

Trabajo de Fin de Grado en Medicina:

¿Cómo se influyen la enfermedad inflamatoria intestinal y el estado nutricional? Causas y consecuencias de la malnutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal.

How do inflammatory bowel disease and nutritional status influence each other? Malnutrition causes and consequences in inflammatory bowel disease.

Curso Académico 2016-2017

Director: Miguel Montoro Huguet

Alumno: Antonio Mostazo Aranda



Universidad
Zaragoza

Índice de contenido:

-Resumen:	3
Palabras clave	3
-Abstract:	3
Key words	4
-Material y métodos:	4
-Discusión:	6
·Introducción:	6
·Importancia de la nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal (EII):.....	6
Como factor etiopatogénico:	6
Como factor modificador del pronóstico y comportamiento de la enfermedad:	10
Como tratamiento:.....	14
·Consecuencias nutricionales:	18
Mecanismos por los que se altera el estado nutricional	19
Alteraciones de la composición corporal:	20
Déficit de micronutrientes y vitaminas:	21
·Consecuencias clínicas:	25
-Puntos clave:	30
-Bibliografía:	31

Resumen:

La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de patologías crónicas que incluye, entre otras, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, que se definen por ser entidades que cursan en brotes y que tienen en común una inflamación crónica en el aparato digestivo de un individuo genéticamente predispuesto, dando lugar a unas características clínicas similares.

En relación a la nutrición, es interesante conocer cómo ésta puede influir en la patogenia de la enfermedad, cómo puede modificar el pronóstico e, incluso, utilizarse como tratamiento por encima de fármacos como los corticoides o los inmunosupresores. Es importante saber qué nos dice la evidencia científica en lo que al manejo nutricional de la enfermedad se refiere: recomendar un determinado tipo de dieta o no, utilizar ciertos suplementos, hacer un seguimiento para micronutrientes concretos, valorar el estado nutricional del paciente etc.

El objetivo de esta revisión es recopilar el conocimiento y las pruebas científicas disponibles a este respecto y poder, así, llevar a cabo un correcto manejo de estos pacientes que les permita tener una mejor calidad de vida, una menor probabilidad de caer en brote, una menor hospitalización y una dependencia menor de fármacos como los corticoesteroides..

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Estado Nutricional; Nutrición enteral; Micronutrientes.

Abstract:

Inflammatory Bowel Disease is a group of chronic pathologies that includes, among others, Crohn's disease and ulcerative colitis, which are defined as entities that present flares and that have in common chronic inflammation in the digestive tract of a genetically predisposed subject with similar clinical characteristics.

In relation to nutrition, it is interesting to know how it is possible to influence the pathogenesis of the disease, how it can modify the prognosis and even to be used as a treatment instead drugs such as corticosteroids or immunosuppressants. It is important to know what the scientific evidence tells us about what the nutritional management of the disease refers to: recommending a particular type of diet or not, using supplements, monitoring specific micronutrients, assessing the nutritional status of patient etc.

The aim of this review is to gather the knowledge and evidence available in this respect and to be able to carry out a individualized management of these patients that allow them to have a better quality of life, a lower probability of a flare, hospitalization and a lower dependence on drugs such as corticosteroids.

Key words: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Nutritional status; Enteral nutrition; Micronutrients.

Material y métodos:

·Búsqueda Preliminar:

Se ha realizado una búsqueda de artículos, tanto de revisiones sistemáticas, como de estudios científicos en varias fases. En esta primera parte se buscan, sobre todo, revisiones que permitan elaborar un marco teórico que sirva de base para el resto de la revisión. Para ello, se realiza una búsqueda en *PubMed*, principalmente utilizando palabras clave como “*Inflammatory bowel disease*” AND “*Nutrition*”.

·Selección de la información:

Una vez obtenido los resultados se van seleccionando los trabajos en función de su contenido mediante la consulta de sus *abstract* y teniendo en cuenta que pertenezcan a revistas especializadas con un impacto considerable tales como *Gastroenterology*. Además, se intenta que los artículos seleccionados estén publicados entre los años 2008 y 2017, a fin de que la información utilizada esté lo más actualizada posible. Posteriormente se lleva a cabo una lectura crítica de estos artículos para hacer la selección definitiva. De esta tanda no se desecha ninguno, de manera que constituyen la base de la revisión.

·Búsqueda definitiva:

Tras ello, se vuelve a hacer una búsqueda, esta vez más amplia. Los criterios de búsqueda se abren y no sólo se admiten revisiones, sino que también se obtienen varios estudios científicos de diferente índole. Se utilizan más bases de datos: además de *PubMed*, se consulta *Cochrane* y *Scholar Google*. Para realizar la búsqueda en esta fase se emplean un mayor número de palabras clave que la orientan a un campo más específico: “*Western Diet*” AND “*Inflammatory bowel disease*”, “*disbiosis*”, “*PUFA-3 Supplementation*”, “*Vitamin D*”, “*Low FODMAP diet*”, “*Probiotics*”, “*Short Bowel*”

Syndrome”, “*Sarcopenia*” etc. Todo ello en varias fases y siempre relacionando cada término con “*Inflammatory bowel disease*”.

Esta búsqueda no se limitó a las publicaciones de mayor impacto, sino que en esta ocasión se ha utilizado un criterio más laxo. No así en el criterio temporal, que sigue siendo, publicaciones realizadas los años comprendidos entre 2008 y 2017.

Cabe destacar que también se han utilizado publicaciones de sociedades científicas tales como la Asociación española de Gastroenterología y la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*.

·Selección Final:

Al final, se encontraron 62 artículos. Se realiza una lectura crítica de todos ellos y se comprueba que un grupo de ellos no resultan del todo relevantes para la presente revisión, es por ello que se excluyen un total de 11 artículos.

·Definición de Objetivos:

Con la bibliografía obtenida, se pretende realizar una amplia y actualizada revisión de la evidencia científica disponible con los objetivos de conocer:

-Qué papel juega la alimentación en la patogénesis de la enfermedad.

-Cómo la dieta puede influir en el pronóstico y el comportamiento de la enfermedad y el potencial uso terapéutico de ésta.

-Cómo la enfermedad, una vez establecida, influye en el estado nutricional del enfermo a diferentes niveles.

-Cuáles son las alteraciones nutricionales más frecuentes y con mayor relevancia.

-Qué clínica puede producirse en estos casos.

Discusión:

Introducción:

La enfermedad inflamatoria intestinal ha sido y está siendo objeto de numerosos estudios y revisiones bibliográficas, principalmente, en lo que al tratamiento farmacológico se refiere: tratamiento de mantenimiento, inducción a la remisión etc., así como su etiología, apartado no bien conocido pero sí ampliamente estudiado.

Quizás suela quedar en un segundo plano el componente nutricional de la enfermedad, en el que los estudios son escasos y muy heterogéneo, y se antoja de capital importancia si se tiene en cuenta que es una dolencia que afecta al aparato digestivo: ¿Qué papel tiene la alimentación en la patogénesis de la enfermedad?, ¿Cómo afecta ésta a su curso?, ¿Se ve alterado el organismo desde el punto de vista nutricional cuando se encuentra aquejado de Colitis ulcerosa (CU). o Enfermedad de Crohn (EC)?, ¿Qué alteraciones se producen y cuál es su relevancia?, ¿Cómo se producen?, ¿Qué se puede hacer al respecto desde la consulta especializada o de atención primaria: seguimiento, suplementación, valoración...? Etc.

Todos estos interrogantes pretenden ser respondidos en la presente revisión bibliográfica siempre basándonos en las pruebas científicas disponibles, de manera que se pueda tener una visión global de la influencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en la nutrición del paciente y viceversa.

Se intentará, pues, arrojar un poco de luz sobre un tema con gran importancia en el curso de la enfermedad, esto es, el estado nutricional del paciente es un factor con gran peso en su pronóstico: la probabilidad de brote, la gravedad de este, su recuperación y respuesta al tratamiento etc. Y sobre el que existen creencias y mitos por los que el paciente evita según que alimentos o se le desaconsejan en consulta determinados tipos de dieta. Es, por tanto, interesante recopilar la evidencia disponible para poder valorar, manejar y aconsejar correctamente al paciente afecto de enfermedad inflamatoria intestinal ya sea en las consultas de gastroenterología o en las del médico de atención primaria que será, en última instancia, el que siga con mayor estrechez al paciente y el que reciba todas esas dudas de índole nutricional que se pretenden solucionar en la siguiente revisión.

Importancia de la nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal (EII):

Como factor etiopatogénico:

Desde un punto de vista etiológico, la enfermedad inflamatoria intestinal siempre ha sido considerada como una entidad multifactorial en la que se produce una inflamación crónica de la mucosa intestinal en el individuo predispuesto genéticamente. Tradicionalmente, los diferentes estudios han ido dirigidos a aclarar el papel de la

genética en la patogénesis de la enfermedad, llegando a identificarse 160 *loci* de riesgo cuyo papel tiene relación con la alteración, tanto de la permeabilidad de la barrera intestinal (Ilustración 1), como de la respuesta inmune a los diferentes estímulos antigénicos⁽¹⁾, sin embargo, en los últimos tiempos se ha intentado descifrar el papel jugado por la nutrición en la patogénesis de la enfermedad, así como por la vasta microbiota contenida en el intestino humano.

