



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO  
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ÚLCEROSA

# Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

[www.elsevier.es/eii](http://www.elsevier.es/eii)



## REVISIÓN

# Nutrición enteral en el paciente pediátrico con enfermedad de Crohn



V.M. Navas-López<sup>a,\*</sup>, J. Van Limbergen<sup>b</sup> y J. Martín-de-Carpi<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Materno Infantil. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>b</sup> Department of Pediatrics, Dalhousie University Clinician Scientist, Division of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, IWK Health Centre, Halifax, Nova Scotia, Canadá

<sup>c</sup> Unidad para el Cuidado Integral de la EII-P (UCIEII-P), Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 17 de marzo de 2016; aceptado el 27 de junio de 2016

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2016

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Nutrición enteral exclusiva;  
Enfermedad de Crohn

### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Exclusive enteral nutrition;  
Crohn's disease

**Resumen** El tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) pediátrica requiere una cuidadosa atención a la optimización del crecimiento y de la salud ósea, además de perseguir la curación mucosa. Reducir la exposición a corticoides sistémicos es un primer paso de suma importancia para influir en estos resultados a medio-largo plazo. Una alternativa eficaz a la terapia de inducción con corticoides es la nutrición enteral exclusiva (NEE), que se recomienda como tratamiento de primera línea en la EC pediátrica. En esta revisión se discute la razón de ser de la NEE, sus supuestos mecanismos de acción y las últimas modificaciones en los regímenes clásicos de NEE que auguran un futuro prometedor al tratamiento dietético de la EC pediátrica. © 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Enteral nutrition in paediatric Crohn's disease

**Abstract** The treatment of paediatric Crohn's disease (CD) requires careful attention to optimising normal growth and bone health in addition to achieving mucosal healing. Reducing exposure to systemic corticosteroids can be a highly important first step to influence these medium-to-long-term disease-specific and general health outcomes. An effective alternative to induction therapy with corticosteroids is exclusive enteral nutrition (EEN) which is

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [victor.navas@gmail.com](mailto:victor.navas@gmail.com) (V.M. Navas-López).

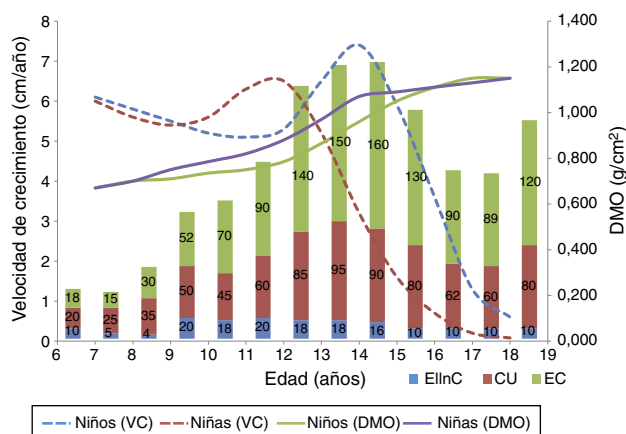
recommended as first-line therapy in paediatric CD. In this review, we discuss the rationale behind EEN, its putative mechanisms of action and novel, promising modifications to EEN for the future dietary management of paediatric CD.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio crónico idiopático cuyo curso natural evolutivo se caracteriza por periodos de actividad inflamatoria que se alternan con otros de remisión. Aproximadamente el 30% de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comienzan antes de los 18 años, con un pico de máxima incidencia durante la infancia entre los 13-15 años<sup>1,2</sup>. Este periodo es crítico<sup>3,4</sup>, ya que en él se producen cambios físicos con una rápida velocidad de crecimiento (fig. 1). El fracaso de crecimiento, las alteraciones del metabolismo óseo, el retraso puberal, la malnutrición y las deficiencias de micronutrientes y de determinadas vitaminas se asocian con frecuencia a la EII pediátrica<sup>5</sup>. El retraso del crecimiento que acontece al comienzo en el 40-50% de los niños con EC puede persistir en la edad adulta hasta en el 15-30% de los pacientes, y aproximadamente un 20% de los niños no alcanzan su talla diana. Resulta interesante resaltar el hecho de que el

retraso en el crecimiento está relacionado con el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, siendo 3 veces superior en aquellos casos que tardan más de 6 meses en ser diagnosticados<sup>6</sup>. Los objetivos terapéuticos en la EC son el control de la inflamación, la curación mucosa, la modificación del curso de la enfermedad, evitar los efectos indeseables del tratamiento y garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados. El arsenal terapéutico del que disponemos para el tratamiento de la EC pediátrica es muy similar al de los adultos, debido en parte a que la evidencia aportada por los ensayos clínicos en niños es escasa, y las decisiones terapéuticas se basan a menudo en una extrapolación a partir de la literatura sobre pacientes adultos. No obstante, pese al avance en el campo terapéutico aportado por los fármacos biológicos, la nutrición enteral exclusiva (NEE) continúa considerándose el tratamiento de primera línea en la EC luminal<sup>7</sup>. A continuación se exponen los aspectos más relevantes que justifican el empleo de la NEE como modalidad terapéutica en la EC pediátrica, sus posibles mecanismos de acción y las últimas modificaciones en los regímenes clásicos de NEE que auguran un futuro prometedor al tratamiento dietético de la EC pediátrica.



**Figura 1** Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en España: relación con la velocidad de crecimiento y la densidad mineral ósea en niños españoles. Las barras representan los casos de los diferentes tipos de EII (datos obtenidos del estudio SPIRIT<sup>1</sup>). Las líneas discontinuas representan la velocidad de crecimiento ([VC]; datos obtenidos de Carrascosa et al.<sup>3</sup>), las líneas continuas los valores de densidad mineral ósea ([DMO] datos obtenidos de Del Rio et al.<sup>4</sup>). En esta gráfica puede observarse cómo el momento de más incidencia de EII coincide con los mayores picos de velocidad de crecimiento y aposición ósea. CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EIIc: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada.

