



Universidad
Isabel I

TRABAJO FIN DE GRADO

MENCIÓN EN NUTRICIÓN CLÍNICA

CURSO 2017/2018

Revisión de las intervenciones dietéticas en la terapia de la enfermedad intestinal
inflamatoria (IBD) y el síndrome del intestino irritable (IBS)

Alumno/a:

Vasco de Paiva Azevedo Névoa

UNIVERSIDAD ISABEL I

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Índice

1.	Introducción.....	1
1.1	Antecedentes	1
1.2	Justificación	10
2.	Objetivos.....	12
3.	Metodología.....	13
3.1	Estrategia de búsqueda.....	13
3.2	Criterios de selección y exclusión	13
3.3	Revisión de la información	14
4.	Resultados.....	16
4.1	Descripción de los estudios revisados	16
4.2	Efecto de la intervención	23
5.	Discusión	27
5.1	Debilidades y fortalezas.....	37
6.	Conclusiones.....	38
7.	Bibliografía.....	41

Índice de figuras y tablas

Figura 1 – Imágenes histológicas de la mucosa intestinal en IBD	3
Figura 2 – Imágenes de endomicroscopía confocal en IBS.....	8
Figura 3 – Diagrama de flujo elucidando la selección de artículos.....	15
Figura 4 – Potencial terapéutico de intervenciones dietéticas en IBS	24
Figura 5 – Potencial terapéutico de intervenciones en Enfermedad de Crohn	25
Figura 6 – Potencial terapéutico de intervenciones en Colitis Ulcerosa	26
Tabla 1 - Artículos incluidos y breve resumen de sus resultados.....	18

Lista de abreviaturas y siglas

AINS	Anti Inflamatorios No Esteroides
AGCC	Ácidos Grasos de Cadena Corta
AGCL	Ácidos Grasos de Cadena Larga
AGn3	Ácidos Grasos Omega 3
AM	Aceite de Menta
ANPT	Ayuno o Nutrición Parenteral Total
BDA	Asociación Dietética Británica
BI	Barrera Intestinal
CD	<i>Crohn's Disease</i> / Enfermedad de Crohn
DBR	Dieta de Bajo Residuo
DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i> / Ácido Docosahexaenoico
DGIF	Disturbios Gastrointestinales Funcionales
DN	Dietistas-Nutricionistas
EAIgG	Exclusión de Alérgenos identificados por IgG
EAI	Eliminación de Alimentos que causan Intolerancia
ECAI	<i>Escherichia coli</i> Adhesiva e Invasiva
EL	Exclusión de Lácteos
EPA	<i>Eicosapentaenoic Acid</i> / Ácido Eicosapentaenoico
ESPEN	Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo
FI	Fibra Insoluble
FOS	Fructooligosacáridos
FS	Fibra Soluble
FODMAP	<i>Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols</i> / Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i> / Ácido Gama Aminobutírico
HR	<i>Hazard Ratio</i> / Cociente de Riesgo
IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i> / Enfermedad Intestinal Inflamatoria
IBS	<i>Irritable Bowel Syndrome</i> / Síndrome de Intestino Irritable
IBS-C	Síndrome de Intestino Irritable con presentación de estreñimiento
IBS-D	Síndrome de Intestino Irritable con presentación de diarrea
IBS-M	Síndrome de Intestino Irritable con presentación mixta / inestable
MMC	<i>Migrating Motor Complex</i> / Complejo Motor Migratorio
NE	Nutrición Enteral

NP	Nutrición Parenteral
NPT	Nutrición Parenteral Total
NR	No Reportado
NS	No significativo (estadísticamente)
OFG	<i>Orofacial Granulomatosis / Granulomatosis Orofacial</i>
OR	<i>Odds Ratio / Cociente de Probabilidades</i>
Pb	Probióticos
PNA	Polisacáridos No Almidones
RAR	Reducción de Azúcares Refinados
RFF	Reducción de Fibra y FODMAPs
RFODMAP	Reducción de FODMAPs
SIBO	<i>Small Intestinal Bacterial Overgrowth / Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado</i>
SG	Sin Gluten
TMF	Trasplante de Microbiota Fecal
TFG	Trabajo Final de Grado
UC	<i>Ulcerative Colitis / Colitis Ulcerosa</i>

Resumen

Introducción: Entre los Disturbios Gastrointestinales Funcionales (DGIF) crónicos se destacan la Enfermedad Intestinal Inflamatoria (IBD) y el Síndrome de Intestino Irritable (IBS), tanto por su prevalencia incremental como por su impacto en la calidad de vida y por la similitud de síntomas y de mecanismos biológicos. Las recomendaciones terapéuticas oficiales se centran en la farmacoterapia y muy pocas opciones presentan en términos de nutrición y dietética. Asimismo, múltiples ensayos han sido realizados con variadas intervenciones dietéticas sobre IBS e IBD, y existen varias revisiones sobre el tema. El objetivo de este trabajo es recuperar esa variedad de intervenciones y su potencial terapéutico y presentarla de forma simplificada para referencia de los nutricionistas clínicos.

Métodos: Estudio descriptivo de revisión bibliográfica del histórico de intervención dietética en la remisión y terapéutica de IBS e IBD en adultos. Se han buscado en la base de datos PubMed las revisiones sobre el tema y se recopilarán de una forma relacional e inclusiva todos los resultados de los ensayos contenidos.

Resultados: 35 artículos de revisión fueron identificados inicialmente; de éstos solo 13 cumplieron con los criterios de inclusión (9 sobre IBS y 4 sobre IBD). Se apuró el potencial terapéutico de intervenciones con Aceite de Menta, Eliminación de Alérgenos, Reducción de FODMAPs, Eliminación de Gluten, Suplementación de Fibras, Dieta de Bajo Residuo, Incremento de Vegetales y/o Frutas, Prebióticos, Probióticos, Reducción de Grasas, Supl. de Ómega-3 y otros Ácidos Grasos, Fórmulas Nutricionales Enterales, Ayuno o Descanso Intestinal / Nutrición Parenteral, Supl. de Cúrcuma, Supl. de Vitamina D, Eliminación de Aditivos Industriales, Reducción de Azúcares Refinados, e Incremento de Carbohidratos Complejos.

Conclusiones: Los ensayos revisados presentan una variabilidad de diseño y de resultados que dificulta la extracción de conclusiones definitivas sobre terapias nutricionales de aplicación universal en las revisiones sobre IBS o IBD. Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados incluye éxitos en contextos específicos que dependen del paciente individual y no son de identificación fácil. Se aconseja a los D-N clínicos la utilización de las varias estrategias nutricionales y suplementares aquí identificadas, de acuerdo con su potencial enumerado, a la hora de identificar la mejor intervención terapéutica de los DGIF para cada paciente individual.

1. Introducción

Los disturbios gastrointestinales funcionales (DGIF) resultantes de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*) y del síndrome del intestino irritable (IBS, *Irritable Bowel Syndrome*) se han incrementado preocupantemente en las poblaciones de los países industrializados y en vías de industrialización. A pesar del largo histórico de estas condiciones y del desarrollo de un abanico cada vez mayor de soluciones médicas, la pérdida de calidad de vida y el riesgo de complicaciones no han mejorado significativamente, y el rango de opciones terapéuticas permanece muy limitado.

De acuerdo a la fuerza de los resultados beneficiosos inesperados obtenidos mientras se ha utilizado las herramientas de la nutrición clínica en el contexto perioperatorio de las complicaciones de estas condiciones, se han puesto al descubierto la eficacia y eficiencia de la intervención nutricional como alternativa robusta en la terapia de IBS e IBD. En consecuencia, múltiples estudios y revisiones se han hecho sobre el tema, combinando la terapia nutricional con otras intervenciones o utilizándola sola, pero la complejidad y la dinámica de las condiciones han mucho dificultado la tarea de extraer resultados concretos y, encima de todo, consensos prácticos útiles en el entorno clínico. Las recomendaciones oficiales se han visto muy limitadas por la presente falta de consenso científico, dejando al dietista-nutricionista clínico con muy pocas opciones terapéuticas cuando el número de trabajos de intervención es elevado y variado.

1.1 Antecedentes

La definición de IBD involucra tanto a la Enfermedad de Crohn (CD, *Crohn's Disease*) como a la Colitis Ulcerosa (UC, *Ulcerative Colitis*), y al recuento de 2016 mostraba un incremento continuado en incidencia de nuevos casos desde los años 90 en las regiones geográficas en proceso de desarrollo industrial de África, Asia, y Sud América, mientras que en las regiones más desarrolladas de los Estados Unidos (EEUU) y Europa su incidencia aparentaba estar estabilizando. Asimismo, la prevalencia en EEUU y Europa eran a presente preocupantes: 505 casos de UC por 100.000 en Noruega, 322:100.000 casos de CD en Alemania, 319:100.000 casos de CD en Canadá, y

286:100.000 casos de UC en EEUU, con una media general del 0,3% de la población en países industrializados (1).

La patología de la IBD se define en esencia por una inflamación intestinal crónica con recidiva intermitente, para la cual no se conoce etiología bien definida ni hay curación. En cuanto la variante UC, suele limitarse al colon sin complicaciones más allá de la inflamación extrema provocada, la variante CD puede afectar cualquier tramo del tubo digestivo y suele asociarse con fistulas, abscesos y estenosis. Desde la investigación genética hasta 2014 se han identificado más de 163 *loci* relacionados con la enfermedad, siendo 110 comunes a las dos variantes, 30 específicos a la CD, y 23 específicos a la UC. Las mutaciones afectan a mecanismos celulares transcendentales del sistema inmunológico como la detección y autofagia de patógenos intracelulares o la señalización con base en citoquinas pro y antiinflamatorias. A medida que los estudios progresan, resulta que estas mutaciones solo justifican 20 a 25% de la herencia de la enfermedad, el que llama atención a su carácter complejo de interacción entre múltiples genes y el ambiente. Del lado de los factores ambientales, se conoce que la carencia de vitamina D predispone y empeora la IBD, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINS) y la aspirina aumentan el riesgo de desarrollar IBD, el estrés psicológico tiene alta correlación, el tabaquismo tiene un efecto dañino en la CD y paradójicamente protector en la UC, y la polución del aire está siendo implicada en la epidemiología. Pero el factor que recientemente se estudia es la microbiota intestinal y los efectos que sufre y causa después de la exposición a los antibióticos – evento que correlaciona con una mayor incidencia de IBD en la niñez. Estudios de la microbiota intestinal en individuos con IBD muestran una biodiversidad reducida, con un patrón de cepas alterado e inestable. De notar es la ausencia relativa de los phyla *Firmicutes* y *Bacteroidetes* cuya simbiosis con la mucosa intestinal humana es bien conocida, y un exceso de *enterobacteria* en CD y de *Escherichia coli* en UC. Además, se verifican alteraciones sutiles pero importantes en el moco intestinal: la capa volcada al lumen, más blanda y propicia al crecimiento bacteriano, se encuentra reducida; la segunda capa, que hace el interfaz con el epitelio y suele ser estéril en el colon saludable, se encuentra normalmente colonizada. De hecho, estudios han encontrado *E. coli* bien fijada en el epitelio intestinal y presente en los granulomas típicos de la CD, el que implica esta bacteria en la patogénesis de alguna de la enfermedad (2).

