

Manejo nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal

JUAN JOSÉ ARRIZABALAGA

Unidad de Nutrición. Hospital Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

The nutritional management of inflammatory bowel diseases (IBD) includes: 1) monitoring of the patient's nutritional status due to the high risk of developing malnutrition associated with ulcerative colitis (UC) and, especially, Crohn's disease (CD); 2) dietetic and nutritional therapies to maintain or restore nutritional status; and 3) primary therapy with enteral nutrition (EN) for active CD. Primary therapy with EN is not as effective as steroids in active CD, but may be justified in children and adolescents, especially in those with growth failure. EN is also indicated in CD when drug therapy is unsuccessful or contraindicated. Currently available data on the effectiveness of prebiotics, short-chain fatty acids, probiotics, fish oils (omega-3 fatty acids), antioxidants, and transforming growth factor (TGF- β) are too limited to allow the use of these substances to be recommended as primary therapy to control inflammation in patients with IBD. Reducing microparticle intake could play a role in controlling active CD.

Key words: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Malnutrition. Nutritional management. Dietetic and nutritional therapies.

El manejo nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye: 1) la vigilancia del estado nutricional, debido al elevado riesgo de desnutrición asociado a la colitis ulcerosa (CU) y, especialmente, a la enfermedad de Crohn (EC); 2) el tratamiento dietético y el nutricional, para mantener o restaurar el estado nutricional, y 3) el tratamiento primario de la EC activa mediante nutrición enteral (NE).

El tratamiento con glucocorticoides es más efectivo que la NE en la EC activa, pero en los niños y adolescentes puede estar justificado el uso de NE como tratamiento primario, especialmente en los que presentan retraso del crecimiento. El tratamiento con NE también está indicado en los casos de EC en los que existe contraindicación, ineficacia o intolerancia a los tratamientos farmacológicos.

La evidencia disponible sobre la eficacia de los prebióticos, ácidos grasos de cadena corta, probióticos, aceites de pescados, antioxidantes y TGF- β para el control de la inflamación intestinal es limitada y resulta insuficiente para recomendar su utilización para el tratamiento primario de la EII. El aporte reducido de micropartículas podría desempeñar un papel en el control de la actividad en la EC.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Desnutrición. Manejo nutricional. Tratamiento dietético y nutricional.

INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un abanico de enfermedades caracterizadas por la inflamación crónica y recidivante de la mucosa intestinal de etiología desconocida, de las que la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las dos principales agrupaciones, cada una de ellas con diferentes formas de expresión clínica o fenotipos (diversidad en cuanto a localización y extensión de la afectación, formas de presentación clínica, patrones evolutivos y respuesta a diferentes tratamientos).

La CU es una enfermedad inflamatoria confinada en el intestino grueso. Su inicio tiene lugar en el recto (proctitis ulcerosa) desde donde el proceso inflamatorio, que produce afectación intestinal continua y simétrica, puede extenderse de forma variable en sentido proximal a otros segmentos del colon (proctosigmoiditis, colitis ulcerosa izquierda, colitis ulcerosa extensa y pancolitis ulcerosa). La EC puede afectar de forma segmentaria a cualquier parte

Correspondencia: Dr. J.J. Arrizabalaga.
Unidad de Nutrición. Hospital Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza.
C/ José Atxotegi, s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz. Álava. España.
Correo electrónico: jjarrizabalaga@htxa.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 24-4-2006 y aceptado para su publicación el 12-7-2006.

del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, aunque las zonas de localización más frecuentes del proceso inflamatorio, que es discontinuo y asimétrico, suelen ser el íleon distal y el colon ascendente, aislados o de forma conjunta. En la CU el proceso inflamatorio, que es de tipo ulcerativo, queda típicamente limitado a la superficie de la mucosa, mientras que en la EC, la inflamación, que es de tipo granulomatosa, es transmural, afectando en grados variables a toda la pared intestinal, lo que puede ocasionar estenosis y fístulas intraabdominales o perianales, así como abscesos abdominales.

Ambas enfermedades suelen evolucionar en brotes de actividad o recidivas de gravedad variable seguidos de períodos de inactividad o remisión, pero su curso es impredecible. Aproximadamente la mitad de los pacientes presenta un brote de actividad cada año¹.

La etiología de la EII es desconocida. Se cree que los fenotipos de la enfermedad (CU o EC y sus diferentes expresiones clínicas) son el resultado de interacciones complejas de factores genéticos, ambientales e inmunorreguladores que producen la activación exagerada y continuada de las respuestas inmunitarias en la mucosa intestinal^{2,3}.

Los factores genéticos confieren susceptibilidad para el padecimiento de EII porque determinan trastornos de los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal, que dan lugar a respuestas inmunitarias disfuncionales ante componentes normales de la luz intestinal. La susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad es heredada de forma poligénica compleja, y es más importante en la EC que en la CU. Los diferentes fenotipos de la EII no son únicamente formas evolutivas diferentes de la misma enfermedad, sino que están determinados por genotipos diferentes. La disponibilidad, desde enero de 2006, de un *biochip* de ADN, el IBD-chip, que permite detectar 61 polimorfismos que en la literatura científica se han asociado hasta el momento con el desarrollo de diferentes fenotipos de EC y de CU, posibilita predecir con mucha precisión el curso clínico de la EII.

Las hipótesis sobre la patogenia de la EII contemplan, además de los factores genéticos, la acción de factores adicionales desencadenantes, los precipitantes ambientales y los cofactores de la enfermedad²⁻⁶. Un factor precipitante, probablemente una infección por determinados patógenos específicos (algunos con carácter estacional y predominancia durante la época invernal) y/o una función defectuosa de la barrera intestinal, con aumento de su permeabilidad, desencadenaría una respuesta inflamatoria crónica en individuos genéticamente predispuestos que presentan trastornos de la inmunorregulación. La exposición durante el embarazo y el período neonatal a determinados agentes virales aumenta el riesgo de padecer EII más adelante. La apendicectomía temprana se asocia a una reducción de la incidencia de CU. La flora intestinal es requisito, y posiblemente un factor central, para el de-

sarrollo de EII. Algunos agentes infecciosos como *Mycobacterium paratuberculosis* parecen activar el proceso de base mantenido por las bacterias intestinales comensales. El consumo de tabaco protege contra la CU, pero aumenta el riesgo de padecer EC. El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede inducir brotes de la enfermedad, posiblemente en relación con la producción de alteraciones en la barrera intestinal. El aumento de la incidencia de EII ocurrido durante las últimas décadas se explicaría por los cambios producidos en los factores ambientales que expresan clínicamente la susceptibilidad genética para el padecimiento de la enfermedad.

Entre los desencadenantes ambientales de EII también se ha valorado el papel que puede desempeñar la alimentación. Sin embargo, 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. En un estudio de casos y controles se observó que el consumo frecuente de platos preparados (comida rápida) se asociaba a un riesgo de 3 a 4 veces mayor para el desarrollo de EII. Por otra parte, existe cierta evidencia de que los consumos más elevados de ácidos grasos aumentan el riesgo de padecer EII³. El aumento en la incidencia de la EII ocurrido durante los últimos 50 años ha coincidido con la extensión del consumo de algunos alimentos manufacturados como los copos de maíz, los platos preparados (comida rápida) y la margarina, si bien de ello no se puede inferir causalidad y, por otra parte, los estudios analíticos realizados para confirmar que tales productos alimenticios están implicados en el desarrollo de EII han fracasado sistemáticamente hasta el momento⁶.

El intestino humano contiene miríadas de microorganismos pertenecientes a 30 géneros conocidos y a más de 500 especies. La relación entre las bacterias comensales y el huésped es de tipo simbiótico. En condiciones normales, ante la exposición constante a los innumerables microorganismos y antígenos alimentarios presentes en la luz intestinal, el sistema inmunológico innato de la mucosa responde mediante ajustes adaptativos conducentes a la regulación inhibitoria de la respuesta inflamatoria, de forma que la mucosa se mantiene en un estado de inflamación controlada, fisiológica. La contrarregulación de la respuesta inflamatoria tendría lugar mediante el bloqueo de la activación de la vía del factor de transcripción nuclear κB (NF- κB), un factor implicado en las respuestas inflamatorias, y cuya activación en los macrófagos se produce en cuanto es detectada la presencia de lipopolisacáridos bacterianos en la mucosa.

Sin embargo, en la EII existe una pérdida de esa capacidad de adaptación y del consiguiente estado de tolerancia a las bacterias comensales, fenómeno que ocurre como consecuencia de trastornos en los mecanismos reguladores de la respuesta inmunológica en la mucosa intestinal. Debido a los trastornos de la inmunorregulación, que están determinados genéticamente,

las respuestas efectoras de los linfocitos T inducidas por la flora intestinal normal (producción de citocinas proinflamatorias) predominan de manera exagerada y continuada en la mucosa intestinal sobre las respuestas reguladoras (citocinas antiinflamatorias o inmunoinhibitorias), resultando de ello un estado inflamatorio descontrolado, patológico, de la mucosa intestinal.

La activación de los principales directores de la respuesta inmunitaria, los linfocitos T, es producida por las citocinas segregadas por las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas). Según su clase, las citocinas segregadas por los macrófagos y las células dendríticas dirigen la maduración de los linfocitos T indiferenciados, Th 0, hacia linfocitos T *helper* o colaboradores (Th) tipo 1 (Th 1) o tipo 2 (Th 2), aspecto presumiblemente influido por factores genéticos y ambientales. A su vez, los linfocitos Th 1 y Th 2 producen diferentes tipos de citocinas.

En el caso de la EC la secreción aumentada de interleucina-12 (IL-12) en los macrófagos conduce la respuesta inmunitaria en una dirección Th 1 y las citocinas producidas por los linfocitos Th 1, interferón- γ (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), IL-2 e IL-6 vuelven a activar a los macrófagos que, a su vez, producen IL-12, IL-18 y factor inhibidor de la migración de macrófagos, estimulando así, de nuevo, la respuesta Th 1, de lo que resulta un ciclo de activación mantenida². Tan importante como ello es que los macrófagos activados producen una poderosa mezcla de citocinas de amplia actividad inflamatoria, como el TNF- α , la IL-1 y la IL-6. En cambio, el perfil de citocinas de la CU muestra rasgos de una respuesta de tipo 2 (Th 2) atípica y se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13^{2,3,7}.

Pero la activación de las respuestas tipo Th 1 y Th 2 también podría estar, además, intensificada en la EII a causa de una disminución o un defecto concomitante de subgrupos de linfocitos T supresores, los linfocitos T colaboradores tipo 3 (Th 3) y los linfocitos reguladores tipo 1 (Tr 1), cuya activación está mediada por la IL-10³. Dado que los linfocitos T supresores producen citocinas inmunoinhibidoras (antiinflamatorias), como la IL-10 y el factor transformador de crecimiento β (TGF- β), con capacidad de actuar en las citocinas proinflamatorias liberadas por los linfocitos T efectoras, una disminución o un defecto de los linfocitos T supresores precipitaría la pérdida de la tolerancia a la flora intestinal.

La respuesta inmunológica exacerbada mantenida produce destrucción tisular intestinal e inflamación crónica del intestino.

EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL ESTADO DE NUTRICIÓN

La EC y la CU, así como su tratamiento, tienen efectos muy importantes en el estado de nutrición y

producen una amplia gama de trastornos nutricionales por varios mecanismos, como la reducción de la ingesta alimentaria, el aumento de las necesidades de nutrientes, las pérdidas intestinales y la malabsorción de nutrientes y las interferencias farmacológicas en la absorción y el metabolismo de los nutrientes⁸⁻¹⁴. La desnutrición constituye una complicación muy frecuente de la EII. Las causas de desnutrición en la EII se recogen en la tabla 1.

La malnutrición energético-proteica (MEP) y la deficiencia de diversos nutrientes no energéticos (electrolitos, minerales y vitaminas) se observan con mucha frecuencia en la EII, especialmente durante los brotes de actividad moderada y grave^{9,12-14}. El riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales y la intensidad de éstas aumentan en relación con la mayor extensión de la EII, la gravedad del brote y el número de brotes, la larga evolución de la enfermedad (sobre todo en pacientes tratados de forma prolongada con glucocorticoides), las dietas restrictivas y la presencia de complicaciones como estenosis o resecciones de intestino delgado.

Las deficiencias nutricionales ocurren con mayor frecuencia y abarcan un mayor número de nutrientes en la EC que en la CU. Las cifras tan variables en la frecuencia de las deficiencias nutricionales halladas en estudios ad hoc realizados en la EII se deben a razones de metodología en relación con definiciones distintas de las deficiencias y diversidad en los tipos de pacientes estudiados (diferencias en la intensidad de la actividad inflamatoria, diferencias en la localización y extensión de la inflamación, diferencias en el tratamiento, etc.). En la tabla 2 se presentan las alteraciones nutricionales más frecuentes descritas en la EC y en la CU.

Malnutrición energético-proteica

La MEP es un rasgo importante de la EII. Se desarrolla en gran medida como consecuencia de la respuesta inflamatoria local y sistémica. La inflamación produce un estado de ineficiencia anabólica, caracterizado por disminución de la síntesis de las proteínas, particularmente en el músculo esquelético, y aumento del catabolismo proteico en el músculo esquelético y en el tejido conectivo. Por otra parte, la actividad aumentada del TNF- α y de la IL-1 produce anorexia. La MEP se debe más a la anorexia que presentan los pacientes y a la restricción de la ingestión alimentaria que realizan tratando de aliviar los síntomas intestinales molestos de la enfermedad (dolor abdominal, diarrea, suboclusión intestinal, etc.) que a la pérdida de nutrientes energéticos y proteínas por el aparato digestivo lesionado¹⁵. La contribución de la malabsorción a la MEP suele ser muy modesta, salvo en las situaciones de EC que cursan con síndrome de intestino corto (por lesiones intestinales extensas o por resecciones quirúrgicas), en las que, de no instaurar un tratamiento adecuado, la malabsorción produce cuadros muy gra-

TABLA 1. Causas de desnutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal^{8,11-14}

Causas	Contexto
Disminución de la ingesta alimentaria	Anorexia (inducida por el TNF- α y la IL-1 en la respuesta inflamatoria sistémica intensa) Restricción alimentaria autoimpuesta (para tratar de aliviar los síntomas digestivos molestos de la enfermedad, como dolor abdominal y diarrea, o por miedo a la exacerbación posprandial de éstos) Obstrucción intestinal (en algunos casos de enfermedad de Crohn)
Aumento de las necesidades de nutrientes	Iatrogenia Prescripción de dietas restrictivas, sin suplementación Prescripción de ayuno "terapéutico" Disgeusia inducida por fármacos (metronidazol: sabor metálico) Dispepsia inducida por fármacos (sulfasalazina, mesalazina) Fiebre, aumento del recambio celular intestinal (aumento de la utilización de nutrientes) Complicaciones sépticas (aumento de la utilización de nutrientes) Tratamiento farmacológico Sulfasalazina: aumenta las necesidades de folatos por inducir hemólisis Glucocorticoides: aumentan las necesidades de nitrógeno por incrementar la excreción renal de nitrógeno Glucocorticoides: aumentan las necesidades de calcio por incrementar la excreción urinaria de calcio
Pérdidas intestinales de nutrientes	Mucosa inflamada Diarrea (enfermedad de Crohn) Pérdidas de potasio y de cinc Enteropatía con pérdida de proteínas Sangrado intestinal Pérdida de proteínas, hierro, etc. Fístulas entéricas (enfermedad de Crohn) Pérdida de cinc Ostomías
Malabsorción de nutrientes (enfermedad de Crohn)	Disminución de la superficie absorptiva (inflamación intestinal extensa; resección quirúrgica) Dificultad en el drenaje linfático Deficiencia de ácidos biliares con esteatorrea Malabsorción de ácidos grasos de cadena larga, calcio, magnesio, selenio, cinc Malabsorción de vitaminas liposolubles Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (estenosis, fístulas, asa ciega) Tratamiento farmacológico Malabsorción de vitaminas liposolubles (colestiramina) Interacción fármaco-nutriente con reducción de la absorción intestinal de calcio (glucocorticoides) Interacción fármaco-nutriente con reducción de la absorción intestinal de folatos (sulfasalazina)
Interferencias farmacológicas en la absorción o en la utilización de nutrientes	Tratamiento con sulfasalazina Aumenta las necesidades de folatos por inducir hemólisis Inhibe de forma competitiva la absorción intestinal de folato Tratamiento con glucocorticoides Metabolismo proteico: los corticoides promueven la gluconeogénesis y la conversión de proteínas en hidratos de carbono y aumentan la excreción renal de nitrógeno Balance cálcico: los glucocorticoides antagonizan la absorción intestinal de calcio mediada por la 1,25[OH] ₂ vitamina D y aumentan la excreción urinaria de calcio Tratamiento con colestiramina Reduce la absorción intestinal de vitaminas liposolubles

IL-1: interleucina-1; TNF- α factor de necrosis tumoral alfa.

ves de desnutrición. La restricción alimentaria puede llegar a producir MEP grave en los casos de EC que cursan con obstrucción intestinal crónica.

La MEP es más frecuente en la EC que en la CU. Debido a que los brotes de actividad en la EC suelen ser menos intensos y más crónicos, la malnutrición se desarrolla de forma insidiosa y suele ser de tipo mix-

to, energético-proteica. En cambio, en los brotes agudos de CU la actividad inflamatoria suele ser más intensa y la malnutrición, que suele ser de predominio proteico visceral, puede desarrollarse con rapidez.

La hipoalbuminemia constituye un hallazgo frecuente en los brotes de actividad de la EII. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que en situación de

TABLA 2. Deficiencias nutricionales en la enfermedad inflamatoria intestinal^{9,12,13}

Deficiencia	Enfermedad inflamatoria intestinal	
	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Energía y proteínas		
Malnutrición energético-proteica	++/+++	++
Adelgazamiento	+++	+ / ++
Hipoalbuminemia	++/+++	++
Retraso del crecimiento ²⁰	++/+++	+
Hierro	++	+++
Folato	+++	++
Vitamina B ₁₂	++	-
Anemia	++/+++	+++
Calcio	+	-
Vitamina D	+++	-
Magnesio	+	-
Selenio	++	+
Cinc	++	++
Vitamina C	+	+
Vitamina A	+	+
Betacaroteno	+	+
Vitamina E	+	+
Vitamina K	+	-

+ = 1-29%; ++ = 30-59%; +++ = ≥ 60%.

brote de actividad inflamatoria intestinal, las cifras bajas de albúmina sérica más que un indicador directo per se de la intensidad de la desnutrición proteica visceral constituyen un indicador de la intensidad de la respuesta sistémica debido a que, durante la inflamación, se produce una disminución de las concentraciones de albúmina sérica como consecuencia de la reducción de su síntesis y del aumento de su catabolismo, así como por su extravasación¹⁵.

Deficiencia de minerales y vitaminas

La deficiencia de minerales y vitaminas es muy frecuente en la EII. Si se sospecha de su posible desarrollo y se monitorizan los parámetros bioquímicos necesarios para su diagnóstico temprano, las deficiencias de minerales y vitaminas suelen ser casi siempre hallazgos de laboratorio en pacientes clínicamente asintomáticos o muy poco sintomáticos (deficiencias subclínicas), salvo en el caso de la deficiencia de hierro y folato (anemia). Se ha señalado que las frecuencias de la deficiencia de cinc comunicadas en la literatura médica son poco fiables debido a las imprecisiones existentes para realizar la medición del cinc corporal total y a que las concentraciones séricas bajas de cinc reflejan más la intensidad de la hipoproteinemias que la depleción de los depósitos corporales del micronutriente¹⁰. Las frecuencias de las deficiencias de minerales y vitaminas descritas en la EII se indican en la tabla 2.

La enfermedad o la resección del íleon distal puede producir deficiencia selectiva de vitamina B₁₂ y de sales biliares.

El 68% de los pacientes con EC de larga evolución en situación de remisión clínica incluidos en un estudio nutricional tenía deficiencia de vitamina B₁₂¹⁶. La afectación del íleon distal en la EC puede producir deficiencia de vitamina B₁₂ por disminución de la absorción de la ingerida por vía oral y de la procedente del ciclo enterohepático. La deficiencia de vitamina B₁₂ tarda largo tiempo en desarrollarse (muchos meses o unos pocos años), debido a que las necesidades nutricionales del micronutriente son pequeñas, a que en el hígado hay almacenados aproximadamente 5 mg de la vitamina y a que las pérdidas ileales son pequeñas por ser baja la tasa de recambio de la vitamina B₁₂ en el ciclo enterohepático¹⁷. En el caso de las personas con EC a quienes se realiza una resección ileal, la frecuencia de malabsorción de vitamina B₁₂ guarda correlación con la longitud de la resección practicada. En un estudio se observó malabsorción de vitamina B₁₂ en el 21% de los operados cuando la resección fue menor de 30 cm, en el 48% cuando la resección estuvo comprendida entre 30 y 60 cm y en el 71% cuando se resecó 60-90 cm de íleon¹⁰. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B₁₂ suelen ser muy tardías y cuando se detectan concentraciones séricas bajas o límites de B₁₂ los pacientes se suelen encontrar aún asintomáticos.

Para que las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ caigan debe producirse la depleción de la vitamina almacenada en el hígado, por lo que una cifra normal de vitamina B₁₂ sérica no excluye la existencia de una reducción importante de los depósitos de la vitamina en el hígado. En estas circunstancias la determinación de las concentraciones séricas de ácido metilmalónico, que es un indicador específico de la deficiencia nutricional de vitamina B₁₂, permite conocer el estado nutricional del micronutriente. En situación de deficiencia de vitamina B₁₂ se produce aumento de las concentraciones séricas de ácido metilmalónico, que reflejan la disminución de la acción biológica de la metilmaloni-CoA mutasa por deficiencia de vitamina B₁₂ (adenosilcobalamina), cofactor que la enzima requiere para poder desarrollar su acción en la conversión de la metilmaloni-CoA en succinil-CoA. En situación de deficiencia de vitamina B₁₂ aumenta el sustrato de la reacción, es decir, la metilmaloni-CoA que, en parte, es metabolizada mediante la acción de una enzima no dependiente de la vitamina B₁₂, la metilmaloni-CoA hidrolasa, resultando de todo ello un aumento de las concentraciones de metilmaloni-CoA y de sus productos hidrolizados, entre ellos el ácido metilmalónico, tanto en el plasma como en la orina¹⁸. En general, cuando la vitamina B₁₂ sérica alcanza concentraciones menores de 350 pg/ml en un paciente con factores de riesgo de desarrollar deficiencia de esta vitamina se debería practicar una determinación de valores séricos de ácido metilmalónico.

