

**Universidad Europea De Valencia**

Facultad De Ciencias De La Salud



**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**ABORDAJE NUTRICIONAL EN EL CONTROL DE  
LA SINTOMATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE  
CROHN**

Autor: ALICIA MARTÍNEZ GAMBOA

Tutor: SUSANA CIFRE MARTÍNEZ

Curso 2023 – 2024

## **RESUMEN**

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología crónica del tracto gastrointestinal que causa inflamación y se asocia a sintomatología como dolor abdominal, diarrea crónica y pérdida de peso. En este contexto, la dieta juega un papel clave en el manejo de la EC al influir en la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes. Diversas estrategias dietéticas han demostrado ser efectivas en la modulación de la inflamación intestinal y la reducción de los síntomas.

El objetivo principal de esta revisión es analizar la efectividad de las diversas intervenciones dietéticas en el control de la sintomatología y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed y ScienceDirect entre 2014 y 2024, empleando la metodología PRISMA.

Los resultados indican que la Nutrición Enteral Exclusiva (NEE) es eficaz para inducir la remisión clínica, mostrando mejoras significativas en los marcadores inflamatorios. Asimismo, la dieta antiinflamatoria (AID) también mostró beneficios en la reducción de la inflamación, y tanto las dietas bajas en FODMAP como la dieta de carbohidratos específicos (SCD) lograron disminuir los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, aunque los probióticos han mostrado efectos positivos en la modulación del microbioma, su eficacia en la remisión clínica sigue siendo incierta.

En conclusión, las intervenciones dietéticas en la EC son herramientas complementarias eficaces para la mejora de la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes, aunque se necesita más investigación para garantizar su efectividad a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Crohn, Enfermedad inflamatoria intestinal, abordaje nutricional, dieta, sintomatología, disbiosis intestinal, remisión.

## **ABSTRACT**

Crohn's disease (CD) is a chronic pathology of the gastrointestinal tract that causes inflammation and is associated with symptoms such as abdominal pain, chronic diarrhea and weight loss. In this context, diet plays a key role in the CD's management by influencing patients' symptomatology and life's quality. Various dietary strategies have been shown to be effective in modulating intestinal inflammation and reducing symptoms.

The main objective of this review is to analyze the effectiveness of the dietary interventions in controlling symptomatology and improving patients' life's quality. To achieve this, an extensive search was conducted in databases such as PubMed and ScienceDirect between 2014 and 2024, using the PRISMA methodology.

The results indicate that Exclusive Enteral Nutrition (EEN) is effective in inducing clinical remission, showing significant improvements in inflammatory markers. Additionally, the Anti-Inflammatory Diet (AID) also showed benefits in reducing inflammation, and both low-FODMAP diet and the Specific Carbohydrate Diet (SCD) successfully decreased gastrointestinal symptoms. However, although probiotics have demonstrated positive effects in modulating the microbiome, their efficacy in inducing clinical remission remains uncertain.

In conclusion, dietary interventions for CD are effective complementary tools for improving symptoms and patients' quality of life. However, further research is needed to ensure their long-term effectiveness.

**KEY WORDS:** Crohn's disease, nutritional approach, diet, symptomatology, intestinal dysbiosis, remission.

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

- AID: Dieta Antiinflamatoria (por sus siglas en inglés, Anti-Inflammatory Diet)
- AUP: Alimentos Ultra Procesados
- BCM: Masa Celular Corporal
- BFP: Porcentaje de Grasa Corporal
- BIA: Análisis de Impedancia Bioeléctrica
- CDAI: Índice de la Actividad de la Enfermedad de Crohn
- CdV: Valorar la Calidad de Vida
- CF: Calprotectina Fecal
- CFG: Guía Alimentaria de Canadá
- CI: Colitis Indeterminada
- Criterios GLIM: Criterios de Iniciativa Global de Liderazgo en Desnutrición
- CU: Colitis Ulcerosa
- EC: Enfermedad de Crohn
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- ESR: Velocidad de Sedimentación Eritrocitaria
- FFMI: Índice de Masa Libre de Grasa
- FODMAPS: (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)  
(Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables)
- GOS: galacto-oligosacáridos
- HBI: Índice Harvey-Bradshaw
- HR: Hazard Ratio
- Hs-PCR: Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad
- IC: Índice de Confianza
- IBD-QoL: Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease (Calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal)
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IL: interleucina
- LRD: Dieta Baja en Residuos (por sus siglas en inglés, Low-Residue Diet)
- MALT: Tejido Linfático Asociado a la Mucosa
- MAMA: Área Muscular de la Mitad del Brazo
- MAMPs: Patrones moleculares asociados a microbios
- MAC: Circunferencia de la Mitad del Brazo
- MD: Dieta Mediterránea

MSCD: Dieta de Carbohidratos Específicos Modificada (por sus siglas en inglés, Modified Specific Carbohydrate Diet)

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool (Instrumento Universal para el Cribado de la Malnutrición)

NRS-2002: Nutritional Risk Screening (Cribado de Riesgo Nutricional)

NE: Nutrición Enteral

NEE: Nutrición Enteral Exclusiva

NP: Nutrición Parenteral

PEN: Nutrición Enteral Parcial

PCR: Proteína C Reactiva

PCDAI: Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn Pediátrica (por sus siglas en inglés, Pediatric Crohn's Disease Activity Index)

PG-SGA: Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente

SCD: Dieta de Carbohidratos Específicos (por sus siglas en inglés, Specific Carbohydrate Diet)

SCFA: Ácidos Grasos de Cadena Corta (por sus siglas en inglés, Short-Chain Fatty Acids)

SII: Síndrome del Intestino Irritable

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral

TSF: Grosor del Pliegue Cutáneo en el Tríceps

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

WF: Alimentos Enteros

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos siguiendo la metodología PRISMA.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD DE CROHN (EC).....	1
1.2. ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	2
1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	3
1.4. SINTOMATOLOGÍA .....	4
1.5. DIAGNÓSTICO .....	6
1.6. TRATAMIENTO .....	8
1.7. IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA EC .....	9
1.7.1. IMPACTO DE LA DIETA EN LA EC .....	9
1.7.2. RELACIÓN ENTRE LA DIETA Y LA INFLAMACIÓN INTESTINAL.....	10
1.7.3. FACTORES DIETÉTICOS ASOCIADOS A LA EXACERBACIÓN DE LOS SÍNTOMAS.....	11
1.7.4. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON EC.....	11
1.7.4.1. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL .....	11
1.7.4.2. REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS Y NUTRICIONALES.....	12
1.7.4.3. DEFICIENCIAS NUTRICIONALES .....	13
1.8. ESTRATEGIAS DIETÉTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN .....	14
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	18
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	18
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
4.1. NUTRICIÓN ENTERAL (NE) .....	21
4.2. DIETA BAJA EN FODMAP .....	23
4.3. DIETA DE CARBOHIDRATOS ESPECÍFICOS (SCD).....	25
4.4. DIETA ANTIINFLAMATORIA (AID).....	27
4.5. PROBIÓTICOS .....	28
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>31</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>38</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>39</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD DE CROHN (EC)**

La enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), patología caracterizada por una inflamación crónica de carácter no infeccioso que compromete generalmente el revestimiento del tracto gastrointestinal. Las EII son trastornos autoinmunes de curso crónico, progresivo y recurrente que impactan de manera considerable en la calidad de vida de los individuos que las presentan debido a la desregulación del sistema inmunológico y la consecuente respuesta inflamatoria (Diez-Martin et al., 2024).

La etiología de la EC no está totalmente determinada, pudiendo afectar de forma discontinua a cualquier tramo del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, predominando su presencia en la región íleo-cecal: íleon terminal y ciego (Veauthier & Hornecker, 2018).

La enfermedad de Crohn (EC) se clasifica en función de su fenotipo, incluyendo manifestaciones inflamatorias, estenosantes o penetrantes. Desde el año 2005, la clasificación de Montreal (Figura 2) para las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se ha establecido como el estándar para categorizar la enfermedad en función de sus características clínicas, moleculares y serológicas (Diez-Martin et al., 2024). La revisión de Montreal de 2005 se ha convertido en el estándar internacional para la subtipificación de la EC. Esta revisión clasifica la enfermedad según la edad al momento del diagnóstico (menos de 16 años [A1], entre 17 y 40 años [A2], y más de 40 años [A3]), la localización de la patología (íleon terminal [L1], colon [L2], ileocolon [L3] y tracto gastrointestinal superior [L4]), y el comportamiento de la enfermedad (no estenosante ni penetrante [B1], estenosante [B2] y penetrante [B3]) en cualquier etapa de su evolución. La presencia de fístulas o abscesos perianales se clasifica como un "modificador", representado con la letra "p" añadida a B1, B2 o B3. Tras el diagnóstico, la localización de la enfermedad suele permanecer constante, sin embargo, el comportamiento de la EC y la evolución de formas no estenosantes ni penetrantes a fenotipos estenosantes o penetrantes tienden a cambiar con el tiempo (Gomollón et al., 2017).

La EII es una enfermedad irreversible caracterizada por periodos de remisión y actividad, por lo que las estrategias terapéuticas se centran en el control de los síntomas, disminuir la inflamación y favorecer la regeneración del tejido intestinal (Diez-Martin et al., 2024). La EC es de carácter sistémico, pudiendo presentar afecciones en sistema digestivo y manifestaciones extraintestinales en otras localizaciones (articulaciones, piel, boca, ojos, etc.) (Veauthier & Hornecker, 2018) (Gomollón et al., 2017).

## 1.2. ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La enfermedad de Crohn (EC) es el resultado de una inflamación tisular crónica debido a una respuesta inmune desregulada contra los antígenos bacterianos presentes en el intestino (Petagna et al., 2020). La etiología concreta se desconoce, considerando la interacción de diferentes factores tales como la predisposición genética, factores ambientales, disbiosis intestinal y afecciones del sistema inmune y de las funciones de la barrera intestinal que puedan favorecer la aparición de la EC (Caio et al., 2021).

La predisposición genética a la desregulación del sistema inmunológico gastrointestinal es una de las hipótesis actuales planteadas sobre la etiología de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (Loftus, 2004). Los polimorfismos genéticos pueden desencadenar diversos efectos sobre el sistema inmunitario, actuando sobre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, la autofagia, la preservación de la integridad de la barrera epitelial, la reparación y regeneración de tejidos lesionados, la respuesta al estrés oxidativo, y los mecanismos de defensa y actividad antimicrobiana. Además, se considera que la presencia de microorganismos invasores es necesaria para amplificar dicha desregulación inmunológica. Estos microorganismos, al invadir las células epiteliales, la submucosa o el espacio sistémico, pueden activar los distintos componentes del sistema inmunológico. (Ananthakrishnan, 2015).

En los pacientes con EC, se observa una hiperactividad de las células T y la producción excesiva de citocinas como IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , que perpetúan la inflamación (de Souza & Fiocchi, 2016). La homocigosidad del gen NOD2 aumenta el riesgo entre 20 y 40 veces más de desarrollar la patología al favorecer la formación de vacuolas autofágicas donde los patógenos permanecen protegidos de las respuestas inmunitarias, (Veauthier & Hornecker, 2018). NOD2 actúa como un sensor del sistema inmune innato, cuya función principal es detectar fragmentos bacterianos, específicamente el dipéptido de muramilo. Durante la diferenciación in vitro de células epiteliales intestinales hacia células de Paneth, la señalización de NOD2 puede influir en la expresión de péptidos antimicrobianos en el intestino. Aunque el gen NOD2, que es un receptor de reconocimiento de patrones intracelulares, está ampliamente relacionado con el riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn (EC), las mutaciones en este gen se asocian principalmente con la EC ileal y suelen presentarse en pacientes diagnosticados a una edad más temprana. Esta relación específica entre las mutaciones de NOD2 y la enfermedad ileal puede explicarse, en parte, por su distribución a lo largo del tracto gastrointestinal, ya que NOD2 se encuentra sobreexpresado en las criptas ileales en comparación con las criptas colónicas, según los análisis histológicos (Richard et al., 2023).

Esta susceptibilidad genética se ha asociado a factores ambientales específicos con su desarrollo, entre los que se incluye el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales, el uso de antibióticos, el uso regular de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y el entorno urbano (Veauthier & Hornecker, 2018). La permeabilidad es un factor predisponente para el desarrollo de la EII en individuos genéticamente susceptibles (Knight-Sepulveda et al., 2015). Sin embargo,

a pesar de que las predisposiciones genéticas puedan aumentar la susceptibilidad a la disfunción intestinal, se requieren factores ambientales adicionales para que la enfermedad se desarrolle (Vindigni et al., 2016). Por ello, postulando que los factores genéticos y ambientales contribuyen a la disfunción inmune y la disbiosis, es probable que el estado del microbioma, la función barrera intestinal y el sistema inmunológico influyan en el desarrollo de la EII. (Vindigni et al., 2016).

Por otro lado, la apendicectomía parece aumentar el riesgo de enfermedad de Crohn. A pesar de que se desconocen los mecanismos, la extirpación del apéndice podría influir en el sistema inmunológico de la mucosa del intestino de tal manera que predisponga a la enfermedad de Crohn (Loftus, 2004)

Las regiones geográficas dónde se han notificado tasas de incidencia y prevalencia de EC más altas de EII son el norte de Europa, Reino Unido y América del Norte. Sin embargo, en los últimos años se ha observado el aumento de esta patología en áreas de baja incidencia como el sur de Europa, Asia, África y Latinoamérica (Loftus, 2004).

El diagnóstico de la enfermedad puede ocurrir en todas las edades, observándose un predominio en la edad adolescente u principios de la edad adulta (Loftus, 2004). Además, la enfermedad de Crohn afecta con mayor predominio a las mujeres que a los hombres (Mills et al., 2011) (Loftus, 2004).

### **1.3. FISIOPATOLOGÍA**

La patogénesis de la enfermedad de Crohn (EC) se fundamenta en una inflamación crónica del tejido intestinal, provocada por una respuesta inmunitaria desregulada frente a los antígenos bacterianos lumenales. En este proceso, las células inmunitarias como las células T CD4 y CD8, células B, monocitos CD14 y células NK juegan un papel clave en la infiltración y perpetuación de la inflamación intestinal (Petagna et al., 2020). Además, la disbiosis, que implica un desequilibrio entre las bacterias beneficiosas y patógenas en el intestino, resultando un factor crucial. Este desequilibrio es causado por factores como cambios en la dieta, el uso de antibióticos, estrés, factores genéticos y condiciones ambientales. La disbiosis compromete la integridad de la barrera intestinal, facilitando la entrada de patógenos a través de la alteración de las uniones estrechas (tight junctions) y activando respuestas inflamatorias mediadas por el tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), lo que aumenta la producción de mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  (Tomasello et al., 2016).

En los pacientes con EC, se observa una disminución de bacterias beneficiosas, como *Firmicutes* y *Faecalibacterium prausnitzii*, mientras que bacterias patógenas como *Escherichia coli* adherente-invasiva aumentan. Esta bacteria patógena puede atravesar la barrera intestinal, replicarse dentro de los macrófagos y desencadenar una liberación exagerada de TNF- $\alpha$ , un mediador clave en la inflamación intestinal (Caio et al., 2021). Este aumento de bacterias

patógenas y la disbiosis no solo contribuyen a la inflamación, sino que también generan un entorno inflamatorio crónico que agrava la progresión de la enfermedad.

La disbiosis también se asocia con una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como el butirato, que desempeña un papel esencial en la regulación de la proliferación y apoptosis de los colonocitos, además de tener un fuerte efecto antiinflamatorio. La reducción de estos metabolitos compromete la capacidad de mantener la integridad de la barrera intestinal, exacerbando la inflamación y facilitando la progresión de la EC (Tomasello et al., 2016).

La integridad de la barrera mucosa intestinal se ve comprometida por factores genéticos y ambientales. Mutaciones en genes como NOD2, ATG16L1 y IRGM, que afectan la función de la autofagia, junto con variantes genéticas en MUC2 y FUT2 que alteran la producción de moco y antígenos ABO, aumentan la susceptibilidad a la EC al comprometer la barrera epitelial y facilitar la invasión microbiana (Petagna et al., 2020; Vindigni et al., 2016). Estas alteraciones favorecen el contacto directo entre la microbiota y la superficie epitelial, lo que estimula la activación inmune y agrava la inflamación. Además, en los pacientes con EII, la disbiosis y la degradación de la barrera mucosa contribuyen al aumento de la permeabilidad intestinal, facilitando la penetración de microbios en la submucosa y activando el sistema inmune (Vindigni et al., 2016).