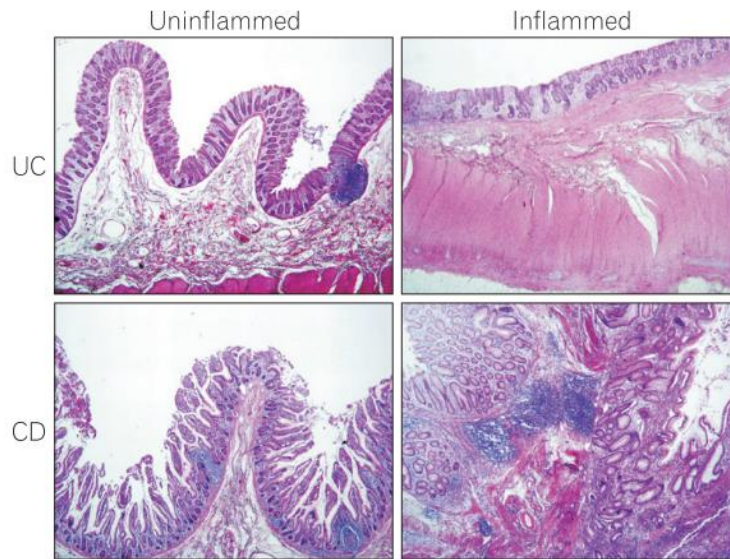


Figura 1 – Imágenes histológicas de la mucosa intestinal en IBD. Izquierda: tejido normal; Derecha: tejido inflamado; Arriba: Colitis Ulcerosa; Abajo: Enfermedad de Crohn. Son visibles los granulomas inflamatorios en la CD, la hinchazón de la mucosa en la UC, y la destrucción de las criptas intestinales en ambas las formas de IBD, conllevando a los problemas de absorción de los nutrientes. Fuente: Lee *et al* (2018) (4).

La inflamación típica de IBD es sostenida por una respuesta inmunológica dicha por muchos autores como desadaptada y/o exagerada al contenido intestinal, el que resulta en ulceración y sangramiento, con episodios cíclicos de incremento y recidiva. La cuestión de hasta qué punto esta respuesta inmunológica es de hecho exagerada o no, es una pregunta abierta dado que por ejemplo en CD se observa la formación de *biofilmes* bacterianos sobre la superficie intestinal bien como traslocación bacteriana desde el lumen intestinal a través de la pared e incluso hasta la circulación, el que justifica una respuesta inmunológica robusta (3). Por otro lado, se sabe también que están involucradas las células inmunológicas proinflamatorias (Th17) y reguladoras (Treg) y su respectivo desbalance crónico, y como ya descrito se plantea que la iniciación y mantenimiento de la enfermedad dependen de alguna propensión genética del individuo en interacción con una estimulación ambiental. Entre los candidatos ambientales más probables se cuentan varios agentes infecciosos virales y bacterianos oportunistas, pero también cuadra la disbiosis o flora intestinal (por supuesto no patogénica) crónicamente desequilibrada, que al interaccionar con las células inmunológicas crea un efecto de memoria inflamatoria persistente (4). Por esto históricamente la terapia de IBD ha sido realizada en primer lugar con fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, y después con nuevos fármacos bloqueadores de la citoquina TNF- α dichos “biológicos”, y después con variadas

combinaciones entre ellos, al final logrando una tasa de restauración de la mucosa de alrededor 30 a 63% - con mayor éxito en UC que en enfermos de CD - pero no constituyen cura definitiva, son dispendiosos, y poseen efectos colaterales potencialmente graves (5). Mientras continua la búsqueda por nuevas terapias farmacológicas lo más similares biológicamente posible, el Trasplante de Microbiota Fecal (TMF) promete mejorías efectivas sin efectos colaterales en el caso de UC, generando alteraciones de la microbiota con una capacidad de permanencia que no se halla en los probióticos (6,7). De cualquier forma, la enfermedad de IBD se caracteriza al nivel del sistema inmunológico por una capacidad reducida de combate a los patógenos invasores de la mucosa, junto con una tolerancia también reducida a las especies supuestamente simbióticas – un peligroso coctel creador de la inestabilidad cíclica observada, ya que el organismo ataca tanto a los patógenos como a los simbioses, dañando a sus propias células en el proceso, aumentando la toxicidad en el entorno intestinal, y reduciendo la capacidad de absorber nutrientes (2).

La dieta aparece recientemente como un factor de gran potencial en la terapia de la IBD; si por un lado viene siendo utilizada como un soporte añadido a la terapia farmacológica, por otro su importancia terapéutica autónoma se ha puesto a desnudo desde que se utiliza la Nutrición Enteral (NE) o Parenteral (NP) en el contexto perioperatorio de pacientes en estado avanzado que esperan intervención quirúrgica. Estos han mejorado muchas veces su estado simplemente por fuerza del “descanso” dado al tubo digestivo o por influencia de la absorción exclusiva de nutrientes simplificados al envés de alimentos completos junto a la mucosa intestinal. La NE exclusiva ha dado pruebas de remisión de la enfermedad de Crohn y sus complicaciones como sean las fistulas, abscesos y estenosis, al punto de obviar la necesidad de resección intestinal cuando utilizada por 4 semanas o más. Al mismo tiempo, se ha puesto de manifiesto la hipótesis de que tal vez algunos alimentos y/o aditivos empeoren la condición y se están ejecutados nuevos estudios diseñando dietas de exclusión, enfocando también a la inclusión de algunos tipos de alimentos integrales puesto que la microbiota se ve involucrada.

Por otro lado, la influencia de la dieta está identificada por la epidemiología cuando se habla del efecto protector “dosis dependiente” del amamantamiento y del riesgo aumentado de una alimentación rica en *fast food* o en proteína – esta última con el poder de cambiar el perfil de la microbiota al aumentar la proporción de cepas

proteolíticas, ya que aumenta la producción de metabolitos proinflamatorios. Al mismo tiempo, los enterocitos (las células que mantienen el efecto-barrera protector de la mucosa intestinal) tienen afinidad por, y dependencia de, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos a través de procesos de fermentación con base en carbohidratos complejos; estos AGCC promueven la tolerancia inmunogénica a la microbiota intestinal, reducen la inflamación, fortalecen el sistema inmunológico innato, y aumentan el grosor de las capas de moco. Una cantidad demasiado baja de nutrientes fermentables puede hacer peligrar la barrera intestinal (BI) y promover la infección y traslocación bacteriana a la circulación. Desde los ensayos con modelos animales se ha obtenido también que una dieta rica en grasas y/o sal tiene efecto proinflamatorio y destructor de la BI, bien como la exposición al gluten y a los inhibidores de alfa-amilasa y de tripsina que normalmente se encuentran en el trigo. Algunos aditivos comunes en la alimentación industrializada como la carboximetilcelulosa, el polisorbato-80 y los carragenanos, también resultan en la debilitación de la BI por reducción de las capas de moco y aumento de la permeabilidad intestinal. Las maltodextrinas, muy utilizadas como endulzantes y espesantes, van un poco más allá y también fomentan la *Salmonella* intracelular. La *E. coli* adhesiva e invasiva (ECAI) tiene facilitado su trabajo de colonización del epitelio intestinal por vía de la formación de biofilmes dentro del contexto de una dieta rica en maltodextrinas y/o goma xantana. El polisorbato-80 también produce el desbalance microbiano conocido como disbiosis e incrementa la traslocación de ECAI hacia el epitelio intestinal (3).

Estudios retrospectivos con dietas diseñadas de acuerdo con estos principios han sido ejecutados y siguen siendo replicados. La resultante dieta de exclusión de la Enfermedad de Crohn contiene poca grasa animal, muchos carbohidratos complejos y fibra soluble moderada, mientras elimina el trigo y los lácteos, por su aportación de emulsificadores, maltodextrinas, carragenanos y sulfitos. Su tasa de éxito, presencia de casos de remisión clínica, se sitúa por los 60-70% de casos, pero la verificación por medio de ensayos controlados se encuentra en ejecución en este momento y por tanto no se conocen los resultados definitivos. La Colitis Ulcerosa, dispone de menos información científica ; ambas formas de IBD necesitan por tanto de más estudios enfocados en el efecto terapéutico de la dieta (3).

El Síndrome del Intestino Irritable (IBS) aún mantiene al día de hoy su nomenclatura de síndrome (típico de condiciones cuya patología y etiología no están bien establecidas y que suelen tener síntomas muy variados y posiblemente confundidos con los de otras enfermedades), a pesar de la condición ser conocida desde por lo menos los años de 1960. En esta época el conocimiento de temas avanzados de gastroenterología como sean los mecanismos de inflamación intestinal y barrera inmunológica, las interacciones con la microbiota intestinal, o el eje neurológico bidireccional cerebro-tubo digestivo era muy rudimentario y como tal se consideraba que la etiología de tal sintomatología sería probablemente psicológica o emocional (8). Pasados más de cinco decenios, la complejidad y dinamismo de la condición sigue eludiendo a los investigadores, facultativos y pacientes por igual. Su definición sigue siendo sintomática y de exclusión: dolor abdominal asociada a una alteración de la frecuencia y/o forma de las deposiciones fecales, en ausencia de cualquier otra enfermedad gastrointestinal. Asimismo, su prevalencia en la población mundial queda entre 10 y 15% y es por lo tanto el desorden gastrointestinal más comúnmente diagnosticado, constituyendo el 25 a 50% de los casos encaminados a gastroenterología. Afecta más a las mujeres que a los hombres en una proporción de 2:1 y suele aparecer más a jóvenes adultos, pero también se inicia en niños. A pesar del grande impacto socioeconómico en la vida de los afectados, solo cerca de la mitad suele buscar auxilio médico (9).

Las características fisiopatológicas propuestas para la condición eran al año de 2017 las siguientes: motilidad intestinal desregulada (mayor retención de gases y tiempo de tránsito intestinal), hipersensibilidad visceral (más dolor y sensación de hinchazón en el colon), inflamación de la mucosa (mayor presencia de mastocitos, linfocitos y citoquinas) con mayor permeabilidad e influjo de líquido al lumen intestinal, infecciones (incremento de riesgo de 6x tras eventos infecciosos de bacterias, virus, helmintos o protozoos; utilización de antibióticos), microbiota (intervenciones beneficiosas con algunos antibióticos y probióticos; correlación con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*), sensibilidad alimentaria (a los alimentos fermentables excluidos por la dieta FODMAPs, o a los alimentos con gluten en el caso de pacientes no celíacos pero con composición genética HLA-DQ2 que predispone a la enfermedad celíaca), disfunción psicosocial (mayor preocupación con la salud, visitas más frecuentes al médico, eventos psicológicos traumáticos, soporte social

deficiente; correlación con cambios de humor, tendencia suicida, desespero, ansiedad, depresión y somatización) (10).

De entre todos estos factores, el SIBO (la colonización excesiva del íleo distal con flora intestinal que suele existir mayoritariamente en el colon) se destaca de una forma clara: de acuerdo con una revisión de Lin (2004) (11) los síntomas de IBS pueden ser explicados como consecuencia directa del SIBO. La evidencia es reforzada en ese sentido porque entre los pacientes con IBS cerca de 84% presentan SIBO de acuerdo con el test de expiración de hidrógeno tras el consumo de lactulosa, y porque tras la erradicación del SIBO los pacientes de IBS sufren una mejoría de síntomas de cerca del 75%. Más interesante aún es la mecánica propuesta para justificar la existencia de IBS tanto con diarrea como con estreñimiento: la presentación con diarrea suele involucrar una hipersensibilidad y un movimiento intestinal acelerado por vía de la respuesta inflamatoria de la mucosa que deviene irritada por la presencia de las bacterias; la presentación con estreñimiento será consecuencia de la producción excesiva de metano, que es un gas con marcado efecto reductor del peristaltismo intestinal; los casos mixtos en que los pacientes alternan entre los dos cuadros suele justificarse con el hiperperistaltismo en el intestino delgado junto al hipoperistaltismo en el intestino grueso. En todas estas situaciones estamos ante el efecto directo de la disbiosis intestinal, en que composiciones microbianas diferentes en localizaciones diferentes resultan en síntomas diferentes (11).

En cuanto a los aspectos genéticos, los resultados son diversos; pero estudios recientes con parejas, padres y niños, y niños adoptados indican que sí existe un factor de herencia de cerca del 19% además de los factores ambientales. Los factores de riesgo perinatales identificados incluyen el nacimiento por cesárea, nacimiento con bajo peso y nacimiento en segundo lugar; los factores socioeconómicos incluyen baja educación maternal, edad maternal menor de 20 años y madre divorciada o viuda. Del lado de los factores de herencia hay el histórico de IBS o de ansiedad o depresión de los padres (9).