La malabsorción de sales biliares en el íleon distal puede causar esteatorrea, malabsorción de vitaminas liposolubles y aumento de la eliminación fecal de determinados minerales. La deficiencia de vitamina D es la más frecuentemente comunicada de las deficiencias de vitaminas liposolubles¹⁰. Una malabsorción importante de ácidos grasos de cadena larga supone una carga elevada de aniones orgánicos fijadores de cationes divalentes como el calcio, el magnesio, el selenio y el cinc en la luz intestinal y, como los complejos formados son inabsorbibles, se produce un aumento de la eliminación fecal de los elementos minerales citados.

En este sentido, un estudio nutricional de pacientes con EC de larga evolución en situación de remisión clínica puso de manifiesto que, si bien el grupo de pacientes realizaba una ingesta alimentaria semejante de energía, proteínas, cationes divalentes y vitaminas liposolubles a la del grupo control, formado por voluntarios sanos apareados, su porcentaje de grasa corporal y sus concentraciones séricas de betacaroteno, vitamina D, vitamina E, magnesio, selenio y cinc fueron significativamente menores. También fueron significativamente menores las concentraciones de albúmina, colesterol, lípidos, vitamina C y de glutatión peroxidasa¹⁶. No se facilitaron datos sobre concentraciones séricas de calcio. Otro dato a resaltar de este estudio es que el 68% de los pacientes estaba en tratamiento de deficiencia de vitamina B₁₂.

Consecuencias de la desnutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal

Los trastornos nutricionales de la EII constituyen una importante complicación de la enfermedad por repercutir intensamente en el organismo y sus capacidades funcionales e influir negativamente en el curso de la enfermedad^{9,12-14}.

La malnutrición se manifiesta clínicamente en la EII como pérdida de peso corporal y disminución de las capacidades funcionales del organismo, retraso del crecimiento y del desarrollo, anemia, astenia, edema, diarrea, calambres musculares, debilitamiento de la inmunidad celular y, como manifestación tardía, enfermedad metabólica ósea. La deficiencia de algunos nutrientes como proteínas (proteínas-energía), ácido fólico, vitamina B₁₂, niacina y cinc puede causar diarrea, y contribuir a que este síntoma sea más manifiesto en la EII. La frecuencia de fenómenos tromboembólicos está aumentada en la EII debido, sobre todo, a los efectos procoagulantes de las citocinas proinflamatorias como un componente de la respuesta de fase aguda, pero la hiperhomocistinemia, un factor de riesgo de tromboembolismos arteriales y venosos, tiende a ser más prevalente en personas afectadas de EII que en los controles sin la enfermedad¹⁹. Entre los factores involucrados en la producción de hiperhomocistinemia se incluyen las deficiencias nutricionales de ácido fólico, vitamina B₁₂ y piridoxina. Sin embargo, en un estudio retrospectivo, no se hallaron diferencias signi-

ficativas en las concentraciones de homocisteína plasmática total entre pacientes con EII que tenían historial de trombosis arteriales o venosas y entre los que no lo tenían, por lo que se piensa que la hiperhomocistinemia no parece constituir un factor principal en la producción de fenómenos tromboembólicos en la EII¹⁹.

El retraso del crecimiento es frecuente en la EC^{10,20-23}. En un estudio el 88% de los niños en edad prepuberal con EC presentó disminución de la velocidad de crecimiento en el momento del diagnóstico, otro estudio puso de manifiesto que el 49% de los niños en edad prepuberal con EC evaluados durante el seguimiento mantuvo la disminución de la velocidad de crecimiento y, en un tercer estudio, realizado en la edad adulta, se observó que el 37% de los pacientes con EC iniciada en edad pediátrica y seguidos en un hospital terciario no consiguió alcanzar la estatura adulta correspondiente²⁰. En la CU es sumamente infrecuente el retraso estatural en el momento del diagnóstico, debido, probablemente en parte, a que la rectorragia se investiga de forma precoz, aunque durante el seguimiento puede llegar a afectar al 10% de los niños²⁰. La interrupción del crecimiento y del desarrollo puberal es de origen multifactorial^{10,20,22-24}, y están implicadas la actividad inflamatoria de la enfermedad, que produce inhibición directa del crecimiento mediada por las citocinas proinflamatorias circulantes (en modelos animales el TNF- α y la IL-6 producen inhibición directa del IGF-1 en el hepatocito), la desnutrición persistente (MEP, deficiencia de micronutrientes como el hierro, el cinc, etc.) y el tratamiento con glucocorticoides (fármacos que inhiben el eje GH-IGF-1). La optimización del tratamiento de la inflamación intestinal y el logro de una nutrición adecuada son requisitos necesarios tanto para la prevención como para la corrección del retraso del crecimiento y, de hecho, la evolución del crecimiento es un indicador fundamental de la respuesta al tratamiento integral de la enfermedad^{10,20,22,23}.

En cuanto a su influencia sobre el curso de la enfermedad, la malnutrición dificulta la reparación y cicatrización de los tejidos lesionados y la curación de las fístulas, inhibe las funciones del tracto gastrointestinal, produce deficiencia en el transporte plasmático de fármacos, aumenta el riesgo quirúrgico y se asocia con mayor morbilidad perioperatoria. El adelgazamiento preoperatorio superior al 10% del peso corporal acompañado de disminución clínicamente manifiesta de funciones orgánicas se asocia a resultados quirúrgicos adversos⁹.

MANEJO NUTRICIONAL

El manejo nutricional de la EII contempla básicamente 3 elementos: 1) la vigilancia del estado nutricional en los pacientes con CU y EC, por tratarse de enfermedades que confieren riesgo elevado de desnu-

trición; 2) el tratamiento dietético y el tratamiento nutricional para mantener o restaurar el estado nutricional; y 3) el tratamiento primario con nutrición enteral para inducir la remisión del brote de actividad en la EC.

VIGILANCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL

Puesto que la desnutrición es muy prevalente en la EII y su impacto sobre el organismo y sus capacidades funcionales, así como sobre el curso clínico de la enfermedad, puede llegar a ser muy importante, se hace patente la necesidad del cribado nutricional en las personas con EII para identificar a aquellas que necesitan una evaluación formal de su estado de nutrición y un plan de cuidados nutricionales²⁴. En los pacientes con mayor riesgo de desnutrición, como los que están en situación de brote agudo de intensidad moderada o grave, o presentan enfermedad EC de larga evolución (y en especial en los casos de tratamiento prolongado con glucocorticoides), o con afectación intestinal extensa, o con complicaciones como estenosis o resecciones de intestino delgado, así como en los que realizan dietas restrictivas, se debería hacer un seguimiento de la ingesta alimentaria y monitorizar sistemáticamente los indicadores nutricionales (antropométricos y bioquímicos) necesarios para detectar las deficiencias nutricionales asociadas a cada uno de los fenotipos citados de EII y para evaluar el efecto de la intervención terapéutica nutricional para restaurar el estado normal de nutrición. Además, en los niños con EII se observará la estatura y se vigilará el crecimiento lineal (puntuaciones de la desviación estándar de la talla y puntuaciones de la desviación estándar de la velocidad de crecimiento de la talla) por ser un marcador sensible de la gravedad de la actividad inflamatoria intestinal en el momento del diagnóstico, así como un buen indicador de los resultados del tratamiento farmacológico y de la intervención nutricional durante el seguimiento^{10,20,21,23}.

ABORDAJE TERAPÉUTICO, DIETÉTICO Y NUTRICIONAL

La EC y la CU son enfermedades de etiología desconocida para las que no se dispone de tratamientos curativos y, por tratarse de trastornos crónicos, suelen requerir cuidados permanentes durante toda la vida. No obstante, a pesar de no ser curativos, los tratamientos farmacológicos disponibles permiten aliviar los síntomas de la EII activa, así como conseguir la remisión prolongada de la enfermedad. El objetivo primario del tratamiento es reducir la respuesta inmunológica exacerbada y mantenida con la intencionalidad de curar las lesiones intestinales. Como los síntomas y signos de la enfermedad son producidos por la inflamación intestinal, el control de ésta permite reducir el sufrimiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

A largo plazo, hasta el 75% de los pacientes con EC y entre el 25 y el 35% de los que tienen CU suelen necesitar tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico no es curativo en la EC; siempre se produce la recurrencia de la enfermedad en otros tramos del tracto digestivo. Aunque el tratamiento quirúrgico mediante proctocolectomía elimina el terreno en el que se desarrolla la CU, presenta una importante morbilidad y deja como secuela una considerable discapacidad.

La optimización del tratamiento de la inflamación intestinal constituye la actuación más eficaz para el control de muchas de las deficiencias nutricionales en la EII. El tratamiento nutricional es un componente fundamental del manejo terapéutico global de las personas con EII, principalmente como tratamiento adjunto, aunque en algunos casos seleccionados de EC también puede utilizarse como tratamiento primario para inducir la remisión del brote de actividad^{12-14,21,24-27}.

Los objetivos del tratamiento nutricional y los medios disponibles para conseguirlos son: 1) prevenir las deficiencias nutricionales y corregir las ya existentes, así como promover el crecimiento y el desarrollo puberal en los niños, mediante el tratamiento dietético, la administración de suplementos específicos de minerales y vitaminas como hierro, cinc, vitamina B₁₂, calcio y vitamina D a aquellos pacientes que los precisen, y el tratamiento con nutrición artificial; y 2) inducir la remisión del brote de actividad inflamatoria en casos seleccionados de EC mediante nutrición enteral.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

En los pacientes en situación de brote de actividad de la EII la ingesta oral puede empeorar los síntomas digestivos porque incrementa la cantidad de líquido y residuos no digeribles que transitan por el intestino delgado y alcanzan el colon y la eliminación de la ingesta oral disminuye, aunque sin llegar a abolirlas, las actividades peristáltica y secretora del intestino. Sin embargo, debido a que la dieta absoluta para conseguir reposo intestinal (ayuno "terapéutico") no mejora el curso de la enfermedad y empeora la situación nutricional en pacientes que ya tienen riesgo elevado de desnutrición por su enfermedad y a que el reposo intestinal combinado con nutrición parenteral para evitar la desnutrición tampoco proporciona ventajas, en comparación con la utilización de la vía digestiva en la inducción de remisiones clínicas en la EII^{9,11-14,24}, no se recomienda la dieta absoluta como tratamiento primario de la EC o de la CU^{12-14,24,25}. Sin embargo, en el megacolon tóxico, complicación que puede ocurrir durante el brote grave de algunos casos de CU y de colitis de EC, la dieta absoluta constituye una medida general obligatoria.

Los principios generales para la prescripción dietética a los pacientes ingresados con brote agudo moderado o grave de EII son los siguientes: 1) no está indicada la dieta absoluta; 2) la dieta, que debe evitar

agravar los síntomas, estará compuesta inicialmente por alimentos de fácil digestión y absorción, y se evitará la fibra insoluble y los lácteos, salvo el yogur, que suele ser bien tolerado; 3) según mejoren el apetito y los síntomas digestivos se deberá progresar hacia una alimentación rica en proteínas y con suficiente energía, ajustada a la tolerancia del paciente y respetando sus preferencias alimentarias; y 4) se efectuarán solamente las restricciones y modificaciones dietéticas estrictamente necesarias para el tratamiento de complicaciones asociadas, como la esteatorrea, la estenosis ileal o el síndrome de intestino corto. Es necesaria la vigilancia de la ingesta de alimentos con el fin de detectar a los pacientes cuya alimentación resulte insuficiente para la cobertura de sus necesidades nutricionales y poder prevenir el desarrollo de desnutrición mediante la administración de suplementos orales en la cantidad necesaria para completar su ingesta de energía y proteínas.

