

INFLUENCIA DE LOS HÁBITOS NUTRICIONALES Y PATRÓN DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SOBRE PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y MICROBIOTA INTESTINAL.

INFLUENCE OF NUTRITIONAL HABITS AND PATTERN OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ON INFLAMMATORY PARAMETERS AND INTESTINAL MICROBIOTA.

B. García-Muñoz¹, E. Romero-Pérez¹, I. M. Cornejo-Pareja¹, M. A. Moriñigo-Gutiérrez², S. Tapia-Paniagua², G. Alcaín-Martínez¹, R. J. Andrade-Bellido¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

²Departamento Microbiología. Facultad Ciencias Universidad Málaga.

Resumen

Introducción: proponemos analizar el hábito dietético y el estado nutricional de una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) definida, mediante métodos de valoración nutricional, para calcular la prevalencia de malnutrición, identificar los déficits nutricionales que se relacionan con los diferentes fenotipos, actividad y evolución de la enfermedad, así como analizar cómo los hábitos dietéticos modifican las diferentes poblaciones de la microbiota intestinal y su asociación con el estado de la EII.

Metodología: se realiza un estudio observacional transversal de 32 pacientes con EII. Se incluyeron 12 controles y se evaluaron características clínicas, parámetros antropométricos y nutricionales y un análisis de la microbiota fecal por medio de DGGE (electroforesis en gel gradiente desnaturalizante).

Resultados: los niveles de calprotectina fecal y la proteína C reactiva (PCR) fueron diferentes entre ambas enfermedades y controles, siendo la PCR mayor en pacientes desnutridos ($p < 0,045$). Los niveles de Vitamina D y albúmina ($p < 0,001$) fueron más bajos en enfermedad de Crohn (EC). El consumo de pescado es muy bajo en EC. El análisis del ADN microbiano de los individuos control es un 60% diferente a la de los individuos afectados.

Conclusiones: los parámetros antropométricos no son buenos predictores de desnutrición en EII. Los niveles disminuidos de albúmina sérica y la Vitamina D son frecuentes en los pacientes de EII con actividad inflamatoria y criterios de desnutrición. La diferencia en el patrón de ingesta puede ser un factor importante a evaluar en la EII. La población de bacterias intestinales en EII difiere de la de los individuos sanos.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, nutrición, microbiota intestinal.

Abstract

Introduction: analysis of the dietary habits and nutritional status of a group of patients with defined inflammatory bowel disease (IBD), through nutritional assessment methods, to calculate the prevalence of malnutrition, to identify the nutritional deficits

FECHA ENVÍO: 07/12/2016

FECHA ACEPTACIÓN: 25/12/2016

CORRESPONDENCIA

Beatriz Gacia-Muñoz

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

drbeatrizgm@yahoo.es

related to the different phenotypes, to monitor the activity and evolution of the disease, as well as to analyze how dietary habits modify the different populations of the intestinal microbiota and its association with the IBD status.

Methodology: cross-sectional observational study of 32 patients with IBD. The study included twelve medical controls, an evaluation of clinical characteristics, anthropometric and nutritional parameters as well as an analysis of fecal microbiota by DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis).

Results: fecal calprotectin and C-reactive protein (CRP) levels were different between both diseases and controls, with CRP being higher in malnourished patients ($p=0,045$). Vitamin D and albumin levels ($p<0,001$) were lower in Crohn's disease (CD). Fish consumption is very low in CD. The microbial DNA analysis of control individuals is 60% different from that of affected individuals.

Conclusion: anthropometric parameters are not good predictors of undernutrition in IBD. Decreased levels of serum albumin and vitamin D are common in IBD patients with inflammatory activity and malnutrition criteria. The difference in the intake pattern may be an important factor to evaluate in IBD. The population of intestinal bacteria in IBD differs from that of healthy individuals.