El IBS es un síndrome de desorden funcional intestinal que puede separarse en IBS-D para presentaciones mayoritarias de diarrea, IBS-C en casos de estreñimiento, o IBS-M en casos mixtos. También aquí está presente la inflamación crónica, pero de bajo grado y no destructiva como en IBD, y suele causarse por medio del sistema inmune innato al envés del sistema adaptativo. Por otro lado, el eje tubo digestivo–sistema nervioso central se ve comprometido más a fondo que en IBD, con disturbios emocionales graves y de personalidad, profundizando a una condición de sí ya abultada en términos de disminución de la calidad de vida. Las sustancias tóxicas que suelen metabolizarse en el lumen intestinal se desplazan a la circulación sistémica por medio de una permeabilidad exagerada de la mucosa (Figura 2), afectando a los varios tejidos orgánicos de diferentes formas. Tal como en IBD, existen terapias paliativas y exploratorias, pero aún no una cura efectiva (12).

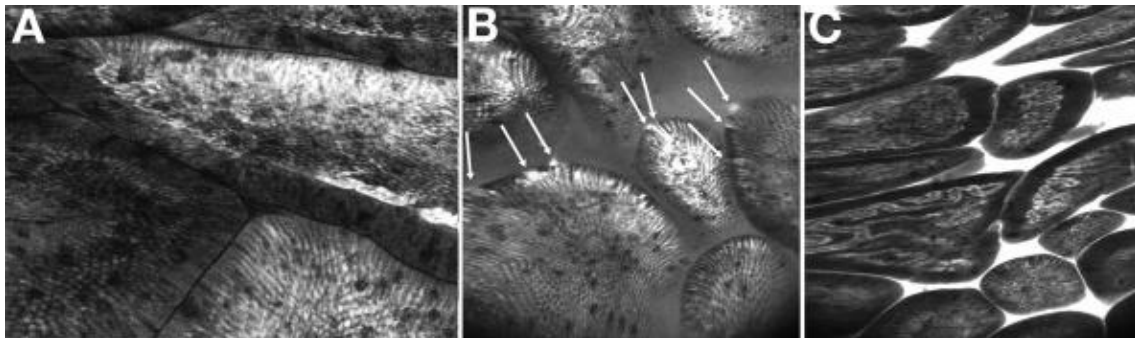


Figura 2 – imágenes de endomicroscopía confocal de la superficie del duodeno durante retos alimentarios con muestras de alérgenos conocidos (leche, soya, fermento) en pacientes diagnosticados con IBS, en condiciones de ayuno. A: epitelio normal, no permeable, antes del reto; B: múltiples aperturas (identificadas por setas) surgen entre las células del epitelio durante el reto, dejando pasar el fluido orgánico (color blanco) desde el lado basal hacia el lado luminal de los enterocitos; C: amplio pasaje intercelular de fluido a través de la mucosa tras el reto. Fuente: Fritscher-Ravens *et al.* (2014) (39).

El papel de la microbiota intestinal se ha visto cada vez más importante, con unos 20% de los diagnosticados iniciando sus problemas después de una gastroenteritis bacteriana, una fermentación colónica normalmente exagerada, presencia de SIBO en un subgrupo significativo de los pacientes, y alteración generalizada del perfil y equilibrio de cepas de su microbiota. Entre los mecanismos conocidos por los cuales la microbiota puede influenciar la motilidad y sensibilidad nerviosa del intestino están la modulación metabólica de sustancias como el ácido gama-aminobutírico (GABA, *gamma amino butyric acid*) o la producción de gases como el hidrógeno y el metano, sustancias estas que tienen impacto neurológico en la pared intestinal. De los estudios con modelos basados en ratones se conoce que la ausencia de microbiota intestinal deshabilita la

motilidad, en cuanto la reintroducción de cepas comensales restaura a los movimientos duodenales saludables conocidos como complejo motor migratorio (MMC, *migrating motor complex*). Asimismo, la proporción de hidrógeno producido por sufridores de IBS es mayor que el normal, mismo cuando el volumen total de gases se mantiene, y se relaciona directamente con los síntomas observados – esto llama atención a la fermentación colónica exagerada de algunos tipos de carbohidratos de la dieta por parte de una microbiota disbiótica. Esta noción es reforzada por intervenciones con eliminación de granos y lácteos o aplicación de antibióticos que resultan en la mejoría de los síntomas (13).

1.2 Justificación

Las recomendaciones dietéticas oficiales para la prevención de la IBD de la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo (ESPEN) en 2017 se resumen de la siguiente forma: dieta rica en frutas, vegetales y ácidos grasos ómega-3, y pobre en ácidos grasos ómega-6; el amamantamiento puede ser recomendado en la infancia. En cuanto a la terapéutica de enfermedad activa, afirman que no existe una dieta específica para inducir remisión de la enfermedad en IBD (14). La posición de los organismos oficiales es que los resultados de los estudios científicos siguen siendo en el presente demasiado incompletos y controvertidos para poder recomendarse más que el descrito en los párrafos anteriores. Pero esta situación, a pesar de ser científica y éticamente correcta, no resulta en alternativas reales suficientes que puedan utilizarse en la práctica terapéutica por parte de los nutricionistas clínicos. Dado el largo histórico de controversia, complejidad y la dificultad logística en obtener resultados claros e indudables que fomenten consenso cuando llega a la hora de componer pautas y algoritmos de acción dietética terapéutica, es poco probable que nuevas recomendaciones oficiales salgan próximamente con soluciones para este problema. Es por tanto que tal vez necesitemos expandir las herramientas dietéticas en la terapéutica de IBD e IBS, haciendo uso de la enorme inversión de medios ya hecha y de los muchos resultados obtenidos previamente. Para esto se dedica a recopilar las revisiones de ensayos dietéticos en humanos y volver a considerar los resultados desde un punto de vista inclusivo que aclare la multitud de intervenciones disponibles y su potencial en la terapéutica.

¿Por qué agrupar IBS con CD y UC?

El punto común entre las tres condiciones es la sintomatología, tanto que por veces es difícil hacer el diagnóstico diferenciado sin métodos invasivos: la diarrea recurrente y dolor abdominal son los más frecuentes, pero consecuencias extraintestinales también ocurren tal como la pérdida de peso, anemia, dificultad de desarrollo en niños y jóvenes, y variadas inflamaciones enfocadas en otros tejidos como articulaciones, ojos, piel, y sistema nervioso (4,12,15). De hecho, en media el 39% de los pacientes diagnosticados con IBD presentan síntomas de IBS, proporción esta que sube para el 44% en pacientes con enfermedad activa y baja para 35% entre aquellos que están en remisión; el riesgo de IBS queda aumentado en casi 5 veces en pacientes de IBD (16). Además de la disfunción del sistema inmunológico resultante en inflamación crónica, IBD e IBS tienen en común otros trazos como la propensión genética individual, aparición frecuente tras una enteritis

infecciosa, disbiosis de la microbiota intestinal tras la resolución de enteritis y/o aplicación de antibióticos, y alteraciones del sistema nervioso entérico. Existen inclusivamente datos que hacen proponer una etiología común a las dos, con posible progresión de IBS hasta IBD y relapso de vuelta a IBS (12). Dada la dificultad en separar los diagnósticos, añadir estrategias terapéuticas comunes sería muy útil; y dado que algunos de los mecanismos biológicos involucrados son compartidos, la posibilidad suele plantearse. Por todo esto hace sentido observar estas condiciones juntas desde el punto de vista clínico y buscar soluciones de intervención terapéutica y preventiva aplicables en común, siempre que posible.

¿Por qué el enfoque terapéutico en la dieta?

A lo largo del último decenio se reconoció la involucración de la dieta y del microbioma en la sintomatología y etiología de los desórdenes intestinales funcionales IBS e IBD, bien como la importancia y resultados clínicos de la dietoterapéutica en su tratamiento (17,18). Más aun, se está recomendando el trabajo interdisciplinar entre gastroenterólogos y nutricionistas de cara al apuramiento de los mecanismos de acción, el refinamiento de las terapias, y su adaptación al individuo. Desde la práctica clínica y de investigación se destaca también la dieta de reducción de alimentos fermentables no absorbibles (*Low FODMAP*) como la que tiene más evidencia positiva al momento en la terapia de IBS. Del lado de IBD, poco se ha encontrado de resultados con la dieta *Low FODMAP*, pero el enfoque está más en las dietas dichas antiinflamatorias y de bajo poder alérgico. En cualquier caso, el papel de la microbiota (a través de la inmunomodulación y control de la inflamación) y de la dieta (directamente por acción en el sistema inmunológico o indirectamente por modulación de la microbiota) en estas dos condiciones se está revelando como un aspecto principal en la terapia y por supuesto en la prevención (19).

Este trabajo final de grado tiene la intención de recuperar las variadas intervenciones nutricionales utilizadas en ensayos controlados en humanos dentro del contexto de IBS e IBD para identificar opciones a utilizar en la práctica clínica, además de las recomendaciones oficiales. Para esto se hace la revisión de estudios y revisiones recopilando los resultados de intervención dietética o de suplementación y evaluando el potencial terapéutico relativo entre ellos. Con esto se intenta obtener una imagen más completa del panorama terapéutico, y al final crear una escala relativa de las intervenciones nutricionales disponibles.

2. Objetivos

El objetivo general de este TFG es revisar e identificar el mayor número de intervenciones potencialmente eficaces en la terapia nutricional de IBS e IBD en adultos a través del análisis de la evidencia de mayor pertinencia, que son las revisiones sistemáticas hechas sobre estudios de intervención con modificación dietética.

Específicamente, una vez identificadas las intervenciones potencialmente eficaces (e ineficaces) en cada condición, se desea:

- aclarar siempre cuando posible una jerarquía de potencial terapéutico o importancia relativa entre las variadas intervenciones dietéticas a través del efecto terapéutico logrado;
- identificar a los mecanismos principales accionados por estas intervenciones y promoverlos como estrategias de potencial terapéutico;
- identificar las semejanzas y diferencias entre las soluciones para IBS versus IBD con la intención de facilitar la uniformización y distinción de los protocolos dietéticos a utilizar en estas condiciones de enfermedad intestinal funcional, sea en terapia independiente o coadyuvante;
- sintetizar los resultados en uno o más mapas simplificados de orientación al dietista-nutricionista en entorno clínico conteniendo las opciones de intervención terapéutica disponibles para la individualización del tratamiento dietético de cada paciente que sufre de IBS o IBD;
- aclarar el D-N lector que las opciones identificadas no reúnen consenso absoluto y como tal no presentan garantía de resultar en todos los casos, pero sí permiten aumentar el éxito terapéutico por vía de la ampliación de alternativas – un factor bienvenido en un contexto ejecutorio que viene tornándose cada vez más difícil.

3. Metodología

3.1 Estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda de la literatura científica hemos utilizado la base de datos PubMed como opción principal. Se recurrió al uso de revisiones bibliográficas relacionadas con la temática de la presente revisión ya que se consideran trabajos con alto nivel de evidencia y razonamiento científico y el objetivo del presente TFG es intentar complementar la información ya existente.

En la estrategia de búsqueda se incluyó IBD y IBS ya que ambos términos son utilizados frecuentemente en la literatura internacional, pero también se incluyó los nombres completos. Se ha incluido también los términos FODMAP, fermenta*, *carbohydrate*, *fibre* y *prebiotic* para reflejar el componente fermentable de la dieta. La estrategia de búsqueda fue la siguiente: (*IBS OR "irritable bowel syndrome" OR IBD OR "inflammatory bowel disease"*) AND (*fodmap OR fermenta* OR carbohydrate OR fibre OR fiber OR prebiotic*).

Al mismo tiempo, con la intención de delimitar el número de resultados a los más idóneos de cara a nuestro objetivo se ha hecho uso de los siguientes filtros adicionales: *Article Types = Systematic Reviews; Text Availability = Free Full Text; Publication Dates = 10 years; Species = Humans*. La expresión final de búsqueda puede ser consultada en el Anexo 1.

