

## Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal

E. Cabré Gelada

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.*

### Resumen

En este artículo se revisan las causas y consecuencias de los déficits nutricionales en la enfermedad inflamatoria intestinal, con especial énfasis en sus implicaciones fisiopatológicas. Además, se sientan las bases de la intervención nutricional en estos pacientes tanto desde la perspectiva del consejo dietético como del uso de soporte nutricional especializado. Se hace un especial hincapié en la discusión de las evidencias existentes en favor de un papel terapéutico primario de la nutrición artificial y algunos nutrientes específicos en la enfermedad de Crohn.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:65-73)

Palabras clave: *Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Malnutrición. Vitaminas. Oligoelementos. Antioxidantes. Dieta. Fibra dietética. Nutrición enteral. Nutrición parenteral.*

### Introducción

La malnutrición energético-proteica (MEP), tan frecuente en las enfermedades gastrointestinales y hepáticas, es una complicación particularmente relevante de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Además, tanto en la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC), se han descrito alteraciones del status de diversos micronutrientes, algunos de los cuales con importantes funciones metabólicas. En consecuencia, la existencia de estos déficits nutricionales puede condicionar la evolución clínica de estos

### NUTRITION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

#### Abstract

In this paper, the causes and consequences of nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease are reviewed. Particular emphasis is made on their pathophysiological implications. In addition, the basis for nutritional intervention in these patients are described (both in terms of dietary counseling and the use of specialized nutritional support). Particular mention is made on the current evidences in favour of a primary therapeutic role of artificial nutrition and some specific nutrients in Crohn's disease.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:65-73)

Key words: *Ulcerative colitis. Crohn's disease. Malnutrition. Vitamins. Trace-elements. Antioxidants. Diet. Dietary fibre. Enteral nutrition. Parenteral nutrition.*

pacientes. En los últimos años, se han acumulado datos en favor de que diversos déficits nutricionales presentes en los pacientes con EII puedan tener un papel relevante en la fisiopatología del proceso inflamatorio. Por este motivo se ha sugerido que la nutrición artificial, además de sus efectos meramente nutricionales, podría ejercer un efecto terapéutico primario sobre la inflamación intestinal, en determinadas circunstancias.

En el presente capítulo se discuten las causas y consecuencias de los déficits nutricionales en la EII, con especial énfasis en sus implicaciones fisiopatológicas. Además, se sientan las bases de la intervención nutricional en estos pacientes tanto desde la perspectiva del consejo dietético como del uso de soporte nutricional especializado. Se hace un especial énfasis en la discusión de las evidencias existentes en favor de un papel terapéutico primario de la nutrición artificial y algunos nutrientes específicos en la EC.

**Correspondencia:** Eduard Cabré Gelada.  
E-mail: ecabre.germanstrias@gencat.net

Recibido: 12-II-2007.  
Aceptado: 16-III-2007.

## MEP en la EII

La prevalencia de MEP en la EII oscila entre el 20% y el 85%, dependiendo de las series. Las razones de esta heterogeneidad dependen del método utilizado en el diagnóstico de MEP, del tipo de pacientes estudiados (activos o inactivos, hospitalizados o ambulatorios), así como de la extensión y/o localización de la EII. Además, dado el distinto curso clínico de la CU y la EC (generalmente a brotes agudos en la primera y más crónico e insidioso en la segunda) los pacientes con CU suelen presentar formas agudas de MEP (vg. kwashiorkor-like), mientras que en la EC predominan las formas marasmáticas o mixtas de malnutrición<sup>1</sup>.

La etiología de la MEP en la EII es multifactorial. Los mecanismos principales que conducen al desarrollo de malnutrición en estos pacientes son: a) ingesta dietética pobre o inadecuada; b) trastornos del metabolismo energético; c) pérdidas proteicas a través del intestino inflamado, y d) grados variables de malabsorción de nutrientes.

Entre las causas de mala ingesta en la EII cabe citar las náuseas y vómitos de estos pacientes, el dolor abdominal, la afectación del tracto digestivo alto por EC (poco habitual), los episodios de obstrucción intestinal, etc. Pero la causa más importante es la anorexia ligada a la propia inflamación. Los mecanismos patogénicos hoy día aceptados para la EII tienen como fenómeno pivote la activación de linfocitos T helper y macrófagos con la consiguiente liberación de citokinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, etc.)<sup>2</sup>. Estos mismos fenómenos están también en la base patogénica del síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer u otras situaciones clínicas entre las cuales la EII no tiene por qué ser una excepción<sup>3</sup>. Estudios recientes en modelos experimentales de EII parecen demostrar que el exceso de citokinas proinflamatorias sería el responsable de la anorexia y mala ingesta de estos animales, estimulando la liberación de serotonina a nivel hipotalámico<sup>4,5</sup>.

El gasto energético en reposo (GER) se ha encontrado aumentado<sup>6,7</sup>, normal<sup>8,9</sup> o incluso disminuido en la EII<sup>10</sup>. Sin embargo, cuando el GER se ajusta para la cantidad de masa magra, se puede demostrar que aumenta en relación a la actividad inflamatoria de la enfermedad<sup>11</sup>. Más importante que esto, cada vez existen más evidencias que los pacientes con EII presentan un patrón de consumo de sustratos energéticos similar al que se produce durante el ayuno prolongado; es decir, disminución de la oxidación de carbohidratos y aumento de la lipólisis con la consiguiente depleción de la reserva grasa que ello conlleva<sup>12,13</sup>. Este fenómeno ocurriría no solo en la enfermedad activa, sino probablemente también en los pacientes en remisión<sup>14</sup>.

La pérdida proteica a través de la mucosa intestinal inflamada y ulcerada es un fenómeno lógico pero escasamente evaluado. Estudios recientes, sin embargo, parecen confirmar la existencia de enteropatía perdedora de proteínas (evaluada mediante aclaramiento fe-

cal de  $\alpha$ 1-antitripsina) tanto en los pacientes con EC activa como inactiva<sup>15</sup>.