Keywords: inflammatory bowel disease, nutrition, intestinal microbiota.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal se trata de una enfermedad crónica frecuente, con prevalencia creciente¹ y en los últimos años se ha analizado su relación con el estado nutricional concluyendo que involucra varios aspectos. Por un lado la desnutrición energético-proteica es una complicación particularmente relevante de la EII, especialmente en la enfermedad de Crohn activa². La frecuencia descrita en la literatura es muy variable, oscilando entre un 20% y un 85% en series clásicas. Esto es debido a que la mayoría de las series incluyen de forma conjunta pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), tanto hospitalizados como ambulatorios. La etiología de la desnutrición energético-proteica en la EII es multifactorial. Los principales mecanismos implicados son el déficit de la ingesta, el incremento del metabolismo, las pérdidas proteicas intestinales y la malabsorción².

En los últimos años, el uso más extendido y precoz de fármacos inmunosupresores y, sobre todo, de agentes biológicos ha reducido los casos de desnutrición energético-proteica grave³.

Por otro lado, se han descrito alteraciones del estado nutricional de diversos micronutrientes, principalmente en los pacientes con EC de larga evolución, algunos de los cuales con importantes funciones metabólicas pudiendo condicionar la evolución clínica de estos pacientes y la respuesta al tratamiento de la EII. En los últimos años, se han acumulado datos a favor de que diversos déficits nutricionales presentes en los pacientes con EII puedan tener un papel relevante en la fisiopatología del proceso inflamatorio.

Las consecuencias de los déficits nutricionales en la EII son muy diversas abarcando desde el retraso de crecimiento en niños y adolescentes⁴, la mayor incidencia de enfermedad metabólica ósea⁵ o el incremento del riesgo quirúrgico, hasta efectos sobre la evolución de la propia enfermedad intestinal debido a la disminución de la defensa antioxidante, a la alteración de la barrera mucosa intestinal y el tejido linfóide asociado al intestino (GALT), incrementándose la posibilidad de translocación bacteriana y la facilitación de la carcinogénesis colónica. Por ello, la valoración, el tratamiento y posterior seguimiento nutricional es un componente fundamental del manejo terapéutico de los pacientes con EII.

Se ha sugerido que la nutrición artificial, además de sus efectos meramente nutricionales, podría ejercer un efecto terapéutico primario sobre la inflamación intestinal, sobre todo en niños con EC activa⁶, especialmente ante la presencia de retraso del crecimiento, y en adultos, aunque no es tan eficaz comparado con los corticoides en inducir la remisión de la EC, la terapia nutricional tiene la ventaja de controlar la inflamación, curación de la mucosa y en general mejorar el estado nutricional minimizando los efectos adversos⁵.

En cuanto a la hipótesis patogénica más aceptada para la EII sugiere que estas enfermedades son el resultado de una respuesta inflamatoria anómala, exagerada y sostenida frente a estímulos ambientales (muy probablemente la microbiota saprofita intestinal, agentes microbianos patógenos y/o antígenos alimentarios) en individuos genéticamente predispuestos⁷.

El microbioma intestinal y su interacción con el sistema inmune del intestino pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento de la EC y CU. Hay abundante información que indica que en pacientes con EC o CU la población de bacterias intestinales difiere de la de los individuos sanos⁸. La mayoría de estudios demuestran una menor diversidad bacteriana en la EII, con incrementos relativos de *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, entre ellas) y disminución de *Firmicutes* (*Clostridia*). Las especies de *Clostridia* y *Bacteroides*, presentan una mayor capacidad fermentativa y de producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, esencial en el mantenimiento de la estructura y función del colonocito y en la actividad reguladora de la respuesta inmune en la mucosa del colon⁹. Por otra parte, el incremento de especies sulfato-reductoras aumenta la producción de sulfuro de hidrógeno, que a su vez es capaz de disminuir la utilización del butirato por los colonocitos¹⁰.