El procedimiento empleado para la búsqueda ha sido realizado sobre todos los campos (título, resumen, texto, etc.) y como tal resultó también en artículos de otras temáticas y/o tipos de intervención que hacen referencia a nuestro tema. La delimitación temporal de la búsqueda se basó en la selección de artículos publicados desde el 25 de marzo del 2008 hasta el 22 de marzo 2018, ambos inclusive.

3.2 Criterios de selección y exclusión

Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados fueron:

- población: humanos
- idioma de la publicación: inglés/castellano/francés
- tipos de estudio: a) revisiones sistemáticas, b) estudios de intervención controlados en que existe intervención nutricional (de inclusión o exclusión de nutrientes y/o alimentos y/o suplementos alimentarios)

- objetivo, mejoría de síntomas de IBS y/o IBD
- acceso libre al texto completo

Los criterios de exclusión de los artículos seleccionados fueron:

- no presencia de intervención dietética (alimentos o complementos)
- existencia de intervención quirúrgica
- presencia de intervención principalmente farmacológica
- poblaciones pediátricas
- estudios en animales
- estudios *in vitro*, *ex vivo*, o *in silico*
- duplicación de los ensayos y resultados ya reportados anteriormente en las revisiones seleccionadas

3.3 Revisión de la información

Durante el proceso de revisión de la información se excluyeron aquellos artículos que se habían encontrado por duplicado en la búsqueda bibliográfica, que no cumplieran con los criterios de inclusión o que se sujetaran a los criterios de exclusión. Varios artículos desechados incidían sobre terapias farmacológicas, métodos de laboratorio de análisis, solamente epidemiología, enfermedades relacionadas, susceptibilidades genéticas, guías prácticas de gestión clínica, o el estudio de la composición del microbioma intestinal humano.

Dado que cada una de las revisiones elegidas suele contener múltiples estudios de variados tipos, los mismos criterios de inclusión y exclusión tal como el filtraje de repeticiones han tenido que aplicarse al contenido de cada una, resultando por ejemplo en la exclusión de ensayos de intervención ya mencionados en revisiones previas, o en la exclusión de conclusiones derivadas de epidemiología, etc.

El proceso de revisión de la bibliografía se ha finalizado el 11 de abril 2018 de acuerdo con lo indicado en la Figura 3.

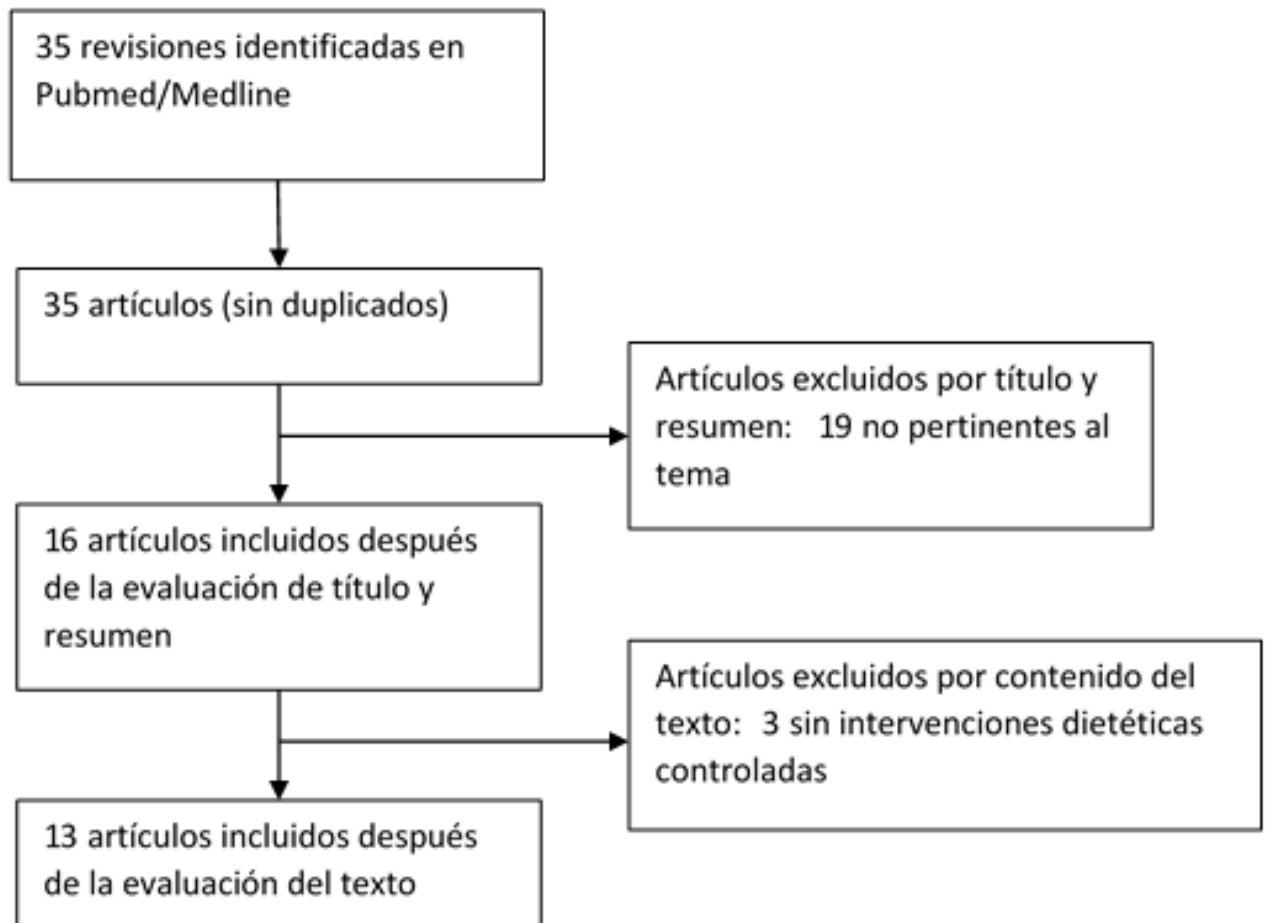


Figura 3 - Diagrama de flujo elucidando la selección de artículos.

Desde cada revisión se ha extraído los resultados de metaanálisis de los ensayos de intervención controlados cubiertos, cuando hayan sido reportados, y recopilados en la Tabla 1. Dentro del contexto de cada revisión, y llevando en cuenta sus datos y conclusiones, se ha construido una jerarquía del efecto terapéutico de las intervenciones analizadas.

4. Resultados

En la literatura científica fueron identificadas inicialmente 35 publicaciones en nuestra búsqueda. De estas fueron eliminadas 19 por vía de los criterios de exclusión. Entre ellas había 15 publicaciones con títulos no directamente relacionados con el tema (ejemplo: interacción genes – macronutrientes, incontinencia fecal, biomarcadores de imagenología médica, efectos de los inhibidores de bomba de protones en el intestino, tratamiento farmacológico del síndrome del intestino irritable, etc.). Seguidamente se han eliminado 4 publicaciones por el contenido de su resumen (ejemplo: pautas de orientación profesional para gastroenterología, revisiones sobre estudios en poblaciones pediátricas, etc.). De las 16 restantes se ha eliminado 3 más por no contener ensayos controlados de intervención dietética, resultando al final en 13 estudios analizados en su texto completo.

4.1 Descripción de los estudios revisados

De una forma general, tal como se puede apreciar en la columna de resultados de la Tabla 1, las intervenciones revisadas en los estudios tienen mucha heterogeneidad en su diseño y parámetros, lo que dificulta mucho la extracción de resultados comparables. Algunos estudios han medido el efecto positivo de la intervención (reducción de la intensidad de los síntomas, mejoría de la enfermedad) y otros el efecto negativo (aumento/intensidad de los síntomas). Aquellos con reporte de efectos positivos se han marcado con una señal “+” en la columna de Resultados de la tabla, en cuanto que aquellos con reporte de efectos negativos están marcados con “-”; de esta forma hemos podido comparar numéricamente los resultados de la mayor parte de los estudios. Algunas revisiones han reportado resultados cualitativos / no analíticos, o con unidades de medida no estandarizadas (20–27). En estos casos se ha necesitado hacer una comparación subjetiva por interpretación de los resultados de las intervenciones junto con las conclusiones de los autores de estas revisiones, con la intención de derivar su importancia relativa a los restantes en el cuadro terapéutico. Algunas revisiones también no especifican el número de estudios analizados ni el tamaño de sus muestras poblacionales, resultando al final en números totales indefinidos.

Relativamente a IBS se han obtenido más de 128 estudios sobre más de 7.448 individuos, con cerca de 14,8% de los estudios no logrando un análisis con significancia estadística. notarse debe resaltar que la intervención aislada en IBS-C, IBS-D o IBS-M

solo ha sido analizada en Rao *et al.* (2015) (24), con todos los restantes estudios mezclando los subtipos de la condición.

Sobre la Enfermedad de Crohn más de 52 estudios han sido cubiertos con más de 2.435 individuos, pero la no significancia (NS) ha afectado a cerca 53,8% de los estudios.

En cuanto a la Colitis Ulcerosa se han recopilado más de 21 estudios con más de 469 individuos, sufriendo de falta de significancia sobre unos 66,7%.

La Tabla 1 muestra una recopilación de todas las revisiones seleccionadas. Para cada una se muestra diferentes criterios: intervenciones evaluadas, total de ensayos controlados, talla de la población experimental incluida y resultados del análisis, siempre agrupados por los diferentes tipos de intervención y, cuando se ha especificado, el efecto monitorizado (ej: “aceite de menta / dolor”: suplementación de aceite de menta con monitorización del nivel de dolor; “frutas / CD”: aumento del consumo de frutas con monitorización de los síntomas de la enfermedad de Crohn). Cuando múltiples efectos han sido reportados para la misma intervención, se ha dado preferencia siempre ha sido posible al “score” global de síntomas o de enfermedad sobre las mediciones parciales. En las dos últimas columnas se hace la interpretación jerárquica de los resultados: intervenciones con efecto positivo (ordenadas por importancia del efecto), e intervenciones sin efecto, con efecto mixto, o efecto dañino.

Tabla 1 - Artículos incluidos y breve resumen de sus resultados.