Por último, la malabsorción es un fenómeno que sólo adquiere gravedad en casos (por fortuna infrecuentes) de afectación extensa del intestino delgado por EC. Sin embargo, los pacientes con EC que afecta al íleon terminal (una de las localizaciones más habituales de la enfermedad) pueden presentar malabsorción selectiva de algunos nutrientes como la vitamina B<sub>12</sub> o de sales biliares (lo cual puede favorecer la esteatorrea)<sup>1</sup>.

Aun en ausencia de datos objetivos que lo demuestren, en general se considera que la MEP tiene una amplia gama de consecuencias de carácter general, y es capaz de modificar el curso clínico y la respuesta al tratamiento de la EII (tabla I). Entre las consecuencias de la MEP en la EII tienen especial relevancia el retraso de crecimiento y la enfermedad metabólica ósea.

En niños y adolescentes con EII, la MEP se considera un factor primordial en la patogenia del retraso de crecimiento y desarrollo que se puede observar en el 20% a 30% de pacientes, sobre todo en los afectados de EC. De hecho, el retraso de crecimiento se considera la complicación extraintestinal más frecuente de la EC en la edad pediátrica. Hasta un tercio de adultos con EII diagnosticada en la infancia

**Tabla I**  
Factores etiológicos que contribuyen al desarrollo de MEP en la EII

	CU	EC
<i>Déficit de ingesta</i>		
• Anorexia relacionada con la inflamación	+	+
• Dietas restrictivas	+	+
• "Ayuno terapéutico"	+	+
• Obstrucción intestinal	-	+
• Afectación del tracto digestivo superior	-	+
• Intolerancia digestiva a medicamentos (sulfasalazina, 5-ASA, metronidazol)	+	+
<i>Incremento del metabolismo</i>		
• Inflamación	+	+
• Complicaciones infecciosas	+	+
• Tratamiento esteroideo	+	+
<i>Pérdidas proteicas intestinales</i>		
• Inflamación/ulceración de la mucosa	+	+
• Fístulas	-	+
• Compromiso del drenaje linfático mesentérico	-	+
<i>Malabsorción</i>		
• Diarrea	-	+
• Inflamación de la mucosa intestinal	-	+
• Resecciones intestinales	-	+
• Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	-	+
• Compromiso del drenaje linfático mesentérico	-	+
• Malabsorción de sales biliares	-	+

muestran un déficit pondero-estatural irreversible<sup>16</sup>. Otro estudio retrospectivo en 100 niños con EC demostró que la mitad de los niños con retraso de crecimiento en el momento del diagnóstico permanecían con una estatura inferior a la normal en la edad adulta<sup>17</sup>. A la vista de estos datos es lógico concluir que la recuperación de la velocidad de crecimiento deba ser un objetivo fundamental del tratamiento de la EII en la infancia y adolescencia. El retraso de crecimiento en la EII se ha atribuido a factores relacionados con la propia enfermedad y trastornos hormonales, además de a la malnutrición. Sin embargo, el hecho de que el crecimiento se acelera cuando estos niños se incluyen en un plan de rehabilitación nutricional, apoya el concepto de que la malnutrición es un factor etiológico de primera magnitud de esta complicación.

La disminución de la densidad mineral ósea es una grave complicación de la EII. Su prevalencia global alcanza el 45%<sup>18-20</sup>, siendo más frecuente en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa<sup>21</sup>. La disminución de la densidad mineral ósea es particularmente importante en niños y adolescentes, en la medida que el riesgo de fracturas en la edad adulta se relaciona estrechamente con el pico de masa ósea que se alcance al final de la pubertad.

La actividad inflamatoria de la propia EII, el uso de esteroides y el sexo femenino son factores de riesgo conocidos de osteopenia en estos enfermos. Sin embargo, el bajo peso corporal, la hipoalbuminemia, el déficit de vitamina D y la necesidad de recibir nutrición artificial (como variable subsidiaria de la presencia de malnutrición) se han identificado también como predictores de enfermedad metabólica ósea, lo que pone de manifiesto que ésta es también una complicación nutricional de la EII<sup>18,22</sup>.

### Déficit de micronutrientes en la EII

Los pacientes con EII presentan una amplia variedad de déficits de micronutrientes que suele ser más evidente e intenso para aquéllos con actividad antioxidante (carotenos, vitamina E, vitamina C, vitamina A, zinc y selenio)<sup>23-26</sup>. Estos déficits, que pueden ocurrir tanto en la enfermedad activa como en remisión, no suelen provocar manifestaciones clínicas específicas pero sin duda disminuyen la defensa antioxidante en una enfermedad en la que el estrés oxidativo está aumentado.

Estudios recientes han demostrado una correlación inversa entre el status de algunos antioxidantes como el selenio y los niveles séricos de TNF- $\alpha$  en pacientes con EC<sup>27</sup>. Por otra parte, es plausible que los déficits subclínicos puedan ser también relevantes. En este sentido, diversos autores sugieren que el déficit subclínico de vitamina B<sub>12</sub> podría contribuir a la hiperhomocisteinemia de los pacientes con EC y, de este modo, contribuir al aumento del riesgo trombótico bien conocido de estos pacientes<sup>28,29</sup>.

### Consejo dietético en la EII: ¿Restringir o permitir?

Durante décadas, los médicos —y, en particular los gastroenterólogos— basaron sus consejos dietéticos en los pacientes con EII (y, de hecho, en la mayor parte de pacientes con enfermedades del tracto gastrointestinal) en un *criterio universal de restricción*. Este criterio se fundamentaba en el concepto de que el “reposo intestinal” era poco menos que una condición *sine qua non* para resolver el brote de EC o CU, y se veía favorecido por las frecuentes y variadas intolerancias alimentarias que estos pacientes manifestaban. En el platillo opuesto de la balanza se sitúan los déficits nutricionales tan frecuentes en los pacientes con EII, de cuyas consecuencias no comenzamos a ser conscientes hasta los años 1980s. Este argumento ha ido ganando terreno en los últimos años, de modo que la tendencia actual consiste, como veremos, en recomendar una *dieta lo más libre y variada posible*.

