

Revisiones

Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal

M.^a D. Ballesteros Pomar, A. Vidal Casariego, A. Calleja Fernández, J. J. López Gómez, A. Urioste Fondo y I. Cano Rodríguez

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial de León. España.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad de etiopatogenia aún no bien conocida, con importantes implicaciones nutricionales y metabólicas, por la alta prevalencia de malnutrición que conlleva; por la posible implicación de factores dietéticos en su patogenia; y por la hipótesis de que la intervención nutricional pudiera ser un tratamiento primario de la enfermedad. Algunos nutrientes, además de su función exclusivamente nutricional, podrían inducir un bajo estímulo antigénico, regular respuestas inflamatorias e inmunológicas y estimular el trofismo de la mucosa intestinal. La evidencia disponible actual apoya el empleo de nutrición enteral en enfermedad de Crohn como terapia primaria en adultos si el tratamiento con corticoides no es posible (fracaso o contraindicación) (grado de recomendación A) o bien en terapia combinada con fármacos en pacientes malnutridos y estenosis inflamatoria del intestino. En los pacientes en remisión clínica duradera no se ha demostrado beneficio de la nutrición enteral o suplementos en ausencia de déficits nutricionales. No se recomienda el uso de fórmulas elementales ni modificadas (glutamina, ácidos grasos omega 3). En colitis ulcerosa, no se ha demostrado la influencia de la nutrición sobre la actividad de la enfermedad, aunque disponemos de datos prometedores sobre el papel de los ácidos grasos ω 3 con cubierta entérica y de un posible papel de los probióticos. En el tratamiento y profilaxis de la pouchitis crónica, el empleo de probióticos puede tener un papel (VSL#3). La nutrición debe considerarse un componente integral en el manejo de los pacientes con EII.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:181-192)

DOI:10.3305/nh.2010.25.2.4295

Palabras clave: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Probióticos. Nutrición enteral.*

Correspondencia: María D. Ballesteros Pomar.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Asistencial de León.
Altos de Nava, s/n.
24008 León. España.
E-mail: mdballesteros@telefonica.net

Recibido: 2-IX-2009.
Aceptado: 6-XI-2009.

IMPACT OF NUTRITIONAL TREATMENT IN THE EVOLUTION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Abstract

Inflammatory bowel disease is an entity with not well-known pathogenesis, and important nutritional and metabolic implications because of the high prevalence of malnutrition, the possible implication of dietary factors in its pathogenesis and because of the hypothesis that nutritional intervention could be a primary treatment for the disease. Some nutrients could induce a low antigenic stimuli, regulate inflammatory and immunological responses and stimulate intestinal mucosal trophism. Present available evidence supports enteral nutrition in Crohn's disease as a primary treatment if treatment with steroids is not possible (failure or contraindication) (grade of recommendation A) or either combined treatment with drugs in malnourished patients or those with inflammatory bowel stenosis. In those patients with sustained clinical remission, no benefit of either enteral nutrition or supplements in the absence of nutritional deficits has been shown. Elemental or modified formula (glutamine, omega 3 fatty acids) could not be recommended. In ulcerative colitis, nutritional influence over the activity of the disease has not been shown, although there are some promising results regarding enteric coated ω 3 fatty acids and a possible role for probiotics. In the treatment and prevention of pouchitis, there could be a role for probiotics (VSL#3). Nutritional treatment should be considered an integral component in the Management of patients with inflammatory bowel disease.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:181-192)

DOI:10.3305/nh.2010.25.2.4295

Key words: *Inflammatory bowel disease. Chron's disease. Ulcerative colitis. Probiotics. Enteral nutrition.*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación crónica y recidivante de la mucosa intestinal de etiología desconocida, y que están representadas fundamentalmente por dos entidades clínicopatológicas: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta exclusivamente al colon, con mayor o menor extensión, siendo la lesión limitada a la mucosa y submucosa y de forma continua. Su inicio tiene lugar en el recto (proctitis ulcerosa) desde donde el proceso inflamatorio puede extenderse de forma variable en sentido proximal a otros segmentos del colon (proctosigmoiditis, colitis ulcerosa izquierda, colitis ulcerosa extensa y pancolitis ulcerosa). Por el contrario la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca al ano, de forma segmentaria, siendo las zonas de localización más frecuentes el íleon distal y el colon ascendente. Las lesiones son transmurales pudiendo afectar todas las capas de la pared intestinal, de ahí su tendencia a la fistulización. La incidencia en España de CU es de 8 por 100.000 habitantes/año y de EC de 5,5 por 100.000 habitantes/año¹. Alrededor de un 25% de los pacientes se diagnostican en la infancia o adolescencia. La EII es una entidad de etiopatogenia aún no bien conocida, aunque se piensa que es el resultado de una activación inapropiada y mantenida del sistema inmune de la mucosa intestinal motivado por la presencia de flora intestinal normal y/o otros antígenos lumenales. Esta respuesta aberrante está facilitada muy probablemente por defectos tanto

en la función de barrera del epitelio intestinal como en el sistema inmune de la mucosa intestinal².

Cualquiera de los tipos de EII tiene importantes implicaciones nutricionales y metabólicas, que podemos considerar desde distintas perspectivas: a) por la alta prevalencia de malnutrición que conlleva la enfermedad; b) por la posible implicación de factores dietéticos en su patogenia, aunque los estudios diseñados para buscar la vinculación entre la exposición del tracto gastrointestinal a diversos componentes dietéticos y la EII no han resultado concluyentes hasta ahora; c) por la hipótesis de que la intervención nutricional pudiera ser un tratamiento primario de la enfermedad, al menos en algunos tipos de pacientes³. La nutrición debe considerarse un componente integral en el manejo de los pacientes con EII⁴. La prevalencia de malnutrición en la EII es alta, entre el 20 y el 85%, dependiendo del grado de actividad en los pacientes estudiados y de su situación ambulatoria u hospitalización⁵. En la figura 1 pueden verse las principales causas de malnutrición en 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 desnutrición energético-proteica, mientras que en la EC predominan las formas marasmáticas o mixtas de malnutrición⁶.