La inflamación también está exacerbada por la sobreexpresión de moléculas de adhesión como MAdCAM-1, que interactúa con la integrina  $\alpha 4\beta 4$ , facilitando la migración de leucocitos hacia las áreas de inflamación. Esto fomenta una respuesta inmunitaria tipo TH1, caracterizada por la producción de IL-12 y TNF- $\alpha$ , y perpetúa el estado inflamatorio crónico (Petagna et al., 2020).

Finalmente, la interacción entre los patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) y los receptores tipo Toll en las células inmunitarias perpetúa la inflamación en la EC, lo que puede derivar en complicaciones graves como estenosis y fístulas, resultado del daño tisular irreversible en el intestino (Petagna et al., 2020; Tomasello et al., 2016). Estos hallazgos resaltan la importancia de la microbiota intestinal y la inflamación crónica en la patogénesis de la EC.

#### **1.4. SINTOMATOLOGÍA**

Los síntomas de la enfermedad de Crohn (EC) son diversos, pero los más comunes incluyen dolor abdominal, generalmente localizado en el cuadrante inferior derecho, pérdida de peso, diarrea crónica y sangrado rectal (Gomollón et al., 2017; Veauthier & Hornecker, 2018). La presencia de estos signos debe generar una sospecha diagnóstica de EC, especialmente en personas jóvenes, quienes también pueden presentar retraso en el crecimiento (Lichtenstein et al., 2018). Entre los síntomas iniciales, la diarrea crónica es el más frecuente, mientras que el dolor abdominal y la pérdida de peso suelen preceder al diagnóstico en aproximadamente el 80%

y 60% de los pacientes, respectivamente. La aparición de síntomas sistémicos, como sangre en las heces o pérdida de peso significativa, requiere una evaluación diagnóstica más exhaustiva para confirmar la patología. Se estima que entre el 40% y el 50% de los casos de colitis de Crohn presentan sangre y/o moco en las heces (Gomollón et al., 2017).

Además, es común que los pacientes presenten manifestaciones sistémicas como malestar general, anorexia o fiebre (Gomollón et al., 2017; Veauthier & Hornecker, 2018). En algunos casos, la inflamación aguda del íleon terminal puede confundirse con apendicitis aguda debido a la similitud de los síntomas. Por ello, los síntomas inespecíficos crónicos, similares al síndrome del intestino irritable (SII), la anemia sin causa aparente y el retraso del crecimiento en la población pediátrica deben considerarse con atención para evitar un diagnóstico tardío (Gomollón et al., 2017).

La inflamación intestinal crónica en la EC puede dar lugar a complicaciones graves, como estenosis, fístulas y abscesos (Lichtenstein et al., 2018). Entre el 4% y el 10% de los pacientes presentan fístulas perianales en el momento del diagnóstico, siendo esta una de las primeras manifestaciones de la enfermedad (Gomollón et al., 2017). Estas complicaciones comprometen la función intestinal y, en algunos casos, requieren intervenciones quirúrgicas, aumentando el riesgo de morbilidad y la posible pérdida parcial de la función intestinal (Lichtenstein et al., 2018).

Además de los síntomas intestinales, algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones extraintestinales, como anemia, osteoporosis, artropatía (axial o periférica), afecciones dermatológicas, oculares, colangitis esclerosante primaria, y enfermedades tromboembólicas tanto venosas como arteriales, así como colelitiasis y nefrolitiasis (Mills et al., 2011). Asimismo, la EC suele estar asociada a otras enfermedades autoinmunes, como celiaquía, asma, bronquitis crónica, pericarditis, psoriasis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple (Lichtenstein et al., 2018). Los pacientes con EC también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal e intestinal en comparación con la población general (Mills et al., 2011).

En la mayoría de los casos, los síntomas de la EC se manifiestan de manera crónica e intermitente, con solo un pequeño porcentaje de pacientes experimentando una enfermedad activa continua o una remisión prolongada sin síntomas (Lichtenstein et al., 2018). La EC es una enfermedad permanente, caracterizada por fases de remisión y fases de actividad inflamatoria (Mills et al., 2011), considerando que un paciente se encuentra en remisión sintomática cuando no presenta síntomas ni evidencia de inflamación, o cuando su puntuación de CDAI es inferior a 150 (Lichtenstein et al., 2018).

## 1.5. DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la enfermedad, la anamnesis, el examen físico, las pruebas de laboratorio, endoscopia y las imágenes resultan de importancia en la detección del alcance de la enfermedad (Veauthier & Hornecker, 2018).

### 1.5.1. Exploración física

En la exploración física, los hallazgos del examen abdominal pueden incluir dolor a la palpación, distensión y/o masas. Se precisa de un examen anorrectal y debe considerarse un examen pélvico ya que los abscesos, fisuras o fístulas son prevalentes en la enfermedad de Crohn. Los síntomas inflamatorios pueden extenderse de la luz intestinal, afectando a órganos externos del tracto digestivo. Estos síntomas pueden presentarse antes de que los efectos gastrointestinales sean relevantes. (Veauthier & Hornecker, 2018). La afectación ileal, ileocólica y gastrointestinal proximal presenta una mayor probabilidad de desarrollar una complicación intestinal que los pacientes con enfermedad colónica aislada. Entre los signos que pueden distinguir la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa se incluyen la afectación discontinua de áreas omitidas, preservación del recto, úlceras del colon, estenosis, fístulas o granulomas (Lichtenstein et al., 2018). Las áreas extraintestinales afectadas suelen ser los ojos, el sistema hematológico, las articulaciones y la piel. (Veauthier & Hornecker, 2018)

### 1.5.2. Pruebas de laboratorio

En el proceso de diagnóstico de la EC puede resultar útil realizar un análisis sanguíneo que incluya: hemograma completo, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), panel metabólico completo, etc. (Veauthier & Hornecker, 2018). En pacientes con EC, es frecuente observar alteraciones hematológicas como anemia y trombocitosis, que reflejan la presencia de inflamación sistémica.

Tanto la PCR como la VSG son marcadores que permiten evaluar la respuesta inflamatoria aguda en estos pacientes. Se ha observado una buena correlación entre la actividad clínica y endoscópica de la EC y los niveles de PCR. La PCR, al tener una vida media corta de aproximadamente 19 horas, ofrece una evaluación rápida y precisa de los cambios en la inflamación. La disminución de la PCR tras el inicio de un tratamiento sugiere una respuesta terapéutica favorable, mientras que niveles persistentemente elevados están asociados con una disminución o pérdida de la efectividad del tratamiento farmacológico. También se ha sugerido que los niveles séricos de PCR pueden ser útiles para predecir el riesgo de recaída, aunque los marcadores fecales parecen ofrecer mayor precisión en este contexto (Gomollón et al., 2017). No obstante, la utilidad de la PCR como biomarcador en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ve limitada debido a su baja especificidad, ya que su elevación puede observarse en una variedad de condiciones infecciosas e inflamatorias. Por ello, para establecer un diagnóstico de la EII, es recomendable que los valores de PCR deben acompañarse de una evaluación clínica

exhaustiva y el uso de otros marcadores con mayor sensibilidad que permitan contextualizar los resultados (Clough et al., 2024).

Asimismo, el estudio de las heces desempeña un papel clave en el diagnóstico diferencial de la EC, particularmente para descartar infecciones gastrointestinales como la producida por *Clostridium difficile*, que puede coexistir o simular los síntomas de la enfermedad de Crohn (Gomollón et al., 2017). Por ello, también se recomienda la realización de un estudio de heces que incluya calprotectina fecal (CF), detección de *Clostridium difficile*, parásitos, y cultivo. La información obtenida puede resultar relevante en la identificación de la gravedad de la enfermedad o determinación de otros diagnósticos (Veauthier & Hornecker, 2018).

La CF es una prueba relevante en la determinación de la inflamación intestinal en la enfermedad de Crohn en adultos (sensibilidad: 83-100%; especificidad: 60-100%) y niños (sensibilidad: 95-100%; especificidad: 44-93%) que presenten manifestaciones clínicas confusas, reduciendo así la necesidad de procedimientos más invasivos (Veauthier & Hornecker, 2018). La calprotectina fecal también se ha empleado para guiar la necesidad de realizar procedimientos endoscópicos, particularmente en niños, donde su uso es especialmente valioso para evitar pruebas innecesarias. La CF resulta una prueba fiable para ayudar a discernir la presencia de EII del SII (Lichtenstein et al., 2018). Se ha demostrado que niveles bajos de PCR y de CF tienen un alto valor predictivo negativo, de hasta el 99%, en la exclusión del síndrome de intestino irritable (SII) cuando se considera el diagnóstico diferencial con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y en la detección de actividad inflamatoria endoscópicamente evidente. Diversos estudios también han demostrado que la calprotectina fecal es un marcador fiable para predecir recaídas en pacientes con EC (Louis et al., 2012) (Kallel et al., 2010). Sin embargo, la CF parece presentar una menor precisión cuando la enfermedad se ve limitada al intestino delgado (Gomollón et al., 2017).

Además, tanto la calprotectina como la lactoferrina fecal se han consolidado como marcadores sensibles que se correlacionan con la actividad de la EC y por tanto resultan útiles para identificar la actividad inflamatoria en la enfermedad (Gomollón et al., 2017) (Lichtenstein et al., 2018). La calprotectina y la lactoferrina fecal son proteínas que reflejan la migración de neutrófilos hacia la mucosa intestinal inflamada. Ambas proteínas son estables y resistentes a la degradación, lo que permite su medición en muestras fecales mediante técnicas como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Los niveles elevados de CF y LF son indicativos de inflamación intestinal, independientemente de la causa subyacente. (Gomollón et al., 2017). Un metaanálisis mostró que niveles normales de calprotectina permiten excluir la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con gran precisión, especialmente en adultos (van Rheenen et al., 2010).

No obstante, una debilidad en la precisión de los marcadores fecales es que algunos pacientes pueden tener actividad inflamatoria detectada por endoscopia y, sin embargo, presentar niveles normales de estas proteínas fecales, situación que se observa con mayor frecuencia en la enfermedad ileal en comparación con la colónica. No obstante, aunque la calprotectina y la

lactoferrina fecales están emergiendo como marcadores sustitutos prometedores de la curación de la mucosa, no se ha determinado de manera concluyente un valor predictivo uniforme a nivel individual (Gomollón et al., 2017).

En definitiva, el estudio de la PCR, de la CF y la LF en heces puede proporcionar información para evaluar la enfermedad y reducir la necesidad de realizar endoscopia en la determinación del manejo de la EC (Veauthier & Hornecker, 2018).

### **1.5.3. Endoscopia**

Las pruebas endoscópicas permiten la identificación de lesiones características en el tracto digestivo y la detección de cáncer colorrectal (Veauthier & Hornecker, 2018). Los signos que sugieren enfermedad de Crohn son nodularidad de la mucosa, edemas, ulceraciones, friabilidad y estenosis en la mucosa (Lichtenstein et al., 2018). Sin embargo, aunque la endoscopia continúa siendo el método de referencia para evaluar la curación mucosa, este procedimiento es invasivo y presenta un costo elevado (Gomollón et al., 2017). La ileocolonoscopia completa con biopsias es el procedimiento recomendado para una evaluación exhaustiva del intestino en pacientes con enfermedad de Crohn, ya que permite una visualización detallada de las áreas afectadas (Baumgart & Sandborn, 2012).

### **1.5.4. Técnicas de imagen**

En este tipo de pruebas se encuentran la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la ecografía. Éstas complementan los procedimientos endoscópicos al permitir examinar el tracto gastrointestinal no accesible mediante las pruebas endoscópicas e identificar la patología extraluminal. Las técnicas de imagen, a pesar de no detectar lesiones mucosas sutiles, permiten valorar adecuadamente la afectación extraparietal. La tomografía computarizada presenta resultados más sólidos pero implica exposición a la radiación, la resonancia magnética no presenta exposición pero su disponibilidad puede ser limitada debido a su mayor coste, mientras que la ecografía no presenta exposición y resulta accesible, pero puede verse limitada por la condición corporal (Veauthier & Hornecker, 2018).

## **1.6. TRATAMIENTO**

El tratamiento de la EC tiene como finalidad alcanzar y mantener la remisión actuando sobre el estado inflamatorio y las complicaciones asociadas, además de reducir los efectos negativos sobre la salud de las terapias empleadas para tratar la enfermedad (Veauthier & Hornecker, 2018).

El tratamiento farmacológico se estipula en función de la edad, comorbilidades, síntomas, estado de inflamación, ubicación, extensión de la enfermedad y riesgo de complicación de la enfermedad (Veauthier & Hornecker, 2018). Pueden emplearse distintos fármacos para aliviar la sintomatología o con la finalidad de inducir o mantener la remisión clínica (Caio et al., 2021).

Para el abordaje de la EC se encuentran los siguientes fármacos, los cuales presentan diferentes grados de seguridad y eficacia:

- Aminosalicatos, antibióticos: los aminosalicatos se emplean para controlar los síntomas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de grado leve a moderado, aunque no se ha demostrado que promuevan la curación de la mucosa intestinal. Por otro lado, los antibióticos, que son comúnmente utilizados, deberían restringirse al tratamiento de complicaciones como abscesos y fístulas (Veauthier & Hornecker, 2018).
- Corticoides: se suelen emplear para el tratamiento de los brotes durante la transición a terapias más efectivas debido a que no mantienen la remisión, presentan mayores efectos adversos y hay un mayor porcentaje de complicaciones perforantes (Veauthier & Hornecker, 2018).
- Inmunomoduladores: empleados para la inducción o mantenimiento de la remisión, pero presentan un inicio de acción lento. Se combinan con corticoides ya que presentan efectos ahorradores de esteroides (Veauthier & Hornecker, 2018).
- Productos biológicos: inducen y mantienen la remisión de los pacientes, pudiendo resultar más eficaces y tolerables. Como desventaja presentan un mayor riesgo de determinados cánceres e infecciones y reactivación de la tuberculosis (Veauthier & Hornecker, 2018).

Aunque las terapias actuales han avanzado en el tratamiento de la EII, muchos pacientes no responden. Por ello, se plantea que centrarse en la microbiota y la función de barrera podría ofrecer nuevas opciones terapéuticas (Vindigni et al., 2016).

## **1.7. IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA EC**

### **1.7.1. IMPACTO DE LA DIETA EN LA EC**

Aproximadamente el 65-75% de los pacientes con EC padecen desnutrición como consecuencia de la enfermedad (Caio et al., 2021), lo que refiere que estos pacientes presentan un alto riesgo de desnutrición y que podría ser debido a la capacidad de la enfermedad para afectar a cualquier tramo del tracto digestivo. La desnutrición es altamente prevalente en la EII tanto pediátrica como adulta, siendo de vital importancia su detección temprana en estos pacientes. Debido a este motivo, el tratamiento nutricional debe incluir la detección de la desnutrición y de los déficits de micronutrientes, la prevención de la osteoporosis en el adulto y la promoción del crecimiento y desarrollo óptimo en edad pediátrica (Bischoff et al., 2022). La principal causa de desnutrición en la EII es la reducción de la ingesta ya que frecuentemente estos pacientes presentan una pérdida de apetito o anorexia debido a la sintomatología asociada a la enfermedad (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea). Los fármacos también pueden generar náuseas, vómitos o anorexia, lo que disminuye la ingesta por parte del paciente. Por otra parte, la hospitalización o la

realización de dietas restrictivas también pueden afectar en la reducción de la ingesta de alimentos (Balestrieri et al., 2020).

Asimismo, el factor nutricional influye en la actividad de la enfermedad y en la morbilidad de la enfermedad inflamatoria intestinal, resultando, por tanto, relevante en el tratamiento de la enfermedad. El estado nutricional deficiente se asocia con peores resultados clínicos, una baja respuesta al tratamiento y, en consecuencia, una peor calidad de vida (Balestrieri et al., 2020). Por ello, el abordaje dietético en la EC puede tener un impacto favorable en la mejora de la calidad de vida del paciente, los síntomas, los marcadores inflamatorios y la progresión de la enfermedad (Popa et al., 2020).