Igualmente, los hábitos dietéticos influenciados por la flora entérica podrían tener un papel en el desarrollo de la EII¹¹. Varios estudios han examinado la asociación entre patrones de dietas específicos y el riesgo de EC, incluyendo el consumo de energía, el tipo y la cantidad de grasa, consumo de carbohidratos refinados, aminoácidos específicos y fibra¹², aunque en la actualidad no se disponen de evidencias suficientes que relacionen algún alimento con la actividad inflamatoria en la EII. Igualmente, la evidencia disponible sobre la eficacia de los prebióticos, ácidos grasos de cadena corta, probióticos, aceites de pescados, antioxidantes y TGF- β para el control de la inflamación intestinal es limitada¹⁴.

La justificación de nuestro estudio se debe a que la enfermedad inflamatoria intestinal tiene importantes repercusiones sanitarias, económicas y sociales, puesto que se trata de enfermedades crónicas inmunoinflamatorias con el requerimiento de tratamientos prolongados y sus efectos adversos, la necesidad de eventuales hospitalizaciones y/o cirugía, y debido a que a menudo se inician en pacientes en edad laboral⁶ los síntomas de la enfermedad pueden interferir en el rendimiento de los pacientes en activo, así como en su esfera psicológica, familiar y social de la vida. Se ha demostrado que el estado nutricional del paciente influye en la evolución de la enfermedad así como en la respuesta al tratamiento. Por tanto, el manejo nutricional de estos pacientes supone un aspecto crucial en el tratamiento de su enfermedad.

Los objetivos de nuestro estudio fueron conocer la frecuencia global de desnutrición energético-proteica en pacientes con EII y con diferentes grados de actividad, identificar los déficits nutricionales y en micronutrientes en EII, y su relación con los diferentes fenotipos, actividad y evolución de la enfermedad, e identificar la diferencia de la microbiota intestinal según la composición química de la dieta y su asociación con el estado de la EII.

Material y métodos

El estudio es un análisis observacional, transversal y descriptivo de una cohorte de pacientes con EII definida en seguimiento en la consulta externa de digestivo -Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal- de un mismo centro, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de EII (CU y/o EC) en base a los criterios clínicos, radiológicos, histológicos y endoscópicos habituales e internacionalmente aceptados de Lennard-Jones⁶ de cualquier sexo y edad superior a 18 años que estarían acudiendo a consulta, algunos precisando ingreso hospitalario.

Necesariamente se excluyeron otras causas de enterocolitis, entre los que destaca la colitis isquémica, las infecciosas y por su frecuencia el síndrome de intestino irritable, la EII no definida, pacientes menores de 18 años y embarazadas, así como la negativa del paciente a participar en el estudio o incapacidad para cumplimentar los cuestionarios. De forma adicional se incluyó un tercer grupo de estudio constituido por personas sanas. Este grupo control se utilizó para dar significado a los valores de desnutrición, a los valores del cuestionario de calidad de vida y a la representación de las poblaciones de microbiota intestinal en los pacientes respecto la población sana. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron la ausencia de enfermedad y tener edad a partir de 18 años. Se realizó un muestreo apareado por edad y sexo, de manera que por cada paciente se seleccionó un control de igual sexo y edad.

Los pacientes reclutados eran informados acerca de los objetivos del estudio y se les solicitó firma del consentimiento informado, otorgado de forma escrita para de este modo proceder a su inclusión efectiva en el estudio.

A cada paciente se le realizó una evaluación clínica relativa a la situación de la enfermedad (tipo, actividad, manifestaciones, etc.) y una valoración nutricional exhaustiva mediante la realización

de una correcta historia clínica y dietética. Se les cumplimentó un protocolo de cribaje nutricional (peso actual, peso habitual, % pérdida de peso...) con datos analíticos (hemograma, coagulación, y bioquímica con albúmina etc.), y se les realizó mediciones antropométricas (talla, peso, circunferencia del brazo (cm), dinamometría, índice de masa corporal (IMC)) y otros métodos de composición corporal mediante el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA). A continuación, se les administró los siguientes cuestionarios, cuestionarios estructurados subjetivos, valoración subjetiva global (VSG), además del registro de la ingesta de 3 días mediante un cuestionario validado. Los pacientes recibieron instrucciones de un dietista experto para la correcta recogida en porciones y cantidades específicas de alimentos durante 3 días, datos que posteriormente eran analizados en un programa de composición de alimentos para estimar la media de ingesta por nutriente.