Sin embargo, será el último punto, el posible impacto de la nutrición sobre la evolución de la EII, el objetivo de la presente revisión, habiendo sido tratados los otros dos puntos en excelentes revisiones recientes⁶⁻⁸. El trata-

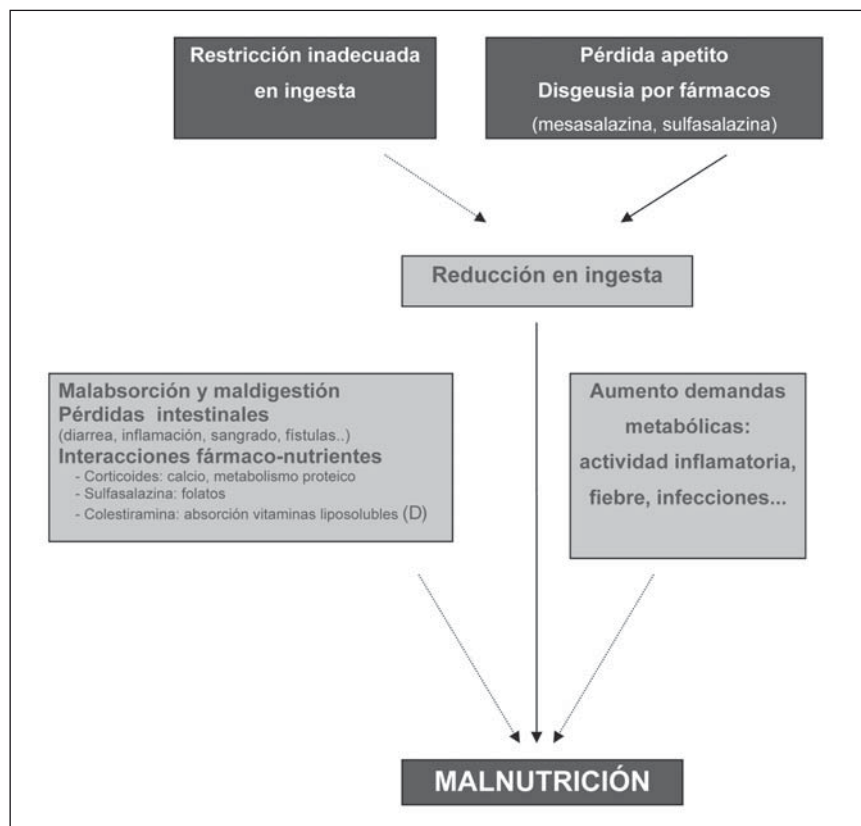


Fig. 1.—Causas de malnutrición en EII.

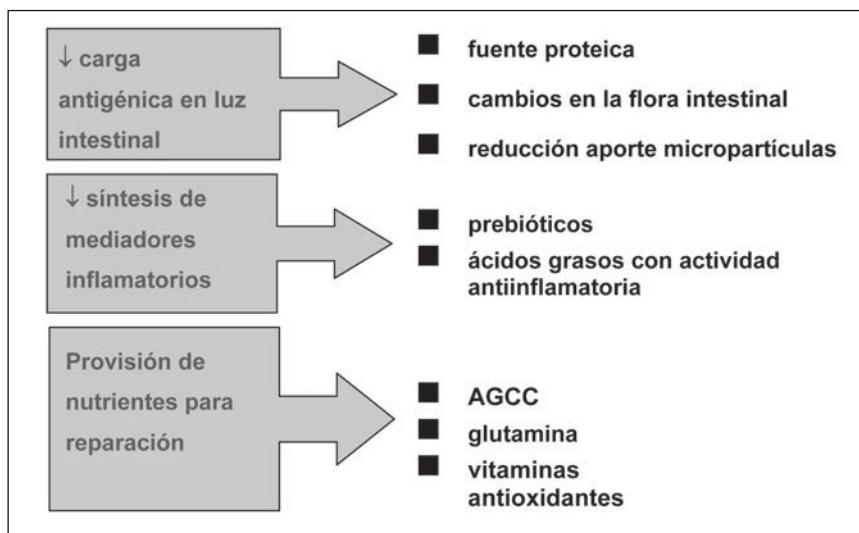


Fig. 2.—Posibles mecanismos de NE como tratamiento primario en EII.

miento de las enfermedades con nutrientes específicos, basándose en las posibles propiedades “farmacológicas” de éstos (en este caso antiinflamatorias) se conoce como fármacnutrición, y representa un reto que actualmente está en pleno desarrollo para algunas patologías, especialmente gastrointestinales. En EII, algunos nutrientes, además de su función exclusivamente nutricional, podrían inducir un bajo estímulo antigénico, regular respuestas inflamatorias e inmunológicas y estimular el tropismo de la mucosa intestinal⁹.

Nutrición parenteral como tratamiento primario en EII

En los años 60 y 70, varios autores comunicaron que la nutrición parenteral (NP) podría mantener y/o mejorar la situación nutricional de los pacientes en brote agudo de EII mientras se esperaba el efecto del tratamiento médico o de forma previa a la cirugía en aquellos refractarios a tratamiento convencional. Se postuló entonces que el “reposo intestinal” podría ser per se un tratamiento primario de la enfermedad y la NP se convirtió en un tratamiento habitual durante la fase aguda. Sin embargo, un estudio prospectivo aleatorizado de Greenberg y cols.¹⁰ en 1988 en pacientes refractarios a tratamiento médico invalidó la teoría del reposo digestivo para la inducción de remisión en EII, dando lugar a un editorial con el “suggerente” título de “Total parenteral nutrition as primary treatment in Crohn’s disease—RIP?”¹¹, y redujo las indicaciones de NP a algunas complicaciones de la enfermedad, como la obstrucción o el síndrome de intestino corto.

Nutrición enteral como tratamiento primario en EII

Los mecanismos por los que el tratamiento con nutrición enteral puede ser eficaz en la EII aún son des-

conocidos. Se ha postulado que la disminución de la carga antigénica en la luz intestinal, en función de la fuente proteica, la fuente de grasa o con relación a cambios en la flora intestinal o a la reducción del aporte de micropartículas^{12,13}, podría jugar un papel. Otros factores implicados se relacionan con la disminución de la síntesis de mediadores inflamatorios intestinales por la administración en la NE de prebióticos o de ácidos grasos con actividad antiinflamatoria, así como con la provisión de nutrientes importantes para la reparación de las lesiones mucosas, como ácidos grasos de cadena corta, glutamina o vitaminas antioxidantes, como E y C⁸ (fig. 2).

Inducción de remisión en enfermedad de Crohn

Desde el estudio pionero de O’Morain y cols., en 1984¹⁴ que comparaba esteroides con una dieta elemental en el tratamiento del brote agudo de la enfermedad de Crohn, ha existido un debate sobre el posible efecto antiinflamatorio de la nutrición enteral y su papel como tratamiento primario en la inducción de la remisión. Una revisión de la Biblioteca Cochrane¹⁵ estudió este tema, encontrando seis ensayos que compararon NE frente a esteroides (192 pacientes NE y 160 con esteroides) y que supusieron un odds ratio agrupado de 0,33 a favor del tratamiento esteroideo (IC 95%: 0,21 a 0,53). Otros tres metanálisis habían establecido previamente esta superioridad de los corticoides¹⁶⁻¹⁸, aunque es necesario destacar que 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%)⁶. Es más, si se evalúa a los pacientes con buen cumplimiento terapéutico y que no presentaron intolerancia a la dieta enteral, las tasas de remisión aumentan hasta el 70-79%, lo que apoyaría el concepto de que la nutrición enteral puede ser un tratamiento efectivo cuando es bien tolerada, aunque serían deseables nue-

Tabla I
Indicaciones para el tratamiento con nutrición enteral en EII

En adultos

- Intolerancia a corticoides.
- Rechazo del paciente a tratamiento esteroideo.
- NE en combinación con corticoides en paciente desnutrido.
- Pacientes con estenosis inflamatoria de intestino delgado.