Por todo esto, realizar una valoración nutricional adecuada puede marcar la diferencia en la salud de los pacientes con EC. Esta valoración debe evaluar la ingesta calórica y el gasto energético diario, la ingesta de micronutrientes, la valoración radiológica y la capacidad funcional (Balestrieri et al., 2020).

Las terapias dietéticas pueden actuar como complemento en la terapia de inducción. Algunas dietas como la elemental, semielemental y definida pueden resultar efectivas en la reducción de indicadores de inflamación de las mucosas. A pesar de ello, los beneficios desaparecen al reanudar la dieta sin restricciones (Lichtenstein et al., 2018). Existen cada vez más evidencias que sugieren que la curación de la mucosa puede actuar como un marcador sustituto de un control sostenido de la enfermedad de Crohn (EC) (Gomollón et al., 2017).

### **1.7.2. RELACIÓN ENTRE LA DIETA Y LA INFLAMACIÓN INTESTINAL**

Como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de la EII está estrechamente vinculado con la inflamación crónica y la alteración de la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal. Esta alteración puede deberse a la disrupción de las uniones estrechas en el epitelio, la modificación en la secreción de mucina o la disfunción de las células de Paneth. Además de los inmunomoduladores y agentes biológicos utilizados para controlar la inflamación, la intervención dietética se presenta como una herramienta complementaria prometedora para modular y controlar la inflamación intestinal (Walters et al., 2014).

La nutrición presenta un papel esencial en el tratamiento de la EC debido a la capacidad de los alimentos para generar modificaciones o modular vías metabólicas, expresión genética y en la microbiota (Caio et al., 2021).

Se postula que la dieta desempeña un papel significativo en la progresión de la EII, actuando potencialmente como un modulador clave en los procesos inflamatorios de la EII. Los pacientes con EII frecuentemente establecen una correlación entre sus patrones dietéticos y la aparición o exacerbación de los síntomas, lo que genera un interés creciente en las intervenciones dietéticas como una estrategia complementaria para el manejo clínico de la enfermedad (Manski et al., 2024).

### **1.7.3. FACTORES DIETÉTICOS ASOCIADOS A LA EXACERBACIÓN DE LOS SÍNTOMAS**

Las dietas compuestas por alimentos con alto contenido en grasa de baja calidad nutricional y bajo en fibra pueden favorecer la incidencia del desarrollo de EII. Las dietas bajas en fibra se asocian con una reducción de la producción de AGCC, ácidos grasos requeridos por los colonocitos como fuente de energía. Las dietas altas en grasa y azúcar también se han relacionado con la EII, pero la evidencia resulta menos consistente (Vindigni et al., 2016).

El consumo elevado de monosacáridos y grasas saturadas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EII, particularmente EC (Owczarek et al., 2016). El estudio de revisión Owczarek et al., concluyó que una mayor ingesta de estos nutrientes aumenta la incidencia de la enfermedad.

Aunque la etiología exacta de este fenómeno sigue siendo desconocida, se plantea la influencia de la adopción generalizada de un patrón dietético occidental, caracterizado por un alto consumo de grasas, productos cárnicos procesados y una ingesta insuficiente de frutas y verduras (Manski et al., 2024). Asimismo, esta dieta occidental, rica en emulsionantes y aditivos, contribuye a la alteración de la barrera intestinal, lo que agrava los defectos en las uniones estrechas y la permeabilidad intestinal (Caio et al., 2021). Por ello, este tipo de dieta podría estar asociado con cambios en la microbiota intestinal y procesos inflamatorios, contribuyendo al desarrollo o exacerbación de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal (Manski et al., 2024).

La forma en que se preparan los alimentos puede influir en el riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las dietas occidentales, a menudo ricas en alimentos procesados que contienen conservantes y emulsionantes, han sido vinculadas con un mayor riesgo de EII. Un estudio realizado en 2021 en Estados Unidos, que incluyó tres cohortes, identificó una relación entre el consumo elevado de alimentos procesados y la aparición de la enfermedad de Crohn (EC). Se sugiere que los emulsionantes pueden modificar la barrera mucosa intestinal y facilitar la translocación bacteriana, algo que ha sido observado en estudios con ratones, donde la exposición a bajas dosis de emulsionantes provocó colitis. Asimismo, un estudio ex vivo con microbiota humana evidenció cambios en la composición microbiana debido a la exposición a estos compuestos (Manski et al., 2024).

### **1.7.4. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON EC**

#### **1.7.4.1. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL**

La enfermedad de Crohn (EC) comúnmente se acompaña de pérdida de peso y desnutrición. Estos factores nutricionales son manifestaciones frecuentes en los pacientes con EC y representan un desafío en su manejo clínico, ya que afectan de manera significativa el estado de salud y la calidad de vida de los afectados (Jahnsen et al., 2003).

Entre los métodos que permiten una evaluación integral del estado nutricional y son complementarios para identificar desnutrición o alteraciones en la composición corporal se encuentra la Evaluación Global Subjetiva (SGA), que clasifica a los pacientes según su estado nutricional general basado en su historial y examen físico (Valentini et al., 2008). Otras herramientas empleadas en la valoración del riesgo nutricional de los pacientes con EII que se pueden utilizar son los cuestionarios el NRS-2002 y MUST y los criterios GLIM (Wall et al., 2018). También se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC) y el análisis bioquímico, que mide parámetros como albúmina y otros nutrientes esenciales. Además, se evalúa la composición corporal mediante antropometría (Valentini et al., 2008), valorando parámetros como la circunferencia de la mitad del brazo (MAC), grosor del pliegue cutáneo en el tríceps (TSF), área muscular de la mitad del brazo (MAMA), el índice de masa libre de grasa (FFMI), el porcentaje de grasa corporal (BFP) y la masa celular corporal (BCM), los cuales van a permitir valorar el estado nutricional y la composición corporal de los pacientes con EII (Back et al., 2017). Por otra parte, el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) permite detectar alteraciones en la masa muscular y grasa. (Valentini et al., 2008)

#### **1.7.4.2. REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS Y NUTRICIONALES**

La desnutrición representa un desafío significativo en la enfermedad de Crohn (EC) debido a su capacidad de comprometer cualquier segmento del tracto gastrointestinal. Al igual que en adultos, la desnutrición es frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pediátrica, especialmente en la EC activa. Dado que los pacientes con EII presentan un riesgo elevado de desnutrición, es fundamental realizar un cribado sistemático para su detección temprana, seguido de una evaluación exhaustiva y un manejo adecuado. El cuidado nutricional es crucial en el tratamiento de estos pacientes e incluye la prevención tanto de la desnutrición como de las deficiencias de micronutrientes, la prevención de la osteoporosis y, en niños, el apoyo al crecimiento y desarrollo óptimos (Bischoff et al., 2022).

De forma general, los requerimientos energéticos de los pacientes con EII son similares a los de la población sana, aportando los nutrientes en función de los requerimientos. Aunque el grado de recomendación se basa en puntos de buenas prácticas, los pacientes con EII presentan un riesgo de alteraciones nutricionales, por lo que es esencial realizar un cribado de desnutrición al momento del diagnóstico y continuar con evaluaciones periódicas a lo largo del seguimiento clínico (Caio et al., 2021).

En la fase inactiva de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el metabolismo energético y de los nutrientes se mantiene en niveles normales o refleja los ajustes habituales ante una ingesta reducida de energía, caracterizada por una menor utilización de carbohidratos y un incremento en la oxidación de grasas (Lochs, 2010).

Sin embargo, en los periodos en los que la EC está activa, el estado nutricional se encuentra comprometido al destinar parte de la energía a la actividad de la enfermedad (Caio et al., 2021). Los pacientes presentan una combinación de inflamación y malnutrición, con un leve aumento en el gasto energético, acompañado de una mayor oxidación de grasas y una reducción en la oxidación de carbohidratos. No obstante, estos cambios no son específicos y se revierten rápidamente cuando los pacientes reciben el adecuado soporte nutricional (Lochs, 2010). Por ello, en niños y adolescentes se recomienda aumentar el aporte calórico de la dieta para evitar que el potencial crecimiento y desarrollo de estos pacientes se vea afectado (Caio et al., 2021).

Con respecto al aporte proteico, cuando la EII se encuentra activa, los requerimientos proteicos se incrementan, por lo que la ingesta diaria de proteínas en adultos debe ajustarse a un rango de 1,2-1,5 g/kg/día, superando las recomendaciones establecidas para la población general. En cambio, cuando la EII se encuentra en estado de remisión, las recomendaciones proteicas son similares a las de la población general (aproximadamente 1 g/kg/día en los adultos) (Bischoff et al., 2022).

#### **1.7.4.3. DEFICIENCIAS NUTRICIONALES**

Son varios los factores que pueden influir sobre la ingesta o absorción nutricional de los individuos con EC. Las alteraciones de la mucosa, como un transporte del epitelio alterado o la pérdida de la integridad epitelial pueden reducir la absorción de nutrientes. Los pacientes con EC que presentan afectación ileal se relacionan con malabsorción. La inflamación activa genera la pérdida crónica de sangre y proteínas en el interior de la luz intestinal. Además, estos pacientes suelen presentar sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo que contribuye a un aumento de la permeabilidad intestinal, reduciendo la absorción de nutrientes. Por otra parte, La inflamación crónica del intestino o procedimientos quirúrgicos en esta región pueden acelerar el paso del contenido a través del tracto gastrointestinal. Este tránsito acelerado disminuye el tiempo de contacto entre el contenido intestinal y la mucosa, lo que provoca una absorción insuficiente de nutrientes. Como consecuencia, se incrementa la sintomatología como un mayor volumen de las heces y la diarrea debido a la mala absorción (Balestrieri et al., 2020).

Es común la deficiencia de folato, hierro y 25-hidroxivitamina D y vitamina A. Aquellos pacientes con resección intestinal extensa presentan un mayor riesgo de déficit de vitamina B12 (Abegunde et al., 2016; Caio et al., 2021). Se recomienda la suplementación con hierro (oral en déficit leve o enfermedad en remisión e intravenoso ante déficit de hemoglobina por debajo de 100g/L o enfermedad activa) en los pacientes con EII y anemia ferropénica para mantener niveles normales de hemoglobina y reservas de hierro. En aquellos pacientes con enfermedad activa y medicados con esteroides se debe prevenir la baja densidad mineral ósea, resultando necesario valorar los niveles de vitamina D y calcio y suplementando el calcio sérico y la vitamina D según necesidades (Bischoff et al., 2022; Forbes et al., 2017).

Se encontraron deficiencias importantes en vitamina D, vitamina B12, calcio y zinc en pacientes con EII, en particular en aquellos con EC. La suplementación con 1200 UI de vitamina D3 redujo significativamente las tasas de recaída en pacientes con EC, con un 13% de recaídas en el grupo suplementado frente a un 29% en el grupo control, con una significancia estadística de  $p = 0.05$  (Owczarek et al., 2016).

Los pacientes con EII en remisión clínica parecen continuar mostrando desequilibrios dietéticos con deficiencias en macronutrientes y micronutrientes esenciales, lo que sugiere la necesidad de intervenciones nutricionales continuas. Se han observado inadecuaciones generalizadas en nutrientes clave como el calcio, magnesio, zinc y varias vitaminas, lo que refuerza la importancia de la monitorización y suplementación dietética para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con EII en remisión (Torrinhas et al., 2024).

Los pacientes con EII han mostrado desequilibrios dietéticos significativos en comparación con los individuos sanos. Los pacientes con EII tienden a consumir una mayor cantidad de carbohidratos, siendo menor la ingesta de proteínas y grasas totales y saturadas. En cuanto a los micronutrientes, los pacientes con EII parecen presentar una ingesta menor de calcio, magnesio, potasio y zinc, además de una alta prevalencia de inadecuación en varias de ellas (como vitaminas B6, D, E y folato). En cuanto a la ingesta de fibra, los pacientes con EII parecen mostrar inadecuaciones en su consumo (Torrinhas et al., 2024).

Además, el tratamiento con glucocorticoides reduce la absorción de fósforo, zinc y calcio, pudiendo y aumenta el riesgo de padecer osteoporosis. (Balestrieri et al., 2020). En aquellos individuos con EC cuya ingesta se ha visto limitada durante un tiempo, resulta necesario adoptar precauciones nutricionales para evitar el síndrome de realimentación, principalmente en relación al fosfato y la tiamina (Forbes et al., 2017).

## **1.8. ESTRATEGIAS DIETÉTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

Los síntomas gastrointestinales que presenta la enfermedad de Crohn (EC) son recurrentes y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. En respuesta a esto, ha crecido el interés por investigar diversas intervenciones dietéticas para este grupo. Al desarrollar pautas nutricionales para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), no solo es crucial mitigar los síntomas inmediatos, sino también considerar cómo estas intervenciones afectan la composición de la microbiota intestinal ya que esto puede influir en la evolución futura de la enfermedad. Por lo tanto, las recomendaciones dietéticas deben enfocarse en un manejo integral que tenga en cuenta tanto el alivio de los síntomas actuales como la modulación del curso a largo plazo de la EC, optimizando la salud intestinal y reduciendo posibles recaídas (Starz et al., 2021).

Las intervenciones dietéticas pueden ser contempladas como un apoyo complementario a otras terapias durante la fase de inducción del tratamiento. Sin embargo, aunque actualmente no existe una dieta específica para inducir a la remisión de los pacientes con la EC activa y durante el estado de remisión de la EII no se requiere una alimentación especial (Bischoff et al., 2022; Forbes et al., 2017), son distintas las estrategias dietéticas abordadas en la reducción de la sintomatología de la EC e inducción de este estado.

### **1.8.1. NUTRICIÓN ENTERAL**

La nutrición enteral (NE) es un régimen dietético basado en la administración de los requerimientos nutricionales diarios mediante de una fórmula nutricional líquida por vía oral o sonda de alimentación. La composición de la NE puede ser nutricionalmente completa o incompleta, variando en los valores de referencia de macro y micronutrientes correspondientes estimados para la población sana. La formulación de la NE completa presenta una composición nutricional equilibrada de macro y micronutriente, conteniendo fórmulas completas de proteínas (poliméricas), lípidos (mayoritariamente triglicéridos de cadena larga) y carbohidratos (principalmente polisacáridos como maltodextrina), con o sin presencia de fibra y normalmente exentos en lactosa y gluten. En función de la composición proteica pueden clasificarse en formulaciones elementales, semielementales y poliméricas. En la NE, pueden emplearse dietas elementales o no elementales (semielementales y poliméricas). Las dietas elementales se generan mediante la mezcla de aminoácidos individuales, mientras que las dietas no elementales aportan oligopéptidos (semielementales) o proteínas enteras (poliméricas) (Di Caro et al., 2019).

### **1.8.2. FODMAP**

Los FODMAP, que hacen referencia a los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, son una clase de carbohidratos pequeños que no se digieren completamente en el intestino delgado y contienen entre 1 y 10 azúcares. Estos carbohidratos se encuentran en una amplia variedad de alimentos comunes como frutas, verduras, legumbres, cereales, miel, productos lácteos y algunos edulcorantes (Bellini et al., 2020).

Los fructanos se basan en cadenas largas de fructosa que finalizan con una molécula de glucosa, siendo fructooligosacáridos (FOS) si la cadena es mayor de 10 enlaces e inulinas cuando la cadena presenta 10 enlaces o más. Debido a que sus monómeros de fructosa presentan configuración  $\beta$ , presentan dificultades para ser digeridos en el intestino delgado ya que las enzimas presentan enlaces  $\alpha$ -osídicos. Las principales fuentes de este carbohidrato son el trigo, centeno, pistacho, melocotón, sandía, alcachofa, remolacha, puerro, guisante, cebolla y ajo. Los galactooligosacáridos (GOS) se clasifican según su composición en rafinosa si se basa en una molécula de fructosa, glucosa y galactosa, o estaguiosa si a la molécula de rafinosa se le adiciona una galactosa. La dificultad de absorción de los GOS es debida a la limitación o ausencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa, lo que genera el paso al colon sin digerir, donde es metabolizada por las bacterias colónicas en lactato, AGCC como butirato, acetato y propionato, entre otros. Los

alimentos donde se encuentran presentes esta molécula son las legumbres, repollo, coles de Bruselas, escarola y cebolla.

