fibra dietética. El término fibra incluye un conjunto de sustancias muy variadas que se caracterizan por la imposibilidad de ser digeridas por las enzimas digestivas humanas. Incluyen fructoligosacáridos como la inulina, disacáridos, polisacáridos no almidónicos, polisacáridos no fermentables derivados del almidón como la peptina... Sus efectos beneficiosos se asocian principalmente con la formación de ácidos grasos de cadena corta en el colon aunque algunos tienen efectos biológicos beneficiosos por sí mismos (función antioxidante...). Estos datos han sido desarrollados en el apartado anterior: grasas-ácidos grasos de cadena corta.

Probióticos: Los probióticos han sido definidos por la The Food Agricultural Organization/World Health Organization (FAO/WHO) como "organismos vivos que administrados a dosis adecuadas aportan un beneficio de salud al huésped". Son organismos no patógenos (levaduras o bacterias) de la comida (sobre todo comercializado en forma de productos lácteos fermentados como el yogurt) que pueden producir beneficios en la salud del huésped se cree que al mejorar el balance microbiano. En la patogenia de la EIIC, entre otras múltiples hipótesis se habla de la existencia de alteraciones en la flora intestinal y una barrera mucosa defectuosa como factores contribuyentes. Existen varios estudios en animales con enfermedad inflamatoria intestinal crónica que utilizan los probióticos con resultados prometedores⁹⁷ aunque sólo un pequeño número se ha realizado en humanos^{98,99}. La mayoría consiguieron resultados alentadores (aumento Ig A, mejoría clínica, reducción de la tasa de recaídas, descenso de la necesidad de corticoides...) ¹⁰⁰⁻¹⁰³ aunque alguno de ellos resulta claramente ineficaz¹⁰⁴.

Existen, así mismo, (aunque en menor número) varios estudios en pacientes con colitis ulcerosa con buenos resultados^{98,105}. Uno de ellos concluye que el preparado probiótico VSL#3, compuesto por cepas de bifidobacterium, lactobacilos y estreptococos, comercializado recientemente en España, es efectivo para mantener a remisión en pacientes con colitis ulcerosa intolerantes o alérgicos a la mesalazina¹⁰⁵. Gionchetti y cols., utilizaron también este producto y hallaron que prevenía el desarrollo de pouchitis tras la cirugía con anastomosis reservorio-ileal en pacientes con colitis ulcerosa⁹⁸. También parece que VSL#3 previene la recaída de la colitis ulcerosa quiescente aunque el efecto cede tras la retirada del producto^{98,106}.

Los estudios con Escherichia coli Nissle 1917 sugieren una reducción de la actividad inflamatoria en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn y así mismo parece prevenir la recaída¹⁰⁷.

En niños, algunos estudios concluyen que el suplemento con ciertas preparaciones de probióticos tiene un efecto beneficioso en cuanto a que parecen prevenir

la recaída de la colitis ulcerosa quiescente y la pouchitis recidivante¹⁰⁶. Sin embargo, otros ensayos clínicos no han probado un beneficio significativo como tratamiento primario en la pouchitis¹⁰⁸.

Por ello, a pesar del efecto beneficioso en algunos estudios de VSL#3 y E coli Nissle 1917 en la prevención de la recaída de la pouchitis se necesitan más ensayos clínicos para evaluar las cepas y dosis adecuadas de prebióticos para la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Como resumen de este apartado podemos decir que no existe un claro beneficio en el uso de fórmulas específicas en la EIIC. El uso rutinario de fórmulas enterales modificadas (grasa modificada, ácidos grasos omega 3, glutamina, enriquecidas con factor transformador del crecimiento-β), por tanto, no se recomienda. Sin embargo, si se añadirán suplementos de vitaminas (B₁₂...) o minerales en caso de existir un déficit de los mismos en relación con malabsorción u otras causas⁵².

Conclusiones

(Extraídas de las guías 2006 de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN)⁵²).

Enfermedad de Crohn: En la fase aguda de la enfermedad de Crohn se usará la nutrición enteral como terapia aislada en adultos si el tratamiento con corticoides no es factible (fracaso o contraindicación) (grado de recomendación A) o bien en terapia combinada con fármacos en pacientes malnutridos y en aquellos con estenosis inflamatoria del intestino. En niños, es considerada como tratamiento de primera línea (*grado de recomendación B*).