## Recuerdo histórico

La utilización de la nutrición enteral en la EC transcurre paralela al desarrollo de las fórmulas enterales. En 1969 se publica el primer caso de paciente con EC tratado con nutrición enteral, aunque no con fines de alcanzar la remisión<sup>8</sup>. En 1971 Voitk et al.<sup>9</sup> tratan de forma experimental a pacientes con EII en espera de intervención quirúrgica con fórmula elemental, comprobando mejoría clínica del estado nutricional y en algunos casos la remisión de la sintomatología, evitando así la cirugía. No obstante, esta época coincide con un auge en el empleo de nutrición parenteral en pacientes con EII por considerar al reposo intestinal pieza clave para alcanzar la resolución del cuadro. La publicación de series de casos y posteriormente el estudio controlado de O'Morain<sup>10</sup> promovieron el resurgir de la nutrición enteral en la EC, quedando la nutrición parenteral indicada solo en aquellos pacientes que requerían soporte nutricional y en los que la alimentación enteral no era posible. El 23 de febrero de 1981 el grupo coordinado por el Dr. Gassull del Hospital Universitario de Bellvitge administra por primera vez en nuestro país NEE con fórmula elemental a un paciente con EC<sup>11</sup>. Este grupo fue también pionero en el empleo de las fórmulas poliméricas para este mismo fin, siendo asimismo los primeros en comprobar que la NEE era igual de efectiva que los

esteroides<sup>12</sup>. Con posterioridad a las publicaciones del grupo del Dr. Gassull, el grupo liderado por el Dr. Vitoria publica la primera serie pediátrica, compuesta de 5 pacientes, en los que se usa NEE<sup>13</sup>. A su vez, Navas-López et al. publican una serie de pacientes con EC tratados de forma exclusiva con NEE, cuyos datos se actualizan en una publicación posterior, siendo esta última la serie más amplia publicada en nuestro país hasta la fecha<sup>14</sup>.

### Mecanismos de acción de la nutrición enteral exclusiva. Factores relacionados

La EI es un trastorno crónico cuya etiopatogenia aún no está bien dilucidada, aunque se postula que es un defecto en la interacción microbioma-huésped condicionado por factores ambientales en personas genéticamente predispuestas, lo que da lugar a una alteración en la respuesta inmune innata y adquirida. Un factor de riesgo ambiental que no ha sido explorado de forma adecuada es el beneficio de la dieta en la EC. Los diferentes componentes de la dieta pueden ejercer un efecto importante sobre la composición de la microbiota y sobre la funcionalidad y el desarrollo del sistema inmunitario intestinal. Dos hechos son claros en relación con el efecto de la dieta en la EC, de un lado esta enfermedad está claramente en aumento en los países expuestos a la industrialización y a la «dieta occidental», y de otro lado la NEE ha demostrado ser efectiva para inducir la remisión clínica e histológica en pacientes con EC<sup>15</sup>. Diferentes modelos humanos y murinos han puesto de manifiesto el efecto deletéreo de los determinados componentes dietéticos en las estructuras y mecanismos responsables de la homeostasis intestinal y sobre la microbiota (tabla 1). Varios posibles mecanismos pueden asociarse a los defectos de barrera epitelial en los pacientes con EC. En un primer escenario, la permeabilidad está aumentada de forma primaria, hay una mayor exposición de los antígenos bacterianos que dará lugar a una pérdida de la tolerancia e inflamación. Un segundo escenario comienza con un aumento selectivo de la permeabilidad intestinal favoreciendo la translocación bacteriana, fenómeno que desencadena una respuesta inmune adaptativa que pretende contener el proceso. En ambos casos los componentes de la dieta candidatos a ser considerados agentes causales deben ser aquellos contenidos en una dieta occidentalizada capaces de alterar algunos de los mecanismos previamente involucrados en el control de la permeabilidad intestinal. La adherencia bacteriana al epitelio intestinal, su entrada y replicación en el interior de las células epiteliales, células dendríticas y macrófagos da lugar a una continua estimulación del sistema inmune adaptativo e inflamación<sup>16</sup>. Si además el paciente presenta una predisposición genética, portando genes responsables de la pérdida de la autofagia o de la disfunción de células de Paneth, el sistema inmune innato será incapaz de detectar y erradicar a estas bacterias, dando lugar a una continua estimulación de la respuesta inmune adaptativa, daño tisular, pérdida de la integridad epitelial e incremento de la entrada de bacterias cerrando un círculo vicioso de inflamación denominado «ciclo de penetración bacteriana»<sup>16-19</sup>.

Los efectos terapéuticos pueden aparecer por exclusión de los factores dañinos de la dieta normal<sup>18,20</sup>, por un efecto directo antiinflamatorio<sup>21</sup> o por cambios en la microbiota<sup>22</sup>.

En los últimos años el estudio de la microbiota ha avanzado de forma considerable debido fundamentalmente a los avances en la tecnología de secuenciación y a la bioinformática compleja<sup>22</sup>. La diversidad de la microbiota suele estar disminuida en pacientes con EC antes de comenzar el tratamiento con NEE<sup>23-25</sup>. Además, es una verdadera paradoja el hecho contrastado que la NEE produce una disminución en la diversidad y reduce especies bacterianas supuestamente protectoras<sup>24,26,27</sup>. Las modificaciones en la microbiota antes y después de la primera semana de NEE se están investigando como posibles marcadores de respuesta a corto y medio plazo<sup>20</sup>. Otra paradoja es que la recurrencia de la EC después de NEE esta asociada con un incremento en la diversidad de la microbiota<sup>27</sup>. Otros estudios metagenómicos han puesto de manifiesto diferentes alteraciones en rutas metabólicas<sup>20,24</sup>. Recientemente Dunn et al. describen diferencias en la microbiota entre pacientes respondedores de forma prolongada a la NEE y aquellos que recaen precozmente cuando comienzan con dieta libre. Este segundo grupo tiene una abundancia alta de proteobacterias antes del comienzo de la NEE y su proporción no varía tras el periodo de NEE<sup>28</sup>.