También se les solicitó una muestra de heces reciente la cual se conservó en frío (-40º) para el examen de la microbiota, por medio de la DGGE (electroforesis en gel de gradiente desnaturizante) y su clonación, en el laboratorio del Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga que colabora en el estudio.

Para la definición de desnutrición se utilizó las definiciones planteadas en el CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades-9ª revisión-Modificación Clínica). Cada uno de los tipos definidos (calórica, proteica o mixta) se subdivide, según su severidad, en leve o de primer grado, moderada o de segundo grado y grave o de tercer grado. En **Anexo I** se recogen los parámetros diagnósticos más frecuentes con indicación del tipo de desnutrición del que son más específicos (adaptado de: Documento *SENPE-SEDOM Nutr. Hosp. 2008*)⁷.

Para poder definir y establecer las características clínicas de la EII nos basamos en consensos internacionales^{8,22}. Se utilizó para el fenotipo la clasificación de Montreal para EC y CU, y para la actividad, el Índice de Mayo parcial (IMP) para la CU y el Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para la EC.

Análisis estadístico:

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, los valores de las variables continuas se resumen en sus correspondientes medias, desviación estándar o medianas según la distribución de la variable sea o no simétrica. Las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Con el objetivo de analizar el estado nutricional, se realizó un análisis descriptivo de las variables nutricionales presentando las medias junto a desviación estándar para las variables sobre “% de ingesta de acuerdo a las recomendaciones por edad y sexo”. Se estimó la prevalencia de malnutrición de acuerdo a los criterios planteados en el CIE-9-MC, junto con su IC al 95%.

Para analizar la relación de los déficits nutricionales (normal / leve / moderado / grave) con los fenotipos se aplicó el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de

Anexo 1. Parámetros diagnósticos más frecuentes que indican el tipo de desnutrición del que son más específicos.

	Parámetros	Valor normal (No desnutrición)	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
Parámetros calóricos	IMC	≥18,5-25	17-18,4	16-16,9	<16
	CB (cm)			<23,5	
	% pérdida de peso/ tiempo				
	2 sem	<1	1-<1,5	1,5-<2,5	≥2,5
	1 mes	<1,5	1,5-<2,5	2,5-<5	≥5
	3 meses	<2,5	2,5-<5	5-<7,5	≥7,5
	6 meses	<5	5-<7,5	7,5-<10	≥10
	7-12 meses	<7,5	7,5-<10	10-<15	≥15
	Colesterol (mg/dL)	≥180	140-179	100-139	<100
Parámetros calóricos- proteicos	Linfocitos (cél/mm ³)	≥1.600	1.200-1.599	800-1.199	<800
Parámetros proteicos	Albúmina (g/dL)	≥3,5	2,8-3,49	2,1-2,79	<2,1
	Proteínas (g/dL)	-	-	<5	-
	Prealbúmina (mg/dL)	≥18	>15-17,99	10-15	<10

5 supere el 20%. Con el objetivo de analizar los hábitos dietéticos se realizó un análisis descriptivo de las variables sobre ingesta de grasas, azúcares...

Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en 4 grupos independientes se comprobó si se satisfacen las condiciones de homocedasticidad (a través del Test de Levene) y normalidad (Test de Shapiro-Wilk). En caso de que no se verifique la condición de normalidad se aplicó el test no paramétrico de Kruskal Wallis y si se rechaza la hipótesis de igualdad, para ver que grupos difieren entre sí, se compararon 2 a 2 mediante la prueba U de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. En el caso de que se pudo aplicar ANOVA y si los resultados fueron estadísticamente significativos, se aplicó las pruebas *post hoc*, en concreto la de Tukey para ver qué grupo difiere de que otro.