Entre los disacáridos altamente fermentables se encuentra la lactosa, la cual se compone de una molécula de glucosa y galactosa. Esta molécula es hidrolizada en el borde del cepillo intestinal, pero la ausencia o deficiencia de la enzima lactasa provoca el paso de la lactosa al intestino grueso sin digerir, donde es metabolizada en AGCC e hidrógeno. Hay una alta prevalencia entre la población intolerante a la lactosa: 80-95% de americanos, 75-65% africanos y afroamericanos, 50% hispanos y 7-20% blancos.

Como monosacárido altamente fermentable se encuentra la fructosa, cuya absorción puede verse comprometida debido a la presencia limitada del transportador GLUT5. Además, este monosacárido comparte transportador facilitador GLUT2 a través del epitelio intestinal con la glucosa, y su absorción puede dificultarse cuando el contenido de fructosa excede el de glucosa. Un contenido de 50g de fructosa es capaz de generar malabsorción de fructosa en el 80% de las personas. Por ello, con el objetivo de reducir la malabsorción de fructosa y la sintomatología que genera, puede resultar conveniente controlar la inclusión de consumibles con un exceso de 0,5g de fructosa por 100g de glucosa y más de 3g de fructosa indiferentemente del contenido de glucosa. Las principales fuentes de fructosa son la manzana, pera, sandía, espárragos, guisantes, miel y productos endulzados con fructosa.

Con respecto a los polioles, en este grupo se encuentran el sorbitol, maltitol, manitol y xilitol. Presentan una malabsorción en el intestino delgado, pasando al colón dónde son fermentados. La absorción de estos compuestos depende del tipo de poliol, tamaño de la molécula y permeabilidad intestinal. La fermentación en el intestino genera efectos osmóticos que producen síntomas como dolor abdominal, flatulencias o diarrea osmótica. Las principales fuentes dietéticas que los incluyen son frutas como la manzana, pera, albaricoque, cereza, nectarina, melocotón, ciruela, sandía, verduras como champiñón y coliflor y en formato artificial (Knight-Sepulveda et al., 2015).

Debido a su mala absorción, pueden causar síntomas digestivos en algunas personas, lo que ha generado un creciente interés en la relación de los FODMAP con los trastornos gastrointestinales, ya que su fermentación en el intestino grueso puede provocar molestias (Bellini et al., 2020).

### **1.8.3. DIETA DE CARBOHIDRATOS ESPECÍFICOS (SCD)**

La dieta SCD excluye el consumo de carbohidratos simples, permitiendo la ingesta únicamente de monosacáridos. La dieta suprime disacáridos y polisacáridos bajo la hipótesis de que éstos pasan al colon sin digerir, lo que produce una sobreproducción de moco al generar sobrecrecimiento bacteriano y levaduras (Britto & Kellermayer, 2019; Knight-Sepulveda et al., 2015). Entre los alimentos restringidos se encuentra la sacarosa, maltosa, isomaltosa, lactosa, patatas, maíz, leche, soja, quesos con alto contenido de lactosa, aditivos y conservantes

alimentarios. La dieta se compone principalmente de monosacáridos, proteínas sólidas, grasas, elevada proporción de amilosa y amilopectina, verduras, frutas, nueces y fomenta el consumo de yogur. Permite la ingesta de carne, huevo, aceite y verduras ricas en amilosa, frutas, lácteos con bajo contenido en lactosa, nueces y frutas. La dieta se complementa con probióticos, recomendando *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Streptococcus thermophilus*. El abordaje dietético se inicia aportando los alimentos que generan buena tolerancia y progresivamente se incluyen otros alimentos para ampliar la alimentación de la dieta.

#### **1.8.4. DIETA ANTIINFLAMATORIA**

La dieta antiinflamatoria consiste en la restricción de determinados carbohidratos (lactosa y carbohidratos complejos refinados/procesados), inclusión de alimentos prebióticos y probióticos, modificación de ácidos grasos en la alimentación (reducción de grasas totales y saturadas, restricción de grasas hidrogenadas y aumento de ácidos grasos omega 3) y cambio de la textura de los alimentos (licuado, triturado, cocido, etc.) según la sintomatología con la finalidad de mejorar la absorción de nutrientes y reducir la fibra íntegra. La dieta se basa en el consumo de carnes blancas magras, pescado rico en omega 3, huevos, ciertas fuentes de carbohidratos, frutas y verduras, harina de nueces y legumbres, quesos curados de forma limitada, yogur cultivado fresco, kéfir, miso, otros productos ricos en probióticos y miel. Se favorece el aporte de probióticos en forma de fibra soluble. La textura de la alimentación se define en función de la sintomatología, correspondiendo a una fase I de textura si el paciente se encuentra en brote activo de EII. También debe evitarse los tallos y semillas en el inicio del abordaje ya que la fibra puede resultar desfavorable cuando hay presencia de estenosis o las mucosas se encuentran inflamadas. Otros alimentos como los alimentos procesados y los saborizantes también pueden resultar problemáticos en pacientes con EII (Olendzki et al., 2014).

Finalmente, la hipótesis propuesta en el presente estudio es que el abordaje dietético en el tratamiento de la enfermedad de Crohn resulta efectivo en la reducción de la sintomatología, debido a su capacidad para modular procesos inflamatorios y alterar de manera favorable la microbiota intestinal, contribuyendo en la inducción a la remisión y mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar la efectividad de las estrategias dietéticas empleadas en el tratamiento nutricional de la enfermedad de Crohn y su impacto en la reducción de la sintomatología y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar la evidencia científica actual sobre el papel de la nutrición en el manejo de la enfermedad de Crohn.
- Identificar las estrategias dietéticas más efectivas para la reducción de la inflamación y la mejora de la sintomatología asociada.
- Determinar la relación entre la adherencia al tratamiento nutricional y la mejora de la calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Crohn.
- Optimizar el estado nutricional de los pacientes con enfermedad de Crohn a través de un enfoque dietético como intervención complementaria al tratamiento principal de la patología, permitiendo reducir los costos asociados al uso de fármacos y al personal en el sistema sanitario (Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y Bienestar).

### ***CONTRIBUCIÓN A LA SOSTENIBILIDAD:***

El presente trabajo sobre el abordaje nutricional en pacientes con enfermedad de Crohn contribuye de manera significativa a la sostenibilidad en el marco del **Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y Bienestar**, establecido en la Agenda 2030 de la ONU. Este objetivo tiene como finalidad garantizar una vida saludable y promover el bienestar para todas las personas. La enfermedad de Crohn es una patología crónica que requiere un enfoque integral, donde la nutrición juega un papel fundamental en la mejora del estado de salud, el control de la inflamación y la reducción de complicaciones. A través de estrategias dietéticas personalizadas como intervención complementaria al tratamiento médico principal, se busca optimizar el estado nutricional de los pacientes, mejorar su calidad de vida y reducir la carga sintomática asociada a la enfermedad. Este enfoque no solo beneficia la salud individual de los pacientes, sino que también disminuye los costos relacionados con el uso de fármacos y la atención sanitaria, promoviendo un sistema de salud más eficiente y equitativo. Además, alineado con el ODS 3, este enfoque impulsa la investigación y la aplicación de prácticas nutricionales que contribuyen a un impacto positivo a largo plazo en la gestión de la enfermedad, asegurando que todos los pacientes, independientemente de su situación económica o ubicación geográfica, tengan acceso a un tratamiento dietético adecuado y efectivo.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la eficacia de las intervenciones nutricionales en el control de la sintomatología de la enfermedad de Crohn (EC). Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las bases de datos **PubMed** y **ScienceDirect**.

#### **Estrategia de búsqueda:**

Las búsquedas se realizaron entre enero de 2014 y septiembre de 2014. Se emplearon las siguientes palabras clave: “*Crohn's disease*”, “*Nutritional treatment*”, “*Nutrition*”, “*Nutritional strategy*”, “*Symptomatology*”, y “*Diet*”. Para combinar los términos de búsqueda y refinar los resultados, se utilizaron los operadores booleanos *AND* y *OR*. Las ecuaciones de búsqueda específicas fueron:

- (“*Crohn's disease*” *AND* “*Nutritional treatment*”) *OR* (“*Crohn's disease*” *AND* “*Diet*”)
- (“*Crohn's disease*” *AND* “*Symptomatology*” *AND* “*Nutrition*”) *OR* (“*Crohn's disease*” *AND* “*Nutritional strategy*”)

#### **Tipos de estudios:**

Se priorizó la inclusión de **ensayos clínicos, estudios de cohortes, metaanálisis y revisiones sistemáticas y estudios de casos y controles** debido a su robustez metodológica y capacidad para establecer relaciones entre las intervenciones nutricionales y la evolución de la enfermedad. No obstante, se aceptaron estudios que no cumplieran con este criterio principal siempre que proporcionaran información valiosa y relevante para el tema en cuestión. De este modo, se buscó mantener una visión integral del impacto del abordaje nutricional en la sintomatología de la enfermedad de Crohn, sin excluir automáticamente estudios de otros tipos si presentaban resultados pertinentes.

#### **Criterios de inclusión:**

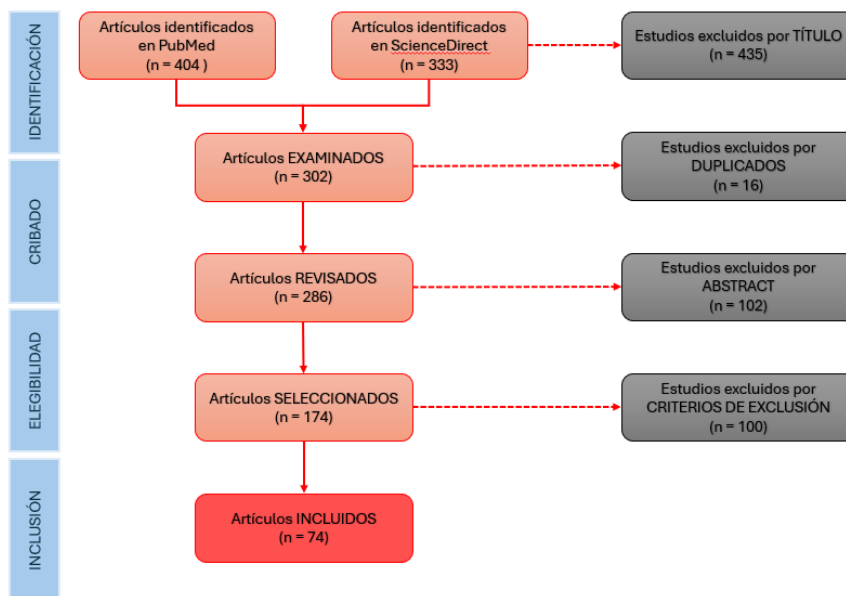
1. Publicaciones entre los años 2014 y 2024.
2. Artículos con acceso a resumen y texto completo.
3. Estudios que abordaran específicamente el enfoque nutricional en el manejo de la enfermedad de Crohn.
4. Investigaciones realizadas en modelos humanos.
5. Se incluyeron tanto estudios experimentales como revisiones sistemáticas, priorizando estas últimas por su análisis exhaustivo de múltiples estudios previos.

#### **Criterios de exclusión:**

1. Estudios realizados en modelos animales o in vitro.
2. Artículos publicados antes de 2014.

3. Estudios sin acceso al texto completo.
4. Estudios sin grupo comparativo o control claro.
5. Revisiones narrativas y estudios de casos individuales, dada su limitada generalizabilidad.

**Proceso de selección de artículos:** El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la metodología PRISMA (Figura 1). En la fase identificación de identificación, se recuperaron 737 artículos de las bases de datos. Tras la exclusión por títulos y eliminación de duplicados, se revisaron 286 artículos. En la fase de cribado, se evaluaron los resúmenes de los estudios, excluyéndose 102 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión. En la etapa de elegibilidad, se revisaron a texto completo 174 estudios, de los cuales 100 fueron excluidos por no ofrecer resultados específicos sobre intervenciones nutricionales en la enfermedad de Crohn. Finalmente, se incluyeron 74 estudios para la síntesis cualitativa.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de artículos siguiendo la metodología PRISMA.

Este enfoque permitió realizar una revisión exhaustiva y rigurosa, asegurando que los estudios seleccionados proporcionaran información relevante sobre el impacto de las estrategias nutricionales en la enfermedad de Crohn.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. NUTRICIÓN ENTERAL (NE)

La **nutrición enteral**, que aporta macro y micronutrientes esenciales, es nutricionalmente completa y se administra en forma de polvo o líquido. Los avances en la investigación han permitido profundizar en los mecanismos mediante los cuales la nutrición enteral mejora el bienestar clínico de los pacientes con EC, en una opción adecuada para el manejo de esta patología (Di Caro et al., 2019). En particular, se busca evaluar la eficacia de la nutrición enteral exclusiva (NEE) como terapia para inducir la remisión, y analizar cómo la composición de la fórmula influye en su efectividad.

En un estudio prospectivo no aleatorizado, realizado por Wall y colaboradores (2018), 38 pacientes con EC activa recibieron inicialmente 2 semanas de nutrición enteral exclusiva (EEN), seguidas de 6 semanas de EEN o nutrición enteral parcial (PEN) con dieta habitual. Tras las 2 semanas de tratamiento con EEN, 32 pacientes completaron el protocolo y se observaron mejoras estadísticamente significativas en los síntomas de la enfermedad ( $p = 0,003$ ), los niveles de proteína C reactiva (PCR;  $p = 0,005$ ), el factor de crecimiento similar a la insulina-1 ( $p = 0,006$ ) y la calprotectina fecal (CF;  $p = 0,028$ ). Durante las siguientes 6 semanas, 21 pacientes continuaron con EEN, mientras que 11 optaron por nutrición enteral parcial (PEN). Las mejoras iniciales se mantuvieron en ambos grupos, aunque en 5 de los 9 pacientes que recibieron PEN se observó un aumento no significativo de la CF. Al final de la semana 8, no se encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos entre los grupos EEN y PEN (Wall et al., 2018). En cuanto a la población pediátrica, Urlep y colaboradores (2023) compararon la tasa de remisión clínica de pacientes pediátricos con EC tras el tratamiento durante 6 semanas con NEE o con PEN combinada con una dieta de exclusión modificada, observando un aumento significativo de la remisión clínica en ambos grupos (84,6% en el grupo PEN y del 81,3% en el grupo EEN), pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ( $p = 0,99$ ). Además, se alcanzó la remisión endoscópica en el 53,8% de los pacientes con PEN y en el 50,0% de los tratados con NEE ( $p = 0,99$ ) y una tasa de curación de la mucosa en el 38,5% del grupo de PEN y del 43,8% del grupo de NEE ( $p = 0,99$ ).

En la revisión sistemática y metaanálisis de Narula y colaboradores (2018) se estudió la efectividad de la terapia de nutrición enteral exclusiva (NEE) para inducir la remisión y eventos adversos como resultados secundarios en pacientes con EC comparando diferentes formulaciones de NEE (dietas elementales, semielementales y poliméricas). Los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa en las tasas de remisión entre dietas elementales y no elementales. El 64% de los pacientes en el grupo de dieta elemental alcanzó la remisión en comparación con el 62% en el grupo de dieta no elemental (RR 1.02, IC del 95%: 0.88 a 1.18,  $p > 0.05$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en los eventos adversos (RR 1.01, IC del 95%:

0.62 a 1.65,  $p > 0.05$ ) ni en las tasas de abandono debido a eventos adversos (RR 1.37, IC del 95%: 0.83 a 2.25,  $p > 0.05$ ). Por su parte, Hojsak y colaboradores (2020) evaluaron la influencia de la vía de administración de la NEE y las características de las fórmulas poliméricas en la evolución de la enfermedad y el estado nutricional en niños con EC con una duración de entre 6 y 8 semanas. Tras la intervención, la remisión se logró en el 77,2% de los pacientes, sin diferencias significativas en la tasa de éxito entre los que recibieron NEE por vía oral o a través de sonda nasogástrica ( $p = 0,808$ ). De igual manera, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la ganancia de peso ( $0,1 \pm 2,8$  kg en el grupo oral frente a  $0,4 \pm 2,8$  kg en el grupo de sonda nasogástrica,  $p = 0,252$ ) ni en el cambio de índice de masa corporal (IMC) ( $p = 0,553$ ). Además, los marcadores inflamatorios, como la PCR, mostraron una reducción similar en ambos grupos, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,1$ ). En cuanto a las fórmulas poliméricas, ya fueran isocalóricas o hipercalóricas, con o sin sabor, tampoco se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos o en la ganancia de peso. Por otro lado, una revisión sistemática cuyo objetivo fue analizar el efecto de la dieta enteral elemental y polimérica sobre los marcadores inflamatorios, como la PCR y la CF, además de las puntuaciones de severidad de la enfermedad, los resultados mostraron una disminución significativa en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI), de  $359 \pm 67$  a  $112 \pm 19$  en el grupo de dieta elemental ( $p \leq 0,0002$ ) y de  $303 \pm 27$  a  $97 \pm 11$  en el grupo de dieta polimérica ( $p \leq 0,0005$ ). Asimismo, los niveles de PCR se redujeron significativamente en ambos grupos, especialmente en la dieta polimérica, donde los niveles disminuyeron significativamente de  $62 \pm 20$  a  $9 \pm 6$  ( $p < 0,04$ ) (Sabo et al., 2023). Por otro lado, en un análisis retrospectivo se administraron NEE en forma de fórmulas semielementales y poliméricas a lo largo de 8 semanas a pacientes con EC complicada (enfermedad estenosante o fistulante, tratamiento con esteroides y cirugía en el pasado y administración de anti-TNF), obteniendo una respuesta positiva del 82,6% con dieta semielemental y del 75% con dieta polimérica tras la intervención, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre las fórmulas ( $p = 0,49$ ) (Sharma et al., 2021).