Como se ha mencionado, la intolerancia es una queja frecuente de muchos pacientes con EII. En un estudio prospectivo en el que se evaluó la tolerancia alimentaria en la EII, el 65% de los 130 pacientes que completaron el cuestionario manifestaron intolerancia a algún tipo de alimento, circunstancia que se produjo en tan sólo el 14 % de un grupo de 70 controles sanos ( $p < 0,0001$ )<sup>30</sup>. Los alimentos más comúnmente intolerados (entre el 23 % y el 40% de los casos) fueron las verduras y frutas, los lácteos, la carne y el pan. Además, alrededor de una tercera parte de los pacientes intoleraban más de dos alimentos, y cerca del 20% más de seis<sup>30</sup>. Un estudio mucho más reciente<sup>31</sup> en 183 pacientes con CU corrobora estos hallazgos: casi el 50% de los pacientes evitaban tomar algún tipo de alimento (sobre todo, lácteos, frutas y verduras). No obstante, no es menos cierto que otro 22 % tomaban cantidades suplementarias de estos mismos alimentos porque tenían la percepción de que les sentaban particularmente bien, o mejoraban su colitis<sup>31</sup>.

A pesar de su aparentemente elevada frecuencia, la intolerancia alimentaria es un fenómeno relativamente inconstante en los pacientes con EII. Pearson y cols.<sup>32</sup> reintrodujeron alimentos convencionales de manera escalonada en 28 pacientes con EC que habían entrado en remisión gracias a una dieta elemental. Durante este proceso, 20 pacientes manifestaron intolerancia a alguno de los alimentos, pero siete de ellos toleraron ese mismo alimento en una segunda exposición. Es más, alguno de los pacientes que también manifestaron intolerancia tras la segunda exposición fueron, no obstante, capaces de tolerarlo en una tercera exposición a ciegas, e incluso algún enfermo respondió de forma totalmente opuesta a dos reexposiciones a ciegas al mismo alimento. Estos datos poden de manifiesto la dificultad de demostrar de forma consistente las intolerancias alimentarias en la EII.

Desde esta perspectiva, la supresión por parte del paciente de cualquier alimento que crea que “no le

sienta bien” no parece ser una estrategia eficaz ni recomendable. De hecho, en una serie amplia de pacientes con CU mencionada anteriormente, los cambios que los pacientes introducían en su dieta, basados en sus propias percepciones, no modificaron en absoluto la tasa de recidiva de la colitis<sup>31</sup>.

La utilidad de eliminar de forma “reglada” aquellos alimentos que desencadenan síntomas —lo que se conoce como “dieta de exclusión”— en la EC ha sido defendida por diversos autores, sobre todo en el Reino Unido, tanto por su potencial capacidad de prevenir la recidiva de la enfermedad<sup>33</sup>, como por su efecto ahorrador de corticosteroides y de determinadas complicaciones ligadas a la terapia esteroidea. Hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio prospectivo, controlado y aleatorio que investigue el papel de la dieta de exclusión en la prevención de la recidiva en la EC<sup>34</sup>, el diseño del cual cabe calificar, como mínimo, de “peculiar”. Se incluyeron 78 pacientes que habían entrado en remisión con una dieta elemental, los cuales fueron aleatorizados para recibir una dieta de exclusión (vg. introducción paulatina de alimentos con supresión de aquéllos que producían síntomas) o prednisolona (40 mg/día) cuya dosis se redujo progresivamente hasta su total supresión en 12 semanas (grupo control). El manejo del grupo control es difícilmente justificable cuando es bien conocido que los corticosteroides no son eficaces en el mantenimiento de la remisión de estos pacientes. Sea como fuere, la tasa acumulada de recidiva a los dos años fue significativamente inferior en el grupo tratado con dieta de exclusión que en el grupo control (62% vs 79%;  $p = 0,048$ )<sup>34</sup>. Sin embargo, un 62% de recidiva es una tasa relativamente elevada, lo cual sugiere que las dietas de exclusión deben ser útiles tan sólo en un pequeño subgrupo de pacientes con EC, cuyas características están aun por determinar.

El “reposo intestinal” fue, durante años, parte esencial del tratamiento médico de los brotes de EII activa, de tal forma que los pacientes se mantenían durante días (y a veces semanas) en ayuno asociado a sueroterapia iv o, en el mejor de los casos nutrición parenteral total (NPT). Sin embargo, a partir de la segunda mitad de la década de los ochenta se publicaron algunos estudios que demostraban que la tasa de remisión tras el tratamiento esteroideo era similar con NPT, nutrición enteral total (NET) o dieta oral convencional, tanto en pacientes con EC<sup>35</sup> como CU activas<sup>36,37</sup>. Por tanto, el “reposo intestinal” se ha convertido en un concepto obsoleto de modo que, hoy en día, mantener a un paciente con EII activa en ayuno total y sueroterapia iv debe considerarse como mala práctica.

Es obvio que el objetivo principal de la dieta en la CU y la EC es prevenir y corregir la MEP asociada a estas enfermedades, mediante la prescripción de una dieta lo más libre y variada posible, sin empeorar (y, si es posible, mejorando) los síntomas de la enfermedad (dolor abdominal, diarrea, etc.). En la actualidad, no se dispone de evidencias suficientemente convin-

centes que incriminen a ningún alimento en el desencadenamiento, perpetuación o empeoramiento de la actividad inflamatoria en la EII. En consecuencia, y teniendo en cuenta la necesidad de prevenir los déficits nutricionales, los pacientes con CU o EC en brote deberían evitar sólo aquellos alimentos que *de forma reiterada y sistemática* aumenten sus síntomas. De hecho, y como se ha comentado anteriormente, la aparición o empeoramiento de un síntoma tras la ingestión de un alimento concreto es, en la mayor parte de ocasiones, absolutamente fortuita. Por consiguiente, si se atribuye todo síntoma al alimento previamente ingerido se corre el riesgo de incurrir en una dieta excesivamente monótona y, por tanto, restrictiva. En este contexto, existen dos tipos de alimentos cuyo consumo suscita con frecuencia dudas tanto entre los médicos como entre los pacientes: los lácteos y la fibra.