Resultados

Se incluyeron 32 pacientes con EII (16 enfermedad de Crohn (EC) y 16 con colitis ulcerosa (UC)) cuyas características se incluyen en la Tabla 1. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 110,4±18,5 meses y una edad media de 42,3±2,2 años (mujeres 50% en ambos grupos). La edad al diagnóstico está entre los 17-40 años en el 50% de los casos. El 15,6% de los pacientes eran fumadores. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 23,3±1,1 Kg/m² y en el 12,5% se evidenció un IMC<18,5 Kg/m². El fenotipo de enfermedad para EC resulta que el 31,3% tienen afectación ileal (incluyendo si se afecta ciego por contigüidad), el 56,3% ileocólica y de estos además el 12,5% tienen afectación gastrointestinal alta. En la CU el 6,3% de los pacientes

presentan proctitis ulcerosa, el 37,5% colitis izquierda y el 56% una pancolitis.

El patrón evolutivo es inflamatorio en el 56%, obstructivo en el 31% y fistulizante en el 12,5%. Sólo el 6,3% de los pacientes tenían enfermedad perianal. 7 pacientes de EC (44%) tenían alguna resección de colon, 4 de ellos incluía ileon, y 2 colectomía total en CU (12,5%).

En relación a la gravedad en la colitis ulcerosa se consideró que el paciente estaba en remisión cuando la puntuación del Índice de Mayo parcial (IMP) fue inferior a <2, en el 69% de los casos de CU. En la EC se consideró que el paciente estaba en remisión cuando la puntuación del Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) fue inferior a 3 en el 50% de los casos de EC.

La EC presentaba un mayor índice de actividad, así como mayor necesidad de inmunosupresores y corticoides, fármacos biológicos y necesidad de nutrición enteral.

No hubo diferencias significativa entre grupos en la variable desnutrición (sí/no en base a la orientación diagnóstica CIE-9-MC, según el documento de consenso *SENPE-SEDOM (2008)*), VSG ni déficit Vitamina D entre grupos. El 56% (9/16) de EC presentan algún tipo de desnutrición, 6 (38%) de ellos en grado moderada-severa, frente al 37,5% de CU, todos ellos en grado moderada-severa. La valoración global subjetiva (VSG) resultó peor en EC (38% EC vs 13% CU). Si se encontraron diferencias en los niveles de déficit de albúmina entre EC y CU, (p<0,001).

Tabla 1. Análisis descriptivo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluidos.

Pacientes (n=32)	Enfermedad Crohn (n=16)	Colitis ulcerosa (n=16)	P<0,05
Edad (años) (media)	41,4±2,5	43,1±3,7	NS
Género (Varones/Mujeres)	(8/8)	(8/8)	NS
Fumadores (%)	3/16=19%	2/16=12,5%	NS
Localización enfermedad	31,3% Ileal 56,3% Ileocólica 12,5% Colónica 12,5% Tracto digestivo alto	6,3% Proctitis 37,5% colitis izquierda 56% Pancolitis	
Presentación enfermedad (%)	56% Inflamatoria 31% Estenosante 12,5% Penetrante		
Índice actividad enfermedad (%)	(Harvey-Bradshaw Index, HBI) <3 (50%)	(May index ulcerative colitis, IMP) <2 (69%)	≥2,5
Meses desde el diagnóstico (media)	94,8±18,3	126,0±32,4	
Mesalazina (%)	56,3%	93,8%	NS
Azatioprina (%)	62,5%	50%	
Corticoides (%)	31,3%	18,8%	
Fármacos biológicos (%)	43,8%	25%	
Dieta enteral (%)	25%	0%	
Vitaminas (%)	31,3%	6,3%	
Desnutrición-Orientación diagnóstica CIE 9	9/16 (56,5%)	6/16 (37,5%)	NS
VGS (A, B, C)	Grado C (6/16, 37,5%)	Grado C (2/6, 12,5%)	NS
Déficit Vitamina D	10/16 (62,5%)	7/16 (44%)	p<0,048
Albumina (2,1-3,5 g)	7/16 (44%)	1/16 (6,2%)	p<0,001
IMC (Kg/m ²)	23,7±1,3	24,5±1,1	NS