En cuanto a la EC con complicaciones, en el estudio prospectivo y observacional de Yang y colaboradores (2017). en el que se evaluó la eficacia de la NEE en la remisión de la EC complicada (fístulas intestinales, abscesos abdominales o estenosis inflamatoria) en adultos, mostró que tras las 12 semanas de intervención con NEE, el 80.5% de los pacientes (33/41) alcanzaron la remisión clínica completa, con una reducción significativa del CDAI ( $p < 0,001$ ). En pacientes con fístulas intestinales, el 81.8% logró la remisión clínica, mientras que el 60% de los pacientes con estenosis inflamatoria también alcanzaron la remisión completa. En términos de parámetros inflamatorios, la PCR de alta sensibilidad (hs-PCR) disminuyó significativamente ( $p < 0,01$ ) y la velocidad de sedimentación eritrocitaria (ESR) se redujo ( $p < 0,01$ ) a las 12 semanas. Además, el índice de masa corporal (IMC) mejoró de  $16,64 \pm 1,78$  kg/m<sup>2</sup> a  $18,26 \pm 1,73$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), y los niveles de albúmina aumentaron ( $p < 0,01$ ). En términos de cicatrización mucosa, este estudio mostró que el 47% de los pacientes que se sometieron a colonoscopias emparejadas lograron una cicatrización mucosa completa, mientras que el 35,3% mostró una

cicatrización parcial. Siguiendo con los resultados radiológicos, el mismo estudio observó que el 76% de los pacientes con abscesos intraabdominales no presentó evidencia de dichos abscesos después de la NEE, y en los pacientes con fístulas enterocutáneas, el 75% logró el cierre completo de la fístula tras el tratamiento. Otro estudio prospectivo realizado por Hu y colaboradores en 2014 se centró en evaluar la eficacia de la terapia de NEE para aliviar las estenosis intestinales inflamatorias en pacientes con EC durante 12 semanas, obteniendo que el 73,8% de los pacientes alcanzó la remisión sintomática, el 64,6% logró la remisión clínica, y el 53,8% consiguió la remisión radiológica. Entre los pacientes que completaron el tratamiento, hubo una mejora significativa en varios parámetros: el área luminal media en el sitio de la estenosis aumentó un 331% ( $p < 0,001$ ), el grosor de la pared intestinal disminuyó ( $p < 0,05$ ) y el CDAI disminuyó significativamente, de  $188,2 \pm 17,46$  al inicio a  $92,9 \pm 10,95$  al final del estudio ( $p < 0,05$ ). Asimismo, los niveles de PCR bajaron ( $p < 0,05$ ), y la ESR disminuyó ( $p < 0,05$ ).

En relación a la composición de la fórmula, Narula y colaboradores (2018) evaluaron el contenido de grasa en las fórmulas de nutrición enteral utilizadas en pacientes con enfermedad de Crohn. Se realizaron diversos análisis para comparar la eficacia de dietas de bajo contenido de grasa (<20 g grasa/1000 kcal) con dietas de alto contenido de grasa (>20 g grasa/1000 kcal). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión entre los dos grupos (RR 1,03; IC del 95%: 0,85 a 1,26;  $p = 0,76$ ), ni al comparar entre dietas con contenido de grasa muy bajo (<3 g grasa/1000 kcal) y alto contenido de grasa (RR 1,11, IC del 95%: 0,84 a 1,46,  $p = 0,47$ ).

Por último, en un estudio prospectivo que sometió a pacientes pediátricos con CU y EC a terapia de inducción con NEE o corticosteroides durante un periodo de 8 semanas, se observó que, independientemente del diagnóstico (CU o EC) o tipo de tratamiento recibido (NEE o corticoides), las comunidades de microbioma estaban significativamente más agrupadas en los pacientes que lograron la remisión, en comparación con aquellos que continuaban con enfermedad activa ( $p = 0,029$ ). Además, todos los participantes experimentaron un incremento considerable en la diversidad de Shannon durante las 8 semanas de tratamiento. observando en la semana 2 una diferencia estadísticamente significativa en la diversidad de Shannon entre los pacientes que alcanzaron la remisión y aquellos que no la alcanzaron (Hart et al., 2020).

#### **4.2. DIETA BAJA EN FODMAP**

La dieta baja en FODMAP (por sus siglas en inglés, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) implica la restricción y reintroducción sistemática de determinados carbohidratos de cadena corta. La inflamación y el daño intestinal producen una ausencia de enzimas digestivas que dificultan la absorción de dichos FODMAPs: oligosacáridos (fructo-

oligosacáridos,  $\alpha$ -galactoligo-osacáridos), disacáridos como la lactosa, con deficiente actividad enzimática, monosacáridos con absorción facilitada limitada como la fructosa, y los polioles, que pueden presentar una absorción pasiva lenta. Los FODMAP aumentan la secreción intraluminal de agua e incrementa la producción de gases de hidrógeno y metano debido a la fermentación microbiana en colon, produciendo distensión del intestino delgado y otra sintomatología como dolor, diarrea o flatulencias (Prince et al., 2016; Popa et al., 2020). El efecto de los FODMAP se ha atribuido al pequeño tamaño molecular y elevado efecto osmótico, lo que produce un aumento de la fermentación de las bacterias en el intestino delgado y colon proximal (Knight-Sepulveda et al., 2015).

En un estudio aleatorizado, controlado y cruzado realizado por Halmos y colaboradores en 2016 se investigaron los efectos de la modificación de la ingesta de FODMAP sobre la microbiota intestinal y los síntomas gastrointestinales en pacientes con EC, a quienes se les asignó una dieta baja en FODMAP o una dieta típica australiana con un contenido elevado de FODMAP durante 21 días, con un período de lavado de 21 días entre las intervenciones. Los resultados mostraron una variación estadísticamente significativa en los niveles de FODMAP entre las fases de dieta baja y alta en FODMAP ( $p < 0,001$ ), observando cambios específicos en la microbiota: la abundancia relativa de bacterias productoras de butirato, como el *Clostridium cluster XIVa*, fue significativamente mayor durante la dieta australiana alta en FODMAP ( $p = 0,008$ ), al igual que las bacterias asociadas al moco como *Akkermansia muciniphila* ( $p = 0,016$ ). Además, la abundancia de *Ruminococcus torques*, bacterias que degradan el moco, fue menor con la dieta australiana ( $p = 0,034$ ). En cuanto a los síntomas, se observó un aumento significativo en la severidad de los síntomas gastrointestinales durante la dieta australiana alta en FODMAP en comparación con la dieta baja en FODMAP ( $p < 0,001$ ). Los síntomas generales se duplicaron en severidad durante la dieta alta en FODMAP. A pesar de estas diferencias, los niveles de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés, Short-Chain Fatty Acids), el pH fecal y la abundancia bacteriana total no se vieron afectados de manera significativa

Por otro lado, Prince y colaboradores (2016) pautaron una dieta baja en FODMAP durante 6 semanas a pacientes con EII (EC, CU y EII no clasificada), con el objetivo de evaluar la efectividad de esta dieta en la mejora de síntomas gastrointestinales funcionales que persisten en pacientes con EII en remisión clínica. El 78% de los participantes reportaron un alivio satisfactorio de los síntomas gastrointestinales tras seguir la dieta baja en FODMAP ( $p < 0,001$ ). También se observó una reducción significativa en la cantidad de pacientes que experimentaban estos síntomas de forma moderada o severa, incluyendo dolor abdominal (del 43% al 18%;  $p < 0,001$ ), hinchazón (del 69% al 19%;  $p < 0,001$ ), flatulencias (del 60% al 19%;  $p < 0,001$ ) y urgencia fecal (del 58% al 27%;  $p < 0,001$ ), describiendo además una mejora significativa en la consistencia de las heces y una mejora en la frecuencia de las deposiciones del 41% al 63% ( $p = 0,002$ ) de los pacientes.

Con objeto de determinar el efecto de exacerbación de los carbohidratos fermentables sobre el síndrome de fatiga crónica en pacientes con EII en remisión, 12 pacientes con EC y 17 con CU

siguieron inicialmente una dieta baja en FODMAP para lograr el alivio de los síntomas. Posteriormente, cada uno fue sometido a una serie de desafíos de tres días con diferentes carbohidratos fermentables, incluyendo: fructanos (12 g/d), galacto-oligosacáridos (GOS, 6 g/d), sorbitol (6 g/d), y glucosa (12 g/d) como placebo. Cada desafío estuvo separado por un periodo de lavado de al menos cuatro días. El desafío con fructanos mostró un empeoramiento significativo de los síntomas gastrointestinales en comparación con el placebo, con un menor número de pacientes que reportaron alivio adecuado de los síntomas el último día (62.1% con fructanos frente al 89.7% con placebo,  $p = 0.033$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el alivio de los síntomas entre los desafíos de GOS (75,9%) o sorbitol (79,3%) respecto al placebo. Por otro lado, se detectó una exacerbación del dolor abdominal (media 1,1 vs 0,5;  $p = 0,004$ ), hinchazón (1,3 vs 0,6;  $p = 0,002$ ), flatulencias (1,5 vs 0,7;  $p = 0,004$ ) y urgencia fecal (0,9 vs 0,4;  $p = 0,014$ ) con el aporte de fructanos en contraste con el aporte de glucosa. En cuanto a la consistencia de las heces, se observó una diferencia significativa durante los desafíos de fructanos ( $4,2 \pm 1,3$ ;  $p = 0,007$ ) y GOS ( $4,2 \pm 1,3$ ;  $p = 0,033$ ) en comparación con el placebo ( $3,5 \pm 1,0$ ), lo que indica heces más blandas durante estos desafíos. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de las deposiciones. Los marcadores inflamatorios también se evaluaron, y aunque la PCR no mostró cambios significativos entre el inicio y el final del estudio, los niveles de CF aumentaron significativamente de  $29,5 \mu\text{g/g}$  a  $72,9 \mu\text{g/g}$  ( $p = 0,018$ ), especialmente en pacientes con EC (Cox et al., 2017).

#### **4.3. DIETA DE CARBOHIDRATOS ESPECÍFICOS (SCD)**

La dieta de carbohidratos específicos (SCD) es una intervención nutricional diseñada para reducir la ingesta de ciertos tipos de carbohidratos que pueden alimentar bacterias perjudiciales en el intestino y empeorar los síntomas gastrointestinales. Permite solo monosacáridos de fácil digestión, con el objetivo de mejorar el equilibrio del microbioma intestinal, por lo que podría valorarse como estrategia nutricional en pacientes con EII para reducir la inflamación y mejorar la sintomatología (Suskind et al., 2020).

Suskind y colaboradores (2020) compararon la pauta alimentaria SCD, una versión modificada de esta dieta (MSCD), y una dieta de alimentos enteros (WF) en pacientes pediátricos con EC, asignándolos aleatoriamente a una de las tres dietas durante 12 semanas. Al finalizar la intervención, se logró una disminución significativa tanto de la puntuación PCDAI en las 3 dietas del inicio a la semana 12 (de  $23,5 \pm 6,0$  a  $1,9 \pm 3,8$  en SCD; de  $29,6 \pm 9,5$  a  $3,1 \pm 4,7$  en MSCD; de  $29,6 \pm 9,5$  a  $3,1 \pm 4,7$  en WF), como los niveles de PCR ( $1,3 \pm 0,7 \text{ mg/dL}$  a  $0,9 \pm 0,5 \text{ mg/dL}$  ( $p < 0,05$ ) en SCD, de  $1,6 \pm 1,1 \text{ mg/dL}$  a  $0,7 \pm 0,1 \text{ mg/dL}$  ( $p < 0,05$ ) en MSCD y de  $3,9 \pm 4,3 \text{ mg/dL}$  a  $1,6 \pm 1,3 \text{ mg/dL}$  en WF. En cuanto a la CF, no se observaron cambios significativos en la SCD, con la MSCD mostró una reducción significativa de  $697 \pm 520 \text{ mg/kg}$  a  $157 \pm 156 \text{ mg/kg}$  en 12 semanas ( $p < 0,05$ ), mientras que con la dieta WF, pese a que se observó una disminución de  $913 \pm 622 \text{ mg/kg}$  a  $621 \pm 462 \text{ mg/kg}$  ( $p > 0,05$ ), no fue estadísticamente significativa.

Por otro lado, un ensayo aleatorizado comparó la efectividad de la SCD con la Dieta Mediterránea (MD) sobre la remisión sintomática, la PCR y la CF en adultos con EC de leve a moderada, asignando de forma aleatorizada a los participantes para seguir una de estas dos dietas durante 12 semanas. La intervención expuso que la SCD fue similar a la MD para lograr la remisión sintomática en la semana 6 (46,5% para SCD 43,5% para MD;  $p = 0,77$ ). En cuanto a los marcadores, se logró una reducción de la CF en 34,8% de los participantes con SCD y en 30,8% con MD ( $p = 0,83$ ), y de la PCR en 5,4% de los pacientes en el grupo SCD y en 3,6% en el grupo MD ( $p = 0,68$ ), pero sin diferencias significativas entre ambos grupos. Los datos también indicaron que, aunque ambas dietas resultaron en mejoría de los síntomas de la enfermedad, la magnitud de la mejoría no fue superior con la SCD en comparación con la MD ( $p > 0,2$  para todas las comparaciones). En cuanto a la pérdida de peso, los participantes en ambos grupos experimentaron una reducción del 2,6% en promedio para ambas dietas ( $p = 0,91$ ) (Lewis et al., 2021).

El estudio de casos de Kakodkar y colaboradores (2015) recopiló información de pacientes con EII (36 con EC, 9 con CU y 5 con CI), que se encontraban en remisión mientras seguían la SCD. Los pacientes con EC, de los cuales 16 pacientes tenían enfermedad colónica y 14 ileocolónica mostraron mayor severidad de síntomas (dolor abdominal, hinchazón y flatulencias) con respecto al resto de patologías (CU y CI). Un 88% de los pacientes informaron consumir yogur fermentado y un 52% usaban probióticos suplementarios. Un 66% de los pacientes reportó una resolución completa de los síntomas a los 29,2 días, aunque la mejora completa no se alcanzó hasta una media de 9,9 meses después de iniciar la SCD. A pesar de que la media de cumplimiento de la dieta fue del 95,2%, los pacientes refirieron una alta dificultad en su implementación, con un promedio de 40% en la escala de dificultad (rango de 0% a 100%). Sin embargo, el 82% de los pacientes citó el miedo a las consecuencias a largo plazo de los medicamentos como la razón principal para seguir la SCD. Aunque el estudio muestra mejoras en los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida de los pacientes con EII que SCD, no se reportan análisis estadísticos detallados que indiquen la significancia de estos resultados.