No existe ningún fundamento científico para prohibir el consumo de productos lácteos a los pacientes con CU y EC, por el mero hecho de padecer estas enfermedades. Que se sepa, ningún componente de la leche es capaz de favorecer la inflamación intestinal, desencadenar un brote y, mucho menos, causar la enfermedad. Es bien sabido que la leche y sus derivados son la más importante fuente de calcio, necesario para prevenir la osteopenia de estos pacientes.

Sin embargo, también es cierto que un determinado porcentaje de individuos de la población general (sobre todo en países de la cuenca Mediterránea) presentan déficit de lactasa. Cuando la lactosa no absorbida en el intestino delgado llega al colon puede provocar diarrea y/o flatulencia de manera dosis-dependiente. Este fenómeno, que es absolutamente independiente del hecho de padecer EII, puede ocurrir en pacientes con estas enfermedades y, en estos casos, la ingesta de leche puede aumentar sus síntomas (sobre todo la diarrea).

No obstante, estudios realizados por nuestro grupo sugieren que la prevalencia de malabsorción de lactosa (evaluada mediante la excreción de hidrógeno en el aliento) no es superior en los pacientes con EII que en la población general<sup>38</sup>. Por tanto, los pacientes con EC y CU *sólo deben limitar el consumo de leche durante los brotes si éste clara y reiteradamente aumenta su diarrea*. Además, la mayoría de pacientes que intoleran la leche pueden tolerar, sin embargo, otros derivados lácteos como el yogur y los quesos curados, cuyo contenido en lactosa es mucho menor. Por otra parte, hay que hacer hincapié en que la intolerancia a los lácteos depende de la lactosa, y no de la grasa que contienen, por lo que no hay razón alguna para sustituir los productos lácteos enteros por otros desnatados o semi-desnatados.

Durante los brotes de EII es aconsejable hacer una dieta pobre en residuos, particularmente en aquellos pacientes con formas estenosantes de EC, o en brotes de CU grave o extensa. Esto implica eliminar de la dieta la denominada fibra insoluble (lignina, celulosa). Este tipo de fibra produce un residuo fecal abundante

que puede facilitar la obstrucción intestinal cuando hay estenosis, o dañar la mucosa frágil y ulcerada del colon en un brote grave de colitis. Los alimentos ricos en fibra insoluble son los alimentos integrales, los preparados que contienen salvado de cereales y algunos vegetales particularmente “leñosos” (espárragos, alcahofas, etc.).

A diferencia de la fibra insoluble, la fibra soluble (pectinas, mucílagos, goma de guar, etc.), contenida sobre todo en frutas y legumbres, produce menos residuo y, además, es fermentada por la flora colónica. La fermentación de la fibra soluble produce diversas sustancias, algunas de las cuales, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) —particularmente el butirato— pueden ser beneficiosos para la EII. Se ha demostrado que el butirato es el substrato energético preferido del colonocito, y se ha sugerido que una disminución de la  $\beta$ -oxidación del butirato luminal, que ocasionaría un déficit energético epitelial, puede estar implicado en la patogénesis de la CU<sup>39-41</sup>. En los pacientes con CU se ha observado disminución de los niveles fecales de AGCC en relación con la gravedad de la enfermedad<sup>40,41</sup>. La disminución de la  $\beta$ -oxidación del butirato se ha podido demostrar recientemente en la CU humana, incluso inactiva<sup>42,43</sup>. Asimismo, estudios experimentales recientes han sugerido que el butirato inhibe la producción de algunas citoquinas y la activación del factor de transcripción NF $\kappa$ B, siendo éstas las primeras evidencias de un efecto antiinflamatorio real del butirato<sup>44,45</sup>.

Como contrapartida, la fermentación de la fibra soluble produce gas (hidrógeno, metano, anhídrido carbónico), que puede aumentar el dolor abdominal y la sensación de flatulencia durante los brotes. Por tanto, el consumo de alimentos ricos en fibra soluble sólo deberá limitarse si produce estas molestias y dependiendo de su intensidad. Es más, teóricamente, la ingesta de un tipo de fibra dietética fermentable, que se degrade lentamente a lo largo de todo el colon, para asegurar suficiente producción de butirato en el colon distal, podría ser beneficiosa en el tratamiento de la CU. Sin embargo, en las fases de actividad de la CU existe sangre en la luz del colon y, por tanto, oxígeno, que favorece el crecimiento de bacterias anaerobias facultativas, tales como *Lactobacilli* y *Streptococci*, que son productoras de ácido láctico. Asimismo, el pH ácido en la luz del colon, que se observa en las fases de agudización de la enfermedad, comporta un freno de la fermentación bacteriana y que se produzca más lactato que butirato. De hecho, se ha observado que los niveles de lactato en las heces se hallan aumentados en los pacientes con CU activa<sup>46</sup>. Dado que se ha mostrado que en el animal de experimentación el lactato puede lesionar la mucosa intestinal por un mecanismo directo, se ha sugerido que el aumento en la producción de este compuesto podría ser perjudicial en la CU humana<sup>46</sup>.