Revisión	Condic.	Intervención / Parámetro	Ensayos incluidos	Ntotal	Resultados	Ef. Positivo	Ef. Nulo / Negativo
Ford <i>et al.</i> (2008) (28)	IBS	aceite de menta	4	392	- RR 0.43 (0.32, 0.59)	IBS: Ac. Menta > Fibra soluble	IBS: Fibra insoluble
		fibra soluble	6	321	- RR 0.78 (0.63, 0.96)		
		fibra insoluble	5	221	- RR 1.02 (0.82, 1.27) NS		
Shen <i>et al.</i> (2009) (29)	IBS	aceite de menta	4	NR	+ OR 2.7 (1.6, 4.8)	IBS: Ac. Menta > Fibra soluble > Probioticos	IBS: Fibra insoluble
		fibra soluble	9	NR	+ RR 1.55 (1.35, 1.78)		
		probioticos	23	1404	- RR 0.77 (0.62, 0.94)		
		fibra insoluble	8	NR	+ RR 0.89 (0.72, 1.11)		
Ford <i>et al.</i> (2010) (30)	IBS	aceite de menta	3	NR	- RR 0.40 (0.29, 0.55)	IBS: Ac. Menta > Fibra soluble	IBS: Fibra insoluble
		fibra soluble	5	NR	- RR 0.86 (0.74, 1.01) NS		
	IBS	aceite de menta / global	2	225	+ RR 2.25 (1.70, 2.98)	IBS: Ac. Menta	IBS: Fibra soluble >

Ford <i>et al.</i> (2012) (31)		aceite de menta / dolor	1	101	+ RR 2.15 (1.54, 3.00)		Fibra insoluble
		fibra insoluble	1	275	+ RR 1.45 (0.97, 2.16) NS		
		fibra soluble / glob.	1	275	+ RR 1.32 (0.91, 1.95) NS		
		fibra soluble / glob.	1	321	+ RR 1.28 (0.91, 1.78) NS		
		fibra insoluble	5	244	+ RR 0.95 (0.76, 1.19) NS		
		fibra soluble / dolor	1	80	+ RR 0.91 (0.61, 1.36) NS		
Boeing <i>et al.</i> (2012) (20)	IBD	Fruta & Vegetales / CD	5	NR	+ positivo Fruta	CD: Fruta	CD: Vegetales
		Fruta & Vegetales / UC	8	NR	+ positivo Vegetales	UC: Vegetales	UC: Fruta
Simren <i>et al.</i> (2013) (21)	IBS	Red. Fibra & FODMAPs	NR	NR	+ positivo	IBS: RFODMAP	IBS: Probioticos
		Supl. Probioticos	32	2720	efecto mixto		
Richman <i>et al.</i> (2013) (22)	IBD	NE / CD	3	91	- 10%-35% i:45%-65%p	CD: Nutr. Enteral (Elem) > n3 >	CD: Red. Azúc. Ref. > Preb. FOS
		NE elem. vs polim. / CD	11	368	+ OR 1.10 (0.69, 1.75), NS	Nutr.Parent./Ayuno > n6	
		AG n-3 / CD	6	1039	- RR 0.77 (0.61, 0.98)	> AGCL >	

		NPT o ayuno / CD	2	25	- 0% <i>i</i> :NRp, NS	Bj. Grasa > Vitamina D		
		NE AG n-6 / CD	2	127	+ OR 1.59 (0.26, 9.83), NS			
		NE AG-CL / CD	6	210	+ OR 1.39 (0.78, 2.48), NS			
		NE baja grasa / CD	7	209	+ OR 1.13 (0.63, 2.01), NS			
		Vitamina D / CD	1	94	- 13% <i>i</i> :29%p, NS			
		Red. Azs. Ref. / CD	2	NR	sin efecto			
		Prebiotico FOS / CD	1	103	+ 22% <i>i</i> :39%p, NS			
		Curcuma / UC	1	89	- RR 0.24 (0.05, 1.09), NS		UC: Curcuma > Excl. Lacteos	UC: AGn3 > NPT o Ayuno
		Sin Lacteos / UC	1	77	+ 38% <i>i</i> :21%p, NS			
		AG n-3 / UC	3	148	- OR 1.02 (0.51, 2.03), NS			
		NPT o ayuno / UC	2	54	- 47%-67% <i>i</i> :35%-50%p, NS			
Cuomo <i>et al.</i> (2014) (23)	IBS	Elim. Alim. Alerg. IgG	1	150	+ 26% <i>i</i> -p	IBS: Elim. Alerg > Red. FODMAP	IBS: Elim. Gluten sin RFODMAP	
		Red. FODMAP vs. Norm	1	30	- 23% <i>i</i> :45%p (22%p-i)			

		Elim. Gluten S/RFODMAP	2	71	sin efecto		
Rao <i>et al.</i> (2015) (24)	IBS	FI / IBS-C	1	28	+ peso deps.	IBS-C: Probioticos + Fibra Soluble > Probioticos	IBS-C: Fibra Insoluble
		Pb+FS Vs Pb / IBS-C	1	141	+ frec. deps.		
		Pb+FS Vs Cntrl / IBS-C	1	41	+ mej. síntomas		
		Pb+FS Vs Cntrl / IBS-D	1	41	mismo efecto		IBS-D: Probioticos + FS
		FODMAP Vs. Pb Vs. Norm / IBS	1	83	+ 133i:68i:34p	IBS: FODMAP > Probioticos > Semillas Lino > Lino Molido	
		Red. FODMAP / IBS	1	15	- 22%i:67%p (45%i-p)		
Lino Vs Molido Vs. Nada / IBS	1	26	+ 84%i:64%i:42%p (42%i-p)				
Alamaraz <i>et al.</i> (2015) (25)	IBD	FS / IBD	NR	NR	NR	UC: Fibra Soluble	CD: Fibra Soluble
Wong <i>et al.</i> (2016) (26)	IBD	FS(Fructanos) / CD	3	110	- Inflamación / Enfermedad	CD: FS(Fructanos)	CD: Maltodextrina
		Carb. Complejos vs. El. Int. / CD	2	24	- Inflamación / Enfermedad	CD: Elim. De Intolerancias	CD: Carb. Complejos
		Bajo Residuo / CD	1	35	- sin efecto		CD:Bajo Residuo

		FS(Fruct, Psyll, Aven, Ceb) / UC	5	82	- Inflamación / Enfermedad	UC:Fibra Soluble	
		Mix FS+FI / UC	1	19	- efecto mixto		UC: Mix FI+FS
Varju <i>et al.</i> (2017) (27)(27)	IBS	FODMAP / IBS	6	243	+ DIM 51.5 (18.9, 84.2)	IBS: FODMAP > Pautas IBS Standard	
Catassi <i>et al.</i> (2017) (32)	IBS	FODMAP / IBS	0	0	ningun ensayo nuevo		

Abreviaturas en la tabla: NR: No Reportado; NS: No Significativo; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; “+”: riesgo de mejoría; “-”: riesgo de empeoramiento; “i”: efecto en intervención; “p”: efecto en placebo o control; “>”: Mejor que; IBD: Inflammatory Bowel Disease / Enfermedad Intestinal Inflamatoria; UC: Ulcerative Colitis / Colitis Ulcerosa; CD: Crohn’s Disease / Enfermedad de Crohn; IBS-D: Irritable Bowel Disease / Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea; IBS-C: Irritable Bowel Disease / Síndrome de Intestino Irritable con Estreñimiento; FS: Fibra Soluble; FI: Fibra Insoluble; Pb: Probióticos; FODMAP: Fermentable Oligo- Di- Monosaccharides and Polyols;

4.2 Efecto de la intervención

De acuerdo a nuestro objetivo en esta revisión de obtener opciones terapéuticas dietéticas para cada una de las enfermedades, vamos a describir los efectos de intervención de los ensayos agrupados por enfermedad.

Síndrome del Intestino Irritable sin especificar (IBS):

Ford *et al.* (2008) (28) establece que la intervención con más efecto beneficioso es la suplementación con Aceite de Menta (AM), seguida del consumo de Fibra Soluble (FS). Sin embargo, la Fibra Insoluble (FI) aparece como sin efecto en los estudios incluidos. Shen *et al.* (2009) (29) confirma el AM como mejor intervención y la FS como segunda mejor, y añade los Probióticos (Pb) en tercer lugar; la FI sigue como sin efecto beneficioso. Ford *et al.* (2010) (30) añade ensayos, pero solo confirma el estado anterior. En 2012 el metaanálisis realizado por Ford *et al.* (31) resulta poco definitivo dado que la significación estadística solo confirma la eficacia del AM; pero si observamos los resultados y tamaño de los estudios no significativos (NS), se puede sugerir la tendencia de que la FS permanece beneficiosa y la FI tiende a no beneficiosa, con excepción de uno ensayo en que tiende a beneficiosa. En 2013 Simren *et al.* (21) observan el beneficio de la Reducción de Fibra & FODMAPs (RFF) y, tal como en Shen *et al.* (2009) (29) se ve que los probióticos (Pb) son un conjunto demasiado largo y heterogéneo para poder afirmar beneficio o no; algunas cepas y mixturas tienen efecto beneficioso, otras son indiferentes, otras empeoran los síntomas. Cuomo *et al.* (2014) (23) trae la novedad de dietas con Exclusión de Alérgenos identificados por IgG (EAIgG) y muestra que es superior a la Reducción de FODMAPs (RFODMAP), que a su vez es superior a una dieta común. Además, pone de manifiesto el hecho interesante de que las dietas Sin Gluten (SG) no presentan beneficio a no ser que también sean con RFODMAP. Rao *et al.* (2015) (24) confirma RFODMAP como superior a Pb (también beneficiosos), y añade las semillas de lino (mix FI+FS) enteras o molidas en último lugar. Varju *et al.* (2017) (27) refuerza el efecto beneficioso de la RFODMAP más que las pautas dietéticas estandarizadas para IBS. Catassi *et al.* (2017) (32) no presenta datos nuevos, pero critica la calidad metodológica de todos los estudios anteriores sobre RFODMAP (desde el punto de vista de un científico con declarados intereses industriales).

Síndrome del Intestino Irritable con propensión para estreñimiento (IBS-C):

Rao *et al.* (2015) (24) señala la combinación de FI + Pb como superior a solo Pb. En cuanto a la FI, parece mejorar el estreñimiento aumentando las deposiciones y su volumen, pero sin ningún otro beneficio sobre la enfermedad.

Síndrome del Intestino Irritable con propensión para diarrea (IBS-D):

Rao *et al.* (2015) (24) es la única revisión que parece distinguir el subtipo diarreico, pero solo añade un ensayo que muestra el mismo beneficio entre la FS + Pb y un suplemento de control no declarado.

Los efectos de las intervenciones dietéticas en IBS se recopilan de una forma general en la Figura 4, dado que no han sido aclarados datos suficientes para distinguir entre IBS-D, IBS-C, y IBS-M.



Figura 4 – Potencial terapéutico de intervenciones dietéticas en IBS.

Enfermedad Intestinal Inflamatoria / Enfermedad de Crohn (CD):

Boeing *et al.* (2012) (20) revela que la fruta, pero no los vegetales, es beneficiosa en la Enfermedad de Crohn. Desde Richman *et al.* (2013) (22) se aclara frontalmente el valor de la Nutrición Enteral (NE), preferiblemente total y elemental (parcial y/o polimérica), como mejor intervención en la CD. Seguidamente, resalta el efecto antiinflamatorio de los Ácidos Grasos Omega 3 (AGn3), y por último la ausencia de beneficio de la Reducción de Azúcares Refinados (RAR). Pero, si tenemos en cuenta también los valores

NS, se extrae la siguiente tendencia jerárquica más completa: Nutrición Enteral Elemental > AGn3 > Ayuno o Nutrición Parenteral Total (ANPT) > AGn6 > AG Cadena Larga > Baja Grasa > Vitamina D para efecto beneficioso, y los Prebióticos de Fructo-Oligo-Sacáridos (FOS) con efecto dañino. Almaraz *et al.* (2015) (25) presenta la FS en general como neutra en este contexto. Wong *et al.* (2016) (26) presenta la FS de los Fructanos y la Eliminación de Alimentos que causan Intolerancia (EAI) como los más beneficiosos; del lado negativo, aparece la Maltodextrina y la dieta rica en Carbohidratos Complejos (DRCC). Su opuesto, la dieta de Bajo Residuo (DBR), no suele tener efecto. Los efectos de las intervenciones dietéticas en CD se recopilan en la Figura 5.



Figura 5 – Potencial terapéutico de intervenciones en Enfermedad de Crohn (CD).

Enfermedad Intestinal Inflamatoria / Colitis Ulcerosa (UC):

Boeing *et al.* (2012) (20) identifica a los vegetales como beneficiosos en contexto de UC y no a la fruta, el que es el contrario del que pasaba en el contexto de CD. Richman *et al.* (2013) (22) no identifica ninguna intervención estadísticamente significativa, pero haciendo la lectura de las tendencias positivas se extrae que el poder antiinflamatorio de la Cúrcuma será superior a la Exclusión de Lácteos (EL), que los AGn3 no parecen tener efecto, y que el ANPT suele tener efecto negativo. Almaraz *et al.* (2015) (25) también releva la FS como positiva. Wong *et al.* (2016) (26) identifica un grupo de FS (Fructanos,

Salvado de *Psyllium*, de Avena, y de Cebada) con efecto positivo sobre la enfermedad.
Los efectos de las intervenciones dietéticas en UC se recopilan en la Figura 6.