En edad pediátrica: condiciones ideales

- Enfermedad de Crohn.
- Primer episodio.
- Afectación del íleon terminal y el colon ascendente.
- Importante afectación nutricional.
- Retraso puberal o de crecimiento.
- Ausencia de enfermedad perianal.
- Rechazo a la toma de corticoides.

vos estudios que confirmaran este punto⁶. Por otra parte, aunque los corticoides alcanzan con mayor frecuencia la remisión clínica, no inducen la curación de la mucosa, lo que se ha demostrado con nutrición enteral en algunos estudios pequeños no controlados y que pudiera ser considerado un mejor paradigma de control de la enfermedad en el futuro¹⁹. Teniendo en cuenta todo lo anterior y siguiendo las guías de nutrición enteral de ESPEN, el papel de la NE en la EC en el momento actual se recoge en la tabla I.

Son desconocidos los mecanismos por los que la NE podría ejercer su acción terapéutica primaria. La revisión Cochrane comentada¹⁵ también comparó distintos tipos de NE. El metanálisis de diez ensayos que incluían 334 pacientes no demostró diferencias en la eficacia de la fórmula elemental *versus* la fórmula no elemental (OR 1,10; IC 95%: 0,69 a 1,75), lo que contradice la hipótesis de la utilidad de la dieta elemental en virtud de su baja antigenicidad. Las comparaciones entre cualquier combinación de diferentes *fuentes de las proteínas* no mostraron diferencias significativas en cuanto a la efectividad, ni tampoco el enriquecimiento con glutamina reveló diferencias en las tasas de remisión (OR 0,64; IC del 95%: 0,10 a 4,11). Este último ensayo, además, incluyó a sólo 18 pacientes pediátricos, y aunque no hubo diferencias en la tasa de remisión *con o sin glutamina* (4/9 *vs* 5/9 pacientes), la mejoría en el índice de actividad fue significativamente mayor con la dieta no enriquecida²⁰. El *factor transformador del crecimiento TGF- β -2* es una citokina presente de forma natural en la leche humana y en la leche de vaca, con propiedades antiinflamatorias (inhibitorias de la respuesta tipo Th 1 en la mucosa intestinal) y "curativas" de la mucosa. En estudios no controlados en niños, las fórmulas enterales enriquecidas con TGF β han demostrado una reducción de la inflamación de la mucosa y una disminución de las citoquinas proinflamatorias en el íleon y colon^{21,22}, aunque no disponemos de estudios controlados randomizados que valoren diferencias en las tasas de remisión.

Cerrado el debate sobre dieta elemental *vs* polimérica y la posible implicación de la fuente proteica de la dieta,

el interés se ha centrado en el *tipo de grasa*, por su posible papel en la modulación de la respuesta inflamatoria²³. Las dietas ricas en ácido linoleico (ω 6), precursor del ácido araquidónico, podrían aumentar la respuesta inflamatoria debido a la producción de eicosanoides proinflamatorios, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados ω 3, abundantes en los aceites de pescado, inhiben la producción de araquidónico y también la actividad protein kinasa C necesaria para la liberación de TNF por los macrófagos. A pesar de estos fundamentos, no disponemos de estudios que apoyen un papel de los ω 3 en la inducción de remisión en EC, aunque posteriormente comentaremos las evidencias disponibles para el mantenimiento de la remisión y en colitis ulcerosa²⁴. El análisis de la Biblioteca Cochrane¹⁵ de otros 7 ensayos con 209 pacientes tratados con fórmulas de diferente *contenido de grasa* (bajo en grasa: < 20 g/1000 kcal *versus* alto en grasa: > 20 g/1.000 kcal) no demostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia (OR 1,13; IC del 95%: 0,63 a 2,01). Se investigó el efecto de un contenido muy bajo de grasa (< 3 g/1.000 kcal) o el tipo de grasa (triglicéridos de cadena larga), pero sólo se demostró una tendencia no significativa que favorecía el contenido muy bajo de grasa y muy bajo de triglicéridos de cadena larga, aunque los autores señalan que este resultado debe interpretarse con cuidado, por la heterogeneidad y el tamaño de la muestra pequeño.

Por otra parte, un estudio multicéntrico europeo 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 tampoco demostró un claro efecto beneficioso del *tipo de grasa*²⁵. Curiosamente, en el análisis por intención de tratar, la tasa de remisión fue 20% para la dieta rica en grasa monoinsaturada, 52% para la dieta rica en grasa poliinsaturada ω 6, y de 79% para los esteroides, lo que los autores atribuyeron a 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 y a que la fuente de grasa monoinsaturada fue trioleína sintética, mientras que en anteriores estudios se utilizó aceite de oliva, por lo que no se puede descartar que otros componentes de este aceite pudieran ejercer un efecto antiinflamatorio²⁶.

Inducción de remisión en enfermedad de Crohn en niños

En el caso de los niños y adolescentes, si se tiene en cuenta tanto las tasas de remisión como el balance riesgo/beneficio del tratamiento primario con nutrición enteral frente al tratamiento con glucocorticoides, puede estar justificado plantearse la nutrición enteral como tratamiento primario alternativo en la EC activa. Otra revisión Cochrane sobre intervenciones frente al retraso del crecimiento en niños con EC valoró 2 estudios controlados y aleatorizados, con un número

pequeño de pacientes, en los que una fórmula elemental administrada durante 4-6 semanas supuso una mejora en la velocidad de crecimiento a los 6 meses frente a esteroides²⁷. Un metanálisis reciente²⁸ no encontró diferencias significativas en la tasa de remisión entre NE y esteroides en niños (RR 0,97, IC 95% 0,7-1,4), aunque un ensayo demostró que la NE total frente a parcial, sí aumentó la tasa de remisión (RR 2,7, IC 95% 1-7,4). No se han encontrado diferencias entre dieta elemental y polimérica^{29,30}.

Podemos referirnos a las guías británicas de tratamiento de EII, que reconocen un grado de recomendación A para el tratamiento nutricional como terapia primaria en niños o adolescentes. Desde el punto de vista clínico, parece que aquellos pacientes pediátricos que más pueden beneficiarse de un tratamiento con nutrición enteral son los que cumplen las condiciones descritas en la tabla I³¹. Para inducir la remisión, se recomienda NE con dieta polimérica³² o elemental³³ > 6 semanas, preferentemente por vía oral fraccionada y, si no se tolera, por sonda nasogástrica, para cubrir 140-150% de los requerimientos calóricos para edad y altura, o 50-70 kcal/kg de peso ideal³³. Si la indicación se refiere al fallo de crecimiento, puede emplearse NE polimérica 3 meses por año. Para evitar recaídas en niños, también se han recomendado pautas intermitentes de NE nocturna, bien por sonda nasogástrica o gastrostomía, 4 semanas cada 4 meses, un total de 3 ciclos o 5/7 noches por semana o de forma exclusiva 1 mes/4 meses³¹.