### Eficacia de la nutrición enteral exclusiva

Si analizamos de forma conjunta los datos publicados en los últimos 35 años sobre la eficacia de la NEE en el tratamiento de la EC se constata una tasa de eficacia del 81% (IC 95%: 78-83), aunque variable según las diferentes fórmulas enterales, criterios de remisión y duración de la NEE (tabla 2) utilizados. Las definiciones de remisión menos rigurosas pueden sobreestimar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión clínica. Los metaanálisis clásicos, que no encontraban diferencias en la tasa de remisión entre la NEE y los esteroides<sup>30-32</sup>, dieron paso a estudios como el de Borrelli et al.<sup>33</sup>, que demostraron que la curación mucosa era más frecuente en pacientes con NEE que en los tratados con esteroides, y a otros trabajos más recientes donde se describen efectos a corto y largo plazo de la NEE no observados en las series de pacientes tratados con corticoides, como una mayor tasa de remisión clínica y normalización de PCR en pacientes tratados 12 semanas con NEE<sup>34</sup>. Grover et al.<sup>35</sup> publican una serie prospectiva de 34 pacientes con EC, de los cuales tras 6 semanas con NEE alcanzan remisión clínica el 84%, analítica el 76% y endoscópica (medida con el SES-CD) el 58%. En el 21% de los casos se observa además curación ileal transmural medida por enteroRM. Hubo además una mejoría significativa del peso e IMC a las 6 semanas. La remisión endoscópica precoz se asoció a menores tasas de recaída endoscópica ( $p=0,02$ ), de uso de antiTNF ( $p=0,01$ ) y de hospitalización ( $p<0,03$ ) al año del diagnóstico.

Otley et al.<sup>36</sup> comparan de forma retrospectiva 69 pacientes tratados con NEE durante 12 semanas frente a 70 pacientes que recibieron tratamiento con esteroides. Los pacientes tratados con NEE presentaron un PCDAI menor a las 8 semanas y a los 6 meses, una remisión más rápida (4-8 semanas) y una tasa de respuesta superior (80% vs 63%,  $p<0,05$ ). Durante el seguimiento el 76% al año, y hasta el 66% a los 3 años de seguimiento no habían requerido la utilización de corticoides. En un grupo de 74 pacientes con

**Tabla 1** Efectos deletéreos de los diferentes componentes de la dieta

Lugar de acción	Componente de la dieta	Efecto	Modelo
Microbioma	Grasa láctea	Baja diversidad Disbacteriosis Presencia de <i>Bilophila wadworthia</i>	Murino IL10 <sup>-/-</sup>
Permeabilidad intestinal	Dieta rica en grasa y azúcares simples	Baja diversidad Disbacteriosis	Murino CEABAC 10
	Carragenanos (E-407)	Menor resistencia transepitelial Expresión irregular y discontinua ZO-1	Células HCT-8, HT-29 y Caco-2
	Dieta rica en grasa y azúcares simples	Sobreexpresión de Claudina 2	Murino CEABAC 10
	Dieta rica en grasa animal	Disminución de expresión de ZO-1 y ocludinas Dosis dependiente	Murino C57BL/6J Ratas Long-Evans mutadas obesas
Adherencia, translocación, biofilms	Gluten	Liberación zonulina, desacoplamiento de tight junctions, incremento de inflamación en íleon (Modelos murinos TNF <sup>ΔARE/WT</sup> )	Células intestinales humanas, Caco-2 e IEC6
	Dieta rica en grasa y azúcares simples	Incremento en la adherencia de AIEC	Murino CEABAC 10
	Polisorbato-80	Incremento de translocación de AIEC	Células M y Caco-2
	Fibra de plátano y brócoli	Disminución de translocación de AIEC	
Capa de moco	CMC (E-466) Maltodextrinas	Adherencia Biofilms	Murino IL10 <sup>-/-</sup> Células intestinales humanas
	CMC (E-466)	Sobredesarrollo bacteriano	Murino IL10 <sup>-/-</sup>
	Dieta rica en grasa y azúcares simples	Disminución de la expresión MUC2, depleción de Células de Goblet.	Murino CEABAC 10

Traducido, adaptado y actualizado de Levine A<sup>16</sup>.

EC, 57 tratados con NEE y 17 con esteroides se constató una menor tasa de recaída del grupo tratado con NEE en los 2 años de seguimiento posteriores<sup>37</sup>.

Navas-López et al.<sup>29</sup> constatan un descenso significativo de las cifras de calprotectina fecal (CF) tras la NEE, traduciendo una mejoría del grado de inflamación de la mucosa intestinal, observándose en el 50% de los casos cifras inferiores a 250 μg/g de heces (14% < 100 μg/g, 28% < 150 μg/g y 50% < 250 μg/g) consideradas por algunos autores como punto de corte, con una sensibilidad de 80% y especificidad de 82%, para contemplar la escalada terapéutica<sup>38</sup>. Este descenso significativo también se observó en el estudio de Gerasimidis et al.<sup>39</sup>, describiendo que la variación de la CF a los 30 días con respecto al valor basal predice la respuesta a la NEE. De esa forma, una reducción en al menos el 18% del valor inicial tiene una sensibilidad del 100% (IC 95%: 54-100), especificidad del 89% (IC 95%: 52-100), VPP 86% (IC 95%: 42-100) y un valor predictivo negativo (VPN) del 100% (IC 95% 63-100) para predecir la remisión.

El efecto antiinflamatorio de la NEE repercute positivamente en otros aspectos de suma importancia como el

estado nutricional, el crecimiento y la salud ósea<sup>40</sup>. Tras 8 semanas de NEE se normalizaron los marcadores óseos traduciéndose en un aumento de la formación y en una disminución de la reabsorción ósea<sup>41</sup>. Además 6 semanas de tratamiento con NEE y 2 semanas de nutrición enteral parcial (NEP) se tradujeron en una mejoría significativa de los z-scores de densitometría mineral ósea comparada con el grupo tratado con corticoides<sup>42</sup>. En otro estudio se observó un incremento de la masa magra y de la densidad de hueso trabecular<sup>43</sup> después de 12 semanas de NEE.