En un estudio piloto realizado por Walters et al., 2014, los participantes (2 controles sanos y 6 pacientes con EC en remisión) siguieron una SCD y una Dieta Baja en Residuos (LRD) durante 30 días cada una, con un período de lavado entre las dietas, con el fin de evaluar los efectos de la aplicación de ambas dietas sobre la complejidad del microbioma intestinal y la remisión de la sintomatología. Para ello, se analizaron mediante las muestras fecales de los pacientes antes y después de cada intervención dietética, observándose un aumento significativo en la diversidad bacteriana tras la intervención con la SCD. En comparación con la LRD, la SCD aumentó el número de especies bacterianas detectadas de 11 especies al inicio a 134 especies al final de la intervención ( $p < 0,05$ ). Entre las especies bacterianas que aumentaron, se observó un incremento en *Faecalibacterium prausnitzii*, conocida por sus propiedades antiinflamatorias, y especies no patógenas de *Clostridium*, además de una reducción significativa de *Bacteroides fragilis* en los pacientes que siguieron la SCD. Los niveles iniciales de *Bacteroides fragilis* eran elevados, lo cual está asociado con procesos inflamatorios en pacientes con enfermedad de

Crohn. Tras la intervención con la SCD, la abundancia de *Bacteroides fragilis* disminuyó considerablemente ( $p < 0,01$ ).

#### **4.4. DIETA ANTIINFLAMATORIA (AID)**

Un estudio retrospectivo evaluó a 27 pacientes con EC y CU que siguieron la dieta antiinflamatoria (AID) durante al menos 4 semanas para estudiar la efectividad de esta dieta como tratamiento complementario en la mejora los síntomas y la reducción de la necesidad de medicación. De los 27 pacientes, 60% mostraron una respuesta positiva y concretamente en los 8 pacientes con Crohn, el HBI (marcador de la actividad de la EC) promedio se redujo de 11 a 1,5 puntos ( $p < 0,001$ ). Además, todos los pacientes lograron reducir al menos un tratamiento farmacológico empleado previamente para el tratamiento de la patología. Esta reducción fue hecha en colaboración con sus gastroenterólogos, tras observar mejoras en los síntomas clínicos y reportaron una disminución significativa de síntomas tras la intervención, especialmente en la frecuencia intestinal y otros signos de inflamación, como diarrea, dolor abdominal y urgencia intestinal. Sin embargo, ambos hallazgos se presentaron de manera descriptiva en el estudio y no se reportó un p-valor específico ni un análisis estadístico detallado (Olendzki et al., 2014).

Shafiee y colaboradores (2021) revisaron varios ensayos clínicos y estudios de intervención sobre el impacto de la dieta antiinflamatoria en pacientes con EII con el objetivo de evaluar la efectividad de una dieta antiinflamatoria (AID) como intervención complementaria en el tratamiento de la EII. En el análisis de los estudios sobre pacientes con CU, se observó que el consumo de alimentos antiinflamatorios, como aquellos ricos en omega-3, redujo significativamente los niveles de calprotectina fecal, un marcador de inflamación ( $p < 0,01$ ). En un estudio controlado, los pacientes que recibieron suplementos de omega-3 mostraron una reducción significativa en la tasa de recaída, con un  $p < 0,05$ , indicando un efecto estadísticamente relevante en la prevención de la recaída en comparación con el grupo de control.

Por otro lado, en un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado, el grupo de intervención recibió una dieta AID diseñada para aumentar la ingesta de fibra, probióticos, antioxidantes y ácidos grasos omega-3, mientras que el grupo control siguió las recomendaciones de la Guía Alimentaria de Canadá (CFG) durante 6 meses. Los pacientes que siguieron la AID mostraron una reducción en los niveles de CF, con una disminución significativa en comparación con el grupo que siguió las recomendaciones de la CFG ( $p = 0,02$ ). Aunque no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recaídas clínicas entre los dos grupos (19,2% en AID frente a 29,6% en CFG,  $p = 0,38$ ), los pacientes del grupo AID presentaron una tendencia hacia una menor inflamación subclínica. El 69,2% de los pacientes en el grupo AID lograron una respuesta subclínica con CF por debajo de 150  $\mu\text{g/g}$ , en comparación con el 37% del grupo CFG ( $p = 0,02$ ) (Keshteli et al., 2022).

En un estudio realizado en 2021 en Estados Unidos por Lo y colaboradores, se analizó la relación entre el consumo de alimentos ultra procesados (AUP) y el riesgo de desarrollar la EC y la CU. Para ello, utilizaron un estudio de cohorte prospectivo derivados de tres estudios: el Nurses' Health Study (1986-2014), el Nurses' Health Study II (1991-2017), y el Health Professionals Follow-up Study (1986-2012). Los resultados mostraron que los participantes que estaban en el cuartil más alto de consumo de AUP tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar EC en comparación con aquellos en el cuartil más bajo (HR: 1.70, IC del 95%: 1,23-2,35;  $p = 0,0008$ ). Entre los subgrupos de alimentos AUP, los panes y alimentos de desayuno ultra procesados, las comidas listas para calentar y comer congeladas o enlatadas, y las salsas, quesos y untables fueron los más fuertemente asociados con un mayor riesgo de EC (HR por aumento de una desviación estándar: 1,18, 1,11 y 1,14 respectivamente).

#### **4.5. PROBIÓTICOS**

En un ensayo en el que se estudió la eficacia de un probiótico multicepa (Symprove™) en la calidad de vida y la inflamación intestinal de la EII asintomáticos, los pacientes con CU (81 participantes) y EC (61 participantes) recibieron tratamiento durante 4 semanas con probiótico o placebo. Tras la intervención, no se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida entre los grupos que recibieron probiótico y placebo, tanto en pacientes con CU como con EC. Del mismo modo, en los pacientes con EC, no se observaron cambios significativos en los niveles de CF entre los grupos de probiótico y placebo ( $p = 0,69$ ). En cuanto a la actividad clínica de la enfermedad, no se observaron recaídas en ninguno de los grupos de los pacientes con EC. Además, no se registraron efectos adversos graves relacionados con el uso del probiótico, y todos los pacientes toleraron bien el tratamiento. Por último, se apreciaron cambios significativos en los marcadores sanguíneos como hemoglobina, recuento de glóbulos blancos o PCR, ni en otros marcadores inflamatorios en ambos grupos ( $p > 0,05$ ) (Bjarnason et al., 2019).

En consonancia con los resultados, en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de los probióticos en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CU, EC y pouchitis, los probióticos no determinaron beneficios estadísticamente significativos en la inducción de la remisión o la prevención de recaídas en pacientes con EC, mostrando que no había diferencias significativas entre los probióticos y el tratamiento con placebo en EC, con un RR de 0,89 ( $p = 0,35$ ) y sin heterogeneidad significativa en los estudios. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en la aparición de eventos adversos entre los pacientes tratados con probióticos y los que recibieron tratamiento estándar o placebo ( $p = 0,69$ , RR = 0,96) en ninguna de las enfermedades estudiadas (Shen et al., 2014).

Por otro lado, Shadnoush y colaboradores (2015) evaluaron los efectos del consumo de yogur probiótico en la microbiota intestinal de pacientes con CU y EC, mediante ensayo clínico doble

ciego dónde los pacientes se dividieron en tres grupos: el grupo A (pacientes con EII que consumieron yogur probiótico), el grupo B (pacientes con EII que recibieron placebo) y un grupo control compuesto por personas sanas que consumieron yogur probiótico. Tras las 8 semanas de intervención, en el grupo A se observó un aumento significativo en las poblaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en comparación con el grupo placebo (grupo B). En concreto, el recuento de *Lactobacillus* aumentó de  $6,1 \pm 0,4$  a  $8,3 \pm 0,4$  CFU/g en el grupo A ( $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo placebo apenas hubo cambios significativos (de  $5,9 \pm 0,3$  a  $6,1 \pm 0,5$  CFU/g,  $p > 0,05$ ). De igual manera, el recuento de *Bifidobacterium* en el grupo A aumentó de  $7,3 \pm 0,3$  a  $10,5 \pm 0,5$  CFU/g ( $p < 0,001$ ), en contraste con el grupo B, donde se observó una ligera disminución (de  $7,1 \pm 0,3$  a  $6,8 \pm 0,4$  CFU/g,  $p > 0,05$ ). En cuanto a la población de Bacteroides, el grupo A experimentó una disminución significativa en su concentración, de  $1,7 \pm 0,1$  a  $1,1 \pm 0,2$  CFU/g ( $p = 0,034$ ), mientras que en el grupo placebo (B) se produjo un ligero aumento de  $1,9 \pm 0,1$  a  $2,2 \pm 0,2$  CFU/g, sin alcanzar significancia estadística ( $p > 0,05$ ).

En otro estudio se investigó el estado de composición de la microbiota intestinal y la evolución clínica en pacientes con CU y EC con la aplicación de la combinación de probióticos y pentasa, una forma de liberación controlada del fármaco antiinflamatorio mesalazina. Para ello, los participantes se dividieron aleatoriamente en un grupo de control, que solo recibió pentasa, y un grupo de observación, que recibió pentasa junto con probióticos (Bifico). Al finalizar el tratamiento, el grupo de observación mostró una reducción significativa en las concentraciones de bacterias patógenas como enterobacterias, enterococos, *Saccharomyces* y bacteroides en comparación con el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Además, los recuentos de bacterias beneficiosas como bifidobacterias y lactobacilos aumentaron significativamente en el grupo de observación en comparación con el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Por otra parte, los niveles de LF,  $\alpha$ 1-antitripsina y  $\beta$ 2-microglobulina en sangre, que son indicadores de daño tisular y actividad inflamatoria, disminuyeron significativamente en el grupo de observación después del tratamiento en comparación con el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Esto sugiere una mayor reparación del daño tisular en el grupo tratado con la combinación de pentasa y probióticos. En cuanto a los niveles de hs-PCR e interleucina-6 (IL-6), fueron significativamente menores en el grupo de observación tras el tratamiento en comparación con el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, los niveles de interleucina-4 (IL-4), una citoquina antiinflamatoria, fueron significativamente más altos en el grupo de observación que en el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Finalmente, el CDAI disminuyó significativamente en el grupo de observación en comparación con el grupo de control (CDAI:  $p = 0,0233$ ). Además, la tasa de recurrencia de la enfermedad fue significativamente menor en el grupo de observación (4,76%) en comparación con el grupo de control (31,58%) ( $p = 0,0395$ ). En la aparición de efectos adversos no hubo diferencias significativas entre los dos grupos ( $p > 0,05$ ) (Fan et al., 2019).

Por otro lado, tras analizar mucosa de pacientes con EC en remisión de sus respectivos hermanos sanos y se individuos sanos sin relación, los individuos con mayor predisposición de EC parecen presentar una menor diversidad de la microbiota y un menor contenido de

*Faecalibacterium prausnitzii*, lo cual implica alteraciones en la patogénesis de la enfermedad (Hedin et al., 2016).

Finalmente, un estudio realizado entre 2015 y 2017 en China por Su y colaboradores (2018) evaluó los efectos del tratamiento con glucocorticoides combinados con probióticos sobre los factores inflamatorios y la microbiota intestinal en pacientes con EC. Para ello proporcionó a un grupo de control un tratamiento convencional con sulfasalazina oral, y a un grupo de tratamiento determinados probióticos (tabletas triples de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) combinados con glucocorticoides (prednisona). Tras el tratamiento, los niveles de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-10 disminuyeron significativamente en ambos grupos, siendo mayor la reducción en el grupo de tratamiento. En este grupo, los niveles de PCR disminuyeron de  $13,39 \pm 0,93$  ng/ml a  $7,21 \pm 0,89$  ng/ml ( $p < 0,001$ ), y los niveles de TNF- $\alpha$  pasaron de  $2,45 \pm 0,21$  ng/ml a  $0,72 \pm 0,08$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, los niveles de IL-10 en el grupo de tratamiento se redujeron de  $14,35 \pm 1,67$  pg/ml a  $10,23 \pm 1,86$  pg/ml ( $p < 0,001$ ). Aunque en el grupo de control también hubo reducciones significativas en los niveles de estos marcadores inflamatorios como la PCR ( $p < 0,001$ ), estas disminuciones fueron menores que en el grupo de tratamiento. Con respecto a la mejora de la microbiota intestinal, se observaron cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal en ambos grupos después del tratamiento, pero fueron más notables en el grupo que recibió probióticos. En el grupo de tratamiento, la cantidad de lactobacilos aumentó de  $5,63 \pm 0,53$  a  $8,31 \pm 0,82$  ( $p < 0,05$ ), mientras que las cantidades de bacterias patógenas como enterococos, levaduras y peptococos disminuyeron significativamente. En contraste, en el grupo de control, la cantidad de *lactobacilos* solo aumentó de  $5,73 \pm 0,51$  a  $6,93 \pm 0,62$  ( $p < 0,05$ ), y las reducciones en las bacterias patógenas fueron menos pronunciadas. Por otra parte, la eficacia clínica total fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de control. En el grupo de tratamiento, el 97,6% de los pacientes mostraron mejoría clínica (incluyendo 42 pacientes con remisión completa o mejora notable), en comparación con el 85,3% de los pacientes en el grupo de control ( $p < 0,05$ ). Además, la tasa de infecciones postratamiento fue significativamente menor en el grupo de tratamiento, con una incidencia de infecciones del 51,1% en comparación con el 92,7% en el grupo de control ( $p < 0,05$ ) (Su et al., 2018).

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. NUTRICIÓN ENTERAL**

La nutrición enteral exclusiva (NEE) ha mostrado ser una opción terapéutica eficaz tanto en población pediátrica como adulta para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn (EC). Diversos estudios respaldan su uso como tratamiento de primera línea en la población pediátrica, alcanzando tasas de remisión de hasta el 80%, con efectos secundarios mínimos (Vindigni et al., 2016; Di Caro et al., 2019; Forbes et al., 2017). Sin embargo, la eficacia de la NEE en adultos parece ser menor, lo que podría atribuirse a una menor adherencia a la dieta o a una mayor exposición a tratamientos inmunosupresores en esta población (Vindigni et al., 2016). A pesar de ello, la NEE sigue siendo una opción válida para aquellos pacientes que pueden seguir el régimen, especialmente en aquellos que no toleran los efectos secundarios de los esteroides o prefieren evitarlos (Di Caro et al., 2019)

Al comparar las diferentes formulaciones de nutrición enteral (elemental, semielemental y polimérica), no se han demostrado diferencias significativas en la eficacia para inducir la remisión, lo que indica que todas las formulaciones son igualmente efectivas (Narula et al., 2018). Las fórmulas elementales, por su bajo peso molecular, suelen ser recomendadas en casos de malabsorción grave o alergias, mientras que las fórmulas semielementales o oligopeptídicas ofrecen una ventaja en términos de absorción. Las fórmulas poliméricas, aunque más palatables, han demostrado una eficacia similar a las anteriores en cuanto a la inducción de remisión (Di Caro et al., 2019).

La composición de las fórmulas, específicamente el contenido de grasa tampoco parece influir significativamente en los resultados clínicos. Las dietas con diferentes niveles de grasa (bajo, moderado o alto contenido) no mostraron diferencias en las tasas de remisión, aunque se sugiere que las dietas con menor contenido graso podrían favorecer la remisión, sin alcanzar significancia estadística (Forbes et al., 2017; Narula et al., 2018).

En pacientes con EC complicada (fístulas, abscesos o estenosis), la NEE ha mostrado ser eficaz no solo en la inducción de la remisión clínica, sino también en la cicatrización mucosa y la reducción de la necesidad de cirugía. Estudios han documentado la remisión clínica en el 80,5% de los pacientes con EC complicada, con una reducción significativa en los niveles de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) (Yang et al., 2017). Además, la NEE ha demostrado ser una estrategia efectiva para aliviar las estenosis inflamatorias en la EC, reduciendo el grosor de la pared intestinal y aumentando el área luminal (Hu et al., 2014)

En cuanto al impacto de la NEE en el microbioma intestinal, aunque se ha observado una reducción de la riqueza microbiana durante la intervención, los perfiles microbianos tienden a estabilizarse hacia un equilibrio saludable una vez que se logra la remisión. Este proceso podría estar relacionado con la reducción de bacterias patógenas, favoreciendo la recolonización microbiana saludable (Hart et al., 2020; Di Caro et al., 2019).

Pese a que la NEE ha demostrado ser eficaz en el manejo de la EC, su implementación a largo plazo puede ser difícil debido a la mala palatabilidad de las fórmulas y la falta de aceptación por parte de los pacientes. La combinación de nutrición enteral parcial (NEP) con alimentos sólidos ha sido propuesta como una alternativa más palatable, aunque no ha demostrado alcanzar los mismos beneficios de remisión que la NEE total (Caio et al., 2021). No obstante, en pacientes pediátricos, la combinación de NEP con una dieta de exclusión modificada ha mostrado potencial para inducir la remisión endoscópica y la curación mucosa (Urlep et al., 2023).