En cambio la fibra fermentable podría ser útil en la CU inactiva. Un ensayo clínico multicéntrico español

evaluó el efecto de un fibra dietética fermentable (semillas de *Plantago ovata*) en el mantenimiento de la remisión en la CU inactiva<sup>47</sup>. No se apreciaron diferencias significativas entre este tipo de fibra y el tratamiento habitual con mesalazina (porcentaje de recidiva a los 12 meses: 40% vs 35%, respectivamente). Además, es de destacar que en se observó un aumento en la concentración fecal de butirato en los pacientes tratados con fibra, sugiriendo una fermentación lenta a lo largo de todo el colon. Cabe remarcar, no obstante, que está claro si otros tipos de fibras fermentables pueden inducir cambios cuantitativos y cualitativos en la producción de AGCC similares a las semillas de *Plantago ovata*. Por ejemplo, la fermentación de las cáscara del *Plantago ovata* produce niveles totales de AGCC más bajos y, en proporción, niveles de butirato menores, que las semillas de *Plantago ovata*<sup>48</sup>. Por ello, antes de recomendar el uso de un determinado tipo de fibra dietética en la CU, será necesario realizar estudios *in vitro* para examinar la capacidad de producir butirato de la misma, y posteriormente *in vivo* para evaluar la llegada del butirato producido al colon distal.

### Soporte nutricional artificial en la EII

En general, y al igual que en otras situaciones clínicas, el uso de soporte nutricional artificial en la EII está indicado cuando el estado nutricional no se puede mantener de forma adecuada mediante la dieta oral convencional. En este caso, la nutrición enteral con dietas-fórmula químicamente definidas suele ser la técnica de elección, ya sea suplementando la dieta normal (nutrición enteral parcial) o en forma de nutrición enteral total. En ambos casos la nutrición enteral puede administrarse por vía oral, a través de sonda de alimentación o mediante otro sistema de acceso digestivo (gastrostomía, yeyunostomía). La elección de una dieta-fórmula particular debería basarse en los principios básicos de fisiología digestiva y de nutrición. En casos extremos, cuando no es posible subvenir a las necesidades energético-proteicas mediante nutrición enteral, está indicada la nutrición parenteral. En algunos pacientes debe considerarse la necesidad de nutrición artificial (enteral o parenteral) a domicilio.

Son, por tanto, candidatos a recibir un soporte nutricional artificial los pacientes con malnutrición grave evidenciada por alteración de los parámetros nutricionales. También, aquellos pacientes con malnutrición moderada que no realizan una ingesta oral adecuada, ya sea por anorexia, aumento de los requerimientos, presencia de malabsorción/maldigestión o aumento de las pérdidas intestinales. Finalmente, existe un grupo importante de pacientes que en la primera evaluación presentan un estado nutricional normal o casi normal, pero en los que la gravedad del brote es muy probable que origine malnutrición a corto plazo si no se inicia un soporte nutricional artificial. Como se ha dicho, en todas estas situaciones, la nutrición enteral es el tipo de soporte nutricional de primera elección, siempre que exis-

ta un tracto gastrointestinal accesible y, al menos en parte, funcionante. A continuación se desarrollan algunos de estos aspectos, por separado para la CU y la EC.

#### *Colitis ulcerosa*

Se aconseja un soporte nutricional artificial en los pacientes con brotes de CU con actividad grave, sobre todo si se prevé la necesidad de tratamiento quirúrgico a corto plazo o si existe malnutrición energético-proteica asociada. Tradicionalmente, estos pacientes se trataban con nutrición parenteral total con objeto de mantener el intestino "en reposo". Sin embargo, hoy en día se sabe que no existe evidencia científica para justificar el "reposo intestinal" en pacientes con brotes graves de CU. Estudios controlados realizados en pacientes con brotes de actividad grave tratados con corticoides demostraron que el "reposo intestinal" mediante nutrición parenteral total no influía el curso clínico en comparación con la dieta oral convencional<sup>36</sup>. A pesar de ello, la nutrición parenteral promueve la ganancia de peso y restaura, parcialmente, la función del músculo esquelético respiratorio y periférico en estos enfermos. Esto es importante en pacientes que con frecuencia requerirán tratamiento quirúrgico, con vistas a disminuir la morbilidad postoperatoria. Por otro lado, la nutrición enteral total parece ser más eficaz que la dieta oral para prevenir la malnutrición en estos pacientes<sup>49</sup>.

Por todo ello, tiene especial interés un estudio controlado que comparó nutrición enteral y nutrición parenteral como único soporte nutricional en pacientes con un brote grave de CU tratados con dosis plenas de corticosteroides<sup>37</sup>. No se observaron diferencias en el curso clínico ni en el número de pacientes en los que fracasó el tratamiento esteroideo y requirieron cirugía. Sin embargo, el número de infecciones en el postoperatorio y de complicaciones relacionadas con la nutrición artificial fueron significativamente más frecuentes con nutrición parenteral total que con nutrición enteral total. Estos resultados indican que la nutrición enteral puede ser administrada en pacientes con CU grave sin que esto empeore el curso clínico de la enfermedad y, además, es bien tolerada y se asocia a un menor número de complicaciones sépticas de la cirugía, en comparación con la nutrición parenteral.

Con todo, la nutrición enteral está absolutamente contraindicada en los pacientes con CU que presenten como complicación megacolon tóxico, íleo paralítico, obstrucción intestinal completa, perforación intestinal o hemorragia gastrointestinal masiva.

#### *Enfermedad de Crohn*

El soporte nutricional artificial, enteral o parenteral, es la única forma de mantener el estado nutricional en algunos pacientes con EC extensa o complicada. La simplicidad de su uso, su menor coste y la menor frecuencia de complicaciones inherentes a la técnica ha hecho que la nutrición enteral sea el tipo de soporte nutricional más utilizado en estos pacientes. Por otro lado, se ha demostrado que para el tratamiento de los

mismos no es necesario el "reposo intestinal", incluso en casos con fístulas o masa inflamatoria<sup>35</sup>. Sin embargo, la nutrición enteral está contraindicada en pacientes con fístulas medio-yeyunales de alto flujo, obstrucción intestinal completa, íleo paralítico, sepsis intra-abdominal, hemorragia gastrointestinal grave o perforación intestinal. En estos casos la nutrición parenteral total es de elección.