Muchos grupos de investigación han abundado en la cuestión y parecen llegar a la conclusión de que el inicio de la enfermedad se produce por una interacción entre factores genéticos (predisposición), factores ambientales (la alimentación, con papel protagonista, o la toma de antibióticos) y la alteración de la flora intestinal, lo que se ha denominado *disbiosis*. A pesar de ello, no se ha podido determinar el orden de causalidad en este proceso⁽¹⁾



Ilustración 1: Barrera Intestinal. Imagen obtenida de "Intestinal mucosal barrier function in health and disease," by Turner JR 2009, Nature Reviews Immunology, vol 9(1), p.799 to 809.

En lo que a nutrición se refiere, han sido varias las hipótesis para explicar la génesis de estas patologías. El aumento de su prevalencia e incidencia, y su distribución geográfica, puede poner de manifiesto la relevancia de la composición de la dieta occidental⁽²⁾.

Analizando este patrón dietético, se caracteriza por ser rica en grasas y proteínas y pobre en fibras (frutas y verduras)⁽¹⁾. Sendos estudios han querido demostrar los efectos perniciosos de este tipo de alimentación y se ha asociado un mayor riesgo a dietas ricas en ácidos grasos insaturados, ácidos grasos ω -6 y grasas saturadas, mientras que el aumento de fibra, sobre todo procedente de la fruta, parece disminuir el riesgo. Son varios los artículos que sostienen estas hipótesis, aunque estudios posteriores no las han confirmado⁽³⁾. Un estudio prospectivo con 121.700 sujetos (el *Nurse's Health Study*⁽¹⁾) volvió a esgrimir la idea de que el riesgo de padecer enfermedad de Crohn disminuye

cuando la dieta es rica en fibra, independientemente del contenido en grasas, carbohidratos y proteínas de ésta, en este caso⁽¹⁾.

Sin embargo, a pesar de la plausibilidad de la asociación de la dieta occidental con un riesgo aumentado de padecer enfermedad inflamatoria intestinal, revisiones posteriores ponen de manifiesto datos del todo contradictorios⁽⁴⁾, de manera que se hace imposible establecer una relación directa basada en la evidencia entre este tipo de dieta y el riesgo de la enfermedad. Sólo se puede hablar de cierto papel protector de las dietas ricas en fibra⁽¹⁾. Otros patrones alimenticios han sido analizados y revisadas las pruebas disponibles, entre ellos la llamada dieta mediterránea, de manera que no se ha podido establecer una relación entre ésta y el riesgo de comenzar con la dolencia que nos ocupa⁽⁴⁾, aunque otros estudios sí destacan esta relación enunciando que una dieta mediterránea puede prevenir la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal por su papel protector con la microbiota intestinal. Igualmente, atribuyen esta propiedad a la dieta vegetariana⁽⁵⁾.

La falta de acuerdo en los diferentes estudios se ha achacado a factores como la variabilidad genética, esto es, la distinta predisposición de los pacientes incluidos en los seguimientos o a los diferentes aditivos presentes en los alimentos, sustancias sin valor nutricional que, sin embargo, tienen influencia en el organismo que las ingiere. A este respecto, se ha visto que estos componentes aumentan la capacidad de las bacterias para atravesar la barrera intestinal y que crean colonias de bacterias degradantes de la mucosa, aunque cabe destacar que no hay estudios que traten, específicamente, el papel de los aditivos en la patogenia de estas enfermedades⁽⁴⁾.

La desnutrición ha sido señalada como importante factor de riesgo, de forma que aparece en el 12%-85% de los afectados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, según series consultadas⁽⁶⁾. Por otra parte, la sobre-nutrición también se ha querido ver como un factor etiopatogénico de la enfermedad siendo relacionada, sobre todo, con la enfermedad de Crohn de inicio tardío. En cualquier caso, como se puso de manifiesto en un estudio caso-control, los afectados de enfermedad inflamatoria intestinal, tienen un riesgo aumentado de tener un índice de masa corporal (IMC) aumentado o disminuido, especialmente en los aquejados de enfermedad de Crohn⁽¹⁾.

De otra perspectiva, la alimentación puede influir a través de la denominada epigenética, es decir, la modificación de la expresión de unos u otros genes en función

de la interacción con estímulos ambientales. A propósito de esto, varios estudios han investigado cómo la alimentación puede hacer que un sujeto exprese genes que le hagan propenso a desarrollar una de las enfermedades de las que hablamos. Un caso estudiado es el de la metilación del ADN de las células epiteliales del intestino, de manera que, según estudios recientes, la hipermetilación favorecería la “silenciación” de determinados genes y la hipometilación favorecería la expresión genética. Estos procesos de metilación (también de acetilación) estarían producidos, sobre todo, por el estímulo específico de la alimentación y, también, de la microbiota propia de cada individuo⁽⁷⁾. No obstante, este proceso se antoja tremendamente complejo en su descripción y en su estudio, por lo que no es un campo bien conocido del que se puedan extraer conclusiones fehacientes.

·Disbiosis y alimentación en la EII:

Un tema de actualidad es el papel de la *disbiosis* en la patogenia de la enfermedad inflamatoria y su relación con la nutrición. Por este concepto se entiende la alteración de la microbiota intestinal, tanto en tipo de gérmenes, cantidad de estos, estructura de distribución e incluso fisiología. Esta alteración está siendo señalada como una de los responsables de la enfermedad inflamatoria intestinal y otras, en su interacción con otros factores⁽⁴⁾ como la predisposición genética, la permeabilidad intestinal, la dieta o una respuesta inmune anómala a la exposición a determinados antígenos.

Si bien la alteración de la microbiota intestinal como consecuencia de cambios en la dieta está demostrada, así como la diferenciación de la flora intestinal de los individuos afectados de EII de la de personas sanas, siendo la de los enfermos una flora más agresiva⁽⁴⁾, la asociación causal no está bien establecida⁽¹⁾⁽⁴⁾. Estudios recientes han demostrado con un grado mayor de evidencia el papel que la disbiosis tiene en la patogenia de la enfermedad (de Crohn en este caso) reproduciéndolo en modelos animales, aunque aún no se ha podido establecer la causa de esta alteración microbiana⁽⁸⁾. Otros grupos de trabajo han orientado sus pesquisas a identificar el microbioma de los pacientes como un ente dinámico, concluyendo que los individuos aquejados de EII poseen una flora intestinal más cambiante y que responde dinámicamente a las circunstancias clínicas de cada momento⁽⁹⁾. Un conjunto de estudios han ido más allá y han intentado identificar y caracterizar alteración de la microbiota en pacientes con EII comparándola con la de controles sanos.

Confirmándose en estudios recientes, se ha encontrado una mayor cantidad de ADN bacteriano en sangre y tejido intestinal de enfermos de EC y CU que en los controles y, mayor aún, en pacientes con actividad, lo que revelaría un papel capital de la disbiosis en la fisiopatología de enfermedad⁽¹⁰⁾. Ahondando más en la cuestión, se ha elaborado un perfil de esta disbiosis demostrándose un aumento en de *Bacteroides spp.* En pacientes afectados por EII y una disminución de *Clostridium Leptum* y *Faecalibacterium Vrakas*⁽¹⁰⁾.

Como factor modificador del pronóstico y comportamiento de la enfermedad:

Mayor evidencia parece sostener el papel de la nutrición en la modificación del comportamiento de la enfermedad y en la variación del pronóstico de ésta, es decir, el estado nutricional del paciente podría condicionar la probabilidad de presentar brote, la duración y gravedad de éste y la respuesta al tratamiento farmacológico.

Definiendo la modificación de la enfermedad como “reversión de la inflamación de la mucosa y transmural” de manera que se prevenga el daño estructural y la ulterior resección quirúrgica⁽¹⁾, son varios los estudios que han intentado evaluar y caracterizar el papel de la dieta en este aspecto, sobre todo las dietas usadas en un contexto clínico⁽¹¹⁾⁽¹⁾: nutrición enteral, dietas pobres en residuos y dietas de exclusión. En el caso de la dieta pobre en residuos se ha visto que, no sólo no demuestra eficacia, sino que aumenta el riesgo de deficiencias de folatos, potasio y vitaminas como la A y la C⁽¹¹⁾. Las dietas de exclusión se han valorado reduciendo la ingestión de los pacientes a una alimentación elemental para después ir reintroduciendo alimentos paulatinamente para después evaluar la respuesta clínica. Concretamente, las dietas de exclusión dirigidas por IgG-4 han demostrado una mejora en la actividad clínica y en la calidad de vida percibida por el paciente, especialmente en la restricción de carnes rojas y otras formas de la proteína animal⁽¹⁾.

Un aumento en la actividad de la enfermedad o en la probabilidad de brote puede estar mediado por una permeabilidad aumentada de la barrera intestinal. En este sentido, ciertas dietas ricas en grasas podrían ir a favor de este fenómeno, volviendo de nuevo, a la interacción entre microbiota y epigenética, esto es: este tipo de alimentación modularía la microbiota intestinal que, disminuyendo la expresión de genes que codifican las uniones intercelulares, aumentaría la permeabilidad intestinal. Esto ha sido demostrado en modelos animales⁽¹⁾.