Mantenimiento de la remisión en EC

La prevención de la recaída es una cuestión fundamental en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Azatioprina, infliximab, adalimumab y natalizumab han demostrado su efectividad, pero pueden causar eventos adversos importantes y aumentan el riesgo de infección. Los corticosteroides, 5-AAS, anti-micobacterias, probióticos o ciclosporina no son efectivos para el mantenimiento de la remisión. El efecto de la nutrición enteral a largo plazo y de los ácidos grasos $\omega 3$ de cubierta entérica se apoya en estudios pequeños³⁴.

También la Biblioteca Cochrane ha revisado el impacto de la *nutrición enteral en el mantenimiento de la remisión en EC*³⁵, encontrando tan solo 2 estudios en adultos que no pudieron estudiarse conjuntamente desde el punto de vista estadístico porque las intervenciones de control y la manera en que se evaluaron los resultados difirieron enormemente entre ambos. En un estudio³⁶, los pacientes que recibieron la mitad de las necesidades calóricas diarias totales como dieta elemental y la otra mitad con una dieta normal presentaron una tasa de recaída significativamente inferior en comparación con los pacientes que recibieron una dieta normal sin restricción (nueve de 26 *versus* 16 de 25; OR 0,3; IC del 95%: 0,09 a 0,94). En el otro estudio³⁷, se comparó la suplementación con dieta elemental *vs*

polimérica (que proporcionaban entre 35 y 50% del aporte calórico previo al ensayo de los pacientes además de alimentos normales sin restricción) y fueron igualmente efectivos para el mantenimiento de la remisión y permitieron retirar el tratamiento con esteroides (ocho de 19 *versus* seis de 14; OR 0,97; IC del 95%: 0,24 a 3,92). Por tanto, la suplementación con nutrición enteral puede ser eficaz para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn, como una opción o como un complemento de la farmacoterapia de mantenimiento, aunque son necesarios estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

Respecto al papel de nutrientes específicos, el estudio multicéntrico randomizado y controlado EPIC³⁸ ha comprobado recientemente que la administración oral de 4 g/d en cápsulas en gelatina de ácidos grasos $\omega 3$ no mejoró la tasa de recaídas (31,6% a 1 año *vs* 35,7% placebo, $p = 0,30$). Otra revisión sistemática³⁹ evaluó cuatro estudios en el mantenimiento de la remisión en EC encontrando un efecto no significativo (RR 0,64; IC 95% 0,4 a 1,03; $P = 0,07$), aunque los estudios eran muy heterogéneos, y sí se observó un efecto beneficioso en los $\omega 3$ que emplearon cápsulas con recubrimiento entérico frente a las de gelatina (RR 0,49; IC 95% 0,35 a 0,69); número necesario a tratar para evitar una recaída en un año: 3 (IC 95% 2 a 5).

Colitis ulcerosa

No disponemos de suficientes datos que apoyen la influencia del tratamiento nutricional sobre la actividad inflamatoria en la CU, por lo que no se recomienda el empleo de NE ni en la inducción ni en el mantenimiento de la remisión⁴⁰. Un ensayo controlado con semillas de *Plantago ovata* *vs* mesalazina ha estudiado el posible papel terapéutico de la fibra fermentable, ya que en su fermentación colónica da lugar a butirato, que podría tener propiedades antiinflamatorias, pero las tasas de recaída a 1 año fueron similares⁴¹. También se ha evaluado el empleo de aceite de pescado ($\omega 3$) en la inducción de la remisión de la CU. La Colaboración Cochrane⁴² encontró sólo seis estudios, que no pudieron agruparse para el análisis debido a las diferencias en los resultados y la metodología de los estudios incluidos. Un estudio pequeño reveló un beneficio positivo para la inducción de la remisión (RR 19,00; IC del 95%: 1,27 a 284,24), pero los resultados necesitan interpretarse con cuidado debido al reducido tamaño del estudio y la calidad deficiente del mismo. Por ello, los autores concluyen que los datos actuales no permiten una conclusión definitiva para recomendar el aceite de pescado. Tampoco los estudios realizados para el mantenimiento de la remisión han demostrado la eficacia de los $\omega 3$. Los tres estudios incluidos en una revisión Cochrane reciente⁴³ utilizaron diferentes formulaciones y dosis de ácidos $\omega 3$, aunque ninguno utilizó cápsulas de cubierta entérica. El análisis agrupado reveló una tasa similar de recaída en los pacientes trata-

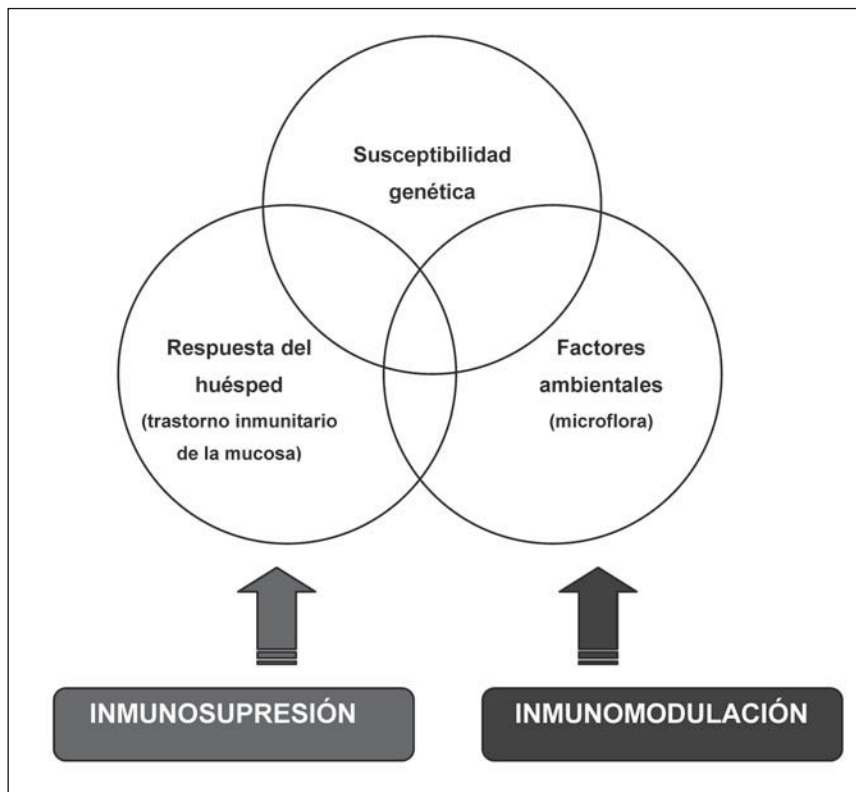


Fig. 3.—Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal y enfoques terapéuticos.

dos con ácidos ω -3 y en los controles (RR 1,02; IC del 95%: 0,51 a 2,03; $p = 0,96$). También algunos ensayos pequeños o series de casos han sugerido efectos de aloe vera o bromelinas derivadas de piña en la actividad de la colitis ulcerosa, pero los datos que lo apoyan son insuficientes hasta el momento⁴⁴.