El consejo dietético más importante para la mayoría de los pacientes que no están ingresados es que lleven a cabo una alimentación rica en proteínas y con la energía necesaria para restaurar o, en su caso, mantener el peso corporal, así como para permitir el crecimiento adecuado en los niños y adolescentes^{8,10}. Muchos pacientes con EII refieren empeoramiento posprandial de los síntomas de la enfermedad⁸ y, en el caso de la EC, pueden llegar a tener una actitud obsesiva hacia su alimentación y realizar dietas restrictivas autoimpuestas¹². Es preciso informar a los pacientes con EII de que los síntomas digestivos, especialmente en la EC, pueden aumentar o disminuir independientemente del plan de comidas realizado, sea éste restrictivo y nutricionalmente incompleto o variado y saludable⁹.

Un aspecto sobre el que aún existe cierta confusión es el referente al consumo de lácteos. Algunas de las personas que padecen EII pueden presentar también deficiencia concomitante de lactasa, pero es necesario señalar que la prevalencia de deficiencia de lactasa no es, en general, mayor en la EII que en la población de control ajustada según etnia y edad¹⁰. La mala digestión de lactosa no suele ser absoluta y la mayoría de las personas que tiene deficiencia de lactasa suele tolerar desde pequeñas cantidades de lácteos en cada una de las varias tomas que pueden llevar a cabo a lo largo del día²⁸ hasta cantidades tan importantes como para proporcionarles, con pocos síntomas (consistentes únicamente en mayor frecuencia de flato y de impresión de excreción de gas por el recto) hasta 1.300 de los 1.500 mg diarios de calcio de su plan de comidas²⁹. Los individuos con deficiencia de lactasa toleran mejor el yogur que la leche debido a que el contenido en lactosa disminuye durante la fermentación del yogur y porque, además, los microorganismos del yogur proporcionan lactasa, que es activa en el intestino delgado y compensa en parte la falta endógena de lactasa. En un estudio clásico llevado a cabo en individuos con deficiencia de lactasa, se observó que la cantidad de hidrógeno expulsada en el aliento tras la

ingestión de yogur fue la tercera parte de la cantidad expelida tras la ingestión de cantidades equivalentes de hidratos de carbono a partir de la leche³⁰. Un estudio reciente realizado en pacientes con EII en situación de brote de actividad (n = 22; 12 CU y 10 EC) puso de manifiesto que ninguno de los 6 pacientes que tenían malabsorción de lactosa o intolerancia a la ingestión de 240 ml de leche (malabsorción sintomática de lactosa) presentó malabsorción a la lactosa o intolerancia al yogur cuando les fueron administrados 250 g de yogur³¹.

En la fase de remisión de la actividad inflamatoria las personas con EII deberían llevar a cabo un plan de comidas apetitoso y saludable, sin restricciones dietéticas^{12,32}, salvo las que sean estrictamente necesarias para el tratamiento de complicaciones asociadas como la esteatorrea, la estenosis y el síndrome de intestino corto³². Los pacientes con cuadros suboclusivos se pueden beneficiar de la restricción de la fibra insoluble y de la eliminación de los alimentos que no se digieren por completo. La restricción de grasa contribuye a reducir las pérdidas fecales de cationes divalentes en los que tienen esteatorrea y el control de la ingesta de oxalato, junto con la administración de un suplemento oral de calcio, reduce en ellos el riesgo aumentado que tienen de desarrollar hiperoxaluria y litiasis renal por oxalato cálcico^{8,32}. El aumento de la fibra alimentaria constituye una medida coadyuvante recomendable para los enfermos con CU que presentan estreñimiento asociado a proctitis distal.

Solamente un estudio controlado ha apoyado una modesta mejoría del curso clínico de la EC mediante la dieta de exclusión de alimentos específicos basada en la intolerancia individual a éstos³³. Durante la dieta de exclusión, que se inició tras la inducción de remisión de la EC mediante una fórmula elemental, se introdujo diariamente un nuevo alimento, y se excluyó a los que produjeron síntomas como dolor abdominal y diarrea. La duración de la remisión fue de 3,8 meses en el grupo tratado con glucocorticoides y dieta variada (n = 38) frente a los 7,5 meses del grupo tratado con placebo y dieta de exclusión (n = 40), con índices de recidiva a los 2 años, ajustados para las retiradas, del 79 y el 62%, respectivamente (p = 0,048). En otro estudio solamente la mitad de los pacientes que tuvieron intolerancia a algún alimento volvió a identificar el mismo alimento en un segundo ensayo y cuando se realizó una prueba con doble enmascaramiento el porcentaje se redujo al 15%³⁴. Las conclusiones de los autores del estudio fueron que la intolerancia a diversos alimentos tras el tratamiento de la EC con una fórmula elemental persiste en pocos casos y no es lo suficientemente importante como para justificar directamente a todos los pacientes la indicación de dietas de exclusión.

No se ha demostrado que las dietas bajas en residuo o ricas en fibra o las controladas en azúcares refinados desempeñen algún papel en el mantenimiento o remisión de la enfermedad, por lo que, mientras no se dis-

ponga de más información, las restricciones dietéticas en la EII deben ser examinadas de forma crítica¹⁰. La afectación intestinal extensa en la EC o las resecciones amplias de intestino delgado dan lugar a mala digestión crónica de lactosa, pero la intolerancia al disacárido no suele ser completa y la mayoría de los pacientes tolera pequeñas cantidades de lactosa en tomas fraccionadas a lo largo del día, lo que permite ingerir, finalmente, importantes cantidades de proteínas y calcio³². Uno de los problemas más importantes de las modificaciones dietéticas es que suelen condicionar comidas menos apetitosas y variadas, lo que constituye un obstáculo para la consecución de los objetivos nutricionales.

En cuanto a la CU, un estudio reciente ha puesto de manifiesto que el 68% de los pacientes de una cohorte con CU en situación de remisión clínica (n = 183) pensaba que la alimentación constituía un aspecto relevante para el control de su enfermedad y, en consecuencia, los pacientes trataban de eliminar ciertos alimentos que consideraban nocivos o de aumentar la ingestión de aquellos que creían protectores³⁵. Entre los alimentos eliminados destacaban la leche y los derivados lácteos (en el 17,5% de los pacientes) y las hortalizas y frutas (16,9%), mientras que en la de los alimentos consumidos en mayores cantidades por ser considerados beneficiosos lo hacían las hortalizas y frutas (en el 8% de los pacientes), los cereales y patatas (7,7%) y los alimentos "ricos en fibra" (3,8%). La tasa de recidiva de la enfermedad a lo largo del año de duración del seguimiento de la cohorte fue del 52% y ninguna de las conductas alimentarias seguidas por los pacientes redujo el riesgo de recidiva. Por lo tanto, cabría atribuir el malestar digestivo que sienten muchos pacientes con CU tras la ingestión de diversos alimentos a reacciones normales exageradas a algunos alimentos, al igual que ocurre también en personas que no tienen CU, y no propiamente a que desempeñen un papel en la recidiva de la CU. A pesar de no aportar beneficios en la evolución de la enfermedad, la conducta alimentaria en el grupo de los que evitaban la leche y los productos lácteos condujo a una ingesta significativamente menor de calcio que la del grupo que no restringía dicho grupo de alimentos (873,5 mg frente a 988,7 mg).

En esa misma cohorte de pacientes con CU en remisión se estudió también el efecto de los componentes de la dieta en el curso clínico de la enfermedad. Como ya se ha indicado, la tasa de recidiva de la enfermedad a lo largo del año de duración del seguimiento fue del 52%. La recidiva fue más probable en los pacientes en que la enfermedad presentó mayor actividad antes de la entrada en el estudio, así como en los pacientes más jóvenes. El consumo elevado de carne, especialmente el de carne roja y carne procesada, de proteínas y de alcohol aumentaron la probabilidad de recidiva de la CU; las *odds ratio* (OR) del tercil superior de ingesta, comparado con el inferior, fueron 3,2 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-7,8) en el caso de la carne,

5,19 (IC del 95%, 2,1-12,9) en el de la carne roja y carne procesada, 3 (IC del 95%, 1,25-7,19) en el de las proteínas y 2,71 (IC del 95%, 1,1-6,67) en el del alcohol. Tras la exclusión de los pacientes en los que pudo haberse producido una subestimación o sobrestimación de la ingesta energética, la probabilidad de recidiva siguió siendo significativamente mayor para los consumos elevados de carne (OR comparada con el tercil inferior de ingesta, 3,74; IC del 95%, 1,12-12,6), especialmente carne roja y carne procesada (OR = 6,88; IC del 95%, 2,02-23,4), así como los de alcohol (OR = 4,14; IC 95%, 1,14-15). También la ingesta elevada de azufre (OR = 2,76; IC 95%, 1,19-6,4) y de sulfatos (OR = 2,6, IC del 95%, 1,08-6,3) se asoció a una mayor probabilidad de recidiva. Los consumos más elevados de leche y derivados lácteos no se asociaron con mayor probabilidad de recidiva de CU, y los de verduras y hortalizas, de frutas o de fibra no tuvieron, aparentemente, un efecto protector. Los autores sugieren que podrían ser los compuestos azufrados contenidos en elevadas cantidades en las carnes rojas (aminoácidos azufrados), en las carnes procesadas (aminoácidos azufrados y sulfatos inorgánicos de los aditivos alimentarios) y en las bebidas alcohólicas (en muchas de ellas se utilizan aditivos que contienen sulfatos inorgánicos), los causantes de las recidivas en la CU, por el daño producido en la mucosa colónica por las elevadas cantidades de SH₂ generadas por las bacterias del colon a partir de la formación de sulfuros mediante la fermentación de los aminoácidos azufrados y de la reducción de los sulfatos inorgánicos. Proponen la realización de estudios de intervención para determinar si los alimentos ricos en compuestos azufrados están implicados definitivamente en las recidivas de la CU y si una alimentación con un contenido reducido en aminoácidos azufrados y en sulfatos reduce la frecuencia de recidivas de la enfermedad³⁶. Aunque los componentes de la dieta tienen menor peso estadístico que el índice previo de actividad de la enfermedad a la hora de determinar el riesgo de recidiva, clínicamente son mucho más importantes porque, en caso de confirmarse su implicación, constituyen factores potencialmente modificables.

TRATAMIENTO CON NUTRICIÓN ARTIFICIAL

El soporte con nutrición artificial consiste en la administración de soluciones definidas de nutrientes por vía oral, gastrointestinal o parenteral. En la EII puede estar indicado como tratamiento adjunto de la enfermedad para prevenir la desnutrición o para restaurar la normalidad del estado nutricional en caso de desnutrición, así como para promover el crecimiento en los niños con retraso del crecimiento y también como tratamiento primario para inducir la remisión del brote de actividad inflamatoria en casos seleccionados de EC^{12-14,24-27}. No hay evidencias de que el tratamiento

con nutrición artificial modifique la respuesta inflamatoria en la CU²⁶. La nutrición artificial en la EII está claramente aceptada como tratamiento adjunto porque permite tratar con éxito la desnutrición y mejorar las capacidades funcionales del organismo, así como corregir el retraso del crecimiento y del desarrollo puberal, pero su utilización como tratamiento primario de la EC frente al tratamiento farmacológico constituye un aspecto controvertido.