Sin embargo, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 podrían reducir la actividad de la enfermedad, ya que se asocian a menor permeabilidad intestinal. Se destacan el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexenoico y el dihomo-gamma-linoleico, que contribuyen a la integridad de la barrera e interfieren en el proceso de la respuesta inflamatoria⁽¹⁾. Otros estudios van más allá y, basándose en la baja incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en esquimales (consumidores de pescado azul, rico en estos ácidos grasos), pretenden evaluar el uso potencial de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 en el tratamiento o la prevención de la patología. Describen más detalladamente cómo el ácido docosahexenoico inhibe la síntesis de sustancias proinflamatorias como la prostaglandina 2, el TNF- α o la Interleucina-1b, entre otros y potencian la aparición de sustancias implicadas en la resolución de la inflamación como las resolvinas, maresina y protectina⁽¹²⁾, lípidos derivados de los ácidos grasos omega-3. Se pone de manifiesto en algunos grupos de estudio que estas sustancias reducen la inflamación, mejoran la clínica de los pacientes y promueven una menor tasa de recaídas, sin embargo otros se declaran no concluyentes, por lo que no hay evidencia sólida para usar en la práctica clínica estos compuestos lipídicos. Acaso posibles defectos en los estudios o sesgos a la hora de diseñarlos puedan interferir en la consecución de datos concluyentes⁽¹²⁾.

En la revisión de Uranga, J.A. et al. Se evalúa el papel de los micronutrientes como en el caso de los ácidos grasos, ya comentados. Respecto a los aminoácidos y péptidos bioactivos (sobre todo los presentes en la yema de huevo, soja y leche), son muchos los efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad, y todos se basan en la disminución del estrés oxidativo y la inhibición de la propia respuesta inflamatoria. Especialmente se revelan como beneficiosos aquellos péptidos con un grupo *tiol* (cisteína o taurina, entre otros) o los que contienen una cadena aromática como el triptófano, tirosina o fenilalanina⁽¹²⁾. Estos y otros muchos han demostrado estos efectos de los que se beneficiarían pacientes aquejados de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en modelos animales, no en la práctica clínica, por lo que aún no existe evidencia de calidad y se hacen necesarios más estudios en esta dirección.

El papel de las vitaminas liposolubles parece ser de gran relevancia, ya que se ha comprobado que están disminuidas en los casos de enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en enfermedad de Crohn. Además, se tiene constancia de que el déficit concreto de vitamina D (25(OH)) está implicado en la patogenia de la enfermedad. Es

por ello que se ha querido estudiar su papel en la modificación del pronóstico de la enfermedad, habiéndose demostrado, *in vitro*, que la suplementación mejora el estado clínico en la colitis ulcerosa: inhibe la producción de sustancias proinflamatorias (TNF- α , IFN-g, IL-2 e IL-6), proporciona integridad a la barrera epitelial intestinal mediante la inhibición de la claudina-2. Habida cuenta de todo ello, se concluye (en esta revisión) que niveles 25(OH) < 20ng/mL comportan un peor pronóstico por mayor riesgo de cirugía y hospitalización y niveles normales suponen una menor duración de tratamiento con TNF- α , es decir, una mejor respuesta al tratamiento. Por el contrario, no se registra beneficio derivado de suplementar al paciente con vitamina D⁽¹²⁾. Un estudio concreto⁽¹³⁾ trató de evaluar el efecto de la suplementación de vitamina D en enfermos de Crohn, y lo hizo con un estudio doble ciego con un grupo control al que se le administró placebo y otro al que se le suministró vitamina D durante 3 meses, tiempo tras el cual se valoraron numerosos parámetros para determinar cambios en la permeabilidad intestinal o marcadores de enfermedad como Proteína C, calprotectina fecal, calidad de vida percibida además de niveles séricos de 25(OH). Resumiendo los resultados, se vio que la vitamina D aumentó en el grupo de los tratados y que la permeabilidad intestinal no varió en este grupo, mientras que aumentó significativamente en el grupo control, lo que, según estudios previos, aumentaría el riesgo de brote. Así pues, en el artículo los autores ponen de manifiesto la necesidad de más estudios de este tipo, con un seguimiento más duradero y con una muestra mayor. Algunas revisiones sí apuntan a la mejoría de la permeabilidad intestinal en pacientes con niveles adecuados de vitamina D⁽¹⁾. Estudios más recientes han investigado la repercusión de la vitamina D en el curso clínico de la enfermedad. Gubatan J. et al. Han podido averiguar que unos niveles bajos de 25(OH) (35ng/mL o menos) durante periodos de remisión se correlacionan con mayores alteraciones en la mucosa durante los brotes y con un mayor riesgo de que éstos ocurran, por lo que apuntan a la importancia de ensayos clínicos que evalúen el riesgo-beneficio de los suplementos de vitamina D y que los niveles de ésta estén, eventualmente, por encima de los niveles normales⁽¹⁴⁾.

Se ha revisado la evidencia disponible en lo que respecta a dietas sin gluten o libres de los llamados FODMAPs⁽²⁾ (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) y se ha visto que, aunque algunos pacientes, de manera individual, se puede beneficiar clínicamente hablando, el riesgo de padecer determinadas deficiencias

nutricionales aumenta y supera al beneficio⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾, aunque podría valorarse la introducción de este tipo de dietas en pacientes con EII inactiva con síntomas similares a los del síndrome de intestino irritable (no infrecuentes) de manera individualizada y controlada por un especialista en nutrición⁽¹⁶⁾.

En términos generales, la malnutrición, más frecuente en pacientes con EII, empeora de manera relevante el pronóstico de éstos, ya que se altera la inmunidad, la cicatrización y la funcionalidad global⁽¹⁷⁾.

Además del posible aumento de riesgo de debutar con la enfermedad en función de la alimentación, ésta también podría aumentar el riesgo de caer en un brote una vez que se padece la patología. Y es que sendos estudios han demostrado, tanto a largo como a corto plazo, que dietas con abundante carnes rojas, proteínas de origen animal⁽¹⁸⁾, bebidas alcohólicas, sulfatos y grasas saturadas, ácidos grasos monoinsaturados y una mayor proporción de ácidos grasos ω -6 sobre los ω -3, aumentan el riesgo de brote en comparación con dietas que no cumplan estos criterios⁽¹⁵⁾. En este sentido, también se ha cuantificado la probabilidad de recaída en función del consumo de fibra, siendo tanto mayor cuanto menor es la ingestión de ésta en EC, no hay relación en el caso de la colitis ulcerosa⁽¹⁸⁾.

Cabe comentar que, una importante (lo hace hasta un 70% de pacientes diagnosticados de EII) forma por la que la dieta influye en el curso de la enfermedad, es aquella autoimpuesta por el propio paciente. Esto es: creencias en lo relativo a la alimentación o conductas de evitación con determinados alimentos pueden llegar a generar problemas en la nutrición⁽¹²⁾. Una creencia relativamente habitual era la de prescribir o recomendar “reposo digestivo” durante los brotes. Este concepto ha quedado totalmente obsoleto y descartado por la evidencia científica, llegando a considerarse una mala práctica⁽⁶⁾⁽¹⁹⁾.

Como se ha dicho anteriormente, la dieta podría influir en la respuesta clínica al tratamiento. Son varios los estudios que han ido en esta dirección y, aunque se ha visto y ha quedado comentado que son muchos los alimentos que podrían potenciar la inflamación mediada por TNF- α y, por tanto, condicionar la respuesta a tratamiento con antiTNF como el Infliximab, no se han podido recabar datos suficientes que sustenten estas hipótesis⁽¹⁸⁾.

No obstante, un grupo de estudios han puesto de relieve que el tratamiento con Infliximab sumado a la dieta enteral en comparación al antiTNF en monoterapia, aumenta las probabilidades de alcanzar la remisión y de permanecer más tiempo en este estado de normalidad clínica. Los autores de la revisión señalan que, a pesar de tales evidencias, aún ésta es demasiado débil y se hacen necesarios estudios prospectivos aleatorizados y de larga duración que evalúen esta cuestión⁽¹⁸⁾.

Como tratamiento:

Además de tener un papel en la patogenia de la enfermedad y de condicionar su curso, la alimentación puede actuar como tratamiento que consigue la remisión clínica del brote e incluso la cicatrización de la mucosa⁽¹²⁾. Aunque en esta ocasión hablamos, exclusivamente de enfermedad de Crohn, la única en la que este hecho se ha podido demostrar. Como se mantiene en casi todos los estudios revisados, una alimentación adecuada cambia la composición de la microbiota, mejora el estado nutricional del paciente, disminuye la respuesta inflamatoria y disminuye la influencia de los aditivos alimentarios, de cuyo papel se ha hablado anteriormente⁽¹²⁾⁽¹⁾.

El uso terapéutico de la alimentación ha cambiado de ser sólo sintomático para pasar a pretender mantener a los pacientes en periodos de remisión cada vez más duraderos sin depender de corticoides o inmunosupresores⁽⁴⁾, lo que nos permitiría evitar los múltiples efectos secundarios y riesgos de estos fármacos. En este aspecto, la nutrición ha conseguido llegar, incluso, a la remisión endoscópica y clínica, con una disminución de calprotectina fecal y proteína C reactiva, siendo la endoscopia un indicador de calidad de “remisión profunda”⁽⁴⁾. Abundando más en el asunto, es de sobra conocida la capacidad, ya demostrada, de la nutrición enteral exclusiva para inducir remisión en los brotes de EC en edad pediátrica⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾, siendo considerada de elección en estos casos⁽²¹⁾, de manera que favorece la cicatrización y la normalización de los marcadores bioquímicos de actividad clínica⁽⁴⁾ con igual o superior efectividad que los corticoides, aunque no ha conseguido estos efectos en adultos⁽²¹⁾. En estas edades y en casos de colitis ulcerosa la utilidad de la dieta, si bien no es terapéutica, sí es útil como soporte⁽¹⁷⁾.