Probióticos en enfermedad inflamatoria intestinal

Como se ha comentado, aún es desconocido el origen de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero parece que es la interacción de varios factores, del huésped y del ambiente, lo que provoca la inflamación intestinal⁴⁵. Se ha demostrado la existencia de un trastorno en la inmunidad de la mucosa⁴⁶, probablemente determinado genéticamente (NOD2 está implicado en el reconocimiento de péptidos bacterianos específicos y en la consiguiente activación de la respuesta inmune), que origina una inmunorreactividad anormal o exagerada contra elementos ambientales como la propia flora comensal⁴⁷. Esto induce daño inflamatorio a la mucosa y perpetúa las lesiones hacia la cronicidad. Ocurre, por tanto, una alteración en el contenido bacteriano intestinal y en la interacción huésped-flora bacteriana que se conoce como disbiosis⁴⁸.

Si bien hasta el momento, la estrategia clínica utilizada ha sido la modificación del trastorno de la inmunidad mediante fármacos inmunosupresores, la actua-

ción terapéutica sobre este estado de disbiosis mediante antibióticos, prebióticos o simbióticos puede ser una alternativa terapéutica atractiva (fig. 3). Los prebióticos y los probióticos constituyen una alternativa terapéutica que permite influir sobre la composición del complejo ecosistema intestinal sin los efectos adversos de los antibióticos, como la falta de especificidad, el riesgo de sobrecrecimiento y el desarrollo de resistencias. Se han postulado varios mecanismos por lo que el empleo de probióticos puede ser eficaz en EII⁴⁹ y se muestran en la tabla II.

Probióticos en la enfermedad de Crohn

Son escasas las evidencias que apoyan el empleo de *probióticos como tratamiento del brote agudo* en la enfermedad de Crohn⁵⁰. Sólo disponemos de un ensayo aleatorizado controlado⁵¹ con 11 pacientes, de los que sólo 5 terminaron el ensayo, que no demostró un beneficio de *Lactobacillus rhamnosus GG* en la inducción de la remisión. En el *mantenimiento de remisión*, una revisión reciente de la Biblioteca Cochrane⁵² sólo encontró 7 estudios pequeños y muy diferentes entre sí en relación con el probiótico empleado, calidad metodológica y pauta de fármacos. No encontró beneficio estadísticamente significativo de *E. coli Nissle*⁵³ ni de *Lactobacillus GG* para reducir el riesgo de recaída frente a placebo tras una remisión inducida médicamente. En el *mantenimiento de remisión inducida tras*

Tabla II
Mecanismos de acción de probióticos en EII
(modificado de Sartor R³)

- Actividad antimicrobiana y supresión de crecimiento de patógenos.
 - Disminución pH luminal.
 - Secreción de proteínas bactericidas.
 - Resistencia a colonización (ocupan nicho ecológico).
 - Bloqueo de unión al epitelio.
 - Inhibición de invasión del epitelio.
- Reforzamiento de la actividad de barrera intestinal
 - Producción de ácidos grasos de cadena corta, incluido butirato.
 - Aumento en producción de moco.
 - Aumento en integridad de la barrera.
- Inmunomodulación y/o estimulación de respuesta inmune
 - Inducción de expresión y secreción de IL-10 y TGF.
 - Estimulación producción IGA secretora.
 - Disminución expresión factor de necrosis tumoral.
 - Inducción de apoptosis de células T.

cirugía, tampoco la administración de *L. rhamnosus* GG o *Lactobacillus johnsonii* ha demostrado efecto en la prevención de la recurrencia clínica y endoscópica tras cirugía⁵⁴⁻⁵⁶. En conclusión, en pacientes con enfermedad de Crohn, tanto activa como inactiva, se han realizado diversos estudios con varios probióticos (*Escherichia coli* Nissle, *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus johnsonii* LA1, *Saccharomyces boulardii* y VSL#3) pero todos ellos incluyen pocos pacientes y en ninguno se han observado diferencias significativas a favor del probiótico (tabla III).

Probióticos en la colitis ulcerosa

En colitis ulcerosa activa, la administración de la cepa no patógena de *Escherichia coli* Nissle 1917, en un ensayo aleatorizado frente a mesalazina en 116 pacientes⁵⁷, obtuvo una tasa de remisión equivalente en un tiempo similar (tabla IV). Un estudio piloto aleatorizado controlado de Kato y cols.⁵⁸ con leche fermentada con *Bifidobacterias* durante 12 semanas ha sugerido mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses en el grupo suplementado con bifidobacterias, que presentó mejores índices de actividad clínica e histológica. Sin embargo, se trata de un estudio piloto con escaso número de pacientes. En 2005, otro estudio piloto con *Bifidobacterium longum*⁵⁹, esta vez como simbiótico en asociación con un prebiótico (Synergy 1, inulina-oligofruktosa) también pudo demostrar mejoría significativa en algunos aspectos en sólo un mes. Guslandi y cols.⁶⁰ estudiaron el efecto de *Saccharomyces boulardii* en un estudio no controlado en pacientes no aptos para tratamiento esteroideo con un brote leve a moderado encontrando remisión en 17 de 25 pacientes. Otro probiótico estudiado en colitis ulcerosa activa, VSL#3, mezcla probiótica de cuatro lactobacilos, tres bifidobacterias y *Streptococcus thermophilus*, durante 6 semanas demostró remisión en 53% y respuesta parcial en 24%⁶¹, pero también se trata de un estudio no controlado.