Nutrición artificial como tratamiento adjunto en la enfermedad inflamatoria intestinal

La nutrición artificial está indicada en la EII como tratamiento adjunto: 1) cuando la alimentación convencional resulta insuficiente para cubrir las necesidades de energía y nutrientes para mantener un estado normal de nutrición y promover el crecimiento y el desarrollo en los niños y, por tanto, existe desnutrición o riesgo de desarrollarla o retraso del crecimiento y del desarrollo puberal o riesgo de desarrollarlos; 2) y también, como soporte nutricional perioperatorio, en los pacientes con EII que presentan desnutrición grave y que se encuentran pendientes de tratamiento quirúrgico de complicaciones de su enfermedad mediante cirugía electiva o semielectiva^{24,26,27}.

Si la situación clínica del paciente lo permite la nutrición enteral será de elección sobre la parenteral^{12-14,22,24-27} por ser más fisiológica y segura y de menor coste económico. El aporte de nutrientes mediante la nutrición enteral puede ser completo o parcial (nutrición enteral complementaria). Las fórmulas de nutrición enteral se pueden administrar por vía oral o por sonda u ostomía si el tracto gastrointestinal es accesible y tiene suficiente capacidad funcional. Para una absorción adecuada de nutrientes se precisa la presencia de 100 o más cm de intestino delgado funcionando en ausencia de colon o bien la presencia de 60 o más cm de intestino delgado funcionando y colon presente. La selección del tipo de fórmula de nutrición enteral en la EII se basa en la capacidad funcional del tracto gastrointestinal. Las fórmulas elementales y las oligoméricas deberían reservarse para aquellos pacientes que presenten una función intestinal alterada, con disminución significativa de su capacidad digestiva y absorbente, como consecuencia de afectación inflamatoria extensa o de resección quirúrgica amplia; las fórmulas recomendadas para la mayoría de los pacientes son las poliméricas que, en general, son bien toleradas y tienen mejor sabor que las elementales, lo que determina una mejor cumplimentación cuando son administradas por vía oral, y que, además, son mucho más baratas que las fórmulas elementales. Además, las fórmulas poliméricas permiten administrar mayor cantidad de nitrógeno que las fórmulas elementales y las oligoméricas¹².

En situación de retraso del crecimiento el consejo dietético puede resultar una medida insuficiente para promover el crecimiento, por lo que es necesario recu-

rrir a la nutrición artificial para completar las necesidades de energía y proteínas. El método más frecuentemente empleado para restaurar el crecimiento normal ha sido la infusión nocturna nasogástrica de fórmulas de nutrición enteral en el domicilio, sin interferir con las actividades normales durante el día^{10,20}, pero para la administración prolongada de nutrición enteral se debería utilizar una gastrostomía.

La nutrición parenteral sólo está indicada cuando existe insuficiencia en la cobertura de las necesidades de energía y proteínas con la nutrición enteral, así como en caso de contraindicación de la nutrición enteral. Constituyen contraindicaciones generales para la utilización del tracto gastrointestinal y, por lo tanto contraindicaciones generales de la nutrición enteral, la peritonitis difusa, la obstrucción intestinal completa, el íleo paralítico, la perforación intestinal, la hemorragia digestiva aguda, la isquemia intestinal, los vómitos incoercibles, la diarrea masiva, la fase inicial del síndrome de intestino corto, las fístulas entéricas proximales de alto débito y el megacolon tóxico. Se ha indicado que el riesgo de trombosis venosa central es probablemente mayor en las personas con EII portadoras de catéter venoso central que en otro tipo de pacientes, en relación con la frecuencia del estado de hipercoagulabilidad existente en la EII⁹. La nutrición parenteral, junto con el reposo intestinal, permite el cierre espontáneo del 38% de las fístulas intestinales de alto débito en la EC^{24,27,37}. Aunque en la mayoría de los casos se produce una recidiva tras la reanudación de la alimentación oral y es necesario tratarlas quirúrgicamente, se ha recomendado intentar un tratamiento de corta duración combinando reposo intestinal y nutrición parenteral²⁴.

Nutrición enteral como tratamiento primario de la enfermedad de Crohn

Los glucocorticoides son los fármacos más eficaces para el tratamiento de los brotes moderados y graves de EC, situaciones en las que constituyen el tratamiento primario de elección, con respuesta en el 60-80% de los casos, frente a la respuesta al placebo, que varía entre el 20 y el 40%, con una mediana en torno al 30%^{11-13,38}.

El valor potencial de la nutrición enteral como tratamiento primario de la EC activa fue descubierto casualmente cuando se observó que pacientes con dicha enfermedad inflamatoria que recibían únicamente fórmulas elementales para mejorar su estado nutricional a la espera de ser intervenidos quirúrgicamente experimentaban también una mejoría de la actividad inflamatoria intestinal¹⁰. Aunque no se han publicado ensayos aleatorizados que comparen la nutrición enteral con placebo, la nutrición enteral ha sido empleada en el tratamiento de la EC desde hace más de 30 años porque, además de reducir la inflamación intestinal, tiene pocos efectos adversos y permite mejorar el estado de nutrición y el crecimiento³⁹. De acuerdo con los

resultados de cuatro metaanálisis, la nutrición enteral induce la remisión en el 49-58% de los pacientes con brote moderado de EC^{39,42}, porcentaje muy superior al que cabría esperar tras la administración de placebo. En cambio, la nutrición enteral no se ha mostrado útil como tratamiento primario de la CU^{24,26}.

También la nutrición parenteral induce la remisión de los brotes de actividad de la EC, pero su uso para tal fin no está justificado porque la frecuencia de las recidivas es muy elevada tras la reanudación de la alimentación oral y no compensa el elevado coste económico de la nutrición parenteral y los riesgos asociados a su utilización²⁴. Contrariamente a lo que ocurre en la EC, en la CU no hay evidencia de que el soporte con nutrición parenteral modifique la actividad inflamatoria intestinal en los brotes de la enfermedad^{26,37}. La nutrición parenteral combinada con reposo intestinal no resulta útil para inducir la remisión clínica en la CU aguda y evitar la colectomía²⁴.

Los objetivos de una reciente revisión sistemática sobre el tratamiento primario de la EC con nutrición enteral fueron actualizar la información disponible sobre la eficacia de los glucocorticoides frente al tratamiento con nutrición enteral exclusiva como tratamiento primario para inducir la remisión en la EC activa, así como sobre el tipo de fórmula de nutrición enteral, elemental frente a no elemental, para estudiar la importancia de la composición de la fórmula sobre su eficacia como tratamiento primario³⁹. Los autores de la revisión sistemática realizaron, además, 2 metaanálisis.

Uno de los metaanálisis se hizo a partir de 4 estudios que compararon la eficacia del tratamiento con glucocorticoides con la del tratamiento con nutrición enteral (123 y 130 pacientes, respectivamente). Los participantes fueron adultos (un ensayo en el que participaron niños no fue incluido en el metaanálisis por tratarse de un resumen y se tuvo en cuenta únicamente para el análisis de sensibilidad) y la nutrición enteral fue administrada mediante sonda nasogástrica, excepto en un estudio de tamaño muestral grande, en el que se administró por vía oral y en el que hubo una tasa de abandonos muy elevada, del 39% en el grupo que recibió nutrición enteral por vía oral, mientras que en el grupo tratado con glucocorticoides sólo el 9% de los pacientes abandonó el tratamiento. Las medidas de resultado fueron evaluadas a las 4 semanas de tratamiento en 2 de los estudios y a las 6 semanas en los otros 2. El 49,2% de los participantes tratados con nutrición enteral consiguió la remisión, mientras que en el grupo tratado con glucocorticoides lo hizo el 76,1%. El tratamiento con glucocorticoides resultó más efectivo que el tratamiento con nutrición enteral para inducir la remisión en la EC activa (OR combinada de 0,30 a favor del tratamiento con glucocorticoides [IC del 95%, 0,17, 0,52]). Estos resultados fueron concordantes con los de 3 metaanálisis publicados con anterioridad, en 1995 y 1996⁴⁰⁻⁴². Aunque se ha indicado que los niños con EC de diagnóstico reciente ten-

drían mejor respuesta al tratamiento primario con nutrición enteral que los que tienen enfermedad recurrente⁴³, existe muy poca información al respecto y necesita ser confirmada con más estudios. Por otra parte, también se ha señalado que en algunos estudios realizados en niños con EC el tratamiento con nutrición enteral se mostró menos efectivo en la EC con afectación colónica extensa que en la ileocolitis o en la enfermedad del intestino delgado^{10,21,43,44}. Sin embargo, en otros estudios realizados en niños, así como en los estudios con personas adultas, las respuestas al tratamiento con nutrición enteral fueron semejantes tanto en la afectación del intestino delgado como en la del colon²¹. Desafortunadamente, los datos de los 4 estudios en los que se basó el metaanálisis fueron insuficientes para evaluar la eficacia por subgrupos clínicos, tanto según la duración de la enfermedad como según su localización, por lo que la cuestión relativa a si la nutrición enteral beneficia más a algún subgrupo clínico particular, aspecto que podría ser importante para guiar el abordaje terapéutico, sigue sin respuesta³⁹.

El otro metaanálisis se hizo a partir de 9 estudios en los que se comparó la eficacia del tratamiento de la EC activa con fórmulas elementales, cuya fuente de nitrógeno procede de aminoácidos, frente al tratamiento con fórmulas no elementales (oligopeptídicas y poliméricas), cuya fuente de nitrógeno procede de péptidos de cadena corta o de proteína intacta (170 pacientes tratados con fórmulas elementales y 128 pacientes tratados con fórmulas no elementales). Las fórmulas fueron administradas por vía oral o por sonda nasogástrica y las retiradas fueron mayores entre los participantes que recibieron la dieta por vía oral debido al sabor desagradable de la fórmula. Los participantes de los 9 ensayos fueron adultos. En la mayoría de los estudios participaron pacientes con diferentes tiempos de evolución de la EC, unos de diagnóstico reciente y otros con enfermedad de duración prolongada, y la localización de la enfermedad fue variable (intestino delgado, colon o ambos). Las medidas de resultado fueron evaluadas a los 28 días de tratamiento en 4 de los estudios, a los 21 días en tres de ellos, a los 24 en uno más y a los 10 en otro de ellos (es decir, en general a las 3 o 4 semanas de tratamiento). Un ensayo que comparó 2 dietas poliméricas, una de ellas enriquecida en glutamina, y que se llevó a cabo en niños no fue incluido en el metaanálisis, pero sí en el análisis por subgrupos. Obtuvo la remisión el 63,5% de los tratados con fórmulas elementales y en el grupo tratado con fórmulas no elementales lo hizo el 60,1%. No existieron diferencias significativas entre los 2 tipos de fórmula (elementales frente a no elementales) en la eficacia para la inducción de remisión de la EC activa (OR = 1,15 [IC del 95%, 0,64, 2,08]). Tampoco se observaron diferencias significativas cuando se compararon fórmulas con bajo contenido en grasa (< 20 g de grasa/1.000 kcal) con fórmulas con "alto" contenido en grasa (> 20 g de grasa/1.000 kcal)

(OR = 1,05 [IC del 95%, 0,45-2,45]) ni cuando se compararon fórmulas elementales con fórmulas poliméricas (OR = 1,26 [IC del 95%, 0,49-3,22]). En el estudio que comparó 2 dietas poliméricas, una de ellas enriquecida en glutamina, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión entre los 2 grupos (OR = 0,64 [IC del 95%, 0,10-4,11]). Por otra parte, los datos de los estudios en los que se basó el metaanálisis resultaron inadecuados para permitir evaluar otras diferencias en la composición de las fórmulas utilizadas por lo que la pregunta “¿existe una fórmula óptima de nutrición enteral?” permanece aún sin respuesta.