Los pacientes con múltiples estenosis intestinales que requieren una dieta sin residuos estricta pueden necesitar nutrición enteral a domicilio para mantener un aporte energético-proteico correcto. En estos casos, está indicada la administración de suplementos orales bebidos, o en casos más graves, la administración de la dieta de nutrición enteral a través de una gastrostomía endoscópica percutánea. Por otro lado, aquellos casos con múltiples resecciones y síndrome de intestino corto pueden requerir el uso combinado a domicilio de nutrición parenteral total (para subvenir las necesidades nutricionales) y nutrición enteral (para promover la adaptación de intestino residual).

#### **Efecto terapéutico primario de la nutrición enteral en la EC**

En la EC, la nutrición enteral podría ejercer un efecto antiinflamatorio específico, y se ha sugerido que podría ser efectiva para inducir la remisión clínica en los brotes de actividad de la enfermedad. Aunque tres meta-análisis de los múltiples estudios controlados que se han efectuado han concluido que los corticoides son significativamente más efectivos que la nutrición enteral para inducir la remisión de la enfermedad<sup>50-52</sup>, la tasa global de respuesta a la nutrición enteral total fue del 60%, una cifra muy superior a la respuesta esperada con un placebo (alrededor de un 20-30%)<sup>53,54</sup>. Estas cifras deben analizarse con cierta cautela ya que no existe ningún estudio que compare directamente la nutrición enteral con el placebo, entre otras razones porque no se sabe qué composición debería tener una "dieta placebo" en estas circunstancias. Por otro lado, en los meta-análisis citados, los pacientes que fueron retirados de los diferentes estudios debido a intolerancia a las dietas, se consideraron como "fallo de tratamiento" en el análisis por intención de tratar. En este sentido, el análisis combinado de los estudios controlados y de las series amplias no controladas, tras excluir los pacientes retirados por falta del cumplimiento terapéutico o por intolerancia a la dieta o a la sonda de nutrición enteral, proporciona interesantes resultados<sup>55</sup>. Dieciséis estudios, incluyendo 549 pacientes adultos con EC activa (al menos 15 pacientes en cada estudio tratados con nutrición enteral) y con un cumplimiento terapéutico adecuado, evaluaron el efecto de dietas elementales (a base de aminoácidos), administradas durante al menos dos semanas, en la inducción de la remisión clínica. Las tasas de remisión obtenidas oscilaron entre 42% y 100%, con un valor medio de 79%. Por otro lado, 124

pacientes adultos cumplidores con el régimen prescrito, incluidos en 10 estudios, recibieron dietas poliméricas (a base de proteína completa), siendo la remisión clínica media del 70% (límites: 36% a 90%). Estos datos apoyan el concepto de que la nutrición enteral puede ser un tratamiento efectivo cuando es bien tolerada, y deberían promover la realización de nuevos estudios controlados en la EC activa.

Sea como fuere, la variabilidad en la tasa de remisión entre los diferentes estudios indica que no todas las dietas son igualmente eficaces en inducir la remisión. Los mecanismos por los que la nutrición enteral ejerce su acción terapéutica primaria no se conocen con precisión. La hipótesis inicial que las dietas elementales (basadas en aminoácidos libres) serían particularmente efectivas, en virtud de su baja antigenicidad, ha sido rebatida por los resultados del meta-análisis de los estudios controlados que han comparado las dietas elementales *versus* no-elementales (vg. peptídicas o con proteína entera), que demostraron que ambos tipos de dietas eran igualmente eficaces en inducir la remisión<sup>50</sup>. El papel de modificaciones más específicas de la fuente nitrogenada de las dietas apenas ha sido investigado. Un estudio reciente con pocos pacientes no ha podido demostrar que la adición de glutamina incrementa la tasa de remisión<sup>56</sup>. De hecho, la mejoría del índice de actividad fue mayor con la fórmula estándar.

Por otro lado, existen datos en la literatura que sugieren que el tipo de grasa de las dietas puede ser importante<sup>57-59</sup>. Así se ha sugerido que cambios cuantitativos o cualitativos en la fuente lipídica podrían modificar la síntesis de eicosanoides y algunos mecanismos inmunomoduladores, influyendo, por ello, en la evolución de la enfermedad<sup>57</sup>. El número de pacientes en los diferentes ensayos clínicos comparando fórmulas de nutrición enteral con diferente cantidad de grasa es demasiado pequeño para extraer ninguna conclusión acerca del efecto del contenido lipídico sobre la actividad de la enfermedad. Sin embargo, se ha sugerido que las dietas pobres en grasas (0,6% a 3% del total de calorías) se asocian a una respuesta favorable con tasas de remisión que oscilan entre 60% y 100%, mientras que las dietas con un contenido elevado en grasas (20% a 36% del total de calorías) producen resultados contradictorios, con tasas de remisión entre 36% y 92%, siendo más bajas para las dietas con el contenido más elevado en grasa<sup>57,58</sup>.