En el mantenimiento de remisión, también *Escherichia coli* Nissle 1917 ha demostrado ser similar a mesalazina^{57,62,63}. Se han publicado dos estudios aleatorizados y controlados con bifidobacterias, como suplemento nutricional en forma de leche fermentada con bifidobacterias (*Bifidobacterium bifidum* YIT 4007, *B. breve* YIT 4065 y *L. acidophilus* YIT 0168) añadido al tratamiento con-

Tabla III
Principales estudios con probióticos en el mantenimiento de la remisión en enfermedad de Crohn

Estudio	N	Control	Tratamiento	P
<i>Mantenimiento de remisión tras tratamiento médico</i>				
Malchow y cols., 1997 ⁵³ Remisión a 12 meses (activo)	28	Prednisona + placebo 33%	Prednisona + E coli Nissle 63%	ns
Schultz y cols., 2004 ⁵¹ Remisión a 6 meses (activo)	11	Prednisona + placebo 2/6	Prednisona + <i>Lactobacillus</i> GG 2/5	ns
Guslandi y cols., 2000 ⁶⁰ Remisión a 6 meses (inactivo)	32	Mesalacina 62%	Mesalacina + S boulardii 93%	ns
<i>Mantenimiento de remisión tras tratamiento quirúrgico</i>				
Prantera y cols., 2002 ⁵⁴ Remisión clínica a 12 meses Remisión endoscópica a 12 meses	45	Placebo 89% 65%	<i>Lactobacillus</i> GG 83% 40%	ns
Marteau P y cols., 2006 ⁵⁵ Recurrencia endoscópica a 6 meses	98	Placebo 64%	<i>L. johnsonii</i> La1 49%	ns
Van Gossum y cols., 2007 ⁵⁶ Recurrencia endoscópica severa a 3 meses	70	Placebo 21%	<i>L. johnsonii</i> La1 15%	ns

Tabla IV
Principales estudios con probióticos en inducción de remisión en colitis ulcerosa

Estudio	N	Control	Tratamiento	P
Rembacken y cols., 1999 ⁵⁷	116	Mesalazina	E coli Nissle	ns
% Remisión		75%	68%	
Días hasta remisión (media)		44 días	42 días	
Kato y cols., 2004 ⁵⁸	20	Mesalazina	Mesalazina + Leche fermentada con bifidobacterias 100 ml/d	
Indice de actividad clínica		5,8	3,7	
Respuesta a 3 meses		33%	70%	p < 0,01
Furrie y cols, 2005 ⁵⁹	18	Placebo	Bifidobacterium longum + Sinergy 1	
Score actividad en sigmoidoscopia (0-6)		-1,3	+ 0,58	p = 0,06
Marcadores inflamatorios			↓ mRNA beta defensinas 2, 3, 4 ↓ TNF-alfa, IL-1 alfa	p = 0,016 p = 0,018
Guslandi y cols., 2003 ⁶⁰	25	No controlado	Mesalazina + Saccharomyces boulardii	
Remisión clínica a 4 semanas			68%	-
Bibiloni y cols., 2005 ⁶¹	34	No controlado	VSL#3	
Remisión/respuesta a 6 semanas			77%	-

vencional con mesalazina. Aunque ambos estudios incluyen pocos pacientes, las bifidobacterias parecen ejercer un efecto beneficioso a la hora de mantener la remisión al menos similar al tratamiento convencional^{58,64}. Un estudio publicado con VSL#3, aunque no controlado, ofrece también interesantes tasas de remisión de hasta 75% en 1 año en pacientes en remisión intolerantes a 5-ASA⁶⁵. Otro estudio compara la eficacia de balsalacida (profármaco de mesalazina) aislada frente a balsalacida asociada a VSL#3 en pacientes con colitis ulcerosa activa, demostrándose sólo un ligero beneficio en cuanto a mayor rapidez de acción⁶⁶. Por último, se ha publicado recientemente un ensayo con *Lactobacillus GG* 18 x 10⁹ CFU/día, solos o en combinación con mesalazina⁶⁷, siendo las tasas de remisión similares con el probiótico sólo, combinado con mesalazina o mesalazina sola, aunque parece que *Lactobacillus GG* sí es efectivo para prolongar el tiempo de remisión (P < 0,05).

En conclusión, en *colitis ulcerosa activa* se ha sugerido que *E coli Nissle* podría ser equivalente a mesalazina en la inducción de la remisión, y también se ha observado mejoría clínica en estudios con menor número de pacientes con *Bifidobacterias*. Otros probióticos como *Saccharomyces boulardii* y VSL#3 sólo han sido estudiados en ensayos no controlados, aunque sus efectos parecen prometedores. Una vez conseguida la remisión, *Escherichia coli Nissle 1917*, *Bifidobacterias* y *Lactobacillus GG* parecen ser tan eficaces como la mesalazina en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa, siendo VSL#3 también similar a balsalacida.

Probióticos en la pouchitis o reservoritis

La pouchitis o reservoritis crónica es una inflamación recidivante de la mucosa del reservorio que aparece en el

5% a 15% de pacientes sometidos a colectomía y reconstrucción con anastomosis ileoanal. Su etiopatogenia es desconocida, aunque también parecen intervenir factores de desequilibrio bacteriano, ya que el tratamiento que mejores resultados ha ofrecido hasta ahora ha sido el uso de antibióticos⁴⁷. El efecto de los probióticos en esta patología nos ofrece las mejores evidencias en EII. Tres estudios apoyan la eficacia del tratamiento en pacientes con pouchitis crónica con VSL#3, preparado probiótico que incluye 4 variedades de lactobacilli (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*), 3 de bifidobacteria (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*) y 1 *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. En el primero, publicado en 2000 por Gionchetti⁶⁸, realizado en 40 pacientes durante 9 meses tras obtener la remisión mediante una tanda de un mes de antibióticos, los resultados son claramente favorables al probiótico VSL#3 6 g/d (5 x 10¹¹ bacterias liofilizadas viable por gramo), con el 85% de los pacientes en remisión a los 9 meses frente al 0% en el grupo placebo. El número necesario a tratar con tratamiento probiótico oral para evitar una recaída adicional fue de 2. Además, todos los pacientes en remisión en el grupo de VSL3 tuvieron una recaída en los primeros 4 meses tras suspenderse el tratamiento al final del ensayo. Los resultados fueron confirmados en 2004⁶⁹. En un nuevo estudio publicado por el mismo grupo en 2003⁷⁰ el aporte de VSL-3 comenzó inmediatamente después de la anastomosis íleo-anal con la intención de prevenir el desarrollo de pouchitis, complicación que aparece al menos una vez en el 50% de pacientes con reservorio en los 10 años posteriores a la intervención⁴⁷. Solamente 10% en el grupo tratado con VSL-3, frente a 40% en el grupo control desarrollaron pouchitis durante el primer año post-cirugía.