El patrón dietético eventualmente utilizado sería uno en el que se colmara el alto requerimiento de calorías y proteínas del que hacen gala estos pacientes y paliar así los

potenciales déficits que presentarían. Además, en el caso de los niños, evitarían alteraciones en el desarrollo y crecimiento⁽¹⁷⁾.

El mecanismo por el que la nutrición enteral exclusiva, como se le ha llamado, consigue estos efectos no es del todo bien conocido, pero diversos estudios apuntan a la posibilidad de que intervenga en la regulación de la permeabilidad de la barrera epitelial de la mucosa, promueva la homeostasis intestinal y favorezca la funcionalidad microbiana⁽²⁰⁾. Otros estudios van más allá, a pesar de insistir en lo inconsistente de estos conocimientos, y apuntan, entre otras a⁽²¹⁾: secuestro de antígenos intraluminales, modificación de la captación de ácidos grasos, mejoría de la cicatrización o disminución de la hipertrofia del tejido adiposo mesentérico.

Otras posibilidades estudiadas son dietas como la denominada “antiinflamatoria”, una dieta basada en la hipótesis que sostiene la *disbiosis* como responsable principal de la enfermedad, por lo que una manipulación de la flora intestinal mediante el cambio de alimentación podría jugar un importante papel a la hora de tratar. En este caso, la dieta propuesta restringiría los alimentos con carbohidratos complejos, lactosa, carbohidratos refinados y procesados, así como la ingestión de grasas saturadas y los aceites hidrogenados. Por el contrario, se promovería el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 además de prebióticos y probióticos⁽²⁾, tal y como se resume en la figura 1. Respecto a esta dieta, se ha comprobado una mejoría clínica y una mejor respuesta a tratamiento. Aunque no hay pruebas científicas sólidas que permitan su recomendación en el ámbito clínico.

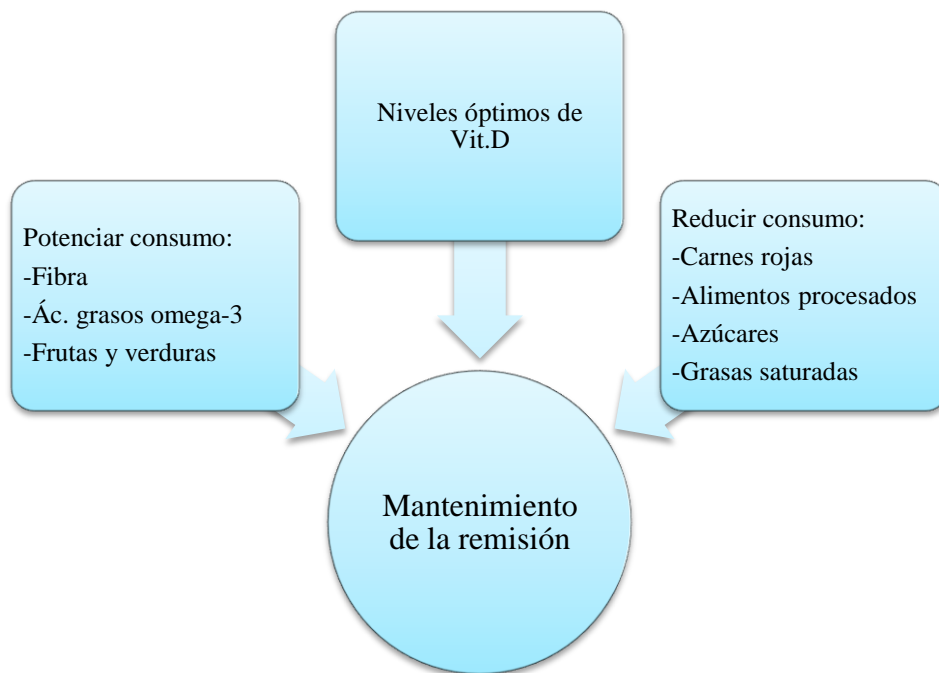


Figura 1

Aunque se han demostrado los efectos beneficiosos de este tipo de tratamiento, no se ha podido establecer la superioridad de un tipo de nutrición enteral concreta sobre otra⁽²¹⁾, de manera que, en la práctica clínica, se pueden usar indistintamente las diferentes fórmulas existentes: fórmula elemental, semielemental o polimérica, siendo esta última la más extendida⁽¹⁷⁾. Han sido estudiadas multitud de dietas sin encontrar evidencia que sustente el uso generalizado de ninguna como tratamiento⁽²²⁾. Otras dietas alternativas han sido evaluadas: Un estudio prospectivo reciente encontró evidencia de mejoría analítica y clínica, así como cambios en la microbiota fecal de los pacientes, tras la intervención dietética mediante la introducción de una dieta de carbohidratos específica durante 12 semanas⁽²³⁾, aunque aún se hace necesaria la elaboración de nuevos estudios de mayor entidad para obtener una evidencia consistente al respecto.

Por otra parte, se ha examinado el efecto de probióticos, encontrándose efectivos en la inducción a remisión y mantenimiento de ésta en brotes de colitis ulcerosa⁽²⁴⁾. No así en enfermedad de Crohn⁽⁴⁾. Se han evaluado diferentes preparados siendo el más efectivo el que contiene *Bifidobacterium spp* agregado a tratamiento habitual sin que añada reacciones adversas⁽²⁴⁾. Otro escenario en que se ha evaluado el uso de probióticos ha sido el de la reservoritis, donde se ha demostrado superioridad sobre placebo del uso de preparados con probióticos. De igual manera se ha comprobado cómo afecta el uso de

simbióticos y de postbióticos. Los simbióticos combinan cepas probióticas con componentes dietéticos que tienen capacidad prebiótica; su uso ha demostrado una mejora clínica reduciendo los marcadores de inflamación en enfermedad de Crohn activa. En cuanto a los postbióticos, que son metabolitos antiinflamatorios sintetizados por bacterias, existe poca bibliografía al respecto, pero se ha encontrado efecto beneficioso en el uso del ácido 1,4 dihidroxi-2-naftoico sintetizado por la *Propionibacterium freudenreichii* (presente en el queso suizo)⁽⁴⁾.

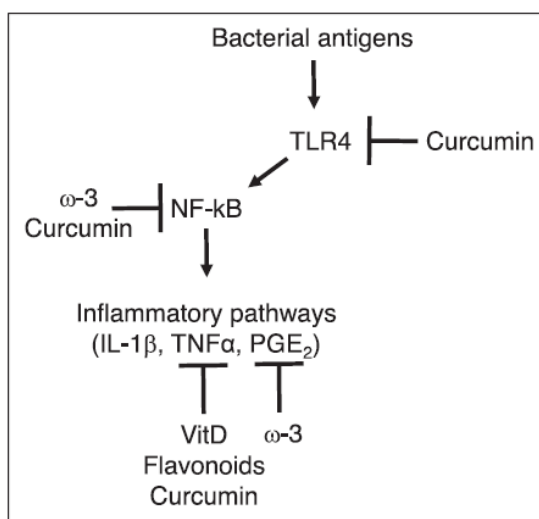
Los suplementos de ácidos grasos ω -3 son un tema controvertido, así como los de vitamina D. En este último caso, se ha demostrado en modelos animales que mejoran clínicamente en casos de colitis ulcerosa, en enfermedad de Crohn parece mejorar la permeabilidad intestinal. Sin embargo, en la práctica clínica no se ha encontrado evidencia que sustente su suplementación sistemática⁽¹²⁾. La evidencia, por otra parte, sí muestra un beneficio de la optimización de los niveles de 25(OH), ya que lo contrario supone un curso más agresivo de la enfermedad con peor respuesta a tratamiento⁽²⁵⁾ y se disminuye el número de recaídas (a partir de 40ng/mL)⁽²⁴⁾.

El caso de los ácidos grasos ω -3 es motivo de debate, ya que se ha demostrado *in vitro*, su efecto beneficioso, así como su papel en la reducción de riesgo de padecer la enfermedad pero, desde el punto de vista terapéutico, ningún estudio ha mostrado una evidencia consistente de su uso⁽⁴⁾.

Otra sustancia evaluada en su capacidad terapéutica es la *curcumina*, un polifenol extraído de la cúrcuma, una especia de la India. Esta capacidad se está estudiando debido a sus conocidas propiedades antiinflamatorias, ya que inhibe la COX-

2, la lipo-oxigenasa, la acción de los *Natural Killer*, la NF-kB (factor implicado en la activación de TNF- α) y, además, promueve la liberación de citoquinas antiinflamatorias. Aunque varios estudios han demostrado su capacidad terapéutica en combinación con mesalazina sin añadir efectos adversos: mejoría clínica, endoscópica y analítica y

Figura 2. Acción antiinflamatoria de sustancias como los ácidos grasos ω -3, la curcumina o la vitamina D. Obtenido de *Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of IBD*. De Uranga, JA et al.



disminución de un 20.5% del riesgo de recaída tanto en CU como EC, se requieren estudios de mayor entidad que sostengan el uso de curcumina en la práctica habitual⁽²⁴⁾, sus posibles efectos se resumen en la figura 2.