Una vez conseguida la remisión, si persiste la inflamación intestinal (p. ej., en pacientes corticodependientes) usaremos suplementos nutricionales. En aquellos pacientes con remisión clínica duradera (desde hace más de 1 año) no se ha demostrado beneficio de la nutrición enteral o suplementos en ausencia de déficits nutricionales, lo cual es poco habitual (*ambas grado de recomendación B*).

Se aconseja, así mismo, el uso de nutrición en el perioperatorio cuando existe una pérdida de peso e hipoalbuminemia previa a la cirugía (*grado de recomendación C*). Se usará nutrición a través de SNG y/o suplementos vía oral añadidos a la dieta habitual para mejorar el estado nutricional y eliminar las consecuencias de la malnutrición (*grado de recomendación A*).

Se corregirán los déficits específicos (vitaminas...) (*grado de recomendación C*).

Es más beneficioso la nutrición enteral continua que en bolos al asociarse a una menor incidencia de complicaciones (*grado de recomendación B*).

No se recomienda el uso de fórmulas elementales ni modificadas (glutamina, ácidos grasos omega 3) al no haberse encontrado beneficios (*grado de recomendación A*).

La nutrición enteral puede mejorar la calidad de vida en pacientes malnutridos con enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa: En el caso de la colitis ulcerosa no es posible recomendar la nutrición enteral en la enfermedad activa ni para mantener la remisión al no existir estudios concluyentes (*grado de recomendación C*).

Si existe malnutrición o ingesta deficiente, debe iniciarse el soporte nutricional (*grado de recomendación C*).

Se tratarán las deficiencias de sustratos con suplementos (*grado de recomendación C*).

El valor de fórmulas específicas (ácidos grasos omega 3...) no está probado y no se recomienda (*grado de recomendación C*).

No existen datos que asocien la malnutrición y el riesgo aumentado de complicaciones en el postoperatorio, aunque se asume razonablemente una asociación al igual que en la enfermedad de Crohn.

Preguntas sin responder

A pesar de todos los conocimientos y avances desarrollados en los últimos años quedan importantes áreas en las que seguir investigando.

¿Podemos mejorar la tolerancia y eficacia de la nutrición modificando la composición de la fórmula? ¿Hasta qué punto el contenido lipídico de la dieta puede influir en la respuesta inflamatoria?

¿Existen grupos de pacientes que pueden beneficiarse más?

¿Por qué el tratamiento nutricional no presenta similar eficacia en la colitis ulcerosa?

¿Por qué es menos eficaz en la enfermedad de Crohn colónica que si se afecta el intestino delgado?

¿Qué papel juega la nutrición en el contexto de los distintos tratamientos? ¿Debemos realizar estudios que comparen la nutrición enteral asociada con otros tratamientos?

¿Qué papel juegan sustancias como los antioxidantes? ¿En qué dosis y forma debemos administrarlos?

¿Cuál es la relación entre la microbiota intestinal y la EIIC? ¿Hasta qué punto son beneficiosos los pre- y probióticos? ¿Qué cepas son las que debemos seleccionar y en qué cantidad son efectivas?

Los importantes descubrimientos que se vienen realizando en cuanto a la etiopatogenia de estas enfermedades y los grandes avances en el campo nutricional nos permitirán muy probablemente responder a estas preguntas en un futuro próximo.

Referencias

- Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88:1818-25.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M y cols. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107:3-11.
- Moum B, Ekbom A, Vant MH y cols. Inflammatory bowel disease: reevaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997; 40:328-332.
- Van Wijlick EHJ, Lennard-Jones J, Schivananda S, Stockbrugger RW, Russel MGVM for the EC-IBD group. IBD: Diagnostic Changes and clinical features over a four-year period. Results of the European Prospective Study on Inflammatory Bowel Disease. New Orleans LA: Digestive Disease Week; 1998. pp. 16-22.
- Fiocchi C. Inflammatory Bowel disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115:182-205.
- Oyura Y, Bonen DK, Inohara N y cols. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-606.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-29.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(Supl. 170):2-6.
- Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041.
- Van Hees PA, Van Elteren PH, Van Lier HJ y cols. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980; 21:279-286.
- Mate Jiménez J, Pajares García JM. Epidemiología de la Enfermedad inflamatoria intestinal: distribución geográfica y factores ambientales. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 86:533-539.
- Brullet E, Bonfill X, Urrutia G y cols. Estudio epidemiológico de la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en 4 áreas de España. *Med Clin (Barc)* 1998; 17:651-6.
- Roth MP, Petersen GM, McElree C y cols. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97:900-904.
- Hugot JP: CARD15/NOD2 mutations in Crohn's disease. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1072:9-18.
- Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:706.
- Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114:1143-1150.
- Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107:513-516.
- O'Keefe SJ. Nutrition and Gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220:52-9.
- ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26(1 Supl.):1SA-138SA.
- Azcue M, Rashid M, Griffiths A y cols. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. *Gut* 1997; 41:203.
- Stokes MA. Crohn's disease and nutrition. *Br J Surg* 1992; 79:391.
- Wendland BE, Aghdassi E, Tam C y cols. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 79:259.
- Seidman E, Leleiko N, Ament M y cols. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1991; 12:424.
- Goldsmichd S, Graham M. Trace element deficiencies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:579.
- Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW y cols. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:919.
- Driscoll RH, Meredith SC, Sitrin M y cols. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 83:1252-8.
- Siffledeen JS, Siminiski K, Steinhart H y cols. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003; 17(8):437.