Así pues, se puede concluir que: 1) los esteroides son más eficaces que la nutrición enteral como tratamiento primario para inducir la remisión en la EC activa; y 2) no existen diferencias significativas en la eficacia para inducir la remisión en la EC activa entre las fórmulas elementales y las fórmulas no elementales.

En un metaanálisis realizado a partir de 7 ensayos clínicos llevados a cabo en población pediátrica (5 de ellos aleatorizados, 2 de ellos en forma de resumen y 2 no aleatorizados), resultó que las tasas de remisión con glucocorticoides y con nutrición enteral fueron similarmente elevadas, de alrededor del 85%⁴⁵. Sin embargo, ese resultado debe observarse con mucha cautela, porque los estudios incluidos fueron de mala calidad metodológica²³, con un número muy pequeño de participantes y porcentajes de remisión excepcionalmente elevados con la nutrición enteral⁴⁶.

Aunque el tratamiento con corticoides permite conseguir mayores tasas de remisión en la EC activa que la nutrición enteral, algunas características de los pacientes y de la enfermedad tienen influencia en las decisiones terapéuticas, lo que puede convertir a la nutrición enteral en una alternativa al tratamiento con corticoides³⁹. Para mejorar la toma de decisiones, se necesita información adicional sobre los mecanismos de acción de las fórmulas de nutrición enteral, la composición óptima de las fórmulas y la respuesta al tratamiento según la localización y la duración de la enfermedad, así como la respuesta a la terapia combinada con nutrición enteral y tratamiento farmacológico³⁹.

Una de las limitaciones del tratamiento con nutrición enteral es la recidiva temprana de la actividad inflamatoria tras la suspensión de ese tratamiento, recidiva observada en la mayor parte de los estudios en el 60 al 70% de los pacientes a lo largo de los 12 meses siguientes a la suspensión del tratamiento con nutrición enteral y la reinstauración de la alimentación oral^{10,44,46}. Como la administración exclusiva de nutrición enteral durante períodos muy prolongados, evitando al mismo tiempo la alimentación convencional, no constituye una opción terapéutica razonable²¹ se ha propuesto, con la finalidad de mantener la remisión en los niños hasta que completen su crecimiento y desarrollo, la administración continuada de nutrición enteral cíclica nocturna de forma intermitente, durante 4 de cada 16 semanas, como nutrición exclusiva o, alter-

nativamente, la administración de nutrición enteral nocturna durante 4 o 5 días por semana, como complemento de la alimentación convencional sin restricciones^{10,20,21,46}, aunque la evidencia disponible para hacer estas recomendaciones es limitada. Se trata de estrategias terapéuticas difíciles de llevar a cabo y, precisamente, la eficacia de la nutrición enteral depende de la capacidad de realizar el tratamiento durante períodos prolongados, primero para conseguir la remisión en la EC activa (nutrición enteral durante al menos 4, 5 o 6 semanas, habitualmente durante 6, 7 u 8 semanas) y después para el mantenimiento de la remisión, pero el sabor poco atractivo (aunque se haya conseguido mejorar notablemente el de las fórmulas elementales y el de las poliméricas sea algo más agradable) y la monotonía de las dietas líquidas provoca una adhesión baja de los pacientes al tratamiento de la EC con nutrición enteral, especialmente en los adolescentes, y limita la utilidad de este tipo de abordaje terapéutico. Si a ello se une la frecuente necesidad de administrar la nutrición enteral mediante sonda, esta forma de tratamiento de la EC activa resulta poco atractiva en comparación con el tratamiento primario con glucocorticoides, más sencillo y menos exigente para las personas que padecen la enfermedad¹¹. En el lado positivo del tratamiento de la EC con nutrición enteral destaca su papel en la restauración del estado de nutrición y en la promoción del crecimiento y desarrollo, así como el aplazamiento de la necesidad de tratamiento con glucocorticoides y la ausencia de los efectos adversos del tratamiento prolongado con glucocorticoides (inhibición del crecimiento, inmunosupresión, osteoporosis, depleción de masa muscular, miopatía, osteonecrosis avascular, alteraciones psicológicas, etc.).

En el caso de las personas adultas, la nutrición enteral tiene utilidad como tratamiento de la EC activa en las situaciones en las que existe contraindicación, ineficacia, o intolerancia a los tratamientos médicos con glucocorticoides, inmunosupresores e inmunomoduladores⁴⁷. En el Reino Unido se suele hacer extensiva la indicación de la nutrición enteral como tratamiento primario incluso a aquellos pacientes con EC activa que, tras una información exhaustiva y una cuidadosa discusión, prefieran utilizarla antes que el tratamiento con glucocorticoides, inmunomoduladores o cirugía²⁶. La nutrición enteral resultaría una buena opción terapéutica en el primer brote de actividad de la EC de intensidad moderada y con patrón inflamatorio, con las ventajas sobre los glucocorticoides de inducir la remisión del brote inflamatorio sin producir inmunosupresión y de ayudar a mantener o restaurar el estado nutricional³⁸. En cambio, en los brotes graves de EC, aunque se ignora si la nutrición enteral añade su efecto antiinflamatorio al de los glucocorticoides, parece razonable utilizar conjuntamente ambos tratamientos³⁸.

En el caso de los niños y adolescentes, si se tiene en cuenta tanto las tasas de remisión como la relación

riesgos/beneficios del tratamiento primario con nutrición enteral frente al tratamiento con glucocorticoides, puede estar justificado el uso de la nutrición enteral como tratamiento primario alternativo en la EC activa, especialmente en los que presentan desnutrición y retraso del crecimiento, con el fin de controlar la actividad inflamatoria intestinal, restaurar el estado nutricional y evitar el efecto inhibitor del crecimiento producido por los glucocorticoides^{9,10,20,26}. En una revisión sobre intervenciones frente al retraso del crecimiento en niños con EC se hallaron 2 estudios controlados, aleatorizados, con un número pequeño de participantes, en los que se comparó el efecto de la nutrición enteral exclusiva y el del tratamiento con glucocorticoides en la talla a los 6 meses de la inducción de la remisión de la EC en niños prepuberales²³. La intervención nutricional consistió en la administración de una fórmula elemental durante 4 semanas en uno de los estudios (período tras el que se introdujo una alimentación convencional normal) y durante 6 semanas en el otro (después de las cuales se instauró un programa de reintroducción de alimentos convencionales junto con una reducción progresiva de la fórmula de nutrición enteral hasta suspenderla a las 12 semanas). Las puntuaciones de la desviación estándar de la velocidad de crecimiento de la talla a los 6 meses aumentaron de forma significativa en los grupos tratados con nutrición enteral en comparación con las de los grupos tratados con corticoides ($p < 0,05$). Estos resultados necesitan ser confirmados mediante la realización de ensayos controlados y aleatorizados más grandes en niños con EC²³.

Se ha indicado que los niños con EC de diagnóstico reciente tendrían mejor respuesta al tratamiento con nutrición enteral que los que tienen enfermedad recurrente y que, por ello, serían candidatos idóneos para el tratamiento primario con nutrición enteral^{21,43,44,46}, aunque existe poca información al respecto y necesita ser confirmada con más estudios. En algunos estudios realizados en niños se ha observado que la respuesta al tratamiento con nutrición enteral para inducir la remisión en la EC activa que afecta predominantemente al colon es menor que la de los que tienen afectación predominante del intestino delgado, motivo por el que se ha propuesto reservar el uso de la nutrición enteral como tratamiento primario para los niños que tienen afectación predominante del intestino delgado^{10,21,26,43,44,46,48}. Sin embargo, las respuestas a la nutrición enteral observadas en algunos de los estudios realizados en niños y en los estudios llevados a cabo en personas adultas fueron similares en los casos de afectación predominante del intestino delgado y en los de afectación predominante del colon²¹.

Así pues, en la edad pediátrica, los candidatos idóneos al tratamiento primario de primera línea con nutrición enteral serían los niños y adolescentes con EC de diagnóstico reciente, de intensidad leve o moderada y patrón inflamatorio, especialmente los que tienen desnutrición y retraso del crecimiento, sin tener en

cuenta, en general, la localización de la enfermedad, aunque es probable que obtengan mayor beneficio los que tienen afectado de forma predominante el intestino delgado.

Las situaciones de necesidad de tratamiento con glucocorticoides en la EC se han ido reduciendo gracias a los avances producidos en las estrategias terapéuticas, como el uso más temprano y más frecuente de agentes inmunosupresores para el mantenimiento de la remisión (uso creciente de azatioprina e inicio más precoz con 6-mercaptopurina en pacientes con recidivas frecuentes), así como a la disponibilidad de nuevos fármacos, como el agente biológico inmunomodulador infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico contra la citocina proinflamatoria TNF- α (cuya actividad biológica queda neutralizada por dicho anticuerpo monoclonal), de forma que en la actualidad las indicaciones de la nutrición enteral han quedado limitadas, fundamentalmente, al tratamiento de las recidivas en caso de contraindicación, o ineficacia, o intolerancia a dichos fármacos y al tratamiento primario de primera línea en los niños y adolescentes^{46,48}. A esas indicaciones se podría añadir también la de los pacientes que, tras una información exhaustiva, se deciden por el tratamiento con nutrición enteral antes que con glucocorticoides, inmunosupresores o inmunomoduladores²⁶.

Nutrientes con potencial terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal

La eficacia de las fórmulas de nutrición enteral en inducir la remisión de la EC activa cuando se utilizan como única fuente de nutrición sugiere que uno o más componentes de la alimentación convencional están implicados en la patogenia de la enfermedad. Los mecanismos por los que el tratamiento con nutrición enteral reduce la actividad inflamatoria en la EC continúan siendo, en gran parte, desconocidos y no se sabe si lo fundamental para el éxito con este tratamiento se debe a la composición nutricional de las fórmulas, al efecto farmacológico de los nutrientes o, incluso, a factores no nutricionales. Se ha especulado con que la remisión de la EC activa ocurriría como consecuencia de la disminución de la carga antigénica en el intestino (en relación con la disminución del estímulo antigénico asociado a la fuente nutricional de nitrógeno o, más probablemente, con cambios en la flora intestinal o, incluso, con factores no nutricionales, como la reducción del aporte de micropartículas), de la disminución de la síntesis de mediadores inflamatorios intestinales (debido a su contenido en prebióticos, precursores del butirato, a la reducción relativa de la cantidad de grasa proporcionada por las fórmulas en comparación con la ingerida por alimentación convencional y/o a que el tipo de ácidos grasos aportados por las fórmulas tendrían menor actividad proinflamatoria), de la provisión de nutrientes importantes para la reparación de las lesiones intestinales (como los áci-

dos grasos de cadena corta y la glutamina), y de la actividad de nutrientes antioxidantes (como las vitaminas E y C)^{11-14,27,47,49-51}. Se ha acumulado una gran cantidad de información sobre diferentes nutrientes que podrían ser eficaces en el tratamiento de la EII, como los prebióticos, la cantidad de triglicéridos (de cadena larga y media) y de clases de ácidos grasos (ácidos grasos ω -3, ω -6 y ω -9), la fuente de nitrógeno (proteína intacta, oligopéptidos y aminoácidos), la cantidad de glutamina, vitaminas antioxidantes (E y C), así como sobre factores no nutricionales como probióticos exógenos, citocinas antiinflamatorias (como el TGF- β) y micropartículas, pero la evidencia disponible sobre su utilidad en el tratamiento de la EII es aún muy limitada.