Por último, en este apartado, es de interés comentar el potencial papel de los suplementos con aminoácidos en estos pacientes como tratamiento preventivo y de remisión, más allá de cubrir los requerimientos aumentados de proteínas que se muestran durante el brote. Recientes revisiones han compilado la evidencia disponible al respecto, y han visto que diversas pautas de suplementos de aminoácidos producen efectos beneficiosos en la mucosa intestinal del enfermo. Suplementos con treonona, serina, prolina o cisteína promueven la producción de mucina, restaurando, en parte la integridad de la barrera intestinal, así como una combinación de glutamato y metionina que, también, mejora la cicatrización⁽²⁶⁾, todo ello en modelos animales. Más estudiados han sido los posibles efectos de la suplementación con glutamina, un aminoácido muy abundante en el organismo humano, cuyo papel en la fisiología intestinal podría ser beneficioso a la hora de luchar contra la EII. Se ha visto que refuerza las uniones estrechas intercelulares del epitelio intestinal, que aumenta la síntesis de proteína, que modula el estrés oxidativo y la inflamación, que previene la fibrosis y que propicia un menor efecto lesivo de la enfermedad en el colon⁽²⁶⁾. Aunque todo ello ha sido documentado en modelos animales, con una escasa evidencia en humanos⁽²⁷⁾, de hecho, algún estudio ha revelado esta posibilidad como ineficaz en comparación con la dieta estándar, a pesar de haberse descrito, con detalle, cómo la glutamina se ve disminuida conforme se incrementa el estrés oxidativo propio de enfermedades de esta índole⁽²⁷⁾.

Consecuencias nutricionales:

Tremendamente importante es, pues, la nutrición para los enfermos que padecen EII. Y esta relevancia se traduce en una prevalencia aumentada de malnutrición con respecto a la población general: de un 50% a un 70% en EC y de un 18 a un 68% en CU⁽¹⁷⁾, llegando al 85% en términos globales de la EII dependiendo de las series revisadas⁽⁶⁾, además, diversos estudios han podido mostrar un mayor riesgo de malnutrición durante los periodos de actividad de la enfermedad⁽²⁸⁾. Por ello es importante conocer cómo y hasta qué punto el estado nutricional de estos pacientes se ve comprometido.

Según la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN)⁽²⁹⁾, los criterios consensuados para el diagnóstico de malnutrición serán un índice de masa corporal (IMC) menor de 18.5 o una pérdida de peso involuntaria cuantificada en >10% del peso en un tiempo indefinido o >5% en 3 meses junto a IMC reducido o un índice de masa magra por debajo del percentil 10 o, según otros estudios, por debajo del percentil 25 o un estadio B o C de la 'Evaluación Global Subjetiva'⁽²⁸⁾.

Mecanismos por los que se altera el estado nutricional (Figura 3):

·Disminución de ingesta: La mayor parte de pacientes afectados por enfermedad inflamatoria intestinal tienden a modificar su dieta, ya sea durante los periodos de remisión o los de actividad. Y es que hasta el 76% de los pacientes evitan determinados alimentos con la intención de no caer en un brote. Generalmente alimentos picantes, alcohol, grasas, bebidas carbonatadas, fibra y leguminosas, entre otras. La cifra aumenta hasta el 86% si hablamos del periodo de actividad⁽²⁸⁾.

No sólo es el miedo al brote lo que hace al paciente incurrir en comportamientos restrictivos, también la disminución de apetito, alteraciones del humor, creencias del propio paciente, náuseas, vómitos⁽⁶⁾ etc. Son factores que hacen que el paciente aumente el riesgo de ver alterado su estado nutricional.

·Malabsorción: Se produce en una amplia mayoría de pacientes, especialmente en la afección del intestino delgado en enfermedad de Crohn o resecciones quirúrgicas de cierta entidad (Síndrome de intestino corto) pero muestran repercusión clínica en raras ocasiones⁽⁶⁾.

Hasta el 30% de afectados por enfermedad de Crohn pueden presentar una alteración en la absorción de grasas y déficits derivados como el de las vitaminas liposolubles. Son la propia inflamación o el sobrecrecimiento bacteriano los factores que propician este fenómeno⁽⁶⁾.

·Enteropatía pierde-proteínas: Esta entidad

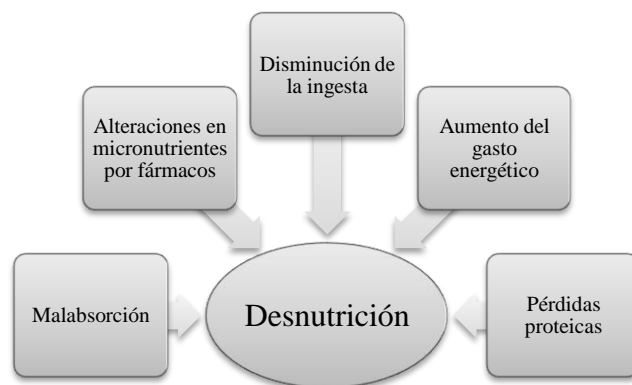


Figura 3. Mecanismos por los que se produce la desnutrición.

es frecuente tanto en la EII, como en otros procesos gastroenterológicos de muy diversa índole, y consiste en una pérdida excesiva de proteínas por fuga capilar de una mucosa en estado inflamatorio⁽⁶⁾ que no puede ser compensada por la síntesis proteica⁽³⁰⁾, por lo que se genera un balance negativo que lleva al paciente a caer en la hipoalbuminemia. En el contexto de la EII, la pérdida de proteínas tiene lugar, además, por un aumento de la permeabilidad intestinal, sobradamente comentado y por una erosión mucosa que altera su funcionalidad⁽³⁰⁾.

·Aumento de metabolismo: En términos generales, durante la actividad de la enfermedad se produce un aumento de la oxidación lipídica (no así en el de los carbohidratos)⁽³¹⁾ y de la termogénesis, que responde a un incremento en la presencia de citoquinas proinflamatorias durante el brote⁽⁶⁾. Varios estudios han querido medir el gasto energético de estos pacientes en relación a controles sanos con varias herramientas. De esta forma se ha podido ver que este gasto es significativamente superior en los pacientes con un peso inferior al 90% del peso ideal⁽³¹⁾.

·Fármacos: El tipo de fármacos empleados en estos pacientes hace que puedan producirse alteraciones en el estado nutricional, especialmente en la composición corporal. Principalmente se destaca la asociación entre consumo de corticoesteroides y una densidad ósea baja⁽³²⁾. En los enfermos de EII, la alteración en la densidad ósea se ha asociado a los corticoides además de al déficit de vitamina D y los tradicionales factores de riesgo como el sexo femenino o la edad. Aunque son varios los estudios que han querido ver un cambio en el patrón de asociación en lo que sexo se refiere, asociando un mayor riesgo a los varones (con diagnóstico de EII)⁽³²⁾. Otros fármacos utilizados en estas entidades pueden alterar la absorción de algunos micronutrientes como el zinc o el selenio.

Alteraciones de la composición corporal:

Los pacientes con EII están más expuestos que la población general a la alteración del estado nutricional. En muchas ocasiones, las alteraciones de esta índole propician un cambio en su composición corporal, esto es, en el porcentaje de tejido graso y masa magra (muscular, óseo...). Ciertos estudios han visto que, al igual que la malnutrición, las alteraciones de la composición corporal están significativamente aumentadas en los enfermos de Crohn o colitis en relación a los controles sanos, sobre todo en la primera. Se ha comprobado que este problema se da, con mayor frecuencia, en pacientes

hospitalizados, llegando la prevalencia al 85%⁽³³⁾. En este sentido, se encuentra elevada la tasa de pacientes con IMC aumentado, apuntando a sobrepeso u obesidad (hasta un 40.74% de los pacientes estudiados)⁽³³⁾. Todo ello se ha de asociar a un mayor riesgo de comorbilidad y, por tanto, de ulteriores complicaciones. El pronóstico, una vez más, se ve modificado por el estado nutricional del paciente, ya que aquéllos que mostraban un IMC > 25 tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente en estadios más precoces a los que no lo sobrepasaban. Otros autores han ido más allá intentando caracterizar esta alteración de la composición corporal, de manera que se ha demostrado una frecuencia alta de obesidad específicamente abdominal y de depleción de masa muscular en pacientes con EII (>50%). Esto se ha querido implicar en un aumento del riesgo de evento cardiovascular⁽³⁴⁾.

Algunos estudios han evaluado las alteraciones en la composición corporal como indicador del estado nutricional en casos de EII pediátrica. En este sentido, se ha visto que la mayor parte de niños presentan alteraciones de este tipo en el momento del diagnóstico.⁽³⁵⁾ Estas alteraciones consisten, principalmente en una reducción de la masa magra que ha podido cuantificarse en torno al 6% en comparación con los controles⁽³⁵⁾.

Déficit de micronutrientes y vitaminas:

Aunque sea más frecuente que en la población sana, la alteración de la composición corporal no siempre ésta se ve afectada, sino que la deficiencia sólo se refleja a nivel de micronutrientes. Cuando estos se encuentran deficitarios no siempre tienen una repercusión clínica, pero sí modifican, a menudo, el curso de la enfermedad haciendo que se produzcan un mayor número de complicaciones, aumentando el tiempo de hospitalización y prolongando los periodos de actividad haciendo, así, que la mortalidad global de estos enfermos esté por encima de aquéllos con un estado nutricional óptimo⁽³⁶⁾. Por su diversa localización, la enfermedad de Crohn tiende a producir este tipo de deficiencias con más frecuencia que la colitis ulcerosa⁽⁶⁾, sobre todo en periodos de actividad. Clínicamente, los déficits más relevantes, y los que se comentarán más en profundidad, son los de vitamina D, B12, K, folatos, hierro, zinc y selenio. Otros micronutrientes frecuentemente deficitarios en este tipo de pacientes son la biotina, β -caroteno, tiamina o la vitamina A y C, habiendo sido comprobado en comparación con controles sanos⁽¹⁹⁾.