Además de la cantidad, el tipo de grasa en la dieta puede ser importante. Varios estudios han mostrado que diferentes tipos de grasas pueden modular la producción de eicosanoides y citoquinas proinflamatorias<sup>60</sup>, y el sistema de señales intracelular que trabaja a través de la vía del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato y de la proteína-quinasa C. Por todo ello, se hipotetizó que las dietas con un contenido elevado de grasa rica en ácidos grasos poliinsaturados de la serie n.º 6, que son los precursores de los eicosanoides y citoquinas con mayor actividad proinflamatoria, podrían ser peores

que las dietas con grasa monoinsaturada<sup>57</sup>. En este sentido, un estudio multicéntrico europeo ha evaluado si el efecto terapéutico de la nutrición enteral en la EC activa guarda relación con la composición lipídica de la dieta. Se trata estudio multicéntrico, doble-ciego, que evaluó el efecto de dos dietas poliméricas con composición lipídica diferente, en comparación con esteroides, en la inducción de la remisión clínica en la EC activa<sup>61</sup>. Los resultados por intención de tratar mostraron una tasa de remisión del 20% para la dieta rica en grasa monoinsaturada (dieta 1), 52% para la dieta rica en grasa poliinsaturada n.º 6 (dieta 2), y de 79% para los esteroides ( $p = 0,001$ , esteroides *vs* dieta 1). En el análisis por protocolo —tras excluir los pacientes no cumplidores— las tasas de remisión fueron 27% para la dieta 1, 63% para la dieta 2, y 79% para los esteroides ( $p = 0,008$ , esteroides y dieta 2 *vs* dieta 1). Estos resultados fueron una sorpresa para los autores, pues la dieta con grasa monoinsaturada fue significativamente peor que la dieta con grasa poliinsaturada de la serie n.º 6, con una tasa de remisión similar a la que se puede obtener con un tratamiento placebo. Como posibles explicaciones a estos resultados tan contradictorios en comparación con estudios previos utilizando dietas con grasa monoinsaturada<sup>62</sup>, los autores citan un probable exceso de grasa monoinsaturada (79% de la grasa total) y la ausencia de triglicéridos de cadena media en la composición lipídica de la dieta. Por otra parte, la fuente de grasa monoinsaturada fue trioleína sintética, mientras que en los anteriores estudios se utilizó aceite de oliva, por lo que no se puede descartar que otros componentes de este aceite pudieran ejercer un efecto antiinflamatorio. Por tanto, aunque los resultados de este estudio ponen de manifiesto la importancia del tipo de grasa de la dieta para explicar el efecto terapéutico primario de la nutrición enteral en la EC activa, no han confirmado las hipótesis iniciales. Es necesario hacer más estudios en el futuro para dilucidar cuál es la composición lipídica de la dieta más idónea en estos pacientes.

La nutrición enteral estaría indicada como tratamiento primario de la EC, sobre todo, en los pacientes con contraindicaciones al tratamiento esteroideo. Entre estas cabe destacar los brotes de actividad en pacientes con osteoporosis marcada y en niños y adolescentes en fase de crecimiento. El efecto beneficioso de la nutrición enteral intermitente o cíclica para mejorar el crecimiento en estos pacientes es claro<sup>63,64</sup>, y se ha mostrado superior que los corticosteroides. La importancia de la nutrición enteral como tratamiento primario en niños ha sido recientemente enfatizada por un meta-análisis de los estudios exclusivamente pediátricos, que muestra que la nutrición enteral es tan efectiva como los esteroides en la inducción de la remisión<sup>65</sup>. Sin embargo, como se comenta en una editorial que lo acompaña<sup>66</sup>, esta conclusión puede estar sesgada por la inclusión en el análisis de estudios con muy pocos pacientes y tasas de remisión excepcionalmente altas (100%).

Son necesarios más estudios para definir con claridad otras posibles indicaciones de la nutrición enteral. Sin embargo, hay que tener en cuenta que alrededor de un 20-30% de los pacientes tratados con corticoides desarrolla corticodependencia, requiriendo el uso continuado de estos fármacos para mantenerse en remisión. Esta situación obliga, con frecuencia, a administrar fármacos inmunosupresores como la azatioprina. Por ello, el tratamiento de los brotes de actividad de la enfermedad con nutrición enteral, aunque menos efectivo que el tratamiento con corticoides, podría estar indicado sobre todo en los brotes iniciales, con actividad leve-moderada, en pacientes jóvenes, ya que puede retrasar la necesidad de administrar corticoides en muchos de ellos y la aparición de las complicaciones de este tipo de terapia.

## Referencias

- Gassull MA, Fernández Bañares F. Nutrition in inflammatory bowel disease. En: Payne-James J, Grimble G, Silk DBA, editors. *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice* (2nd ed). London: Greenwich Medical Media, 2001: 553-573.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-429.
- Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:255-260.
- Ballinger AB, El-Haj T, Perrett D, Turvill JL, Obeid O, Dryden S y cols. The role of medial hypothalamic serotonin in the suppression of feeding in a rat model of colitis. *Gastroenterology* 2000; 118:544-553.
- El Haj T, Poole S, Farthing MJ, Ballinger AB. Anorexia in a rat model of colitis: interaction of interleukin-1 and hypothalamic serotonin. *Brain Res* 2002; 927:1-7.
- Klein S, Meyers S, O'Sullivan P, Barton D, Leleiko N, Janowitz HD. The metabolic impact of active ulcerative colitis. Energy expenditure and nitrogen balance. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:34-40.
- Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:161-165.
- Stokes MA, Hill GL. Total Energy Expenditure in Patients with Crohn's Disease - Measurement by the Combined Body Scan Technique. *JPEN* 1993; 17:3-7.
- Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. *Gut* 1997; 41:203-208.
- Chan ATH, Fleming R, O'Fallon WM, Huitzenga KA. Estimated versus measured basal energy requirements in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91:75-80.
- Rigaud D, Cerf M, Alberto LA, Sobhani I, Carduner MJ, Mignon M. Augmentation de la dépense énergétique de repos lors des poussées de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:932-937.
- Schneeweiss B, Lochs H, Zauner C, Fischer M, Wyatt J, Maier-Dobersberger T y cols. Energy and substrate metabolism in patients with active Crohn's disease. *J Nutr* 1999; 129:844-848.
- Al-Jaouni R, Hébuterne X, Pouget I, Rampal P. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. *Nutrition* 2000; 16:173-178.
- Mingrone G, Capristo E, Greco AV, Benedetti G, De Gaetano A, Tataranni PA y cols. Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn's disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:325-330.
- Biancone L, Fantini M, Tosti C, Bozzi R, Vavassori P, Pallone F. Fecal alpha1-antitrypsin clearance as a marker of clinical relapse in patients with Crohn's disease of the distal ileum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:261-266.
- Markowitz J, Daum F. Growth impairment in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:319-326.
- Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34:939-943.
- Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr* 1999; 135:593-600.
- Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbruegger RW, Brummer RJM. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119:1203-1208.
- Bernstein CN, Leslie WD, Taback SP. Bone density in a population-based cohort of premenopausal adult women with early onset inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1094-1100.
- Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000; 247:63-70.
- García-Planella E, Mañosa M, Domènech E, Holgado S, Cabré E, Gassull MA. Estudio transversal de la prevalencia y factores asociados a las alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:178-179 (abstract).
- Fernández Bañares F, Abad Lacruz A, Xiol X, Giné JJ, Dolz C, Cabré E y cols. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:744-746.
- Fernández Bañares F, Mingorance MD, Esteve M, Cabré E, Lachica M, Abad Lacruz A y cols. Serum zinc, copper, and selenium levels in inflammatory bowel disease: effect of total enteral nutrition on trace element status. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1584-1589.
- Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbruegger RW, Brummer RJM. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:514-521.
- Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbruegger RW, Brummer RJM. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn's disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:919-926.
- Reimund JM, Hirth C, Koehl C, Baumann R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19:43-48.
- Chowers Y, Sela BA, Holland R, Fiddler H, Simoni FB, Bar-Meir S. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3498-3502.
- Romagnuolo J, Fedorak RN, Dias VC, Bamforth F, Teltscher M. Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2143-2149.
- Ballegaard M, Bjerstrom A, Brondum E, Hylander E, Jensen L, Ladefoged K. Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 37:569-571.
- Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr* 2004; 23:161-170.
- Pearson M, Teahon K, Levi AJ, Bjarnason I. Food intolerance and Crohn's disease. *Gut* 1993; 34:783-787.
- Alun Jones V, Workmann EM, Dickinson RJ, Wilson AJ, Hunter JO. Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet* 1985; 2:177-180.
- Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ y cols. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet* 1993; 342:1131-1134.

35. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 1988; 29:1309-1315.
36. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Le-rebours E, Hecketsweiler P y cols. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27:481-485.
37. González-Huix F, Fernández Bañares F, Esteve Comas M, Abad Lacruz A, Cabré E, Acero D y cols. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:227-232.
38. Rosinach M, Maurer A, Domènech E, Deselaers A, García-Planella E, Bernal I y cols. ¿Es necesario suprimir los lácteos de la dieta en los brotes de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal? *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:198-199 (abstract).
39. Roediger WEW. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficient disease? *Lancet* 1980; 2:712-715.
40. Chapman MAS, Grahm MF, Boyle MA, Hutton M, Rogers J, Williams NS. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35:73-76.
41. Kim Y. Short-chain fatty acids in ulcerative colitis. *Nutrition Rev* 1998; 56:17-24.
42. Den Hond E, Hiele M, Evenpoel P, Peeters M, Ghooys Y, Rutgeerts P. *In vivo* butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 115:548-590.
43. Simpson EJ, Chapman MAS, Dawson J, Berry D, MacDonald IA, Colen A. *In vivo* measurement of colonic butyrate metabolism in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46:73-77.
44. Inan MS, Rasoulpour EJ, Yin L, Hubbard AK, Rosenberg DW, Giardina C. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- $\kappa$ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118:724-734.
45. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C y cols. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF $\kappa$ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47:397-403.
46. Vernia P, Caprilli R, Latella G, Barbetti F, Magliocca FM, Cittadini M. Fecal lactate and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95:1564-1568.
47. Fernández Bañares F, Hinojosa J, Gomollón F, Sánchez-Lombrana JL, Rodríguez-Abascal J, Gassull MA y cols. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* (dietary fibre) as compared to mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:427-433.
48. Fernández Bañares F, Fluvìà L, Hernández JM, Navarro E, Gassull MA. *In vitro* fermentation of different types of dietary fiber in ulcerative colitis: production of butyrate. *Gastroenterology* 2000; 118:A853 (abstract).
49. Gassull MA, Abad A, Cabré E, González-Huix F, Giné JJ, Dolz C. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27(Suppl 1):76-80.
50. Fernández Bañares F, Cabré E, Esteve Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN* 1995; 19:356-364.
51. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108:1056-1067.
52. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vannozi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease - A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:267-272.
53. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD y cols. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: Results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993; 104:1293-1301.
54. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson ABR, Williams CN y cols. Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331:836-841.
55. Gassull MA. Diet or steroids? En: Jewell DP, Mortensen N, Warren BF, editors. *Challenges in Inflammatory Bowel Disease*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 111-120.
56. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 30:78-84.
57. Fernández Bañares F, Cabré E, González-Huix F, Gassull MA. Enteral nutrition as primary therapy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:S55-S59.
58. Middleton SJ, Rucker JT, Kirby GA, Riordan AM, Hunter JO. Long-chain triglycerides reduce the efficacy of enteral feeds in patients with active Crohn's disease. *Clin Nutr* 1995; 14:229-236.
59. Steinhart AH, Greenberg GR. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroen* 1997; 13:140-145.
60. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl):343S-348S.
61. Gassull MA, Fernández-Bañares F, Cabré E, Papo M, Giaffer MH, Sánchez-Lombrana JL 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.
62. González-Huix F, De León R, Fernández Bañares F, Esteve M, Cabré E, Acero D y cols. Polymeric enteral diet as primary treatment of active Crohn's disease - A prospective steroid-controlled trial. *Gut* 1993; 34:778-782.
63. Aiges H, Markowitz J, Rosa J, Daum F. Home nocturnal supplemental nasogastric feedings in growth-retarded adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989; 97:905-910.
64. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Plectinx M y cols. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94:603-610.
65. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 31:8-15.
66. Griffiths AM. Enteral nutrition: the neglected primary therapy of Crohn's disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 31:3-5.