Se estima que la eficacia de la NEE para el control de los brotes sucesivos varía entre el 50% y el 75%<sup>44,45</sup>; no obstante, aunque esa tasa de respuesta es inferior que la acontecida en el brote inicial, se ha descrito una disminución de la actividad inflamatoria y mejoría del estado nutricional incluso en los pacientes que no alcanzan la remisión.

No se han descrito diferencias en la tasa de remisión o de cumplimentación en relación con el tipo de fórmula enteral empleada (polimérica, semielemental o elemental), suplementada o no con glutamina o con triglicéridos de cadena media<sup>14</sup>. La fórmula de NEE puede administrarse por boca o

**Tabla 2** Tasa de remisión clínica en niños con EC tratados con NEE durante el primer brote

Referencia (año publicación)	N	Fórmula	T	Criterios de remisión clínica	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	C
Morin (1980)	4	E	6	CDAI < 150	100%	100%	100%
Sanderson (1987)	8	E	6	Mejoría ILS	100%	88%	88%
Seidman (1991)	10	E	3	CDAI < 150	80%	80%	100%
Seidman (1993)	24	S-E	4	CDAI < 150	86%	86%	100%
Thomas (1993)	12	E	4	Mejoría ILS	100%	100%	100%
Beattie (1994)	7	P	8	Mejoría ILS	100%	100%	100%
Ruuska (1994)	10	P	8	PCDAI ≤ 10	100%	90%	90%
Akobeng (2000)	16	P	4	PCDAI < 10	56%	50%	88%
Fell (2000)	29	P	8	PCDAI ≤ 10	85%	79%	93%
Phylactos (2001)	14	P	8	PCDAI ≤ 10	93%	93%	100%
Terrin (2002)	10	SE	8	PCDAI < 10	90%	90%	100%
Ludvigsson (2004)	17	P	6	PCDAI < 10 o ↓ 45% o ↓ 15 puntos	82%	82%	100%
	16	E	6		69%	69%	100%
Afzal (2005)	26	P	8	PCDAI < 20	88%	88%	100%
Knight (2005)	40	E	6	CDAI	90%	90%	100%
	4	P					
Day (2006)	27	P	6-8	PCDAI ≤ 15	79%	70%	89%
Borrelli (2006)	19	P	10	PCDAI ≤ 10	88%	79%	89%
Johnson (2006)	24	E	6	PCDAI < 10	62%	41%	66%
Berni Canani (2006)	12	E	8	PCDAI < 10	86,5%	86,5%	100%
	13	SE					
	12	P					
Rodrigues (2007)	53	E	6	No especificados <sup>(1)</sup>	89%	64%	71%
	45	P	6	No especificados <sup>c</sup>	88%	44%	51%
Buchanan (2009)	110	P/E	8	Variables clínicas y analíticas	80%	80%	100%
Whitten (2010)	23	P	8	PCDAI < 15	69%	69%	100%
Rubio (2011)	106	P	8	PCDAI < 10	86%	81%	94%
de Bie (2012)	77	P	6	Variables clínicas	71%	53%	75%
Grogan (2012)	20	E	6	PCDAI < 11	93%	70%	75%
	21	P			79%	71%	90%
Lambert (2012)	31	P	6-8	PCDAI < 15	93%	84%	90%
Soo (2013)	36	P/SE	6	PCDAI ≤ 10	89%	89%	100%
Cameron (2013)	109	P/E	8	PCDAI ≤ 10	60%	60%	100%
Frivolt (2014)	40	P/E	6-8	wPCDAI < 12,5	95%	95%	100%
Levine (2014)	43	P	6-8	PCDAI < 10	77%	72%	93%
Grover (2014)	28	P	6	PCDAI < 10	85%	79%	93%
Hojsak (2014)	57	P	6-8	PCDAI < 10	84%	84%	100%
Lee D (2015)	22	P/E	8	PCDAI ≤ 10	73%	59%	81%
Otley (2015)	69	P	12	PCDAI ≤ 10	80%	80%	100%
Luo (2015)	13	P	8	PCDAI < 10	90%	69%	77%
Navas (2015) <sup>d</sup>	50	P	6-8	wPCDAI < 12,5	87,5%	84%	96%
Total	1307				76%	74%	94%
				IC (95%)	(74-78)	(72-77)	(93-95)

C: tasa de cumplimiento; CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; E: elemental; ILS: índice Lloyd-Still; N: número de pacientes incluidos en el estudio; P: polimérica; PCDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; R: pacientes que alcanzan la remisión; SE: semielemental; T: tiempo en semanas; wPCDAI: índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica.

<sup>a</sup> Análisis por protocolo

<sup>b</sup> Análisis por intención de tratar.

<sup>c</sup> Información obtenida del autor.

<sup>d</sup> Datos publicados en forma de tesis doctoral<sup>29</sup>. Referencias en anexo 1 (material suplementario disponible en Internet).

por sonda nasogástrica (SNG), ya que ninguna estrategia ha demostrado ser más eficaz, aunque la vía oral tiene numerosas ventajas (costes, efectos secundarios y facilidad para su administración), si bien la palatabilidad puede influir en su cumplimentación<sup>46</sup>.

### Factores clínicos predictivos de respuesta a la nutrición enteral exclusiva

En relación con los factores predictivos de respuesta ni las cifras de CF, PCR o VSG, la edad ni la gravedad del brote medida por wPCDAI/PCDAI han demostrado su utilidad<sup>29</sup>. Aún existe controversia acerca de la eficacia de la NEE según la localización de la EC, atribuyéndose clásicamente peor respuesta en casos de afectación exclusivamente colónica. Afzal et al.<sup>47</sup> demostraron que la EC colónica no respondía igual que cuando hay afectación ileal (11/12 pacientes con L1, 32/39 con L3 y 7/14 con L2,  $p=0,0021$ ). DeBie et al.<sup>48</sup> encontraron mayor tasa de remisión en pacientes con afectación ileal exclusiva (14/16 con L1 frente a 8/15 con L2 y 18/35 con L3,  $p=0,04$ ). Otros investigadores<sup>49</sup> no han confirmado los mismos resultados (10/13 con L1 frente a 15/19 con L2 alcanzaron la remisión después de 4 semanas de NEE,  $p=0,88$ ). La recomendación actual es que la NEE se emplee en la EC luminal independientemente de la localización, aunque cuando hay afectación perianal grave y presencia de úlceras profundas colónicas se puede considerar el tratamiento con antiTNF como primera opción terapéutica<sup>7,50</sup>.