·Vitamina D: El déficit de vitamina D, caracterizado por unos niveles de 25(OH) por debajo de 20 ng/mL, es bastante frecuente en la población general, por lo que resulta complicada la comparación con su frecuencia en los pacientes de EII, de manera que los estudios practicados al respecto no han llegado a unas conclusiones claras: si bien algunos han visto una mayor prevalencia en este grupo, otros no la han comprobado o, incluso, han reportado una mayor frecuencia en la población general que en los diagnosticados de Crohn o colitis⁽³⁶⁾.

Además de tener un papel de cierta importancia en la patogenia de la enfermedad, el déficit de vitamina D podría estar implicado en el desarrollo de una alteración del metabolismo óseo, llegando a la osteoporosis y osteopenia. No obstante, no hay una relación clara entre la densidad ósea y los valores de la 25(OH) sérica⁽³⁶⁾.

En cuanto a la suplementación con vitamina D, algunos estudios han apuntado a la posibilidad de ser utilizada como tratamiento en pacientes seleccionados con enfermedad de Crohn leve, dado su efecto antiinflamatorio sobre citoquinas y TNF- α ⁽³⁶⁾. En este sentido, algunos estudios han demostrado que, el aporte suplementario con vitamina D, consiguiendo unos niveles óptimos de 25(OH), han acortado, significativamente, la duración del tratamiento con anti-TNF- α ⁽²⁵⁾.

·Vitamina B12 (Cobalamina): En este caso, la deficiencia de B12 no es más frecuente en los enfermos de EII que en la población general⁽³⁷⁾, sino que son condiciones específicas lo que los hace propensos a tener niveles bajos de cobalamina. Además los mecanismos generales anteriormente expuestos, son la afectación ileal o la resección quirúrgica de este fragmento de intestino (síndrome de intestino corto) los principales factores causantes de la deficiencia, especialmente resecciones por encima de los 20 cm. Son hasta un 22% de los afectados de enfermedad de Crohn los que muestran valores bajos de B12, frente a un escaso 2.8% de casos de colitis ulcerosa⁽³⁸⁾, y hay que sospecharlo ante clínica sugestiva, resecciones como las comentadas o presencia de marcadores indirectos como la alteración de los niveles de metilmalonato u homocisteína⁽³⁶⁾.

·Ácido fólico: Se ha demostrado que sus niveles son significativamente más bajos en los pacientes de Crohn que en la población general⁽³⁷⁾, siendo una deficiencia bastante frecuente, tanto que alcanza hasta el 80% de los pacientes. Está asociada,

específicamente a la actividad de la enfermedad y al tratamiento con metotrexato y sulfasalazina⁽³⁶⁾.

·Hierro (Fe): La deficiencia de Fe es la principal causa de anemia en EII (es la responsable de hasta el 90% de casos de anemia), siendo ésta, a su vez, la complicación más frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal⁽³⁶⁾, es tan frecuente que se ha establecido que el seguimiento se haga cada 6-12 meses mediante niveles de ferritina y PCR, en caso de actividad clínica, es aconsejable hacerlo cada 3 meses⁽³⁹⁾. La causa concreta de esta anemia es multifactorial, aunque se ha propuesto la alteración de la absorción intestinal como uno de los principales factores implicados. Clínicamente no es muy florida, pero suele presentarse con astenia y alteraciones del aprendizaje y memorísticas, incluso en casos de ferropenia sin anemia⁽⁴⁰⁾(las manifestaciones clínicas más frecuentes se reflejan en la tabla 2).

Los niveles umbral de hemoglobina en los pacientes de EII no son diferentes que para la población general⁽⁴¹⁾, por lo que, para el diagnóstico, es recomendable fijarse en la *ferritina*, pero con cierta prudencia ya que, al actuar como reactante de fase aguda, va a aparecer elevada con respecto a los valores habituales de referencia, por lo que tendremos que establecer el umbral en torno a los 100 µg/L (en presencia de actividad inflamatoria, según PCR)⁽³⁶⁾. Otros parámetros que podrían complementar el diagnóstico son en índice de saturación de transferrina o la hepcidina, cuya elevación disminuye la absorción intestinal del Fe.

El tratamiento indicado, una vez se detecta la deficiencia, es la suplementación con Fe, preferiblemente intravenoso⁽⁴⁰⁾, ya que es frecuente la mala tolerancia al hierro oral. Según algunos estudios, el tratamiento con hierro oral se tuvo que suspender en el 21% de los casos por aparición de efectos adversos⁽³⁹⁾. El tratamiento por vía oral puede usarse en casos de anemia leve y si el paciente no muestra intolerancia, en esta circunstancia es eficaz hasta en el 78% de los casos con un bajo índice de reacciones adversas⁽³⁶⁾. No hay evidencia para ello, pero la *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO), recomienda tratar, también, los casos de ferropenia sin anemia individualizando cada caso.

El objetivo del tratamiento será el de la normalización de los parámetros del metabolismo del hierro, aunque hay que tener en cuenta que la recurrencia es muy frecuente. Los resultados de determinadas investigaciones han indicado que conseguir

unos niveles de ferritina altos (>400µg/l) suponen una disminución en la agresividad de la evolución y en el número de recurrencias⁽³⁹⁾.

·Selenio: Se ha comprobado que los niveles de selenio son notablemente inferiores en este tipo de pacientes⁽⁴²⁾⁽³⁶⁾, especialmente en los afectos de colitis ulcerosa, viéndose, además, recientemente que con una prevalencia que podría superar el 30% de ellos⁽⁴³⁾, aunque hay que destacar que otros estudios han demostrado una mayor deficiencia de selenio en pacientes con enfermedad de Crohn⁽⁴²⁾. Aunque su déficit responde a una causalidad multifactorial, parece que uno de los factores implicados podría ser el uso concomitante de fármacos como sulfasalazina, corticoides e inmunosupresores⁽⁴²⁾.

Sus efectos son poco conocidos en este contexto, aunque el selenio, en su nivel óptimo, parece disminuir la actividad inflamatoria en la EII, no obstante, los estudios llevados a cabo en modelos animales no han sido concluyentes, ya que se han obtenido resultados contradictorios: algunos han reportado efectos beneficiosos de la suplementación y otros, no sólo no han visto ese efecto, sino que, además, podría aumentar la gravedad de los brotes⁽³⁶⁾. Se requieren más estudios al respecto. Por otro lado, se ha visto una cierta asociación entre los niveles deficitarios de selenio de los pacientes con Enfermedad de Crohn y un riesgo cardiovascular aumentado⁽⁴²⁾, lo que aumentaría de manera capital su morbimortalidad.

·Zinc: Este micronutriente esencial ha sido escasamente estudiado debido a la dificultad de monitorización. Generalmente se ha hecho a través de sus niveles séricos, que se han visto disminuidos en pacientes con EII con una prevalencia de alrededor del 15%. Su déficit se ha relacionado con una mayor actividad inflamatoria. En modelos animales, su administración suplementaria se ha puesto en relación con mejora de la permeabilidad intestinal⁽³⁶⁾. Su déficit podría tener que ver con pérdidas aumentadas por la diarrea de curso crónico y/o con la disminución de la ingesta⁽³¹⁾.

·Otras deficiencias:

Se han encontrado niveles significativamente bajos de vitamina K, sobre todo en casos de enfermedad de Crohn, asociándose éstos a mayor actividad inflamatoria y alteraciones de la masa ósea. Diversos estudios no han demostrado beneficio en los pacientes a través del aporte exógeno de esta vitamina, ya que su déficit se ha puesto en relación con la alteración de la flora intestinal⁽³⁶⁾.

Micronutriente	Diagnóstico/Cribado	Tratamiento	Consecuencias	Causa/Riesgo
Vit.D	Nv Normal: >30 ng/mL	Suplemento si déficit	Alt. Metab. Óseo	Multifactorial
Vit.B12	1 vez/año o si macrocitosis	Suplemento si Cx /clínica.	Anemia megaloblástica	SIC: Enf. Ileal o resección Qx
Ác.Fólico	1 vez/ año. Si macrocitosis	Supl. Si déficit	Anemia megaloblástica	Actividad, fármacos o ↓ ingesta
Fe	Ferritina (100µg/l) Al diag. EII.	Suplemento Fe V.O./I.V.	Anemia ferropénica	Multifactorial
Selenio	Nv Normal: >124µg/L	Sin evidencia	Mayor actividad. Riesgo CV	Multifactorial Pérdidas (Diarrea) Fármacos

Tabla 1. Micronutrientes frecuentemente deficitarios

Otros estudios han revelado la disminución de los niveles séricos de retinol (Vitamina A) en los pacientes con EII en relación a la población general, deficiencia que se ha relacionado con alteraciones de la composición corporal, pero no con la actividad clínica de la enfermedad⁽³⁶⁾.

La presencia de diarreas y disminución de la ingesta hacen que, en mayor o menor medida, otros micronutrientes se encuentren frecuentemente deficitarios de manera, generalmente poco relevante. Tal es el caso del calcio, cuya situación se encuentra frecuentemente ligada a la del magnesio, y es que hasta el 86% de los pacientes muestran una ingesta inadecuada de calcio y magnesio⁽⁴⁴⁾. En la tabla 1 se resumen las deficiencias más relevantes.