Si la EII se desarrolla en respuesta a las bacterias intestinales, la modificación de la flora intestinal podría tener efectos terapéuticos. Los prebióticos y los probióticos constituyen recursos que permiten 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.

El tratamiento con prebióticos se basa en intervenciones de tipo dietético para promover el crecimiento de especies bacterianas colónicas beneficiosas para el huésped. Los prebióticos y algunos tipos de fibra fermentable no alimentaria (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 propionato y el butirato, resultantes de la fermentación anaerobia de los prebióticos y de la fibra fermentable no alimentaria en el colon), además de ser nutrientes específicos del epitelio intestinal, disminuyen la inflamación (el butirato bloquea la activación de la vía del NF- κ B). Por otra parte, 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, como las bacterias con capacidad de adhesión al epitelio colónico, así como las reductoras de sulfato, capaces, estas últimas, de producir daño en el epitelio colónico mediante el bloqueo de la butiril CoA deshidrogenasa, enzima necesaria para la oxidación del butirato. 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 confirmación¹². Por otra parte, el tratamiento de la EII con afectación colónica con algunos tipos de fibra parece prometedor pero necesita ser confirmado mediante estudios controlados, como ocurre con la fibra fermentable de las semillas de *Plantago ovata* para el mantenimiento de la remisión

en la CU^{12,13, 14} y con la de la goma guar y la de la cebada germinada para el tratamiento de la CU activa^{27,52}.

La administración de probióticos, microorganismos vivos viables no patógenos, también persigue influir sobre la expresión de la EII mediante la modificación de la flora intestinal de forma favorable al huésped para mejorar su tolerancia a las bacterias comensales, atenuar la respuesta inmunitaria de la mucosa intestinal y disminuir la inflamación. Los mejores resultados se han obtenido con la mezcla de probióticos VSL#3 en el mantenimiento de la remisión de la *pouchitis* aguda conseguida mediante tratamiento con antibióticos y en la prevención de la *pouchitis* postoperatoria^{27,53}. La mezcla de probióticos VSL#3 contiene 4 cepas de lactobacilos (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* y *L. delbrueckii* subesp. *bulgaricus*), 3 cepas de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *B. breve* y *B. infantis*) y 1 cepa de *Streptococcus salivarius* subesp. *termophilus*. La evidencia disponible sobre la eficacia del tratamiento con probióticos para el control del brote y el mantenimiento de la remisión en la EC y en la CU se basa en una gran cantidad de estudios piloto, estudios abiertos y ensayos clínicos de muy baja calidad metodológica y sus resultados pueden conducir a exagerar los efectos esperados de los probióticos⁵³. Es necesario realizar ensayos clínicos controlados para establecer el grado de eficacia del tratamiento con probióticos en la EII y para conocer las fórmulas más idóneas, ya sea a base de una sola cepa o de mezclas de varias especies bacterianas que actúen de forma sinérgica, las dosis óptimas y la duración del tratamiento con probióticos^{27,53}.

Los cambios en la cantidad de grasa y/o en la clase de ácidos grasos aportados pueden modificar la respuesta inmunológica mediante la producción de mediadores con diferente capacidad inflamatoria e influir, de ese modo, en la evolución de la EII. Cuando se analizó la respuesta de pacientes con EC activa al tratamiento con 4 fórmulas de nutrición enteral, con diferente contenido en grasa total y en triglicéridos de cadena larga (TCL) y triglicéridos de cadena media (TCM), se observó que la tasa de remisión de la enfermedad mostraba una correlación inversa con el contenido de TCL de las fórmulas⁵⁴. Los mayores porcentajes de remisión se consiguieron con la fórmula pobre en grasa (pobre en TCL y exenta de TCM), pero con las 2 fórmulas con contenido normal de grasa, compuesta por una mezcla de TCL y de TCM en una proporción de aproximadamente dos tercios y un tercio respectivamente, también se obtuvieron resultados semejantes⁵⁴. La administración de dos tercios de la grasa en forma de TCL supone una reducción de la cantidad de TCL en relación con la proporcionada por la alimentación convencional, en la que prácticamente el 90% de la grasa ingerida proviene de TCL. Un ensayo clínico más reciente en el que se estudió la respuesta al tratamiento de la EC activa con 2 fórmulas de nutrición enteral, una de ellas elemental con muy bajo con-

tenido en grasa (1,7 g de grasa/1.000 kcal, 1,5% del valor calórico total) y la otra oligopeptídica moderadamente baja en grasa (27,8 g de grasa/1.000 kcal, 25% del valor calórico total), pero con alto contenido en TCM (20 g/1.000 kcal), puso de manifiesto que la tasa de remisión de la enfermedad fue igualmente buena con las dos fórmulas; los autores concluyeron que no es necesario restringir los TCM en las fórmulas de nutrición enteral para el tratamiento de la EC activa⁵⁵.

Con respecto al tipo de ácidos grasos contenidos en las fórmulas de nutrición enteral, la reducción del aporte de ácidos grasos ω -6 o el enriquecimiento con ácidos grasos ω -3 (aceites de pescado) podría reducir la actividad de la EII gracias a sus acciones sobre la síntesis de mediadores de la inflamación como los eicosanoides, así como sobre la síntesis de citocinas implicadas en los fenómenos inflamatorios. En un estudio reciente los ácidos grasos poliinsaturados ω -6 se mostraron, sorprendentemente, superiores a los monoinsaturados ω -9 para inducir la remisión clínica en la EC activa (si bien la fuente de los ω -9 no fue el aceite de oliva, sino la trioleína sintética); además, la tasa de remisión con la fórmula polimérica rica en ácidos grasos ω -9 fue de, solamente, el 20%, similar a la que se suele producir con placebo, frente al 52% obtenido con la fórmula polimérica enriquecida con ácidos grasos poliinsaturados ω -6 y al 79% conseguido con el tratamiento con glucocorticoides y dieta convencional⁵⁶.

Los ácidos grasos poliinsaturados son componentes importantes de las membranas celulares y precursores de eicosanoides como las prostaglandinas, los tromboxanos, las prostaciclina y los leucotrienos. Los eicosanoides (eicosa *εικοσι* = veinte) derivan de los ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono, el ácido eicosatetraenoico o araquidónico (AA, C20:4 n-6) fundamentalmente, y el ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 n-3). El tipo de alimentación determina la proporción de los diferentes eicosanoides sintetizados. En las sociedades industrializadas el principal precursor de eicosanoides es el AA, ácido graso ω -6 de cadena larga contenido en los alimentos de origen animal y formado también en el hígado a partir del ácido linoleico procedente de alimentos de origen vegetal y, especialmente, de aceites de semillas. El AA es el sustrato para la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos con actividad biológica potente, como los tromboxanos (TX) de la serie 2 (especialmente el TX A₂) y los leucotrienos de la serie 4 (LT₄, especialmente el LT B₄), producidos vía ciclooxigenasa en las plaquetas el primero y vía lipooxigenasa en los leucocitos el segundo. La utilización de aceites de pescados con finalidad terapéutica en la EII se basa en su elevado contenido en EPA, ácido graso ω -3 que antagoniza los efectos proinflamatorios de los eicosanoides derivados del AA por favorecer la síntesis de leucotrienos de la serie 5 (LT₅), los cuales tienen actividad inflamatoria muy atenuada, y limitar la formación de LT₄. Un mayor aporte de ácidos grasos poliinsaturados de ori-

gen marino desplaza al AA de los fosfolípidos de la membrana y reduce su biodisponibilidad para la producción de leucotrienos LT₄, de potente actividad quimiotáctica sobre leucocitos polimorfonucleares y monocitos y, además, como el EPA y el AA comparten los sistemas enzimáticos implicados en la síntesis de eicosanoides y compiten por estos sistemas (ciclooxigenasa y lipooxigenasa), un mayor aporte de EPA produce en los leucocitos, por una parte, un aumento de la síntesis de leucotrienos LT₅ derivados del EPA, con actividad inflamatoria atenuada y, por otra, una reducción de la síntesis de los leucotrienos proinflamatorios LT₄ a partir del AA. Sin embargo, todavía no se ha podido demostrar que el potencial antiinflamatorio de los suplementos de ácidos grasos de la serie ω -3 (utilización de aceites de pescado) sea útil para el tratamiento de la EII y los resultados de los ensayos clínicos realizados con esta finalidad han sido poco consistentes^{27,57}, lo que se ha atribuido a los diferentes diseños experimentales de los ensayos (en cuanto a las características de los pacientes incluidos en ellos, la utilización o no de tratamientos concomitantes o el placebo elegido), así como a la diversidad de las formulaciones y dosis de ácidos grasos utilizadas, debido a que son aspectos que influyen en la liberación y en la absorción de los ácidos grasos y en la incidencia de los efectos adversos asociados a las altas dosis de éstos (como halitosis, eructos y diarrea), determinantes, junto con el sabor desagradable de los preparados, de una mala cumplimentación del tratamiento⁵⁷. Los nuevos preparados con mezclas de ácidos grasos libres ω -3 de cadena larga en cápsulas con cubierta entérica (gastroresistente) han demostrado una mejor absorción intestinal que las preparaciones tradicionales, sin los efectos adversos de estas últimas y con una mejor tolerancia y ofrecen una nueva perspectiva en el manejo de la EII⁵⁷, pero la utilización de este tipo de grasas en el tratamiento de la CU y de la EC pertenece aún al campo de la investigación.

Por lo tanto, resumiendo, todavía no se dispone de información concluyente sobre la cantidad óptima de triglicéridos y de ácidos grasos ω -6 y ω -3 que deberían contener las fórmulas de nutrición enteral, ni tampoco sobre la utilidad clínica de los aceites con capacidad de reducir la actividad inflamatoria, como los aceites de pescado y el aceite de oliva^{14,27,39,49-51}.

El hecho de que el porcentaje de remisión de la EC sea similar con fórmulas elementales (a base de aminoácidos) y con fórmulas no elementales (oligopeptídicas y poliméricas, a base de oligopéptidos y proteína intacta, respectivamente) indica que el efecto de la nutrición enteral es independiente de la antigenicidad asociada a la fuente de nitrógeno de las fórmulas y descarta que la antigenicidad ligada a las proteínas desempeñe un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad^{39,41}. La glutamina es un sustrato esencial para los enterocitos, pero el enriquecimiento de una fórmula polimérica de nutrición enteral con glutamina no demostró ser eficaz para controlar la in-

flamación en la EC en un estudio de alta calidad metodológica realizado con un pequeño número de participantes^{39,58}.