Por tanto, la NEE es una estrategia terapéutica efectiva para inducir la remisión en pacientes con EC, especialmente en población pediátrica, donde se recomienda como tratamiento de primera línea. Sin embargo, su uso a largo plazo presenta desafíos relacionados con la adherencia y la palatabilidad de las fórmulas. A medida que se avanza en la investigación, es necesario seguir explorando combinaciones de nutrición enteral parcial y dietas modificadas para mejorar la aceptabilidad y los resultados clínicos en pacientes con EC tanto en poblaciones pediátricas como adultas (Forbes et al., 2017; Narula et al., 2018).

## **5.2. DIETA BAJA EN FODMAP**

La dieta baja en FODMAPS (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) se caracteriza por la restricción de ciertos carbohidratos de cadena corta, y se presenta como una alternativa menos restrictiva que la dieta de carbohidratos específicos (SCD) para individuos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en remisión (Kakodkar & Mutlu, 2017). Entre los síntomas comunes asociados con una dieta rica en FODMAPS se incluyen gases, hinchazón, distensión abdominal, calambres y diarrea, lo que resalta la necesidad de su modulación en pacientes con EII para el manejo de estos efectos adversos (Knight-Sepulveda et al., 2015).

Numerosos estudios han indicado que la dieta baja en FODMAPS puede mejorar significativamente los síntomas gastrointestinales en pacientes con EII. Caio et al. (2021) sugieren que esta estrategia dietética es eficaz en el control de los síntomas gastrointestinales funcionales, con mejoras notables en áreas como el dolor abdominal, la hinchazón y la urgencia fecal. Del mismo modo, Prince et al. (2016) señalan que la reducción de FODMAPS puede ser beneficiosa para los pacientes en remisión clínica de EII, destacando su impacto positivo en la reducción de síntomas como el dolor abdominal, la distensión y la diarrea, así como en la mejora de la calidad de vida.

En el estudio de Popa et al. (2020) se evidenció que la dieta baja en FODMAPS no solo mejora los síntomas gastrointestinales, como el dolor abdominal, la hinchazón y la flatulencia, sino que también contribuye a una reducción en la frecuencia de las deposiciones diarreicas y los marcadores inflamatorios, mejorando así el bienestar general de los pacientes con EC. Este enfoque dietético ha demostrado ser efectivo para el alivio de los síntomas en la mayoría de los

pacientes, lo que sugiere su viabilidad como herramienta en la práctica clínica para mejorar la calidad de vida de aquellos con EII.

Por otro lado, Halmos et al. (2016) observaron que la modificación de la ingesta de FODMAPS en pacientes con EC en remisión clínica provocó cambios significativos en la microbiota fecal, particularmente en las bacterias beneficiosas, lo que sugiere un efecto prebiótico de estos carbohidratos. Esta alteración de la microbiota también produce cambios en el contenido de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) producidos por las bacterias, los cuales promueven las células T reguladoras modulando el sistema inmune (Knight-Sepulveda et al., 2015). No obstante, este aumento de bacterias beneficiosas estuvo asociado con un empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, lo que plantea un desafío en el equilibrio entre los beneficios prebióticos y el manejo sintomático. Específicamente, Cox et al. (2017) encontraron que los fructanos exacerbaban los síntomas gastrointestinales en pacientes con EII, de manera similar a los hallazgos en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII). Este fenómeno podría sugerir que, aunque una mayor ingesta de FODMAPS favorece la salud del colon a nivel microbiano, también puede inducir síntomas adversos en pacientes con EC.

Asimismo, Cox et al. (2017) reportaron un aumento en los niveles de calprotectina fecal, un marcador de inflamación intestinal, tras una mayor ingesta de FODMAPS, lo que sugiere una posible activación inflamatoria. Sin embargo, no se puede concluir si este aumento es consecuencia directa de la dieta o de fluctuaciones naturales en la actividad de la enfermedad.

Por lo tanto, aunque la dieta baja en FODMAPS puede ser eficaz para el control de los síntomas gastrointestinales funcionales, su implementación a largo plazo debe ser evaluada con cautela. Existen preocupaciones sobre sus posibles efectos adversos en la salud intestinal, dado que la restricción prolongada de FODMAPS podría tener consecuencias sobre la diversidad microbiana intestinal y la inflamación a largo plazo (Halmos et al., 2016). Se requieren más estudios que exploren el impacto a largo plazo de las dietas bajas en FODMAPS y determinen el grado de restricción necesario para maximizar los beneficios clínicos en pacientes con EII, sin comprometer la salud intestinal.

### **5.3. DIETA DE CARBOHIDRATOS ESPECÍFICOS (SCD)**

La SCD ha mostrado efectos positivos en la mejora de los síntomas y la reducción de la inflamación intestinal, en parte debido a su impacto en la composición del microbioma intestinal. Esta dieta restringe el consumo de ciertos tipos de carbohidratos, lo que podría favorecer el desarrollo de una microbiota equilibrada y funcional en pacientes con EII (Kakodkar & Mutlu, 2017). La efectividad de la SCD podría explicarse por la modificación que induce en el microbioma o en la función barrera del intestino, ya que restringe los carbohidratos que, de otro modo, podrían contribuir a la disbiosis y la disfunción de la barrera intestinal (Vindigni et al., 2016)

Se ha planteado que la alteración digestiva en estos pacientes podría deberse a una sobreproducción de moco intestinal que impide el contacto adecuado de las enzimas con los disacáridos y las amilasas, lo que, junto con la disbiosis microbiana, podría dañar las membranas celulares intestinales. En este sentido, la SCD reduce el contenido de disacáridos que ingresa al colon, lo cual puede beneficiar a la microbiota alterada y disfuncional en los pacientes con EII (Kakodkar et al., 2015). En un estudio de Suskind et al. (2020) se observó un cambio significativo en la composición del microbioma de todos los pacientes tras seguir la SCD, lo que respalda la hipótesis de que esta dieta puede modular el microbioma intestinal y contribuir a la remisión de la enfermedad.

Además, el estudio de Walters et al. (2014) reveló una disminución considerable en la abundancia de *Bacteroides fragilis*, una bacteria asociada con la inflamación intestinal, lo que sugiere que la SCD podría tener un efecto beneficioso al reducir poblaciones bacterianas proinflamatorias. Sin embargo, pese a estos cambios microbianos positivos, no se reportaron mejoras significativas en los síntomas clínicos, lo que indica que, si bien la SCD promovió un entorno microbiano más saludable, sus efectos clínicos a corto plazo no fueron detectables en este estudio.

Por otra parte, Kakodkar et al. (2015) observaron una mejora tanto en los síntomas como en la calidad de vida de los pacientes, con algunos casos en los que se logró mantener el cese de los síntomas sin necesidad de tratamiento farmacológico. Estos hallazgos sugieren que la SCD podría ser eficaz en el manejo de la EC colónica e ileocolónica, aunque se recomienda que la dieta se mantenga durante al menos un año tras la remisión, lo que puede ser complicado debido a su carácter restrictivo (Caio et al., 2021). La SCD limita severamente el consumo de ciertos carbohidratos, lo que puede generar una dieta monótona y difícil de seguir para algunos pacientes (Britto & Kellermayer, 2019).

Al comparar la SCD con otras dietas, Suskind et al. (2020) concluyeron que todas las dietas evaluadas, incluyendo la SCD, la Dieta Modificada de Carbohidratos Específicos (MSCD) y la dieta de alimentos completos (WF), lograron una mejora significativa en la remisión clínica y en la reducción de la carga inflamatoria en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. Tanto la SCD como la MSCD mostraron una eficacia similar en la remisión de los síntomas y en la reducción de la inflamación, lo que las convierte en intervenciones seguras y efectivas para el control de la sintomatología en pacientes con enfermedad de Crohn de leve a moderada (Lewis et al., 2021).

La SCD también ha demostrado ser capaz de mejorar la integridad mucosa y normalizar los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), la calprotectina fecal (CF) y la albúmina sérica, lo que sugiere una mejora significativa en la inflamación sistémica y la actividad de la enfermedad (Kakodkar et al., 2015; Caio et al., 2021). Sin embargo, aunque las dietas más restrictivas como la SCD y la MSCD mostraron mayor eficacia en la normalización de los marcadores inflamatorios, Suskind et al. (2020) no encontraron diferencias significativas entre ambas dietas en cuanto a la mejora de estos marcadores, lo que plantea que la eliminación de

alimentos procesados, azúcares y granos podría ser clave para reducir la inflamación sistémica en pacientes con EII.

En resumen, la SCD puede ser una herramienta útil para la modulación del microbioma intestinal y la mejora de la integridad mucosa en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, contribuyendo así a la remisión de la enfermedad (Suskind et al., 2020). No obstante, es necesario realizar más estudios que evalúen los efectos a largo plazo de esta dieta, especialmente en su impacto sobre la progresión de la enfermedad y en la calidad de vida de los pacientes con EII.

#### **5.4. DIETA ANTIINFLAMATORIA**

La AID se basa en la idea de que los hidratos de carbono que no se digieren correctamente pueden producir subproductos como ácido láctico y metano, lo que provoca irritación gastrointestinal, aumento de la permeabilidad intestinal y una respuesta inflamatoria exacerbada. Para evitar estos efectos, la dieta antiinflamatoria favorece los monosacáridos, que no requieren degradación enzimática, minimizando así la irritación intestinal. Sin embargo, a pesar de los beneficios potenciales, la adherencia a esta dieta puede ser complicada debido a su carácter restrictivo. Muchos pacientes encuentran dificultades para mantenerla a largo plazo, lo que resalta la necesidad de un apoyo dietético especializado durante su implementación (Olendzki et al., 2014)

El consumo de alimentos ultra procesados (AUP) también se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar EC. Alimentos como el pan procesado y las comidas listas para consumir parecen jugar un papel importante en la aparición de esta enfermedad. Esto sugiere que la eliminación de estos productos podría reducir el riesgo de desarrollo de la EC, aunque aún se necesitan más estudios para identificar los componentes dietéticos específicos responsables de este riesgo (Lo et al., 2022). En contraposición, las dietas que promueven la ingesta de antioxidantes, fibra, probióticos y ácidos grasos omega-3, como la AID, han demostrado ser efectivas en la prevención de la inflamación subclínica en pacientes con colitis ulcerosa en remisión. Además, el consumo de alimentos como yogur, mariscos y alimentos ricos en fibra, zinc y selenio se ha relacionado con una menor inflamación, mientras que la ingesta de carne procesada y ácidos grasos saturados incrementa la inflamación (Keshteli et al., 2022). Una dieta alta en fibra puede resultar favorable en pacientes con EC y reduce su incidencia. Las fibras fermentables son metabolizadas por la microbiota intestinal, generando lactato, acetato, butirato y gas. Por su parte, las fibras no fermentables como la celulosa, interviene en el crecimiento de los colonocitos, (Knight-Sepulveda et al., 2015).

Aunque existe controversia sobre el papel del gluten en la EII, se ha demostrado que, en individuos que no presentan enfermedad celíaca, el gluten no genera inflamación. Sin embargo, la exclusión del gluten en estos pacientes puede mejorar los síntomas gastrointestinales debido

a la reducción de la fermentación de carbohidratos de cadena corta en el intestino, lo que sugiere que el beneficio podría provenir de la disminución de la fermentación y no directamente de la eliminación del gluten (Britto & Kellermayer, 2019).

## 5.5. PROBIÓTICOS

La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la EII, particularmente en la EC y la CU, ha sido objeto de numerosas investigaciones, pero los resultados continúan siendo mixtos y, en algunos casos, controvertidos. Según Forbes et al. (2017) las guías ESPEN de 2017 no recomiendan el uso de probióticos ni para el tratamiento de la enfermedad activa ni para el mantenimiento de la remisión, lo que subraya la falta de evidencia concluyente en cuanto a su eficacia en la EC. Esto es respaldado por Shafiee et al. (2021), quienes destacan que los estudios actuales no han demostrado de manera definitiva la utilidad de los probióticos en el mantenimiento de la remisión de la EC.

Uno de los principales desafíos en el uso de probióticos en la EC es la heterogeneidad de la enfermedad, tanto en términos genéticos como fenotípicos y de gravedad, lo que dificulta lograr una respuesta uniforme en los pacientes. Guandalini, sugiere que la falta de eficacia de los probióticos podría deberse a la variabilidad entre los pacientes con EC, lo que implica que los probióticos probados hasta la fecha no están adaptados a los perfiles específicos de cada paciente. Esto coincide con los hallazgos de Shen et al. (2014) quienes observaron que cepas específicas como *Lactobacillus* GG y *Escherichia coli* Nissle 1917 no fueron efectivas para mantener la remisión de la EC.

En el caso de la CU, algunos estudios muestran un potencial beneficio de los probióticos. Bjarnason et al. (2019) señalaron que el probiótico multicepa Symprove™, compuesto por varias cepas de *Lactobacillus* y *Enterococcus faecium*, puede tener un efecto antiinflamatorio en pacientes con CU asintomática, evidenciado por la reducción de la CF. Sin embargo, no se observaron efectos significativos en pacientes con EC, lo que sugiere que los probióticos podrían ser más útiles como tratamiento adyuvante en la CU que en la EC.

Por otro lado, Shadnoush et al. (2015) informaron que el consumo de yogur probiótico tiene un efecto positivo en la microbiota intestinal de pacientes con EII en remisión, aumentando significativamente las bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y reduciendo bacterias patógenas como *Bacteroides*. Estos resultados sugieren que los probióticos pueden contribuir al mantenimiento de la remisión en pacientes con CU y EC al mejorar el equilibrio microbiano y potencialmente reducir la inflamación, aunque se necesitan estudios a largo plazo para confirmar estos efectos.

En cuanto a las combinaciones de tratamientos, Su et al. (2018) y Fan et al. (2019) encontraron que la adición de probióticos a tratamientos convencionales como glucocorticoides o pentasa mejora la eficacia clínica en pacientes con EC. En ambos estudios, se observó una mejora en la

composición de la microbiota intestinal, reduciendo bacterias patógenas y aumentando las beneficiosas. Además, estos tratamientos combinados parecen reducir los niveles de inflamación y los marcadores inflamatorios, lo que sugiere un mayor potencial terapéutico de los probióticos cuando se utilizan junto con otros medicamentos convencionales.

Sin embargo, es necesario destacar que, aunque algunos estudios han mostrado beneficios en el uso de probióticos en la EC, la evidencia científica sigue siendo limitada y no concluyente. Caio et al. (2021) indicaron que, aunque los probióticos, prebióticos y simbióticos pueden mejorar levemente los síntomas y los marcadores clínicos en pacientes con EC, aún se requieren estudios más amplios para validar su eficacia y definir su papel en el tratamiento a largo plazo de esta enfermedad.

En resumen, mientras que la dieta antiinflamatoria y la SCD ofrecen estrategias prometedoras para el manejo de la EII, es crucial continuar investigando para consolidar su efectividad y entender mejor sus mecanismos de acción. Las dietas más restrictivas pueden ser difíciles de seguir, lo que subraya la importancia de un apoyo adecuado para los pacientes y una mayor comprensión de los efectos específicos de ciertos alimentos procesados en el desarrollo y la exacerbación de estas enfermedades (Caio et al., 2021).

Además, se ha observado que la SCD favorece la diversidad microbiana intestinal mientras que la NEE genera una disminución de la variedad del microbioma (Vindigni et al., 2016). La SCD podría ejercer un efecto en la mejora de la diversidad microbiana en pacientes con EC en remisión clínica. Sin embargo, los beneficios microbianos de la SCD pueden no correlacionarse de inmediato con mejoras clínicas (Walters et al., 2014).