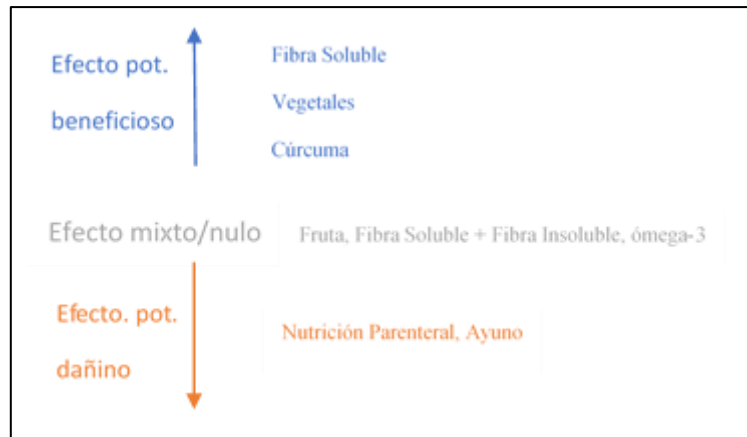


Figura 6 – Potencial terapéutico de intervenciones en Colitis Ulcerosa (UC)

5. Discusión

El aspecto más evidente que emerge desde esta revisión es el hecho de que las intervenciones dietéticas en IBS e IBD suelen obtener resultados muy variables dependiendo de la historia clínica y del estado específico del paciente en que son implementadas. Para lograr el éxito terapéutico no es suficiente con que el paciente tenga un diagnóstico de DGIF bien identificado, se necesita también observar las condiciones fisiopatológicas internas al individuo como sean la intolerancia inmunológica a alimentos específicos, la existencia de infecciones intestinales crónicas y la composición de la microbiota intestinal (disbiótica o no disbiótica). Por esto el terreno terapéutico en DGIF se presenta multifacético y suele beneficiar de la individualización caso a caso, y como tal no podemos rechazar *a priori* ninguna herramienta con potencial a la hora de plantear la terapia.

El segundo aspecto emergente es que la terapia nutricional con intervenciones singulares suele obtener resultados relativamente modestos, pero existe potencial en la combinación de múltiples terapias en paralelo; por ello la dificultad está en identificar las que tienen mayor potencial benéfico en cada DGIF.

Al mismo tiempo, se discuten las estrategias nutricionales terapéuticas identificadas en la revisión bibliográfica.

Efecto directo de la dieta en la inflamación intestinal

El principal patrón terapéutico hallado en esta búsqueda bibliográfica es la transcendencia del poder antiinflamatorio de la dieta en el control y recuperación de los desórdenes funcionales gastrointestinales conocidos como IBD e IBS. Emergen como soluciones desde el test empírico las frutas y vegetales ricos en vitaminas y minerales conocidos como antioxidantes y de soporte inmunológico, los ácidos grasos de cadena larga con efecto inmunomodulador como los poliinsaturados omega-3 (EPA y DHA) y la reducción de sus oponentes los omega-6, la vitamina D con sus efectos hormonales, epigenéticos y también inmunomoduladores (2), la cúrcuma con el reconocido efecto antiinflamatorio (33), y claro el aceite de menta con su efecto calmante sobre el sistema neurológico entérico (28–31).

De igual modo, el poder proinflamatorio de la dieta se pone al descubierto en las intervenciones que comprueban mejorías mediante la eliminación de alimentos inductores de alergia tipo III (respuestas inmunológicas por globulinas IgG4) en IBS;

estas se identifican por vía de análisis de laboratorio individualizado y suelen involucrar a los alimentos con poder alérgico como sean el trigo, la leche y las carnes de vacuno, cerdo y cordero, entre otros. Su eliminación de la dieta individual permite calmar la respuesta inflamatoria del intestino y por tanto aumentar la probabilidad de éxito de las terapias concomitantes (23).

Alimentos fermentables, microbiota intestinal y sistema inmunológico

En segundo lugar, la formulación dietética tiene un papel en la composición de la microbiota intestinal y, por ende, en la modulación del sistema inmunológico presente en la mucosa intestinal que es de gran importancia en el combate a estas enfermedades. La fibra soluble aparece en un amplio número de ensayos y para las condiciones de IBS y UC suele mejorar el pronóstico (24–26,28–31). Varios autores relacionan esto hecho con su poder modulador de la microbiota, fomentando el crecimiento de cepas bacterianas fermentadoras lo que conlleva una reducción de cepas de microorganismos oportunistas por efecto de competición directa y, probablemente, por efecto de la sustitución de otros alimentos más propensos a desarrollar vías microbiológicas de putrefacción como sean las carnes y otras fuentes concentradas de proteína. Pero, su efecto no es totalmente beneficioso dado que en el caso de IBS la fibra soluble puede empeorar los síntomas en algunos individuos y en la enfermedad de Crohn los resultados no son de todo positivos; existe la posibilidad de que la fibra soluble alimente un sobrecrecimiento bacteriano en IBS y que sostenga a las cepas patógenas invasivas que se suponen involucradas en la CD.

No es por tanto de extrañar que la reducción de los componentes fermentables y no absorbibles FODMAP obtenga mejores resultados terapéuticos en IBS que el aumento o suplementación de fibra soluble, dado que se reduce la población bacteriana intestinal total y por tanto la estimulación física, química, e inmune de la pared intestinal (21,23,24,27,32). Pero del lado de la CD, la situación permanece compleja: por un lado la fruta y algunos fructanos parecen beneficiosos, en cuanto por otro los carbohidratos complejos y los vegetales, además de la fibra soluble, no resultan en mejoría. Tampoco la reducción de azúcares refinados o la dieta de bajo residuo tienen impacto y, para completar, algunos prebióticos FOS y la maltodextrina empeoran la condición. Esto deja a la CD aislada de las otras dos condiciones cuando llega a la hora de proponer cantidades y calidades específicas de fibras, carbohidratos y otros sustratos de la fermentación microbiótica (20,22,25,26).

Un aspecto muy pertinente en pacientes con IBS es que la reducción de FODMAPs termina siendo más importante que la eliminación del gluten, trayendo a la luz que el componente dañino del trigo en esta enfermedad es la parte fermentable y no la proteína que tanta atención ha cogido en los medios de comunicación en el último decenio (23). Resulta por tanto que la intervención más exitosa en este contexto parece ser la que enfoca en controlar la fermentación y no la que intenta controlar la respuesta inmunológica directa a este alimento – el que, de cualquier forma, no suele existir en pacientes no celíacos.

Probióticos en el contexto disbiótico de IBS e IBD

Igualmente aparente es que los estudios que incluyen probióticos no son aún conducentes a conclusiones definitivas porque toda el área está en pleno desarrollo y como tal tiene un carácter extremadamente volátil (21,24,29). La enorme variedad de cepas bacterianas disponibles, el reducido conocimiento sobre sus comportamientos metabólicos en entornos reales, el desconocimiento de los múltiples mecanismos de influencia sobre el sistema inmunológico y viceversa, y al final el número astronómico de combinaciones posibles de cepas probióticas *vs.* variantes genéticas del huésped humano *vs.* composiciones nutricionales del entorno intestinal, resultan en un auténtico rompecabezas multidisciplinario y multidimensional para los investigadores. Sumado a esto, hay también la cuestión de la historia clínica del paciente: infecciones gastrointestinales previas, grado de resolución de las mismas, enfermedades y debilidades funcionales concomitantes, etc. Todo esto suele interferir en la prestación de los probióticos.

A pesar de varios ensayos con probióticos hallaron resultados muy promisorios con cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, la verdad es que cada ensayo elige su propia cepa o combinación de cepas, algunos de los cuales suelen ser organismos con un origen controlado en laboratorio (algunos de ellos experimentales y de acceso exclusivo) que difícilmente se pueden obtener por parte del público o incluso en un entorno clínico no experimental. La dosis utilizada también está lejos de quedar estandarizada, existiendo controversia en la cual algunos autores consideran las dosis utilizadas en grande parte de los ensayos como no suficientes para obtener resultados significativos, en cuanto otros presentan objeciones a la seguridad de utilizar grandes cantidades de microorganismos vivos en pacientes con una inmunología desequilibrada y una barrera intestinal dañada,

el que podría resultar en una traslocación bacteriana de dichos organismos hacia la circulación, con posible activación de comportamientos virulentos.

Otras cuestiones existen sobre el mecanismo de entrega de los probióticos, dado que tienen que atravesar el entorno ácido del estómago y también el entorno alcalino del duodeno antes de poder llegar al intestino grueso; suponiendo que logran resistir a estas trampas, sigue en abierto si estos organismos tienen o no la capacidad de establecerse en forma de colonia y ahí competir efectivamente con cualquiera de los patógenos posiblemente presentes. Existen otros ensayos con resultados nulos e incluso negativos; la conclusión tras lectura crítica es que el contexto específico de cada caso individual es el primero factor cuando llega a la hora de aplicar probióticos. La probabilidad de obtener resultados efectivos a la primera tentativa con un probiótico específico suele no ser muy elevada, habiendo algún modo de encontrar aquellos que mejor se adaptan al caso del paciente y, en algunos casos, puede que todos los probióticos disponibles empeoren su condición.

Un escenario particular que requiere mayor atención es cuando los probióticos se aplican junto con fibras prebióticas, en el que se denomina hoy por productos “simbióticos”, efectivamente acelerando el crecimiento de dichos organismos una vez llegados al intestino. Por un lado, hay que tener en cuenta que las cepas sean apropiadas a las necesidades intestinales del paciente y, por otro, que la parte prebiótica no va a exacerbar el comportamiento patógeno de posibles infecciones presentes.

Consideraciones de la fibra insoluble

En relación a la utilización natural o suplementada de la fibra insoluble, el patrón emergente es aquel que resulta parcialmente dañina o casi neutra en IBS, y sin efecto en IBD (24,26,28,29,31). Estas conclusiones se hallan por comparación con el uso de fibra soluble y/o mezclas naturales de las dos, y de hecho la mayor parte de los alimentos ricos en fibra dietética integra a los dos tipos.

Por esta razón varios autores consideran probable que los pocos beneficios observados con la suplementación de fibra insoluble son probablemente derivados de la pequeña proporción de fibra soluble que la acompaña. La excepción a esta regla es el beneficio que la FI tiene en pacientes con estreñimiento, donde aumenta el volumen fecal y facilita los movimientos intestinales. Se extrapola que estas características suelen mejorar a los casos de IBS-C, y hay epidemiología que sugiere una reducción de incidencia de cáncer de colon, pero en los restantes casos los datos indican que suele

empeorar la irritación de la mucosa. Uno de los mecanismos propuestos para el efecto anticáncer es el absorción e inactivación de los ácidos biliares, que de otra forma tendrían una propensión aceleradora de la neoplasia y metástasis dado su efecto estimulador de la proliferación celular en la mucosa intestinal. Un segundo efecto bienvenido de este mecanismo de inactivación de los ácidos biliares es que baja su disponibilidad para ser desconjugados por la microbiota intestinal, el que puede resultar en una disminución de determinada de la microbiota disbiótica o patogénica y de sus metabolitos indeseados; este efecto puede ser explotado en el contexto de IBD, específicamente en CD para ayudar en la desinflamación, pero hay que considerar que al mismo tiempo la reducción de ácidos biliares aumenta el riesgo de esteatorrea y diarrea.

Lecciones de la nutrición artificial

La nutrición enteral (NE) en el contexto de la enfermedad de Crohn tiene un efecto marcadamente antiinflamatorio (22), al punto de inducir remisión de los brotes agudos de la enfermedad en 80% de los casos pediátricos, y su poder para restaurar la mucosa intestinal quedará entre 19-75%. Los resultados entre pacientes adultos no son tan buenos, pero se plantea que esto ocurre por dificultad de adherencia de los pacientes a la NE exclusiva y/o problemas de aplicación por parte de los profesionales. El éxito de esta técnica de alimentación artificial es proporcional a la cantidad de fórmula nutricional versus la cantidad de otros alimentos consumidos, no difiere entre la forma polimérica o elemental de sus proteínas, y no está dependiente ser administrada por medio enteral, de hecho la administración oral es efectiva por igual. De aquí se concluye que el efecto antiinflamatorio surge de la composición de la fórmula nutricional y de su efecto de desplazamiento sobre los alimentos de la dieta común (34).