Recientemente se ha sugerido que el TGF- β podría desempeñar un papel en el tratamiento primario de la EC activa. El TGF- β , presente de forma natural en la leche humana y en la leche de vaca, es una citocina con propiedades antiinflamatorias (inhibitorias de la respuesta tipo Th 1 en la mucosa intestinal) y curativas de la mucosa intestinal. Es posible evitar la destrucción de esta citocina durante el proceso de fabricación de fórmulas poliméricas cuyas proteínas provengan de la caseína intacta. En 2 estudios no controlados que se llevaron a cabo en niños con EC activa con 2 fórmulas poliméricas de nutrición enteral que contenían TGF- β se observó una mejoría (macroscópica e histológica) en las lesiones de la mucosa intestinal tras dicho tratamiento, mientras que en un pequeño ensayo en el que se compararon los efectos del tratamiento mediante una fórmula que contenía factor TGF- β con los efectos del tratamiento con glucocorticoides, aunque la tasa de remisión fue similar en los 2 grupos, se observó que los que recibieron la fórmula con TGF- β tuvieron una mejoría significativamente mayor en las lesiones de la mucosa intestinal que los que fueron tratados con glucocorticoides⁵⁹. Sin embargo, hasta el presente, no se han realizado ensayos controlados para comprobar los beneficios clínicos de las fórmulas de nutrición enteral con TGF- β frente a los ofrecidos por las fórmulas equivalentes (en cuanto a patrón lipídico, contenido en antioxidantes, etc.) que no contienen dicha citocina.

Así pues, el uso de prebióticos, ácidos grasos de cadena corta, probióticos, aceites de pescado, vitaminas antioxidantes (E y C) y TGF- β en el tratamiento de la EII pertenece todavía al campo de la experimentación. La evidencia disponible sobre su eficacia para controlar la inflamación intestinal es aún demasiado limitada y resulta insuficiente para recomendar su utilización en el tratamiento primario de la EII.

También otros componentes de las fórmulas de nutrición enteral diferentes de los nutrientes, como las micropartículas, ausentes o contenidas en cantidad reducida en las fórmulas de nutrición enteral, podrían estar implicados en la reducción de la actividad inflamatoria intestinal en la EC^{47,60,61}. Las micropartículas son partículas inorgánicas finas (0,1-1 μ m de diámetro) y ultrafinas (< 0,1 μ m de diámetro); entre las de origen exógeno destacan el dióxido de titanio y los silicatos de aluminio, que están presentes en los alimentos, a los que se incorporan desde los terrenos y, especialmente, a partir de algunos aditivos alimentarios que se utilizan con diferentes finalidades, como el E 171 (colorante para el blanqueado e intensificación del brillo, utilizado también en algunas pastas dentífricas) y los E 554, E 555, E 556 y E 559 (antiaglomerantes)⁶⁰. Debido al consumo de alimentos procesados, los individuos de las sociedades industrializadas están sometidos a una importante carga exógena de

micropartículas en su tracto digestivo. Solamente la alimentación convencional proporciona diariamente unas 10^{12} micropartículas, que no son degradables por el aparato digestivo. Las micropartículas son adyuntos potentes en las respuestas inmunológicas mediadas por antígenos⁶⁰. En forma aislada, las micropartículas son biológicamente inertes, pero en forma conjugada (complejos micropartícula-calcio-lipopolisacárido bacteriano, formados en la luz intestinal) activan los fagocitos de los agregados linfoides intestinales, normalmente resistentes a la estimulación^{60,61}. En un estudio piloto aleatorizado, con doble enmascaramiento, llevado a cabo en 20 pacientes con EC ileal e ileocolónica, activa a pesar del tratamiento con glucocorticoides, en los que se mantuvo este tratamiento farmacológico, se observó un descenso significativo en el índice de actividad de la enfermedad (*Crohn's disease activity index*, CDAI) en el grupo que realizó una dieta restringida en micropartículas en comparación con el del grupo tratado con la dieta control sin restricción de micropartículas (CDAI de 392 ± 25 al inicio y 145 ± 47 al cuarto mes del tratamiento en el grupo que llevó a cabo la dieta con bajo contenido en micropartículas frente a CDAI de 302 ± 28 al inicio y 295 ± 25 al cuarto mes del tratamiento en el grupo que realizó la dieta control sin restricción de micropartículas; $p = 0,002$ al cuarto mes)⁶¹. La reducción del CDAI en el grupo que recibió una baja carga dietética de micropartículas ocurrió tempranamente, dentro del primer mes del tratamiento. A la vista de los resultados de este estudio piloto, se diseñó e introdujo un ensayo multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, con el objetivo de comprobar si las dietas con carga reducida de micropartículas son eficaces para el control de la EC activa, estudio cuyos resultados están todavía pendientes de publicación.

AGRADECIMIENTO

A María Dolores Ramírez y a Francisca Almazán, del Servicio de Biblioteca del Hospital Txagorritxu de Vitoria-Gasteiz, por la inestimable ayuda prestada para la consecución de parte del material bibliográfico utilizado para preparar este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riera J. Definiciones conceptuales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Concepto de cronicidad. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal, II edición. Madrid: Ergon, 2002;3-5.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417-29.
3. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflam Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-S9.
4. Saro C, Ruiz V. Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal, II edición. Madrid: Ergon, 2002;7-19.
5. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet*. 2002;359:62-9.

6. Ekblom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. En: Bristian BR, Walker-Smith JA, editores. Inflammatory bowel diseases. Basel: Karger; 1999. p. 7-21.
7. Dionne S, Ruellemele FM, Seidman EG. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: role of cytokines and immune cell-enterocyte interactions. En: Bristian BR, Walker-Smith JA, editores. Inflammatory bowel diseases. Basel: Karger; 1999. p. 41-61.
8. Rosenberg IH, Mason JB. Inflammatory bowel disease. En: Shils ME, Young VR, editores. Modern nutrition in health and disease. Filadelfia: Lea & Febiger; 1994. p. 1043-8.
9. Dieleman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:435-51.
10. Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1141-9.
11. Jeejeeboy KN. Nutrition versus drug therapy. En: Bristian BR, Walker-Smith JA, editores. Inflammatory bowel diseases. Basel: Karger; 1999. p. 139-54.
12. Fernández Bañares F, Gassull MA. Revisión y consenso en terapia nutricional: nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp. 1999;14 Supl 2:71S-80S.
13. Fernández-Bañares F, Cabré E. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2002. p. 351-8.
14. Cabré E, Gassull MA. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gil A, Álvarez J, García de Lorenzo A, Montejo JC, Planas M, editores. Tratado de Nutrición, tomo IV. Madrid: Acción Médica; 2005. p. 880-906.
15. Bistrrian BR. Role of the systemic inflammatory response in the development of protein-energy malnutrition in inflammatory bowel disease. En: Bistrrian BR, Walker-Smith JA, editores. Inflammatory bowel diseases. Basel: Karger; 1999. p. 1-6.
16. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJM. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. Am J Clin Nutr. 1998; 67:919-26.
17. Kastin DA, Buchman AL. Malnutrition and gastrointestinal disease. Curr Opin Nutr Metab Care. 2002;5:699-706.
18. Weir DG, Scott JM. Vitamin B₁₂ "Cobalamin". En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 447-58.
19. Oldenburg B, Fijnheer R, Van der Griend R, Van Berge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? Am J Gastroenterol. 2000;95:2825-30.
20. Griffiths AM. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: peculiaridades y objetivos específicos. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal, II edición. Madrid: Ergón; 2002;359-71.
21. Escher JC, Taminiou JAJM, Nieuwenhuis EES, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. Inflamm Bowel Dis. 2003;9:34-58.
22. Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, et al. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:15-27.
23. 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.).
24. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr. 2002;26 Suppl 1:73SA-4SA;115SA-7SA.
25. Virgili N, Leyes P, Pita AM. Nutrición en enfermedades digestivas. En: Tratado de nutrición artificial. Celaya S, editor. Madrid: Aula Médica; 1998. p. 385-99.
26. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53 Suppl V:v1-v16.
27. Cuerda MC, Bretón I, Cambolor M, García Peris P. Soporte nutricional basado en la evidencia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Bellido D, Ballesteros MD, Álvarez J, Del Olmo D, editores. Nutrición basada en la evidencia. Endocrinol Nutr. 2005;52 Supl 2:70-7.
28. Nelson JK, Moxness KE, Jensen MD, Gastineau CF. Dietética y Nutrición: Manual de la Clínica Mayo. Madrid: Mosby-Doyma; 1996. p. 261-4.
29. Suárez FL, Adshear J, Furne JK, Levitt MD. Lactose maldigestion is not an impediment to the intake of 1,500 mg calcium daily as dairy products. Am J Clin Nutr. 1998;68:1118-22.
30. Kolars JC, Levitt MD, Mostafa A, Savaiano DA. Yogurt: an autodigesting source of lactose. N Engl J Med. 1984;310:1-3.
31. Rosinach M, Maurer-Pons A, Domènech E, Deselaers A, García-Planella E, Bernal I, et al. ¿Es necesario suprimir los lácteos de la dieta en los brotes de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal? [resumen] Gastroenterol Hepatol. 2002;25: 198-9.
32. Nelson JK, Moxness KE, Jensen MD, Gastineau CF. Dietética y Nutrición: Manual de la Clínica Mayo. Madrid: Mosby-Doyma; 1996. p. 247-58.
33. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. Lancet. 1993;342:1131-4.
34. Pearson M, Teahon K, Jonathan Levi A, Bjarnason I. Food intolerance and Crohn's disease. Gut. 1993;34:783-7.
35. 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;23:1 61-70.
36. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Gut. 2004;53: 1479-84.
37. Kupferman ME, Rombeau JL. Parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. En: Rombeau JL, Rolandelli RH, editores. Parenteral nutrition. Filadelfia: WB Saunders; 2001. p. 208-29.
38. Esteve M. Tratamiento general del brote de enfermedad del Crohn. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2002. p. 233-40.
39. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Nutrición enteral para la inducción de remisión en la 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.).
40. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland RL. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology. 1995;108:1056-67.
41. 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. J Parenter Enteral Nutr. 1995;19:356-64.

42. 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;31:267-72.
43. Seidman E. Nutritional therapy for Crohn's disease: lessons from the Ste-Justine Hospital experience. *Inflam Bowel Dis*. 1997;3:S43-S5.
44. Ruemmele 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.
45. Heuschkel R, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:8-15.
46. Griffiths AM. Enteral nutrition in the management of Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(Suppl):S108-S17.
47. Dray X, Marteau P. The use of enteral nutrition in the management of Crohn's disease in adults. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(Suppl):S166-S72.
48. Proceedings from de wokshop "Use of nutrition in the management and treatment of inflammatory bowel disease" [Concluding Remarks]. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(Suppl):184S-8S.
49. Gassull MA. New insights in nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2001;20(Suppl 1):113-21.
50. Gassull MA, Cabré E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:561-9.
51. Gassull MA, Mañé J, Pedrosa E, Cabré E. Macronutrients and bioactive molecules: is there a specific role in the management of inflammatory bowel disease? *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(Suppl):S179-S83.
52. Mitsuyama K, Saiki T, Kanauchi O, Iwanaga T, Tomiyasu N, Nishiyama T, et al. Treatment of ulcerative colitis with germinated barley foodstuff feeding: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1225-30.
53. Fedorak RN, Masden KL. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*. 2004;10:286-99.
54. 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;14:229-36.
55. Sakurai T, Matsui T, Yao T, Takagi Y, Hirai F, Aoyagi K, et al. Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled trial comparing nutrient formulas. *J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:98-103.
56. Gassull MA, Fernández-Bañares F, Cabré E, Papo M, Gaffer MH, Sánchez-Lombraña JL. 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.
57. Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(Suppl):339S-42S.
58. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:78-84.
59. Fell JME. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(Suppl):S126-S33.
60. Lomer MCE, Thompson RPH, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc*. 2002;61:123-30.
61. Lomer MCE, Harvey RSJ, Evans SM, Thompson RPH, Powell JJ. 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.