### Eficacia de la nutrición enteral parcial

La nutrición enteral parcial (NEP) no había sido contemplada hasta hace unos años como una estrategia eficaz para inducir la remisión, y tan solo se consideraba una opción de mantenimiento de la remisión en pacientes seleccionados con enfermedad muy leve o con bajo riesgo de recaída generalmente asociada a otro tratamiento de mantenimiento<sup>7</sup>. En este escenario la NEP ha demostrado ser más efectiva que la dieta normal, e igual de efectiva que algunas modalidades terapéuticas para mantener la remisión en pacientes con EC inactiva<sup>51</sup>. Wilschanski et al.<sup>52</sup> comparan, de forma retrospectiva, 28 niños con suplementación nocturna con fórmula elemental a través de SNG con 19 niños sin suplementación, una vez que habían alcanzado la remisión clínica. A los 12 meses el 43% de los pacientes suplementados había recaído frente al 79% de los no suplementados. En otra serie de 8 pacientes que recibían a través de SNG el 70% de los requerimientos energéticos durante periodos variables de uno a 4 meses se constató incremento del crecimiento, disminución del PCDAI y de necesidad de tratamiento esteroideo a los 12 meses de seguimiento<sup>53</sup>. La tasa de remisión clínica fue directamente proporcional a la cantidad de fórmula enteral ingerida durante el periodo de suplementación<sup>54</sup>.

Johnson et al.<sup>55</sup> demostraron mayor eficacia de la NEE sobre la NEP para lograr inducir la remisión en EC. A las 6 semanas de tratamiento 10/24 (42%, NEE) frente a 4/26 (15%, NEP), ( $p=0,035$ ) habían alcanzado la remisión clínica. La baja tasa de respuesta a la NEE en este estudio (42%)

hace pensar en la presencia de otros factores que hubiesen condicionado los resultados. Lee et al.<sup>56</sup>, en un estudio prospectivo, multicéntrico, llevado a cabo en Norteamérica también pusieron de manifiesto la superioridad de la NEE sobre la NEP (88% vs 64% según PCDAI; 45% vs 62% con niveles de CF  $\leq 250 \mu\text{g/g}$ ).

Basándose en estudios clásicos como el de Johnson, recientemente se han publicado otros protocolos de NEP para inducir la remisión con resultados similares. El protocolo de Gupta et al.<sup>57</sup>, aplicado en 23 pacientes (34% de ellos en tratamiento concomitante con corticoides), consistía en administrar durante 8-12 semanas el 80-90% de las calorías requeridas por el paciente a través de SNG durante la noche, permitiendo que el paciente tomase un 10-20% de las calorías de forma libre durante el día. La tasa de remisión fue del 63%, y un 16% más respondieron sin alcanzar la remisión. Hasta un 65% de los pacientes comunicaron efectos adversos derivados del empleo de la NEE nocturna (vómitos matutinos, extracción accidental de la sonda, sueño no reparador, distensión abdominal, etc.).

Sigall-Boneh et al.<sup>58</sup> trataron a 47 pacientes con una edad media de  $16 \pm 5,6$  años durante 6 semanas con una pauta que consistía en administrar el 50% de sus requerimientos energéticos diarios mediante fórmula polimérica y el otro 50% a través de alimentos incluidos en la «dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn», recogida en la [tabla 3](#). La respuesta medida por el Índice de Harvey-Bradshaw y el PCDAI fue del 70% (33/47) a las 6 semanas. Durante las siguientes 6 semanas se fue reduciendo de forma progresiva la cantidad de fórmula polimérica y aumentando la dieta recomendada. Al final de las 12 semanas el 80% de los pacientes continuaban en remisión. Estos hallazgos podrían invitar a pensar en la posibilidad de emplear dicha dieta de exclusión de la EC, hasta mayor evidencia, en el periodo de transición de NEE a dieta normal.

La dieta de hidratos de carbono específicos (SCD) se utilizó inicialmente para tratar la enfermedad celíaca a mediados del siglo xx, y se popularizó en la década de los 90. Esta dieta limita la ingesta de trigo, cebada, maíz y arroz, y utiliza harinas de nueces, almendras o coco para hacer pan y otros productos horneados. Además, la ingesta de azúcar se restringe a la fructosa contenida en la miel. También están restringidos los lácteos, a excepción de los yogures totalmente fermentados. El efecto terapéutico de la dieta se atribuye al restablecimiento del equilibrio de la microbiota. Obih et al.<sup>59</sup> utilizaron una SCD en 20 pacientes pediátricos con EC durante una media de 9 meses, comprobando mejoría, e incluso normalización en algunos casos de parámetros analíticos y antropométricos. Cohen et al.<sup>60</sup> demostraron remisión clínica y cambios endoscópicos (mediante videocápsula) en un estudio de 10 niños siguiendo la SCD, pero sin grupo de control.

La dieta baja en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) puede aliviar el dolor abdominal en estos pacientes, y por tanto disminuir los valores del PCDAI y wPCDAI, aunque no hay evidencia de que induzca la remisión ni mejore los parámetros analíticos y antropométricos.