Consecuencias clínicas:

Así pues, sería de interés conocer cómo podrían traducirse, clínicamente, estas alteraciones nutricionales. Si bien las deficiencias de micronutrientes aislados no suelen suponer nada de relevancia en la clínica, sí puede cambiar el pronóstico de estos

pacientes, sobre todo si se unen a otros déficits o alteraciones generales del estado nutricional. E. Cabré hace una relación de consecuencias que una alteración nutricional puede ocasionar⁽¹⁹⁾: Inmunosupresión, alteración de procesos cicatriciales, hipoplasia vellositaria, retraso del crecimiento y maduración sexual, alteración del metabolismo óseo (pudiendo llegar a la osteopenia), incremento general del riesgo quirúrgico, aumento del estrés oxidativo, aumento del riesgo trombótico, hipogonadismo, alopecia, rash cutáneo, anemia, un aumento, en definitiva, de la morbimortalidad del paciente afectado.

·Retraso del crecimiento: Cuando una enfermedad inflamatoria intestinal se diagnostica en un niño, en torno al 90% presenta pérdida de peso, de manera que gran parte de ellos ve alterado su crecimiento afectándole a su talla de adultos a 1/3 de ellos⁽⁶⁾. Así pues, el retraso del crecimiento es la complicación más frecuente en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal en edad pediátrica⁽¹⁹⁾.

·Riesgo cardiovascular: En este aspecto, son muchos los estudios que están arrojando algo de luz. Parece ser que, en estos pacientes, si bien es menos prevalente la presencia de factores de riesgo cardiovascular típicos, el riesgo de padecer enfermedades de esta índole está aumentado. Algunos trabajos han querido cuantificar esta elevación del riesgo: éste varía del 26% al 59% en función de las series comprobadas⁽⁴⁵⁾ en el caso concreto de la cardiopatía isquémica, aunque también parece aumentar la probabilidad de sufrir otros eventos o de acabar hospitalizado por insuficiencia cardíaca.

¿Por qué ocurre esto? (Ilust.2⁽⁴⁵⁾) Parece ser que la presencia de inflamación crónica conduciría a un aumento general estrés oxidativo y sustancias proinflamatorias (TNF- α , PCR, endotoxinas etc) que contribuiría a la disfunción endotelial que, en última instancia, acabaría por propiciar el evento cardiovascular⁽⁴⁵⁾. En la literatura se ha querido achacar este aumento del riesgo a las eventuales deficiencias de selenio⁽⁴²⁾, como ya se ha comentado. La alimentación tendría importancia en este sentido en tanto en cuanto pueden potenciar o reducir el estrés oxidativo pudiendo, además, propiciar alteraciones

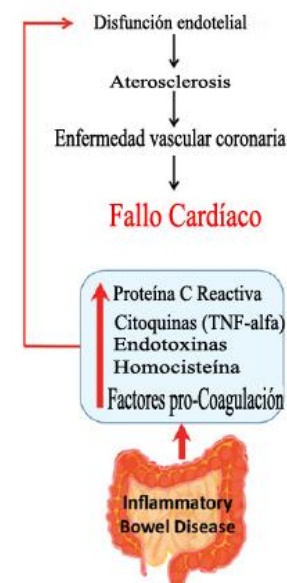


Ilustración 2: Mecanismo por el que se aumenta el riesgo cardiovascular.

en el estado nutricional y de la composición corporal que contribuyan a aumentar los factores de riesgo cardiovascular.

·Sarcopenia: Entendemos por sarcopenia la pérdida tanto de masa como de funcionalidad muscular, esto es, de fuerza. En el contexto de la malnutrición propiciada por la EII, este síndrome vendría dado por una disminución de la ingesta de proteínas asociada a un aumento significativo de la proteólisis⁽³¹⁾. La prevalencia de este fenómeno en pacientes afectados de enfermedad de Crohn se cifra en un 12% aproximadamente⁽⁴⁶⁾. Por este fenómeno, se sabe que los requerimientos de proteínas están aumentados en estos pacientes, especialmente durante los brotes, por lo que el pertinente aumento de ingesta se ha cuantificado, aproximadamente en 1.2-1.5 gr/Kg/día, mientras que durante los periodos de remisión debe permanecer en torno a 1g/Kg/día, ya que se entiende que los requerimientos no están elevados⁽⁴⁷⁾.

Consecuencia de la sarcopenia, se produce una alteración en la masa ósea, un aumento del riesgo cardiovascular, mayor riesgo de hospitalización y de inmovilización⁽³¹⁾, siendo mayor cuando se asocia a obesidad: Obesidad sarcopénica.

·Enfermedad metabólica ósea (osteopenia y osteoporosis): Relativo a estas situaciones, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, acumulan factores que los predisponen a padecer alteraciones en la masa ósea. Estos son: corticoterapia, la inflamación crónica, la edad y la larga evolución de la enfermedad (se ha asociado un mayor riesgo con el diagnóstico antes de los 30 años) y alteraciones nutricionales y de la composición corporal varias⁽⁶⁾. La prevalencia de osteoporosis va del 15 al 20% y la de osteopenia entre el 30% y el 50%⁽⁶⁾⁽³¹⁾, siendo medida la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de doble energía en la mayoría de estudios.

De manera transversal, se puede asociar sarcopenia y alteraciones del metabolismo óseo: algunos estudios ha establecido la relación de la sarcopenia como factor predictivo para osteopenia⁽⁴⁶⁾.

·Anemia: Como ya se ha dicho, la anemia ferropénica es muy frecuentes en los pacientes con EII. Su traducción clínica puede ser muy variada, desde ser asintomático hasta poder producir signos de insuficiencia cardíaca en casos graves. En la tabla se resumen las manifestaciones clínicas más frecuentes de anemia en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal⁽³⁹⁾:

Manifestaciones Clínicas
<ul style="list-style-type: none"> • Astenia. • Intolerancia al ejercicio. • Irritabilidad. • Falta de concentración. • Cefalea. • Casos graves: Insuf. Cardíaca.

Tabla 2. Clínica frecuente de anemia en EII

·Consecuencias de resecciones quirúrgicas:

Escapándose, en cierto sentido, al propósito de esta revisión, cabe comentar el llamado síndrome de intestino corto (SIC) también llamado fracaso intestinal⁽⁴⁸⁾. Aunque no es una consecuencia directamente relacionada con la nutrición, este síndrome se produce como consecuencia de un curso agresivo de la enfermedad (especialmente la enfermedad de Crohn, principal causa de SIC en el adulto), que hace necesario practicar sendas resecciones quirúrgicas de diferentes tramos del intestino. Cuando el tramo afectado es el íleon terminal, se produce una alteración en la absorción de la vitamina B12, de las sales biliares y grasas y, si se incluye la válvula ileo-cecal, se potencia la migración de microbiota colónica favoreciendo, así, el sobrecrecimiento bacteriano. Si se reseca el colon, también entran en juego alteraciones de iones y del balance hídrico⁽⁴⁸⁾. Se pueden producir, debido a ello, complicaciones como alteraciones en la circulación enterohepática (litiasis biliar), nefrolitiasis, enfermedad metabólica ósea, alteraciones hidroelectrolíticas o anemias, lo que hace necesario un manejo nutricional específico posoperatorio que reduzca la morbimortalidad de estos pacientes⁽⁴⁹⁾. Las alteraciones en la absorción y sus consecuencias clínicas y nutricionales quedan recogidas en la tabla⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁰⁾:

Fragmento resecao	Absorción alterada	Consecuencias clínicas/nutricionales
Íleon	Agua y electrolitos	Deshidratación y alt.iónica
	Vitamina B12	Déficit Vit. B12
	Sales biliares	Cálculos biliares, déficit de vitaminas liposolubles, déficit de magnesio y calcio
	Grasas	Cálculos renales de oxalato cálcico
Colon	Agua y electrolitos	Deshidratación y alt.iónica
	Ác. Grasos de cadena corta	Déficit calórico
Resección con válvula ileocecal incluida	-	Migración de microbiota y sobrecrecimiento bacteriano

Tabla 3. Consecuencias clínicas y nutricionales del Síndrome de intestino corto.

Valoración nutricional de los pacientes afectados por EII:

Vista la tremenda importancia del estado nutricional en el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes, la valoración del estado nutricional se revela crucial en el manejo clínico de éstos.

Una buena valoración supone un estado nutricional óptimo, lo que a su vez se va a traducir en un curso menos agresivo, brotes menos frecuentes y de menor gravedad, menor necesidad de tratamientos potencialmente iatrógenos, menor estancia hospitalaria, menores costes etc⁽⁶⁾⁽⁵¹⁾.

La valoración del estado nutricional de estos pacientes no debe limitarse al cálculo del índice de masa corporal, sino que debe ser integral⁽⁶⁾: debe tenerse en cuenta el peso y la talla, pero también deben llevarse a cabo procedimientos que determinen la composición corporal que, como se ha visto, suele estar alterada en los enfermos de enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos son la bioimpedanciometría, mediciones antropométricas, datos clínicos y analíticos etc. Todo ello combinado con herramientas que permiten estratificar el riesgo o el grado de malnutrición que presenta el paciente, como es el cuestionario MUST⁽⁵²⁾ (*Malnutrition Universal Screening Tool*). Un estudio evaluó esta herramienta y, aunque por sí sola se mostró de poca utilidad clínica, su

combinación con la valoración de la composición corporal y de datos clínicos resultó de gran utilidad para el manejo nutricional de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa⁽⁵²⁾.