Asimismo, la SCD y la dieta antiinflamatoria tienen enfoques diferentes pero complementarios. Mientras que la SCD se centra en la restricción de carbohidratos específicos, eliminando el gluten y fomentando el consumo de probióticos en forma de yogur, la dieta antiinflamatoria pone mayor énfasis en la exclusión de lactosa, carbohidratos refinados y procesados, además de enfocarse en equilibrar los macronutrientes y en el aporte de alimentos prebióticos y probióticos. Ambos enfoques dietéticos han mostrado beneficios para el control de la inflamación y la mejora del estado nutricional en pacientes con EII, aunque son necesarias más investigaciones para validar su efectividad a largo plazo (Olendzki et al., 2014)

Aunque los probióticos parecen ser una opción prometedora, especialmente en la CU, pero su efectividad en la EC sigue siendo incierta debido a la heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad en las respuestas de los pacientes. Los estudios futuros deben enfocarse en identificar las cepas específicas que podrían ser más efectivas en diferentes subgrupos de pacientes y en evaluar el impacto de los probióticos cuando se combinan con otros tratamientos convencionales, con el fin de optimizar su uso en la práctica clínica (Guandalini, 2014).

## **6. CONCLUSIONES**

- La nutrición enteral exclusiva (NEE) ha demostrado ser altamente eficaz en la inducción de la remisión, especialmente en pacientes pediátricos, mientras que su efectividad en adultos está limitada por una menor adherencia. La dieta baja en FODMAPS es efectiva para controlar síntomas gastrointestinales funcionales, aunque sus efectos a largo plazo en la microbiota requieren mayor investigación.
- La NEE, junto con la AID, tiene un impacto positivo en la modulación de la inflamación y la microbiota intestinal. Los probióticos han mostrado efectos prometedores en la mejora del microbioma, aunque su eficacia clínica en la remisión de la EC sigue siendo limitada.
- La NEE sigue siendo la estrategia más eficaz en el control de los síntomas inflamatorios. La AID ha demostrado ser útil en la mejora de síntomas subclínicos, mientras que los probióticos han mostrado beneficios en la reducción de los síntomas gastrointestinales relacionados con la disbiosis, aunque los resultados aún no son concluyentes.
- La adherencia a dietas restrictivas como la NEE y la SCD es un desafío que afecta su capacidad para controlar los síntomas a largo plazo. Las dietas menos restrictivas, como la dieta antiinflamatoria, podrían facilitar una mejor adherencia y, por ende, un control más efectivo de la sintomatología.
- Las intervenciones nutricionales efectivas, como la NEE, no solo mejoran el estado nutricional, sino que también contribuyen a reducir los síntomas inflamatorios y gastrointestinales. Los probióticos, como complemento nutricional, han mostrado potencial para disminuir la inflamación intestinal y los síntomas relacionados, aunque se necesita más investigación para determinar su impacto clínico sostenido.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., & Ali, T. (2016). Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), 7625-7644. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7625>
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 205-217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- Back, I. R., Marcon, S. S., Gaino, N. M., Vulcano, D. S. B., Dorna, M. de S., & Sasaki, L. Y. (2017). Body Composition in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54, 109-114. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-02>
- Balestrieri, P., Ribolsi, M., Guarino, M. P. L., Emerenziani, S., Altomare, A., & Cicala, M. (2020). Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 12(2), 372. <https://doi.org/10.3390/nu12020372>
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, 380(9853), 1590-1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Bellini, M., Tonarelli, S., Nagy, A. G., Pancetti, A., Costa, F., Ricchiuti, A., de Bortoli, N., Mosca, M., Marchi, S., & Rossi, A. (2020). Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*, 12(1), 148. <https://doi.org/10.3390/nu12010148>
- Bischoff, S. C., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stadelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A. E., Forbes, A., Montoro, M., & Burgos Peláez, R. (2022). [ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease]. *Nutricion Hospitalaria*, 39(3), 678-703. <https://doi.org/10.20960/nh.03857>
- Bjarnason, I., Sission, G., & Hayee, B. (2019). A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology*, 27(3), 465-473. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00595-4>
- Britto, S., & Kellermayer, R. (2019). Carbohydrate Monotony as Protection and Treatment for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 13(7), 942-948. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz011>
- Caio, G., Lungaro, L., Caputo, F., Zoli, E., Giancola, F., Chiarioni, G., De Giorgio, R., & Zoli, G. (2021). Nutritional Treatment in Crohn's Disease. *Nutrients*, 13(5), 1628. <https://doi.org/10.3390/nu13051628>
- Clough, J., Colwill, M., Poullis, A., Pollok, R., Patel, K., & Honap, S. (2024). Biomarkers in inflammatory bowel disease: A practical guide. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 17, 17562848241251600. <https://doi.org/10.1177/17562848241251600>
- Cox, S. R., Prince, A. C., Myers, C. E., Irving, P. M., Lindsay, J. O., Lomer, M. C., & Whelan, K. (2017). Fermentable Carbohydrates [FODMAPs] Exacerbate Functional Gastrointestinal

- Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Re-challenge Trial. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(12), 1420-1429. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx073>
- de Souza, H. S. P., & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 13(1), 13-27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
- Di Caro, S., Fragkos, K. C., Keetarut, K., Koo, H. F., Sebeos-Rogers, G., Saravanapavan, H., Barragry, J., Rogers, J., Mehta, S. J., & Rahman, F. (2019). Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. *Nutrients*, 11(9), 2222. <https://doi.org/10.3390/nu11092222>
- Diez-Martin, E., Hernandez-Suarez, L., Muñoz-Villafranca, C., Martin-Souto, L., Astigarraga, E., Ramirez-Garcia, A., & Barreda-Gómez, G. (2024). Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7062. <https://doi.org/10.3390/ijms25137062>
- Fan, H., Du, J., Liu, X., Zheng, W.-W., Zhuang, Z.-H., Wang, C.-D., & Gao, R. (2019). Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 30(8), 680-685. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18426>
- Forbes, A., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznicar, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stardelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A. E., & Bischoff, S. C. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(2), 321-347. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.027>
- Gomollón, F., Dignass, A., Annesse, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., ... ECCO. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(1), 3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- Guandalini, S. (2014). Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Frontiers in Medicine*, 1, 23. <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00023>
- Halmos, E. P., Christophersen, C. T., Bird, A. R., Shepherd, S. J., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2016). Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn's Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-Defined Diets. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7(4), e164. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.22>
- Hart, L., Farbod, Y., Szamosi, J. C., Yamamoto, M., Britz-McKibbin, P., Halgren, C., Zachos, M., & Pai, N. (2020). Effect of Exclusive Enteral Nutrition and Corticosteroid Induction

- Therapy on the Gut Microbiota of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 12(6), 1691. <https://doi.org/10.3390/nu12061691>
- Hedin, C., van der Gast, C. J., Rogers, G. B., Cuthbertson, L., McCartney, S., Stagg, A. J., Lindsay, J. O., & Whelan, K. (2016). Siblings of patients with Crohn's disease exhibit a biologically relevant dysbiosis in mucosal microbial metacommunities. *Gut*, 65(6), 944-953. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308896>
- Hojsak, I., Matic, K., Sila, S., Trivić, I., Mišak, Z., & Kolaček, S. (2020). Characteristics of polymeric formula and route of delivery of exclusive enteral nutrition have no effect on disease outcome and weight gain in pediatric Crohn's disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(4), 1108-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.015>
- Hu, D., Ren, J., Wang, G., Li, G., Liu, S., Yan, D., Gu, G., Zhou, B., Wu, X., Chen, J., Ding, C., Wu, Y., Wu, Q., Liu, N., & Li, J. (2014). Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(9), 790-795. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000041>
- Jahnsen, J., Falch, J. A., Mowinckel, P., & Aadland, E. (2003). Body composition in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(7), 1556-1562. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(03\)00302-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(03)00302-2)
- Kakodkar, S., Farooqui, A. J., Mikolaitis, S. L., & Mutlu, E. A. (2015). The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1226-1232. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.04.016>
- Kakodkar, S., & Mutlu, E. A. (2017). Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(4), 745-767. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.016>
- Kallel, L., Ayadi, I., Matri, S., Fekih, M., Mahmoud, N. B., Feki, M., Karoui, S., Zouari, B., Boubaker, J., Kaabachi, N., & Filali, A. (2010). Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: A prospective study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(3), 340-345. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832bab49>
- Keshteli, A. H., Valcheva, R., Nickurak, C., Park, H., Mandal, R., van Diepen, K., Kroeker, K. I., van Zanten, S. V., Halloran, B., Wishart, D. S., Madsen, K. L., & Dieleman, L. A. (2022). Anti-Inflammatory Diet Prevents Subclinical Colonic Inflammation and Alters Metabolomic Profile of Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission. *Nutrients*, 14(16), 3294. <https://doi.org/10.3390/nu14163294>
- Knight-Sepulveda, K., Kais, S., Santaolalla, R., & Abreu, M. T. (2015). Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 511.
- Lewis, J. D., Sandler, R. S., Brotherton, C., Brensinger, C., Li, H., Kappelman, M. D., Daniel, S. G., Bittinger, K., Albenberg, L., Valentine, J. F., Hanson, J. S., Suskind, D. L., Meyer, A., Compher, C. W., Bewtra, M., Saxena, A., Dobes, A., Cohen, B. L., Flynn, A. D., ... DINE-CD Study Group. (2021). A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet

- to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 161(3), 837-852.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.047>
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 113(4), 481. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Lo, C.-H., Khandpur, N., Rossato, S. L., Lochhead, P., Lopes, E. W., Burke, K. E., Richter, J. M., Song, M., Ardisson Korat, A. V., Sun, Q., Fung, T. T., Khalili, H., Chan, A. T., & Ananthkrishnan, A. N. (2022). Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 20(6), e1323-e1337. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.031>
- Lochs, H. (2010). Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in inflammatory bowel disease. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 5(2), e100-e103. <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2009.06.009>
- Loftus, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504-1517. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.063>
- Louis, E., Mary, J.-Y., Vernier-Massouille, G., Grimaud, J.-C., Bouhnik, Y., Laharie, D., Dupas, J.-L., Pillant, H., Picon, L., Veyrac, M., Flamant, M., Savoye, G., Jian, R., DeVos, M., Porcher, R., Paintaud, G., Piver, E., Colombel, J.-F., & Lemann, M. (2012). Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped. *Gastroenterology*, 142(1), 63-70.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.034>
- Manski, S., Noverati, N., Policarpo, T., Rubin, E., & Shivashankar, R. (2024). Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Crohn's & Colitis 360*, 6(1), otad077. <https://doi.org/10.1093/crocol/otad077>
- Mills, S. C., von Roon, A. C., Tekkis, P. P., & Orchard, T. R. (2011). Crohn's disease. *BMJ Clinical Evidence*, 2011, 0416.
- Narula, N., Dhillon, A., Zhang, D., Sherlock, M. E., Tondeur, M., & Zachos, M. (2018). Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(4), CD000542. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000542.pub3>
- Olendzki, B. C., Silverstein, T. D., Pursuitte, G. M., Ma, Y., Baldwin, K. R., & Cave, D. (2014). An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: A case series report. *Nutrition Journal*, 13, 5. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-5>
- Owczarek, D., Rodacki, T., Domagała-Rodacka, R., Cibor, D., & Mach, T. (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 895-905. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.895>

- Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A. M., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., & Sica, G. S. (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, 15, 23. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>
- Popa, S. L., Pop, C., & Dumitrascu, D. L. (2020). Diet Advice for Crohn's Disease: FODMAP and Beyond. *Nutrients*, 12(12), 3751. <https://doi.org/10.3390/nu12123751>
- Prince, A. C., Myers, C. E., Joyce, T., Irving, P., Lomer, M., & Whelan, K. (2016). Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1129-1136. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000708>
- Richard, N., Savoye, G., Leboutte, M., Amamou, A., Ghosh, S., & Marion-Letellier, R. (2023). Crohn's disease: Why the ileum? *World Journal of Gastroenterology*, 29(21), 3222-3240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i21.3222>
- Sabo, C. M., Simiras, C., Ismaiel, A., & Dumitrascu, D. L. (2023). Diet and Gut Inflammation: The Effect of Diet on Inflammatory Markers in Inflammatory Bowel Disease - A Scoping Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*, 32(3), 402-410. <https://doi.org/10.15403/jgld-5090>
- Shadnoush, M., Hosseini, R. S., Khalilnezhad, A., Navai, L., Goudarzi, H., & Vaezjalali, M. (2015). Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*, 65(4), 215-221. <https://doi.org/10.4166/kjg.2015.65.4.215>
- Shafiee, N. H., Manaf, Z. A., Mokhtar, N. M., & Raja Ali, R. A. (2021). Anti-inflammatory diet and inflammatory bowel disease: What clinicians and patients should know? *Intestinal Research*, 19(2), 171-185. <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00035>
- Sharma, S., Gupta, A., Kedia, S., Agarwal, S., Singh, N., Goyal, S., Jain, S., Gupta, V., Sahu, P., Vuyyuru, S. K., Kante, B., Sharma, R., Panwar, R., Sahni, P., Makharia, G., & Ahuja, V. (2021). Efficacy and tolerability of exclusive enteral nutrition in adult patients with complicated Crohn's disease. *Intestinal Research*, 19(3), 291-300. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.09172>
- Shen, J., Zuo, Z.-X., & Mao, A.-P. (2014). Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(1), 21-35. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be>
- Starz, E., Wzorek, K., Folwarski, M., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Stachowska, L., Przewiócka, K., Stachowska, E., & Skonieczna-Żydecka, K. (2021). The Modification of the Gut Microbiota via Selected Specific Diets in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*, 13(7), 2125. <https://doi.org/10.3390/nu13072125>
- Su, H., Kang, Q., Wang, H., Yin, H., Duan, L., Liu, Y., & Fan, R. (2018). Effects of glucocorticoids combined with probiotics in treating Crohn's disease on inflammatory factors and

- intestinal microflora. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(4), 2999-3003. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6559>
- Suskind, D. L., Lee, D., Kim, Y.-M., Wahbeh, G., Singh, N., Braly, K., Nuding, M., Nicora, C. D., Purvine, S. O., Lipton, M. S., Jansson, J. K., & Nelson, W. C. (2020). The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. *Nutrients*, 12(12), 3749. <https://doi.org/10.3390/nu12123749>
- Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo, G., Farina, F., Damiani, P., Cappello, F., Gerges Geagea, A., Jurjus, A., Bou Assi, T., Messina, M., & Carini, F. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 160(4), 461-466. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.052>
- Torrinhas, R. S., da Rocha, I. M. G., Fonseca, D. C., Menezes, H., Prudêncio, A. P., Balmant, B. D., Callado, L., Damião, A. O. M. C., Queiroz, N., & Waitzberg, D. L. (2024). Dietary Profile of Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical Remission-A Preliminary Study. *Nutrients*, 16(14), 2227. <https://doi.org/10.3390/nu16142227>
- Urlep, D., Orel, R., Kunstek, P., & Benedik, E. (2023). Treatment of Active Crohn's Disease in Children Using Partial Enteral Nutrition Combined with a Modified Crohn's Disease Exclusion Diet: A Pilot Prospective Cohort Trial on Clinical and Endoscopic Outcomes. *Nutrients*, 15(21), 4676. <https://doi.org/10.3390/nu15214676>
- Valentini, L., Schaper, L., Buning, C., Hengstermann, S., Koernicke, T., Tillinger, W., Guglielmi, F. W., Norman, K., Buhner, S., Ockenga, J., Pirlich, M., & Lochs, H. (2008). Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition*, 24(7), 694-702. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.03.018>
- van Rheenen, P. F., Van de Vijver, E., & Fidler, V. (2010). Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>
- Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). *Crohn's Disease: Diagnosis and Management*. 98(11).
- Vindigni, S. M., Zisman, T. L., Suskind, D. L., & Damman, C. J. (2016). The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: A tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(4), 606-625. <https://doi.org/10.1177/1756283X16644242>
- Wall, C. L., Geary, R. B., & Day, A. S. (2018). Treatment of Active Crohn's Disease with Exclusive and Partial Enteral Nutrition: A Pilot Study in Adults. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 2(4), 219-227. <https://doi.org/10.1159/000489630>
- Walters, S. S., Quiros, A., Rolston, M., Grishina, I., Li, J., Fenton, A., DeSantis, T. Z., Thai, A., Andersen, G. L., Papatkakis, P., Nieves, R., Prindiville, T., & Dandekar, S. (2014). Analysis of Gut Microbiome and Diet Modification in Patients with Crohn's Disease. *SOJ*

*Microbiology & Infectious Diseases*, 2(3), 1-13.  
<https://doi.org/10.15226/sojmid/2/3/00122>

Yang, Q., Gao, X., Chen, H., Li, M., Wu, X., Zhi, M., Lan, P., & Hu, P. (2017). Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(9), 995-1001. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335770>