La dieta baja en lactosa está indicada en pacientes con EC e intolerancia demostrada a la lactosa, no debiendo prescribirse de forma universal, ya que puede ser deficitaria en

**Tabla 3** Dieta de exclusión para la enfermedad de Crohn*Alimentos permitidos diariamente*

Modo de preparación: al horno, fritos, a la parrilla o cocidos  
 Pechuga de pollo, pescado fresco: ilimitado  
 Carne magra de ternera no procesada como el solomillo: una vez a la semana  
 Arroz blanco  
 Fideos de arroz  
 2 patatas frescas peladas al día, no tomadas en la misma comida (no permitidas las patatas congeladas)  
 2 huevos  
 2 tomates  
 2 pepinos pelados  
 Una zanahoria (en virutas)  
 Espinacas frescas (un plato)  
 Una manzana pelada (si no hay estenosis)  
 2 plátanos  
 Un aguacate  
 Algunas fresas  
 Una rodaja de melón

*Condimentos para cocinar permitidos*

Aceite de oliva, aceite de canola, sal, pimienta, pimentón, canela en rama, hierbas frescas (hojas de menta, orégano, cilantro, romero, salvia, albahaca y tomillo), cebolla fresca, ajo o jengibre. Zanahoria rallada para ensaladas, arroz o sopas. Miel. Azúcar de mesa (2-3 cucharaditas para el té o para cocinar)

*Bebidas permitidas*

Agua, soda, té. Un vaso al día de zumo de naranjas frescas (no de cartón o embotelladas)

*Alimentos no permitidos*

Productos lácteos  
 Margarina  
 Trigo, cereales de desayuno, pan y productos de panadería de cualquier tipo, levadura para hornear  
 Productos sin gluten no mencionados con anterioridad, productos de soja, patata o harina de maíz  
 Carnes y pescados elaborados o ahumados (salchichas, fiambres, salami o palitos de pescado)  
 Salsas, aderezos para ensaladas, siropes y mermeladas de cualquier tipo  
 Productos en conserva y frutos secos  
 Aperitivos envasados (patatas fritas, palomitas de maíz, pretzels, nueces, etc.)  
 Caramelos, bombones, pasteles, galletas y chicles

*Bebidas no permitidas*

Todas las bebidas gaseosas, zumos de frutas, bebidas azucaradas, bebidas alcohólicas y café.

Traducido y adaptado de Sigall-Boneh R et al.<sup>58</sup>.

**Tabla 4** Nutrición enteral exclusiva. Aspectos prácticos

110-120% de los requerimientos de energía y proteínas según edad y sexo  
 Fórmula polimérica normo (1 kcal/ml) o hipercalórica (1,5 kcal/ml) repartida en 4-5 tomas, preferiblemente por boca  
 Inicio gradual alcanzando volúmenes prescritos a las 48-72 h  
 Evaluación de respuesta a partir de las 2 semanas  
 Revisiones periódicas para comprobar aceptación, tolerancia, adherencia, ganancia ponderal y sensación de hambre  
 Duración: 6-8 semanas. Prolongar en casos de desnutrición, retraso en lograr tomar la cantidad diaria de fórmula prescrita o cuando se constate actividad inflamatoria (elevación de PCR, VSG o calprotectina fecal) pese a encontrarse en remisión clínica  
 Precaución en pacientes con riesgo de síndrome de realimentación

## Inicio de la nutrición enteral exclusiva. Consideraciones prácticas

Una vez establecida la indicación de NEE se deben tener en cuenta las necesidades energéticas del paciente, tipo de fórmula, densidad calórica, volumen a administrar, vía de administración (oral o por SNG) y duración de la NEE (tabla 4). El cálculo de los requerimientos energéticos se establece mediante calorimetría o el empleo de fórmulas predictivas, aunque como norma general los pacientes van a requerir el 110-120% de sus requerimientos de energía y proteínas para su edad y sexo. La fórmula empleada suele ser polimérica normocalórica (1 kcal/ml), aunque cabe la posibilidad de concentrar la fórmula o emplear fórmulas hipercalóricas (1,5 kcal/ml) en casos en los que sea complicado la ingesta del volumen prescrito. A los pacientes solo se les permite tomar agua entre las tomas, aunque algunos autores<sup>44</sup> permitían el empleo de saborizantes (siropes, cacao en polvo, etc.) o chicles. En las series publicadas suele ser excepcional el empleo de sonda nasogástrica, además no se ha comprobado mejor tasa de respuesta con su empleo<sup>46</sup>. El inicio de la NEE debe ser progresivo alcanzando en los siguientes 2-3 días la totalidad del volumen prescrito, que se repartirá en 4-5 tomas al día. El estado nutricional del paciente debe ser evaluado de forma regular durante el periodo de NEE y los requerimientos reajustados a sus necesidades. Si el paciente queda con hambre, o la ganancia ponderal no es adecuada, puede incrementarse el volumen diario de fórmula enteral. Ya que en muchos casos la respuesta aparece dentro de las primeras 2 semanas cuando hay adherencia total a la NEE, la respuesta a la misma debe evaluarse a las 3-4 semanas si en este tiempo no se evidencia respuesta razonable y se puede modificar el plan terapéutico de manera individualizada. La duración de la NEE varía sustancialmente en las diferentes series consultadas y oscila entre las 3 y 12 semanas, si bien la mayoría de las unidades emplean ciclos de 6-8 semanas. Se recomienda mantener la NEE durante al menos 8 semanas<sup>5</sup>, periodo que podrá prolongarse en casos seleccionados (pacientes desnutridos, retraso en lograr tomar la

calcio y vitamina D. Hasta el momento no hay evidencia del efecto de una dieta sin gluten sobre la actividad de la EC<sup>16,18</sup>.

Las dietas restrictivas en grasa, las veganas u ovo-lacto-vegetarianas o la dieta paleolítica no han demostrado beneficio en el tratamiento de los pacientes con EI<sup>61</sup>.

cantidad diaria de fórmula prescrita o cuando se constate actividad inflamatoria (elevación de PCR, VSG o calprotectina fecal) pese a encontrarse en remisión clínica.