Puntos clave:

Una vez revisada la literatura científica, se pueden extraer algunas conclusiones, de manera simplificada, respecto a la influencia que el estado nutricional ejerce sobre el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal y viceversa, ya que se trata, como se ha visto, de una relación de reciprocidad. Estas son:

- La etiopatogenia de la EII no está clara, pero parece responder a una interacción entre la predisposición genética del paciente, la alteración de la microbiota (disbiosis) y la permeabilidad intestinal y estímulos ambientales, entre los que destaca la alimentación.

- La alimentación tiene una gran importancia en el pronóstico de la enfermedad: un paciente con buen estado nutricional tendrá menor probabilidad de brote, una menor gravedad de estos, hospitalizaciones menos duraderas y una mejor respuesta al tratamiento.

- Aunque se hayan registrado efectos beneficiosos con algún tipo de dieta, aún no hay pruebas científicas que permitan recomendar un patrón alimentario concreto. La dieta del paciente ha de ser lo más variada y equilibrada posible, procurando dar libertad al paciente. Es clave la individualización de cada caso.

- La nutrición enteral está indicada como tratamiento exclusivo para la inducción a la remisión en casos de enfermedad de Crohn en edades pediátricas. Si se trata de adultos y/o colitis ulcerosa, la nutrición está indicada como soporte y complemento al tratamiento farmacológico.

- Son muchos los parámetros nutricionales y micronutrientes alterados por el curso de la EII, por lo que el estado nutricional de los afectados debe ser monitorizado y los pacientes tratados o suplementados según corresponda a cada circunstancia. De momento no hay evidencia científica suficiente que justifique el aporte suplementario sistemático de ningún tipo.

- El buen manejo nutricional de estos pacientes puede evitar numerosas repercusiones clínicas, disminuyendo significativamente su morbi-mortalidad.

·La valoración del estado nutricional siempre ha de ser integral y no quedar limitada al cálculo del índice de masa corporal.

Aunque los puntos clave más importantes obtenidos tras la revisión de la evidencia disponible son, quizás, también los más sencillos. Se resumen en dos ideas:

Una hace referencia al futuro: son necesarios más estudios, de mayor calidad y envergadura que arrojen luz sobre el proceso patogénico de la enfermedad inflamatoria intestinal estableciendo una relación causal clara, así como también sobre el papel que juegan diferentes nutrientes y suplementos que han demostrado beneficio en modelos animales. Esto nos llevaría a elaborar planes terapéuticos más completos y efectivos, acaso podría llegar a prevenirse la enfermedad.

La otra idea interpela a la **práctica clínica presente: hay que otorgarle a la nutrición la importancia que merece** y que, tradicionalmente, se le ha negado. Y este aspecto es responsabilidad de todos, desde las consultas de atención primaria hasta las del especialista en gastroenterología: se debe llevar un buen control y valoración del estado nutricional, un adecuado tratamiento, luchar contra las creencias de los pacientes, que han de recibir un buen consejo nutricional. El correcto manejo nutricional de los afectos de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa es de importancia capital ya que, **un paciente bien nutrido es un paciente con mejor pronóstico y calidad de vida.**

Bibliografía:

1. Chan D, Kumar D, Mendall M. What is known about the mechanisms of dietary influences in Crohn's disease? Nutrition [Internet]. 2015;31(10):1195–203.
2. Haskey N, Gibson D. An Examination of Diet for the Maintenance of Remission in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients [Internet]. 2017;9(3):259.
3. Spooren CEGM, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJM, Masclee a a M, Jonkers DM a E. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2013;38(10):1172–87.
4. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2016;1600129:0–38.
5. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. Biomed Pap

- [Internet]. 2016;160(4):461–6.
6. Casanova MJ, Ber Nieto Y. Impacto De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Sobre estado de la nutrición. 2017;1–19.
 7. Zilbauer M, Kraiczy J. Epigenetics in Gastrointestinal Health and Disease: Spotlight on DNA Methylation in the Intestinal Epithelium. Nestle Nutr Inst Workshop Ser [Internet]. 2017;88:35–44.
 8. Buttó LF, Haller D. Dysbiosis in Crohn's disease - Joint action of stochastic injuries and focal inflammation in the gut. Gut Microbes [Internet]. 2017;8(1):1–6.
 9. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. Nat Microbiol [Internet]. 2017;2(February):17004.
 10. Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, Karamanolis G, Papatheodoridis G, Tzathas C, et al. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. PLoS One [Internet]. 2017;12(1):e0170034.
 11. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Popular exclusionary diets for inflammatory bowel disease: the search for a dietary culprit. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2014;20(4):732–41.
 12. Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. Pharmacol Reports. 2016;68(4):816–26.
 13. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2015;3(3):294–302.
 14. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson SC, Moss AC. Vitamin D Levels During Remission Are Associated With the Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology [Internet]. 2017;150(4):S988.
 15. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology [Internet]. 2016;
 16. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017;32:40–2.
 17. Mart J, Donlo R. Nutrición Hospitalaria Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. 2016;33:59–62.
 18. Andersen V, Hansen AK, Heitmann and BL. Potential Impact of Diet on Treatment Effect from Anti-TNF Drugs in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients [Internet]. 2017;9(3):286.
 19. Cabré E. Mitos, leyendas y verdades sobre las

- recomendaciones dietéticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflamatoria Intest al Día* [Internet]. 2016;15(2):65–71.
20. Navas-López VM, Van Limbergen J, Martín-de-Carpi J. Nutrición enteral en el paciente pediátrico con enfermedad de Crohn. *Enferm Inflamatoria Intest al Día* [Internet]. 2016;15(3):112–22.
 21. Bretón I, Carbonell C. Nutrición enteral en el paciente adulto con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflamatoria Intest al Día* [Internet]. 2016;15(3):104–11.
 22. Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016;22(2):345–54.
 23. Suskind DL, Cohen SA, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Lee D, Shaffer ML, et al. Clinical and Fecal Microbial Changes with Diet Therapy in Active Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;0(0):1–9.
 24. Rossi RE, Whyand T, Murray CD, Hamilton MI, Conte D, Caplin ME. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;28(12):1357–64.
 25. Zator Z a, Cantu SM, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, et al. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2014;38(3):385–91.
 26. Vidal-Lletjós S, Beaumont M, Tomé D, Benamouzig R, Blachier F, Lan A. Dietary Protein and Amino Acid Supplementation in Inflammatory Bowel Disease Course: What Impact on the Colonic Mucosa? *Nutrients* [Internet]. 2017;9(3):310.
 27. Kim M-H, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18(5):1051.
 28. Casanova MJ, Chaparro M, Molina B, Merino O, Nuevo-Siguairo OK, Dueñas-Sadornil C, et al. Prevalence of Malnutrition and Nutritional Characteristics of Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(4):S89.
 29. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* [Internet]. 2015;34(3):335–40.
 30. Monés J. Gastroenteropatía pierde proteínas. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;365–72.
 31. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017;2017:1–11.

32. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1878–84.
33. Back IR, Marcon SS, Gaino NM, Salate D, Vulcano B, Dorna MDS, et al. Body composition in patients with Crohn ' s disease and ulcerative colitis. 2017;
34. Andrade MIS De, Maio R, Dourado KF, Macêdo PFC De, Barreto Neto AC. Excessive weight muscle depletion paradox and cardiovascular risk factors in outpatients with inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol [Internet]*. 2015;52(1):37–45.
35. Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3191–7.
36. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]*. 2015;18(6):1.
37. Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, et al. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients [Internet]*. 2017;9(4):382.
38. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn ' s disease patients? *Scand J Gastroenterol [Internet]*. 2013;48(August):1272–7.
39. Bermejo F, García-López S. Anemia ferropénica en la enfermedad inflamatoria intestinal. 2015;14(1).
40. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2010;7(11):599–610.
41. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–22.
42. Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcón M, Quesada Granados J, Samaniego Sánchez C, Rufián-Henares J, Nogueras-Lopez F. Ulcerative Colitis and Crohn ' s Disease Are Associated with Decreased Serum Selenium Concentrations and Increased Cardiovascular Risk. *Nutrients [Internet]*. 2016;8(12):780.
43. Han YM, Yoon H, Lim S, Sung M, Shin CM, Park YS, et al. Risk Factors for Vitamin D , Zinc , and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2017;1–7.
44. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: From A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1961–81.
45. Wu P, Jia F, Zhang B, Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease (review). *Exp Ther Med*. 2017;13(2):395–400.

46. Bryant R V., Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: Common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):895–906.
47. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2016;
48. Gomollón F. Síndrome de intestino corto. Fracaso intestinal. *Asoc española Gastroenterol Gastroenterol y Hepatol comunes en la práctica clínica.* 2011;357–64.
49. Limketkai BN, Parian AM, Shah ND, Colombel J-F. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016;22(5):1209–18.
50. Sempere Robles L, Jover Martínez R. Síndromes de malabsorción secundaria. *Man Práctica Clínica en Gastroenterol y Hepatol.* (Id):1–28.
51. Nguyen DL, Limketkai B, Medici V, Saire Mendoza M, Palmer L, Bechtold M. Nutritional Strategies in the Management of Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: Dietary Considerations from Active Disease to Disease Remission. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2016;18(10):1–7.
52. Csontos AA, Molnár A, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2016;109(1):26–32.