Tabla V
Principales estudios con probióticos en mantenimiento de remisión en colitis ulcerosa

Estudio	N	Control	Tratamiento	P
Rembacken y cols., 1999 ⁵⁷ Recaídas a 12 meses Duración media de remisión	116	Mesalazina 73% 206 días	E coli Nissle (200 mg/d) 67% 221 días	ns
Kruis y cols., 1997 ⁶² Recaídas a 3 meses Duración media de remisión	120	Mesalazina 11,3% 103 días	E coli Nissle (100-200 mg/d) 16% 106 días	ns
Kruis y cols., 2004 ⁶³ Recaídas a 3 meses	327	Mesalazina 33,9%	E coli Nissle (100-200 mg/d) 36,4%	ns
Ishikawa y cols., 2003 ⁶⁴ Remisión a 12 meses	21	Mesalazina 10%	Mesalazina + Bifidobacterias (leche fermentada) 70%	p = 0,01
Kato y cols., 2004 ⁵⁸ Remisión a 3 meses	20	Mesalazina 33%	Mesalazina + Bifidobacterias (leche fermentada) 40%	ns
Venturi y cols., 1999 ⁶⁵ Remisión a 12 meses	20	No controlado	VSL#3 75%	-
Tursi y cols., 2004 ⁶⁶ Remisión a 8 semanas Tiempo en obtener remisión	90	Balsalacida 80% 7,5 d	VSL#3 + Balsalacida 77% 4 días	ns p < 0,01
Zocco y cols., 2006 ⁶⁷ Recaída a 12 meses	187	Mesalazina 20%	Mesalazina + Lactobacillus GG Lactobacillus GG 16% y 15%	ns

El *Lactobacillus GG* (LGG) también se ha utilizado en dos estudios en pacientes con pouchitis. En el primero⁷¹, 20 pacientes con historia previa de pouchitis y signos endoscópicos de inflamación se aleatorizaron para recibir LGG o placebo. No se observaron diferencias en la actividad de la enfermedad, anaerobios y aerobios totales en las biopsias de mucosa o en las heces después de 3 meses de tratamiento. El segundo estudio, como en el caso anterior, trató de reducir los episodios de pouchitis mediante la administración de LGG inmediatamente después de la construcción de anastomosis ileo-anales⁷²; la comparación se hizo con controles "históricos": 2 de 39 (5,13%) *versus* 8 de 78 (10,25%) desarrollaron episodios de pouchitis ileal, 1 *versus* 12 sufrió episodios recurrentes de pouchitis y 0 *versus* 7 sufrió pouchitis crónica.

Por tanto, los probióticos obtienen las mejores evidencias sobre su empleo en EII en el tratamiento y profilaxis de la pouchitis, con excelentes resultados con VSL#3, y parecen prometedores los resultados en CU, aunque aún no disponemos de datos suficientes para su recomendación generalizada⁷³.

Probióticos en enfermedad inflamatoria intestinal

Otro modo de promover la proliferación intestinal de bacterias probióticas es mediante la administración de

prebióticos, sustancias que favorecen su crecimiento sobre el de otras especies. Los prebióticos modulan la composición de la flora colónica, disminuyendo el pH intraluminal y favoreciendo la proliferación de las bacterias acidolácticas probióticas e inhibiendo la de otras, incluidas probablemente algunas con potencial patógeno. Para considerar una sustancia como prebiótico: 1) No debe ser hidrolizado, absorbido ni digerido en estómago ni en intestino delgado; 2) debe ser un sustrato fermentable por un grupo o grupos de bacterias comensales beneficiosas colónicas, y estimular su crecimiento de manera selectiva; 3) debe alterar la microflora colónica, con predominio de lactobacillus y bifidobacterias, e inducir efectos beneficiosos luminales/ sistémicos en el huésped⁷⁴. Esta definición más o menos se superpone con la de fibra dietética, salvo por la selectividad por ciertas especies. Esta selectividad se ha demostrado para las bifidobacterias con fructooligosacáridos (FOS) e inulina, galacto-oligosacáridos (GOS) y oligosacáridos de soja⁷⁵. Además de su capacidad de promover el crecimiento de probióticos, ligado a su fermentabilidad, algunos de estos probióticos tienen por si mismos efectos biológicos saludables, como capacidad antioxidante o incremento en absorción de calcio⁷⁴. Algunos tipos de fibra fermentable (como la de las semillas de *Plantago ovata*), precursores de los ácidos grasos de cadena corta, podrían contribuir a la reparación de la mucosa del colon y del intestino delgado distal, porque los ácidos grasos de cadena corta (como el acetato, el

Tabla VI
Principales estudios con probióticos en pouchitis

Estudio	N	Control	Tratamiento	P
Gionchetti y cols., 2000 ⁶⁸ Recaídas en 9 meses	40	Placebo 15%	VSL#3 100%	P < 0,001
Gionchetti y cols., 2003 ⁷⁰ Desarrollo de episodio de pouchitis	40	Placebo 40%	VSL#3 10%	P < 0,01
Mimura y cols., 2004 ⁶⁹ Recaídas en 12 meses	36	Placebo 15%	VSL#3 84%	P < 0,0001
Kuisma y cols., 2001 ⁷¹ Actividad de la enfermedad tras 3 meses	20	Placebo	L. rhamnosus GG	n.s.
Gosselink y cols., 2004 ⁷² Riesgo acumulado de primer episodio	117	Placebo 29	L. rhamnosus GG 7	P = 0,011

propionato y el butirato, resultantes de la fermentación anaerobia de los prebióticos), además de ser nutrientes específicos del epitelio intestinal, disminuyen la inflamación (el butirato bloquea la activación de la vía del NF- κ B y disminuye la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-6 y 8). El tratamiento de la CU activa con enemas de ácidos grasos de cadena corta (y de butirato) ha producido resultados contradictorios, aunque algunos datos sugieren que podrían ser eficaces en algunos subgrupos de pacientes con CU, por lo que es necesaria la realización de ensayos clínicos controlados para su confirmación⁷⁶.

El empleo de prebióticos en EII aún está insuficientemente estudiado. En enfermedad de Crohn, un estudio no controlado en solo 10 pacientes y de 3 semanas de duración ha sugerido que FOS inducen una reducción significativa en los índices de severidad de la enfermedad y modifican la función de la células dendríticas de la mucosa⁷⁷. Algunos ensayos preliminares no controlados también han sugerido efectos beneficiosos en la actividad en colitis ulcerosa leve-moderada con preparados alimenticios de cebada germinada, asociados al incremento fecal de *Bifidobacterium* spp. y *Eubacterium limosum*⁷⁸. En pouchitis crónica, en un ensayo controlado randomizado, cruzado y doble ciego, la suplementación con 24 g/d de inulina durante 3 semanas a 20 pacientes redujo significativamente los datos endoscópicos e histológicos de inflamación de mucosa, aumentó los niveles fecales de butirato y redujo el número de *Bacteroides fragilis*⁷⁹. Finalmente, el empleo de simbióticos (*Bifidobacterium longum* + inulina enriquecida oligofruetosa) también podría ser beneficioso en colitis ulcerosa leve-moderada⁸⁰. Aunque no se trate estrictamente de un prebiótico, el empleo de fibra dietética en colitis ulcerosa (*Plantago ovata*), por su efecto en la producción colónica de butirato, ha demostrado ser equivalente a mesalazina en el mantenimiento de remisión⁸¹.

Por tanto, aunque los datos clínicos y experimentales apoyarían la hipótesis de que prebióticos como inulina y oligofruetosa pueden prevenir o mejorar la inflamación intestinal, aún son necesarios más estudios de suficiente calidad metodológica⁸².