### Reintroducción de la alimentación tras nutrición enteral exclusiva

En nuestro país<sup>44</sup>, una vez completado el periodo de inducción con NEE durante 6-8 semanas, el 94,2% de las unidades realiza un paso progresivo a la dieta normal en las siguientes 2-4 semanas, el 7,6% siguiendo protocolos propios y el 92,4% restante sin seguir ningún protocolo. Además, un 5,8% pasa a dieta normal de forma rápida, sin tener en cuenta ningún orden a la hora de introducir los grupos de alimentos. No hay datos que apoyen una u otra práctica. Faiman et al.<sup>62</sup> no encontraron diferencias entre un grupo de 20 pacientes que tras la NEE reintrodujeron de forma progresiva la dieta (2 nuevos alimentos cada 2 días durante 3 semanas mientras disminuían progresivamente la cantidad de fórmula polimérica) frente a otro de 19 pacientes donde tras 3 días de dieta baja en residuos comenzaron una dieta sin restricciones.

### Complicaciones de la nutrición enteral exclusiva

La NEE es un tratamiento seguro y bien tolerado. Un efecto secundario extremadamente infrecuente es el síndrome de realimentación<sup>5</sup>; es por ello que se recomienda en aquellos pacientes con desnutrición grave que vayan a recibir NEE realizar un control clínico-analítico en medio hospitalario para iniciar tratamiento de forma precoz.

### Dificultades para utilizar la nutrición enteral exclusiva. Predictores de no adherencia a la nutrición enteral exclusiva

En una encuesta realizada en 51 unidades de gastroenterología del territorio español<sup>44</sup> se recogieron la falta de aceptación por el paciente y/o familia (71%) y la falta de tiempo y/o personal auxiliar (dietistas, nutricionistas, psicólogos, etc.) para colaborar en el seguimiento y soporte de estos pacientes (69%) como los factores limitantes más frecuentes a la hora de establecer la NEE como tratamiento. Otros aspectos menos importantes fueron la dificultad para convencer al paciente y/o familia de la idoneidad del tratamiento (43%), la limitación presupuestaria (10%), la dificultad para utilizar en el hospital vías alternativas a la oral como la SNG o gastrostomía (8%), o las dificultades logísticas para la prescripción y administración de la nutrición por parte del hospital (2%). Aunque las dificultades son parecidas en otras áreas, como Norteamérica<sup>63</sup>, es importante resaltar que la formación clínica del gastroenterólogo influye en el uso de la NEE en su práctica clínica diaria. DeBie et al.<sup>48</sup> estudian la adherencia a la NEE; los pacientes no cumplidores eran significativamente mayores (15,5 años vs 13,4 años,  $p=0,04$ ), predominantemente mujeres (36% vs 7%,  $p=0,003$ ), de padres no holandeses (35% vs 13%,  $p=0,06$ ) y que recibían NEE por vía oral (27% vs 10%,  $p=0,08$ ). Pese a las dificultades más frecuentemente referidas por los pacientes y sus familiares (mal sabor de la

fórmula, el aislamiento social, monotonía y la excesiva duración del tratamiento), casi el 60% volvería a completar otro curso de NEE en sucesivos brotes (Svolos V et al. —datos no publicados—).

### Calidad de vida y nutrición enteral exclusiva

La carga de enfermedad impuesta a los niños y adolescentes con EC y colitis ulcerosa es considerable. No obstante, se ha documentado con menos frecuencia la carga psicológica a la que estos enfermos se encuentran sometidos. Los instrumentos para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) pretenden ponderar este aspecto. La HRQOL puede definirse como el grado de satisfacción general con la vida sobre el que influye, positiva o negativamente, la percepción que tienen las personas sobre determinados aspectos de la vida que son importantes para ellos, incluidas las cuestiones relacionadas o no con la salud. Afzal et al.<sup>64</sup> comprobaron una mejoría en la calidad de vida medida por el IMPACT II de 26 pacientes con EC después de 8 semanas de NEE; esta mejoría no se correlacionó con la curación mucosa, pero sí con un descenso significativo del PCDAI. Esto es debido a que en niños con EI la HRQOL se relaciona directamente con la actividad inflamatoria, los síntomas y con la comorbilidad psicológica. Además, puntuaciones bajas de HRQOL son predictivas de la hiperfrecuentación de los servicios sanitarios por parte de los pacientes con EI.

### Conclusiones

El tratamiento de la EC requiere atención tanto para alcanzar la curación mucosa como para la optimización del crecimiento, manteniendo asimismo una correcta salud ósea. La NEE se recomienda como tratamiento de primera línea en la EC luminal. Los mecanismos terapéuticos de la NEE se están descubriendo por los avances en el estudio de la microbiota intestinal. Aunque la exclusión total de una dieta normal durante el tiempo de NEE sigue siendo de alta importancia, nuevas modalidades de NEE hacen esperar un futuro exitoso para el manejo nutricional de la EC.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este manuscrito.



## Agradecimientos

JVL is supported by a NASPGHAN/CCFA Young Investigator Development award (2013-2015), a Nova Scotia Health Research Foundation (NSHRF) establishment award (2015-2017), a Future Leaders in Inflammatory Bowel Disease (FLIBD) Program grant (2015-2016), a Dalhousie Medical Research Foundation equipment grant (2015-2016), a donation from the MacLeod family, an IWK Health Centre Research Associateship grant and a Canadian Institutes of Health Research (CIHR)-Canadian Association of Gastroenterology (CAG)-Crohn's Colitis Canada (CCC) New Investigator Award (2015-2020: 201412XGP-340307-205026).

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.eii.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.eii.2016.06.003).