En nuestro estudio no se evidenciaron diferencias significativas entre pacientes con EC y CU basados en parámetros antropométricos (Tabla 2). Sólo el grupo EC o CU con respecto a los controles presentaban un mayor porcentaje (%) de pérdida de peso y masa libre de grasa.

Con respecto a las variables de laboratorio, como variables de actividad, los niveles de calprotectina fecal y la proteína C reactiva (PCR) no hubo diferencias entre CU y EC, si entre casos-controles, y EC o CU con controles, siendo la PCR mayor en los pacientes desnutridos (p<0,038). También resulto significativo menores niveles de colesterol total, col-LDL y hierro en pacientes desnutridos (p<0,05). Los niveles de Vitamina D resultaron más bajos en la EC que en CU y controles, relacionando la malnutrición con el grado de actividad. Hubo diferencias significativas de los niveles de Vitamina D entre casos y controles, entre EC y CU y EC y controles. Pero no entre CU y controles. Los niveles más bajos de albúmina fueron en el grupo de EC (p<0,001).

El registro de la ingesta difiere entre los 3 grupos CU, EC y controles. El consumo de pescado es muy bajo en EC comparado con CU y controles. En CU se objetivó un menor consumo de verduras que en los controles. En EC se consume menos carbohidratos comparados a CU.

Para el análisis de la microbiota se recibieron 42 muestras de heces usando la técnica basada en patrón de bandas (31 muestras de individuos afectados y 11 controles). Tras el procesado y el análisis del ADN microbiano de las mismas se realizó una DGGE. Con dicho patrón de bandas se realizó un dendrograma con

el coeficiente de correlación de Pearson que permite agrupar las muestras en función de su similitud en cuanto al patrón de bandas (aquellas más similares, presentan un patrón de bandas más parecido, y por tanto, una microbiota más parecida).

En el análisis para detectar lactobacillus se distingue un cluster (pacientes sanos, todos los "B") de otro cluster en el que están los pacientes enfermos (todos los A y C). El análisis del ADN microbiano de las muestras de heces indican que hay cierto parecido entre la microbiota de los individuos control, la cual es un 60% diferente a la de los individuos afectados (Figura 1). Sin embargo cuando se analiza el cluster de Bacteroidetes no se ven las agrupaciones tan claras, aunque casi todos los pacientes sanos "B" están en un cluster junto con algunos otros enfermos (Figura 2).

Discusión

Presentamos los resultados de un análisis multivariable con el objetivo de identificar la frecuencia global de desnutrición en pacientes con EII en nuestro medio, su relación con los diferentes fenotipos, y establecer la diferencia de la microbiota intestinal según la composición química de la dieta y el patrón de enfermedad. Realizamos un abordaje amplio que incluye la actualización de la situación clínica del paciente, un cribado nutricional basado en datos analíticos, antropométricos así como el análisis de la microbiota fecal mediante DGGE.

La valoración nutricional supone el primer paso para que el manejo nutricional de cualquier paciente con enfermedad

Tabla 2. Parámetros antropométricos, datos laboratorio y parámetros de ingesta registrados en pacientes con EII y controles.