Conclusión

En conclusión, la evidencia disponible en el momento actual⁴⁰ apoya el empleo de NE en EC como terapia primaria en adultos si el tratamiento con corticoides no es posible (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 los pacientes en 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 (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). En el caso de la colitis ulcerosa, no se ha demostrado la influencia de la nutrición sobre la actividad de la enfermedad, aunque disponemos de datos prometedores sobre el papel de los ácidos grasos ω 3 con cubierta entérica y de un posible papel de los probióticos (*E coli* Nissle, *Bifidobacterias*, VSL 3...). En el tratamiento y profilaxis de la pouchitis crónica, el empleo de probióticos puede tener un papel (VSL#3). La nutrición debe considerarse un componente integral en el manejo de los pacientes con EII⁴.

Referencias

1. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J y cols. Estudio epidemiológico de la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en 4 áreas de España. *Med Clin* 1998; 17: 651-6.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
3. Gassull MA, Cabre E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2001; 4: 561-9.
4. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53: v1-v16.
5. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in inflammatory bowel disease: impact on disease and therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 342-9.
6. Cabré Gelada E. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Supl. 2): 65-73.
7. Pérez Tárrago C, Puebla Maestu A, Miján de la Torre A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2008; 23 (5): 417-27.

8. Arrizabalaga JJ. Manejo nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinol Nutr* 2007; 54 (3): 151-68.
9. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, Mucirino DR, Kiss DR, Habr-Gama A. Pharmacological Nutrition in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutr Hosp* 2003; 18: 57-64.
10. 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: 1309-15.
11. Payne-James JJ, Silk DBA. Total parenteral nutrition as primary treatment in Crohn's disease-RIP? *Gut* 1988; 29: 1304-8.
12. Lomer MCE, Harvey RSJ, Evans SM 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: 101-6.
13. Mahmud N, Weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 93-5.
14. O'Moráin C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial. *BMJ* 1984; 288: 1859-62.
15. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Nutrición enteral para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Acceso 28 de diciembre de 2008.
16. 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: 356-64.
17. 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: 1056-67.
18. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vannozzi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease - A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 267-72.
19. Griffiths AM. Enteral feeding in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9: 314-8.
20. 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.
21. Fell JM. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: S126-8.
22. Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P y cols. Mucosal healing and a fall in mucosal proinflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 281-9.
23. Gorard DA. Enteral nutrition in Crohn's disease: fat in the formula. *Eur J Gastro Hepatol* 2003; 15: 115-8.
24. MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Garland RH, Tu W y cols. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 611-9.
25. Gassull MA, Fernández-Bañares F, Cabré E, Papo M, Gíaffer MH, Sánchez-Lombráña 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: 164-8.
26. 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: 778-82.
27. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Intervenciones frente al retraso del crecimiento en niños con enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Acceso 5 de enero de 2009.
28. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 795-806.
29. Heuschkel RB. Enteral nutrition in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 575.
30. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93: 327-35.
31. Sánchez-Valverde F. Tratamiento nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Paediatr Esp* 2006; 64: 22-6.
32. Escher JC, Taminiau JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 34-58.
33. Ruemelle FM, Roy CC, Levy E, Seidman EG. Nutrition as primary therapy in pediatric Crohn's disease: fact or fantasy? *J Pediatr* 2000; 136: 285-91.
34. Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 11-8.
35. Akobeng AK, Thomas AG. Nutrición enteral para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Acceso 28 de diciembre de 2008.
36. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M y cols. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (9): 1333-40.
37. Verma S, Holdsworth CD, Gíaffer MH. Does adjuvant nutritional support diminish steroid dependency in Crohn disease? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36 (4): 383-8.
38. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M y cols. Omega-3 Free Fatty Acids for the Maintenance of Remission in Crohn Disease. The EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008; 299: 1690-7.
39. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD006320.
40. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, León-Sanz M, Schütz T y cols. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clinical nutrition* 2006; 25: 260-74.
41. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombráña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A y cols. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-33.
42. De Ley M, De Vos R, Hommes DW, Stokkers P. Aceite de pescado para la inducción de remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Acceso 4 de enero de 2009.
43. Turner D, Steinhart AH, Griffiths AM. Ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado) para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Acceso 4 de enero de 2009.
44. Shah S. Dietary Factors in the Modulation of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Medscape General Medicine*. 2007;9(1):60. <http://www.medscape.com/viewarticle/553039>. Acceso 10 de enero de 2009.
45. Shanahan F. Inflammatory Bowel Disease: Immunodiagnosics, Immunotherapeutics, and Ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120: 622-35.

46. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475-507.
47. Borruel Sainz N. ¿Son útiles los prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal? EN: Estrategias clínicas en Digestivo. Acceso 25 de enero de 2007. http://www.prous.com/digest/digest06_05/ponents.cfm?spk=bor&sl=14.
48. Penner RM, Fedorak RN. Probiotics in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Medscape General Medicine*. 2005;7(3):19. Acceso 26 de enero de 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/504680>.
49. Rioux KP, Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (3): 260-3.
50. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probióticos para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
51. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5.
52. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004826. DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub2.
53. 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 (4): 653-8.
54. Prantero C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut* 2002; 51: 405-9.
55. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55 (6): 842-7.
56. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F y cols. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (2): 135-42.
57. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-9.
58. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y y cols. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-41.
59. Furrer E, Macfarlane S, Kennedy A y cols. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-9.
60. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 697-8.
61. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M y cols. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (7): 1539-46.
62. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-8.
63. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M y cols. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-23.
64. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56-63.
65. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P 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: 1103-8.
66. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10 (11): PI126-31.
67. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M y cols. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (11): 1567-74.
68. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G y cols. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
69. Mimura T, Helwig U, Paggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ y cols. One daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-14.
70. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P y cols. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-9.
71. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG on ileal pouch inflammation and microbial microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 17: 509-15.
72. Gosselink MP, Schouten WR, Van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-Van Embden JG. Delay of first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 876-84.
73. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; 66: 307-15.
74. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2001; 4: 571-9.
75. Schrezenmeier J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2 Supl.): 361-4.
76. Burke A, Lichtenstein GR, Rombeau JL. Nutritional and metabolic advances in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 1998; 1: 387-90.
77. Lindsay, JO, Whelan, K, Stagg, AJ y cols. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 348.
78. Kanauchi O, Suga T, Tochihara M y cols. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J Gastroenterol* 2002; 37 (Supl. 14): 67-72.
79. Welters CFM, Heineman E, Thunnissen FBJM 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: 621-7.
80. Furrer E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'Neil DA y cols. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-9.
81. Fernández-Baneres F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL y cols. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish group for the study of crohn's disease and ulcerative colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-33.
82. Guarner F. Prebiotics in inflammatory bowel diseases. *Br J Nutri* 2007; 98: S85-S89.
83. Sartor R. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-33.