## Bibliografía

- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:73–80.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al., On behalf of the SPIRIT-IBD Working Group of SEGHP (Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología Nutrición Pediátrica). The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): The EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis.* 2014;8:763–9.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010 [consultado 21 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal.html>.
- Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: Changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res.* 1994;35:362–6.
- Critch J, Day AS, Otle A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H, NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:298–305.
- Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al., CEDATA-GPGE Study Group. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158, 467-473.e2.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1179–207.
- Stephens RV, Randall HT. Use of concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg.* 1969;170:642–68.
- Voitk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg.* 1973;107:329–33.
- O'Moráin C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: A controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288:1859–62.
- Gassull MA, Abad A, Cabré E, González-Huix F, Giné JJ, Dolz C. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1986;27 Supl 1:76–80.
- González-Huix F, de León R, Fernández-Bañares F, Esteve M, Cabré E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut.* 1993;34:778–82.
- Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Uruña Leal C, Lejarreta Anduiza R, Gorostiza Garay E. Papel de las dietas poliméricas con proteína intacta por vía oral en la nutrición de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. *An Esp Pediatr.* 1994;41:149–54.
- Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Maseri SL, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI, et al. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr (Barc).* 2015;83:47–54.
- D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:367–73.
- Levine A, Wine E. Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: Clues to the impact of diet on disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1322–9.
- Haberman Y, Tickle TL, Dexheimer PJ, Kim MO, Tang D, Karns R, et al. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature. *J Clin Invest.* 2014;124:3617–33.
- Levine A. Is diet the environmental factor that is responsible for IBD. *J Crohns Colitis.* 2014;8 Suppl 2:219–36.
- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet.* 2016;387:156–67.
- Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, Otle AR, Griffiths AM, Lee D, et al. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's Disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18:489–500.
- Alhagamhmad MH, Lemberg DA, Day AS, Tan LZ, Ooi CY, Krishnan U, et al. Advancing nutritional therapy: A novel polymeric formulation attenuates intestinal inflammation in a murine colitis model and suppresses pro-inflammatory cytokine production in ex-vivo cultured inflamed colonic biopsies. *Clin Nutr.* 2016. En prensa.
- Moore-Connors JM, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. Novel strategies for applied metagenomics. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:709–18.
- Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, et al. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1913–22.
- Quince C, Ijaz UZ, Loman N, Eren AM, Saulnier D, Russell J, et al. Extensive modulation of the fecal metagenome in children with Crohn's disease during exclusive enteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1718–29.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15:382–92.
- Kaakoush NO, Day AS, Leach ST, Lemberg DA, Nielsen S, Mitchell HM. Effect of exclusive enteral nutrition on the microbiota of children with newly diagnosed Crohn's disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e71.
- Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, Junick J, Biskou O, Aguilera M, et al. Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease

- improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:861-71.
28. Dunn K, Moore-Connors J, MacIntyre B, Stadnyk A, Thomas N, Noble A, et al. Early changes in microbial community structure are associated with sustained remission following nutritional treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016, en prensa.
  29. Navas-López VM. Eficacia de la nutrición enteral exclusiva en la enfermedad de Crohn pediátrica: factores predictivos de respuesta y de mantenimiento de la remisión [tesis doctoral en Internet]. Málaga: Universidad de Málaga; 2013 [consultado 8 Feb 2016]. Disponible en: <http://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/9217>.
  30. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD000542.
  31. Heuschkel RB, 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.
  32. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:795-806.
  33. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744-53.
  34. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group growth relapse and outcomes with therapy (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:278-85.
  35. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014;49:638-45.
  36. Otley AR, Grant A, Giffin N, Rashid M, Mahdi G, Van Limbergen J. 323 Steroids no more! Exclusive enteral nutrition therapy in pediatric patients with Crohn's disease results in long-term avoidance of corticosteroid therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:S72.
  37. Hojsak I, Pavić AM, Mišak Z, Kolaček S. Risk factors for relapse and surgery rate in children with Crohn's disease. *Eur J Pediatr.* 2014;173:617-21.
  38. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1407-15.
  39. Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, McGrogan P. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:234-9.
  40. Day AS, Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6809-16.
  41. Gerasimidis K, Talwar D, Duncan A, Moyes P, Buchanan E, Hassan K, et al. Impact of exclusive enteral nutrition on body composition and circulating micronutrients in plasma and erythrocytes of children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1672-81.
  42. Soo J, Malik B, Turner J, Persad R, Wine E, Siminoski K, et al. Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci.* 2013;58:3584-91.
  43. Werkstetter KJ, Schatz SB, Alberer M, Filipiak-Pittroff B, Koletzko S. Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed pediatric Crohn's disease patients. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:10-6.
  44. Navas-López VM, Martín-de-Carpi J, Segarra O, García-Burriel JI, Díaz-Martín JJ, Rodríguez A, et al. PRESENT; PREscription of Enteral Nutrition in pediatric Crohn's disease in Spain. *Nutr Hosp.* 2014;29:537-46.
  45. Frivolt K, Schwerdt T, Werkstetter KJ, Schwarzer A, Schatz SB, Bufler P, et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: Predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1398-407.
  46. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1332-9.
  47. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1471-5.
  48. De Bie C, Kindermann A, Escher J. Use of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease in The Netherlands. *J Crohns Colitis.* 2013;7:263-70.
  49. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:501-7.
  50. Tjellström B, Högberg L, Stenhammar L, Magnusson KE, Midtvedt T, Norin E, et al. Effect of exclusive enteral nutrition on gut microflora function in children with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1454-9.
  51. El-Matary W, Otley A, Critch J, Abou-Setta AM. Enteral feeding therapy for maintaining remission in Crohn's disease: A systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015. pii: 0148607115621051. En prensa.
  52. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut.* 1996;38:543-8.
  53. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Plectincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1988;94:603-10.
  54. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1-8.
  55. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: A randomised controlled trial. *Gut.* 2006;55:356-61.
  56. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American Children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1786-93.
  57. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, Albenberg L, Kelsen JR, Grossman AB, et al. A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1374-8.
  58. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1353-60.
  59. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition.* 2016;32:418-25.
  60. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:516-21.

61. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Popular exclusionary diets for inflammatory bowel disease: The search for a dietary culprit. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:732–41.
62. Faiman A, Mutalib M, Moylan A, Morgan N, Crespi D, Furman M, et al. Standard versus rapid food reintroduction after exclusive enteral nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:276–81.
63. Van Limbergen J, Haskett J, Griffiths AM, Critch J, Huynh H, Ahmed N, et al. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: A workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 29:351–6.
64. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:167–72.