Esta realidad llama de nuevo la atención sobre el efecto proinflamatorio potencial de la dieta considerada normal, y al mismo tiempo al efecto potencialmente antiinflamatorio de una dieta formulada por profesionales de la nutrición clínica. Los mecanismos y razones específicos que justifiquen el efecto positivo de la NE no están aún aclarados, pero se puede adelantar algunos presuntos implicados partiendo de los aspectos identificados ya en la primera parte de esta discusión: los alimentos y nutrientes pro- y antiinflamatorios de la dieta.

Por un lado, las fórmulas de NE suelen contener cantidades bien adaptadas de nutrientes dichos antiinflamatorios como los ácidos grasos omega-3, nutrientes de soporte al sistema inmunológico como el zinc, selenio y algunos aminoácidos condicionalmente

esenciales, nutrientes de soporte a la rápida regeneración del tejido celular como sean los aminoácidos esenciales y, claro, todo el abanico de vitaminas y minerales esenciales en las proporciones recomendadas a la salud.

Por otro lado, igualmente importante es lo que las fórmulas no contienen: las proteínas alimentarias se encuentran mayoritariamente desnaturalizadas o hidrolizadas, el que tiene un efecto alergénico más reducido cuando comparadas con las proteínas enteras naturales; los carbohidratos utilizados suelen ser los más simples, favoreciendo su absorción intestinal lo más rápida posible y de esta forma evitando el acumulación y consumo de polisacáridos por parte de la microbiota comensal y/o invasiva; las grasas también suelen aportarse en sus formas más propensas a la absorción como los ácidos grasos de cadena corta que alimentan directamente a los enterocitos de la mucosa y los ácidos grasos de cadena media que se absorben directamente a la circulación portal hepática, dejando fuera grande parte de los ácidos grasos de cadena larga (excepto los poliinsaturados omega-3 y omega-6 intencionalmente añadidos a la fórmula) que suelen necesitar de ácidos biliares cuya influencia potencialmente negativa ya está descrita arriba y que necesitan atravesar el sistema linfático donde interaccionan con las células inmunológicas de una forma potencialmente excitatoria. Además, también ahí no se encuentran cantidades significativas de grasas con efectos comprobadamente nefastos como las saturadas o las trans de origen industrial, bien como algunos de los aditivos alimentarios que al día de hoy se están identificando por su influencia negativa en IBD como sean los espesantes, emulsionantes y endulzantes.

El papel de la nutrición parenteral total (NPT) no está de todo claro en el contexto de IBD; mientras algunos trabajos indican que el ayuno intestinal proporcionado por la NPT tiene efecto beneficioso en la CD grave con complicaciones (fístulas, estenosis, obstrucción), la interpretación es que estos resultados son debidos en primer lugar a la mejoría de las complicaciones y que la ratio riesgo/beneficio es menor cuando se elige NE en lugar de NPT. En el cuadro de UC, este ayuno proporcionado por NPT no suele traer cualquier beneficio, el que indica que tal como en el caso de la CD la mucosa intestinal necesita de nutrición localizada para poder hacer frente a la inflamación (22).

Lamentablemente, no se han encontrado estudios capaces de aclarar los mecanismos ni avanzar hipótesis sobre esta necesidad. Tampoco se hallan estudios de NPT en relación con IBS, dado que la condición no suele justificar una intervención tan invasiva.

Comparación con trabajos similares

McKenzie *et al.* (2012) (35) es un informe elaborado por la Asociación Dietética Británica (BDA, *British Dietetic Association*) con pautas para la gestión dietética de la IBS por parte de los Dietistas-Nutricionistas (DN) con base en la evidencia científica disponible desde 1985 hasta el año de 2009, el que consistió de 30 estudios seleccionados en 6 bases de datos online. Sus conclusiones han destilado un algoritmo de tratamiento con 3 líneas: tratamiento de primera línea – evaluación y consejos de “estilo de vida” y “dieta saludable” con referencia genérica a la lactosa y a los polisacáridos no almidones (PNA); segunda línea – intervención dietética avanzada sobre PNA, carbohidratos fermentables, y probióticos; tercera línea – dietas de eliminación y empíricas.

Los factores dietéticos enfocados en ese estudio han sido la eliminación de leche y derivados lácteos, el consumo de PNA, el consumo de carbohidratos fermentables y su relación con la hinchazón abdominal, los probióticos disponibles en el Reino Unido, y las dietas de eliminación o empíricas.

Relativamente a la leche y lactosa, han concluido que no hay evidencia para proponer su eliminación fuera del contexto específico de la intolerancia a la lactosa (diagnóstico que debe ser realizado antes y de forma independiente del IBS), y que los casos de pacientes con síntomas de reacción a la leche y sus derivados que no tengan ese diagnóstico deben ser encaminados a dietas de eliminación por razones de interacción inmunológica con las proteínas lácteas.

En relación a la fibra dietética, en este estudio definida como PNA, han encontrado básicamente que la fibra insoluble no tiene efecto beneficioso y que la suplementación o consumo de fibra soluble (semillas de lino) muestra beneficios ligeros en IBS-C.

En relación a la dilatación abdominal y el consumo de carbohidratos fermentables (definido como FODMAPs y almidones resistentes) han encontrado que los resultados son muy heterogéneos dependiendo del tipo exacto de carbohidrato y del paciente individual y sus intolerancias específicas, pero de una forma general está indicado reducir o eliminar los alimentos fuente por 2 a 8 semanas hasta la resolución de los síntomas, haciendo caso de las necesidades y reactividades específicas del caso. Después de la fase de eliminación, hay que introducir sistemáticamente los alimentos uno a uno de forma a identificar aquellos que causan las reacciones nefastas en cada individuo.

En relación al uso de probióticos, se han enfrentado a resultados de nuevo muy mixtos dependiendo del número y combinación de cepas, la dosis empleada, los aditivos acompañantes, y la condición específica del individuo. Su decisión es de no indicar el uso de forma genérica, pero sí aconsejar tentativas de diferentes productos consecutivos según el éxito individual obtenido. Una advertencia es indicada a la posibilidad de que algunos productos contengan aditivos prebióticos que suelen desencadenar síntomas de IBS.

Finalmente, relativo a las dietas de eliminación o dichas empíricas (donde se eliminan alimentos sospechosos de causar síntomas durante 2 a 4 semanas y después se reintroducen para confirmar la causalidad), han hallado un beneficio en IBS-D pero no en IBS-C o IBS-M, y que es común identificar por lo menos 3 alimentos desencadenantes de síntomas. Los más comunes son el trigo, la leche, el café, los huevos y las patatas. Estas dietas son aquí consideradas un último recurso por el tiempo necesario a su ejecución completa (3 a 4 meses) y la dificultad de realización y de adherencia por parte del paciente; por otro lado, se consideran una referencia ineludible y cuando no suelen obtener resultados el paciente deberá ser referido de vuelta al médico que diagnostica.

Comparando el presente trabajo con McKenzie *et al.* (2012) (35) se puede decir que nuestra nueva revisión confirma los hallazgos relativos a la leche y lácteos, la fibra insoluble y soluble, los carbohidratos fermentables (FODMAPs) y las dietas de eliminación, pero actualiza con nuevos hallazgos añadiendo suplementos funcionales como el aceite de menta (AM) para IBS e introduciendo la identificación analítica laboratorial de alimentos causadores de reacción inmunológica como forma de acortar todo el proceso de eliminación y prueba sistemático necesario en las dietas empíricas. La sugestión diferencial emergente de este trabajo es que los pacientes con diagnóstico de IBS hagan control laboratorial serológico de los alimentos que les desencadenan reacción por IgG y ahí comiencen su proceso eliminatorio.

Halmos *et al.* (2015) (36) es una revisión originaria de la Universidad de Monash (Australia) que, al igual que McKenzie *et al.* (2012) (35), ha diseñado un protocolo de intervención nutricional pero con enfoque en IBD en lugar de IBS. Este protocolo ha resultado muy completo y detallado, que integra la evaluación del estado nutricional, la educación al paciente y la actuación sobre las complicaciones, pero con relación a la IBD en si misma sus conclusiones son: para Colitis Ulcerosa (UC) activa, no hay recomendaciones; para la UC en remisión, se puede intentar incrementar la cantidad de fibra; para la Enfermedad de Crohn (CD) activa, suele usarse nutrición enteral (NE)

exclusiva; y para la CD en remisión, se sugiere la NE parcial y la dieta de exclusión individualizada. Dentro del contexto de la UC, los restantes hallazgos son los mismos que en el presente trabajo: el ayuno intestinal o la nutrición parenteral total (NPT) no resultan positivos, la eliminación de la leche no está recomendada por conflicto en la evidencia científica, la suplementación con ácidos grasos omega-3 también no beneficia, y el efecto de la suplementación con fibra soluble es moderado. En el contexto de la enfermedad de Crohn halla lo mismo que el presente TFG sobre la eficacia de la NE exclusiva y de la suplementación de vitamina D y los ácidos grasos omega-3.

Dentro de las investigaciones de Halmos *et al.* (2015) (36) algunos aspectos novedosos han surgido: existen estudios piloto con dietas de reducción del aporte de azufre que aparentan ser beneficiosas en UC; la capacidad de fermentación de la fibra se encuentra reducida en pacientes con UC, el que puede justificar el inesperado efecto moderado de la fibra soluble; la enfermedad llamada Granulomatosis Orofacial (OFG) presenta el mismo fenotipo granulomatoso que la enfermedad de Crohn y por esto se observan ahora los resultados positivos obtenidos en la exclusión dietética de la canela, el ácido fenólico, y el benzoato en esta condición; no solo esta eliminación puede explicar los resultados obtenidos por la NE exclusiva en la enfermedad de Crohn, pero quizás también podrá venir a ser aplicada con éxito aquí. Pero todos estos aspectos permanecen estrictamente exploratorios y los ensayos de intervención no existen aún.

Un apunte adicional de Halmos *et al.* (2015) (36) es realizar que la composición de la fórmula enteral utilizada para inducir remisión en IBD no parece ser importante, desde que no contenga fibra.

Direcciones de la investigación futura

En términos generales, la revisión bibliográfica realizada muestra que la investigación en IBS e IBD sigue en su inicio y mantiene muchas cuestiones pendientes que necesitan ser aclaradas en futuros trabajos.

Una de las principales cuestiones sobre los probióticos: ¿cuáles son benéficos, y en qué condiciones? Existen demasiadas variedades y combinaciones de cepas microbióticas, que además suelen comportarse de formas diferentes en presencia o ausencia de determinados prebióticos y de otras cepas probióticas o patogénicas. Esto justifica los resultados mixtos obtenidos en varios ensayos, pero no elimina esta herramienta de la carrera terapéutica, porque sí tiene mucho potencial. Para ayudar en esta dirección sería beneficioso hacer también la evaluación de la microbiota intestinal

presente en cada paciente, sea en el lumen intestinal, las capas de moco, o la mucosa propia (en caso de infección sub-clínica), dado que la introducción de nuevos microorganismos suele interaccionar con aquellos que ahí están; una buena identificación de los organismos a combatir y/o desarrollar podrá llevar a una buena identificación de los organismos a insertar, dado que se conocen ya muchas de las interacciones de competición y simbiosis entre organismos comensales y patógenos. Además de los mecanismos normales de competición por los recursos del huésped (espacio y nutrientes), una de las avenidas promisoras son las sustancias antibióticas que algunas bacterias producen unas contra las otras, las bacteriocinas. A día de hoy se está planteando el uso de bacteriocinas de lactobacillus como preservantes en la industria alimentaria e incluso como una especie de antibiótico de espectro estrecho (37,38). Resulta por tanto lógico buscar cepas y combinaciones capaces de combatir las infecciones que se plantean estar involucradas tanto en IBS como en IBD.