28. Chowers Y, Sela Holland R y cols. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3498.
29. Nakano E, Taylor CJ, Chada L y cols. Hyperhomocystinemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:586.
30. Heatley RV. Assessing nutritional state in inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27 Supl. 1:61.
31. Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2296.
32. Gasche C, Lome MC, Cavil I y cols. Iron, anaemia, and inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:1190.
33. Duggan P, O'Brien M, Kiely M y cols. Vitamin K status in patients with Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001; 48:473.
34. Levy E, Rizwan Y, Thibault L y cols. Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:807.
35. Abu-Qurshin R, Naschitz JE, Zuckermann E y cols. Crohn's disease associated with pellagra and increased excretion of 5-hydroxyindolacetic. *Am J Med Sci* 1997; 313:111.
36. Galland L. Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium* 1988; 7:78.
37. Ojuawo A, Keith, L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. *Cent Afr J Med* 2002; 48:116.
38. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:878-83.
39. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF y cols. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:1247-55.
40. Motley RJ, Crawley EO, Evans C y cols. Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29:1332-1336.
41. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K y cols. Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:699-705.
42. Liberman UA, Weiss SL, Broll J y cols. The effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43.
43. Saag KG, Emkey R, Schintzer TJ y cols. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-299.
44. Lin CL, Moniz C, Chow JW. Treatment with fluoride or bisphosphonates prevents bone loss associated with colitis in the rat. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:373-7.
45. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ y cols. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(1112):1121-7.
46. Oliva MM, Lake AM. Nutritional considerations and management of the child with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1996; 12:151.
47. Fernández-Bañares F, Cabré Gelada E. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal (2ª edición)*. Madrid: Ediciones Ergón; 2002. pp. 351-358.
48. Lochs H. To feed or not to feed? Are nutritional supplements worthwhile in active Crohn's disease? *Gut* 2006; 55:306-307.
49. Lomer M, Harvey R, Evans S y cols. Efficacy and tolerability of a low microparticle diet in a double, blind, randomized, pilot study in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:101-106.
50. Gibson PR, Shepherd SJ Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FOD-MAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(12):1399-409.
51. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. A metaanalysis of enteral nutrition as primary therapy of active Crohn's disease: does formula composition influence efficacy? *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:1-24.
52. Lochs H, Dejong C, Hammargvist F y cols. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clinical nutrition* 2006; 25:260-274.
53. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman P y cols. Metaanalysis of enteral nutrition as primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108:1056-67.
54. Fernández Bañares F, Cabré E, Esteve-Comas M y cols. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A metaanalysis of the randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19:356-64.
55. Teahon K, Smethurst P, Pearson M y cols. The effect of elemental diet on permeability and inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 101:84-87.
56. Lochs H, Meryn S, Marosi L y cols. Has total bowel rest a beneficial effect in the treatment of Crohn's disease? *Clin Nutr* 1983; 2:61-4.12.
57. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN y cols. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 1988; 29:1309-15.
58. Johnson T, Macdonald S, Hill SM y cols. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55:356-61.
59. Ortiz Leyba C, Montejo JC, Jiménez FJ, López Martínez J, García de Lorenzo A. Recomendaciones para la valoración nutricional y el soporte nutricional especializado de los pacientes críticos. *Nutr Hosp* 2005; Supl. 2:1-3.
60. Afzal NA, Davies S, Paintin M y cols. Colonic Crohn's Disease in Children Does Not Respond Well to Treatment with Enteral Nutrition If the Ileum Is Not Involved. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 50, No. 8 (August 2005), pp. 1471-1475.
61. Verma S, Kirkwood B, Brown S y cols. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32:769-74.
62. Barbe L, Carbonnel F, Carrat F y cols. Effets de la nutrition artificielle préopératoire dans les résections intestinales pour maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20:852-857.
63. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR y cols. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27:481-5.
64. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M y cols. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:227-32.
65. Stenson WF, Cort D, Rodgers J y cols. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1992; 116:609-14.
66. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkey CJ y cols. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 1992; 33:922-8.
67. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT y cols. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(1):8-15.
68. Working group of the Japanese society for Pediatric gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T y cols. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatrics International* 2006; 48(3):349-352.
69. Thomas AG; Taylor F, Millar V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:75-81.
70. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F y cols. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:167-172.
71. Ringheanu M, Markowitz J. Inflammatory bowel disease in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5(3):181-196.