La otra cuestión íntimamente ligada con esta es la de los tipos específicos de carbohidratos y otros nutrientes fermentables por la microbiota intestinal: queda evidente que las recomendaciones dietéticas respectivas a estos sustratos necesitan ser individualizadas a cada condición (IBS / CD / UC), y dentro de cada una de ellas a cada caso personal, desgranando al detalle qué combinaciones de sustrato *vs.* microbiota existente suelen promover los mayores beneficios en cada situación. Por un lado, sabemos ya que algunos aditivos de la clase de los espesantes (maltodextrina) causan problemas al fomentar la toxi-invasión de algunas especies bacterianas. Y por otro, mismo fuera del escenario de infección tenemos que hacer caso del efecto modulador de la microbiota por parte de los nutrientes, y de este modo continuar la investigación sobre la disbiosis provocada por diferentes tipos de carbohidratos y proteínas. Igualmente, buscar los nutrientes que estimulan una composición saludable de la microbiota intestinal humana es otra opción que valorar.

Por último, la mejor identificación de los alimentos que inducen respuestas inflamatorias por parte de la mucosa intestinal ha emergido con una importancia transcendental tanto en el diseño de los estudios científicos para evitar el potencial de confusión, como en el entorno clínico para obviar uno de los factores inflamatorios más importantes al nivel individual.

5.1 Debilidades y fortalezas

Debilidades:

- Los estudios de intervención recopilados en la presente revisión son muy heterogéneos en su diseño, metodología, parámetros y resultados, y presentan una proporción visible de insignificancia estadística; por esto no ha sido posible llevar a cabo una revisión sistemática de carácter analítico riguroso (bajo pena de excluir a la mayor parte de los resultados) y ha sido necesario emplear métodos de evaluación más intuitivos.
- La falta de acceso a muchas de las mejores y más recientes publicaciones relativas al tema ha forzado a ejecutar una revisión limitada a los estudios publicados en acceso libre.
- La cantidad de estudios disponibles en el caso específico de la Colitis Ulcerosa (UC) ha sido muy baja, el que ha resultado en un análisis y respectivas conclusiones también muy reducidas.

Fortalezas:

- Al integrar los resultados no significativos como una indicación de tendencia y por tanto de potencial de terapia, este trabajo ha logrado su objetivo de hacer un análisis inclusivo o cualitativo del potencial terapéutico de la mayor diversidad de intervenciones posible. Con esta estrategia se satisface la intención de hallar un abanico más amplio de intervenciones para el profesional clínico.
- Al hacer una revisión de revisiones en lugar de una revisión de ensayos clínicos, se ha ganado un punto de vista de ventaja sobre toda la evidencia al beneficiar de la experiencia y sabiduría acumuladas por los autores de dichas revisiones; en el proceso de evaluación de datos incompletos, conflictivos o no significativos, las opiniones e investigaciones de los autores de las revisiones han sido consideradas e integradas a la hora de crear la relación entre las intervenciones dietéticas consideradas, tornando posible la construcción de la jerarquía deseada.
- Este trabajo introduce y establece tentativamente una jerarquía del éxito relativo entre las intervenciones mencionadas para cada una de las enfermedades analizadas, proporcionando materiales que simplifican el esfuerzo del profesional clínico en la interpretación de la evidencia científica.

6. Conclusiones

- En el contexto del Síndrome del Intestino Irritable (IBS) los estudios utilizan técnicas de medición de resultados muy variadas y además la mayoría no logra la significancia estadística. A pesar del elevado número de ensayos realizados en esta área, no es actualmente posible recomendar de forma segura y general terapias dietéticas con efecto comprobado específicamente para los cuadros de IBS con diarrea, o IBS con estreñimiento.
- Pocos estudios hacen distinción entre las formas diarreica (IBS-D) / estreñimiento (IBS-C) / mixta (IBS-M), el que presupone un factor de confusión importante dado que es probable que una intervención con efectos positivos en un cuadro diarreico tenga efectos negativos en un cuadro de estreñimiento, y viceversa.
- A pesar de estas limitaciones, ha sido posible determinar una escala relativa de intervenciones dietéticas terapéuticas en el síndrome del intestino irritable (IBS); esta escala está descrita (Figura 4) y aclara las intervenciones preferidas.
- El aspecto antiinflamatorio y calmante de la dieta se revela el más importante en la terapia de IBS, con la suplementación de aceite de menta y la eliminación de alimentos susceptibles de generar reacción inmunológica directa en la mucosa intestinal.
- El segundo aspecto más importante es la modulación de la microbiota intestinal, a través de la reducción de alimentos fermentables del tipo FODMAP y de la suplementación de fibra soluble.
- La eliminación del gluten (sin eliminación FODMAPs) no tiene soporte empírico en IBS y esto llama atención a los componentes fermentables no absorbibles de los cereales como parte principal del problema en el DGIF.
- Los probióticos y simbióticos presentan un gran potencial terapéutico y al mismo tiempo algún potencial dañino, resultando conclusiones mixtas en muchos estudios.
- Su aplicación en el futuro parece ser dependiente de la identificación de la microbiota intestinal de cada paciente (y de posibles infecciones presentes) y de la combinación apropiada de cepas probióticas adaptada a su caso.
- La fibra insoluble no logra aparecer como indicada para la terapia de IBS excepto en casos de estreñimiento.

- La enfermedad de Crohn (CD) presupone la mayor disminución de salud y calidad de vida de los DGIF considerados y como tal tiene un número superior de ensayos, el que ha permitido un análisis más detallado de las intervenciones dietéticas, cuya escala de preferencia se muestra en la Figura 5.
- Las fórmulas de nutrición enteral siguen siendo la mejor intervención en CD, y el hecho de lograr igual éxito también por dieta oral llama atención a su composición nutricionalmente equilibrada, suficiente, de fácil digestión y absorción, y sobre todo no inflamatoria como estrategia terapéutica principal.
- El segundo nivel de intervención corresponde al omega-3, a la eliminación de alimentos susceptibles de causar intolerancia alimentaria, a la nutrición parenteral y/o ayuno intestinal, al omega-6, y a los ácidos grasos de cadena larga en general; todos poseen en común una actuación expresamente antiinflamatoria o inmunomoduladora.
- Existe también algún beneficio en el incremento de frutas y cereales ricos en fructanos en la dieta, justificable por el efecto de la modulación prebiótica a través del tipo de fibras que contienen, pero también se contempla el efecto antioxidante de la fruta.
- La reducción de grasas se plantea con la intención de reducir la irritación de la mucosa, pero suele obtener un efecto pequeño y probablemente está dependiente de individualización.
- La suplementación de vitamina D suele obtener también resultados modestos y mixtos, que puede depender de la carencia individual de vitamina D de los pacientes; aquellos que demuestran carencia concomitante con el DGIF podrán obtener el máximo beneficio.
- El incremento de vegetales y suplementación de fibra soluble no logra el éxito significativo en CD que tienen las frutas, el que demuestra la necesidad de más investigación de forma a aclarar la influencia de los variados tipos de fibras en la enfermedad.
- La reducción de los azúcares refinados y el incremento de los carbohidratos complejos figuran entre las intervenciones sin justificación empírica.
- Las intervenciones no indicadas incluyen los prebióticos de tipo fructo-oligosacáridos (FOS) y el aditivo espesante y endulzante maltodextrina, con llamada de atención a todos los aditivos de tecnología alimentaria con el potencial de sostener el crecimiento diferenciado de los microorganismos toxiinfecciosos intestinales como la E. Coli.

- Relativo a la Colitis Ulcerosa (UC) pocas conclusiones se pueden avanzar dada la carencia de estudios y datos, pero también ha sido posible diseñar una escala de intervenciones (Figura 6). Queda evidente en este trabajo que esta enfermedad ha sido poco explorada y carece de más estudios con intervenciones más amplias.
- La intervención más beneficiosa parece ser la suplementación de fibra soluble y el aumento del consumo de vegetales, ambos con efecto en la velocidad del tránsito intestinal y de modulación directa de la microbiota del colon.
- La intervención antiinflamatoria tiene algún soporte dado el efecto de la suplementación con cúrcuma, pero es relativamente débil.
- El incremento del consumo de frutas y la suplementación de mixturas de fibra soluble e insoluble no logra soporte significativo en UC.
- La suplementación con ácidos grasos omega-3 tampoco logra un claro efecto beneficioso.
- Al nivel de las intervenciones no indicadas aparece la nutrición parenteral total / ayuno intestinal, poniendo en claro que los pacientes de UC necesitan mantener el colon activo para mejorar su pronóstico.

7. Bibliografía

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): p. 2769-78.
2. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1): p. 91-9.
3. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut Publ Online First*. 18 de mayo de 2018. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315866
4. Lee SH, Kwon J eun, Cho M-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018; 16(1): p. 26-42.
5. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut*. 2014; 63(12): p. 1843-53.
6. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(17): p. 5359–5371.
7. Jeon SR, Chai J, Kim C, Lee CH. Current Evidence for the Management of Inflammatory Bowel Diseases Using Fecal Microbiota Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2018; 20(8): p. 21.
8. Mendeloff AI, Monk M, Siegel CI, Lilienfeld A. Illness Experience and Life Stresses in Patients with Irritable Colon and with Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. enero de 1970; 282(1): p. 14-7.
9. Waehrens R. Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome - hereditary and non-hereditary factors [Internet]. Lund University; 2018 [citado 25 de abril de 2018]. Disponible en:
http://portal.research.lu.se/portal/files/42247141/Rasmus_Weahrens_HELA.PDF
10. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology,

- Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care*. 2017; 44(4): p. 655-71.
11. HC L. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004; 292(7): p. 852-8.
 12. Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31(2): p. 171-87.
 13. Ducrotte P. Microbiota and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010; 34 Suppl 1: p. S52-6.
 14. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017; 36(2): p. 321-47.
 15. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(2): p. 465-83.
 16. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of Symptoms Meeting Criteria for Irritable Bowel Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(10): p. 1474-82.
 17. Quigley EMM. Commensal bacteria: the link between IBS and IBD? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14(5): p. 497-503.
 18. Shanahan F, Quigley EMM. Manipulation of the Microbiota for Treatment of IBS and IBD—Challenges and Controversies. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): p. 1554-63.
 19. Tuck CJ, Vanner SJ. Dietary therapies for functional bowel symptoms: Recent advances, challenges, and future directions. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30(1): p. e13238.
 20. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr*. 2012; 51(6): p. 637-63.
 21. Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): p. 159-76.

22. Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(10): p. 1156-71.
23. Cuomo R, Androzzzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(27): p. 8837-45.
24. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(12): p. 1256-70.
25. Sanchez Almaraz R, Martin Fuentes M, Palma Milla S, Lopez Plaza B, Bermejo Lopez LM, Gomez Candela C. [Fiber-type indication among different pathologies]. *Nutr Hosp.* 2015; 31(6): p. 2372-83.
26. Wong C, Harris PJ, Ferguson LR. Potential Benefits of Dietary Fibre Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(6): p. 919.
27. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One.* 2017; 12(8): p. e0182942.
28. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: p. a2313.
29. Shen Y-HA, Nahas R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. *Can Fam Physician.* 2009; 55(2): p. 143-8.
30. Ford AC, Vandvik PO. Irritable bowel syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2010; 2010(01): p. 410.
31. Ford AC, Vandvik PO. Irritable bowel syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2012; 2012(01): p. 410.
32. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients.* 2017; 9(3): p. 1-9.

33. Penagini F, Dilillo D, Borsani B, Cococcioni L, Galli E, Bedogni G, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: From Etiology to Treatment. A Systematic Review. *Nutrients*. 2016; 8(6): p. 334.
34. Ruemmele FM. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68(1): p. 33-41.
35. McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet*. 2012; 25(3): p. 260-74.
36. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 22 Mayo 2018; : p. 1.
37. Zacharof MP, Lovitt RW. Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria a Review Article. *APCBEE Procedia*. 2012; 2: p. 50-6.
38. Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins — a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(2): p. 95-105.
39. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 147(5): p. 1012-20.