72. Beattie RM. Enteral nutrition as primary therapy in childhood Crohn's disease: control of intestinal inflammation and anabolic response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29(4 Supl.):S151-155.
73. Polk DB, Tañer JA, Kerner JA Jr. Improved growth and disease activity alter intermittent administration of a defined diet in children with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:499-504.
74. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P y cols. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38:543-548.
75. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F y cols. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral and polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:281-289.
76. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Gjaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3):735-9.
77. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6):744-53.
78. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93(3):327-35.
79. Gassull Fernández-Bañares F, Cabré E y cols. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease results of a double blind randomised multicentre European trial: *Gut* 2002; 51:164-168.
80. Kles KA, Chang EB. Short Chain fatty acids impact on intestinal adaptation, inflammation, carcinoma and failure. *Gastroenterol* 2006; 130:S100-105.
81. Vernia P, Annese V, Bresci G y cols. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33:244-248.
82. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA y cols. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled trial. *Gut* 1997; 40:485-91.
83. Vernia P, Marcheggiano A, Caprilli R y cols. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:309-13. syndrome. *Surg Clin North Am* 1991; 71:625-43.
84. Fernández-Bañares F, Hinojosa J Sánchez-Lombrana JL y cols. Randomised clinical trial of Plantado Ovata seeds as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish group for the study of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:427-433.
85. Kanauchi O, Iwagana T, Mitsuyama K. Germinated barley food-stuff feeding. A novel nutraceutical therapeutic strategy for ulcerative colitis. *Digestion* 2001; 63(Supl. 1):60-67.
86. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB y cols. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:621-627.
87. Fell JM. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29(4 Supl.):S126-128.
88. Den Hond E, Hiele M, Peeters M y cols. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(1):7-11.
89. Ockenga J, Borchert K, Stuber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(11):1302-9.
90. Kenneth A, Kudsk MD, Yong W y cols. Glutamine enriched total parenteral nutrition maintains intestinal IL4 and mucosal IgA levels. *Journal of parenteral and enteral nutrition* 2000; 24:270-275.
91. Akobeng AK, Miller V, Stanton J y cols. Double-blind randomized controlled trial of glutamine enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:78-84.
92. Miralles-Barrachina O, Savoye G, Belmonte-Zalar I y cols. Low levels of glutathione in endoscopic biopsies of patients with Crohn's colitis: the role of malnutrition. *Clin Nutr* 1999; 18:313-317.
93. Aghdassi E, Wendland BE, Steinhart AH y cols. Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress. A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:348-53.
94. Geerling BJ, Badart-Smook A, Van Deursen C y cols. Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(2):77-84.
95. Seidner DL, Lashner BA, Brzezinski A y cols. An oral supplement enriched with fish oil, soluble fiber, and antioxidants for corticosteroid sparing in ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(4):358-69.
96. Karp SM, Koch TR. Micronutrient Supplements in Inflammatory Bowel Disease. *Dis Mon* 2006; 52:211-220.
97. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Probiotics in infective diarrhoea and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:489-493.
98. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A y cols. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-Blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-309.
99. Schultz M, Sartor RB. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(Supl. 1):S19-S21.
100. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M y cols. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. *Ann Nutr Metab* 1996; 40:137-145.
101. Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of Saccharomyces boulardii on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea—a pilot study. *Z Gastroenterol* 1993; 31:129-134.
102. Drisko JA, Giles CK, Bischoff BJ. Probiotics in health maintenance and disease prevention. *Altern Med Rev* 2003; 8:143-155.
103. Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:653-658.
104. Prantera C, Scribano ML, Falasco G y cols. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut* 2002; 51(3):405-9.
105. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F y cols. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1103-1108.
106. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126:1620-1633.17.
107. Kruis W. Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Supl. 4:75-8.
108. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H y cols. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:509-515.