	Pacientes EC (n=16)	Pacientes UC (n=16)	Controles (n=12)	P<0,05 (entre grupos)
Parámetros antropométricos				
IMC (Kg/m ²)	23,7±1,3	24,5±1,1	26,4±1,5	NS
Pérdida de peso (%)	4,0±1,4 b	1,6±0,7 c	0,0±0,0 bc	p<0,05
Peso (Kg)	67,0±3,8	68,4±2,8	76,8±4,9	NS
Masa grasa (Kg)	18,6±3,1	17,9±2,9	25,5±3,6	NS
Masa grasa libre (Kg)	48,6±2,1 b	50,1±2,0 c	13,8±0,7 bc	p<0,05
Dinamómetro derecho	36,9±6,2	50,2±7,4	55,0±9,6	NS
Dinamómetro izquierdo	39,9±6,0	43,5±7,3	41,6±4,6	NS
Parámetros laboratorio				
Albumina (g/dL)	3,4±0,1 ab	3,9±0,1 a	4,0±0,1 b	p<0,05
Pre-albumina (mg/dL)	24,2±1,3	25,3±1,1	28,0±1,6	NS
Vitamina D (ng/mL)	16,3±3 ab	25,0±3,0 a	31,0±1,9 b	p<0,05
PCR(mg/L)	10,6±3,2 a	7,0±1,8 b	3,1±0,1 ab	p<0,05
Homocisteína (μmol/L)	10,8±2,0	9,2±1,1	9,6±0,9	p<0,05
Calprotectina fecal (mg/Kg)	287,9±76,8 a	204,1±37,9 b	34,0±4,1 ab	p<0,05
Parámetros Ingesta				
Aporte calórico (Kcal/día)	1.882,8±110,6	1.968,3±107,2	1.728±110,1	NS
Pescado (g)	33,9±10,6 b	72,9±12,5	85,9±22,4 b	p<0,05
Cereales (g)	167,5±21,9	242,8±18,7c	169,6±20,6 c	p<0,05
Pan (g)	95,4±12,7 b	143,6±14,8	81,4±9,1 b	p<0,05
Verduras (g)	111,3±28,6	85,6±14,2 c	148,2±30,2 c	p<0,05

gastrointestinal tenga éxito. En el momento actual no existe ninguna prueba "Gold estándar" para establecer la valoración nutricional en la práctica clínica. Un estudio ha utilizado como parámetros de evaluación nutricional de rutina, la albúmina sérica y el IMC para los pacientes con EC y CU con actividad de la enfermedad, demostrando que son parámetros válidos y de sencilla obtención²³.

En nuestro caso la orientación diagnóstica de desnutrición fue basada en parámetros tanto analíticos como antropométricos, (Documento de consenso *SENPE-SEDOM*), observando que hasta en el 56% de los pacientes con Crohn y el 37% de los afectados con CU presentaban algún tipo de desnutrición calórico proteica,

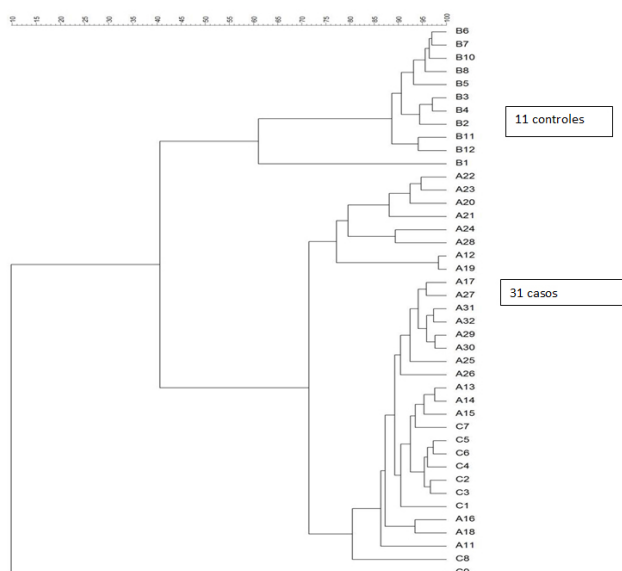


Figura 1

Dendrograma realizado a partir del patrón de bandas obtenido mediante DGGE para *Lactobacillus* mostrando mayor similitud la microbiota entre individuos sanos con respecto al grupo de pacientes con EII.

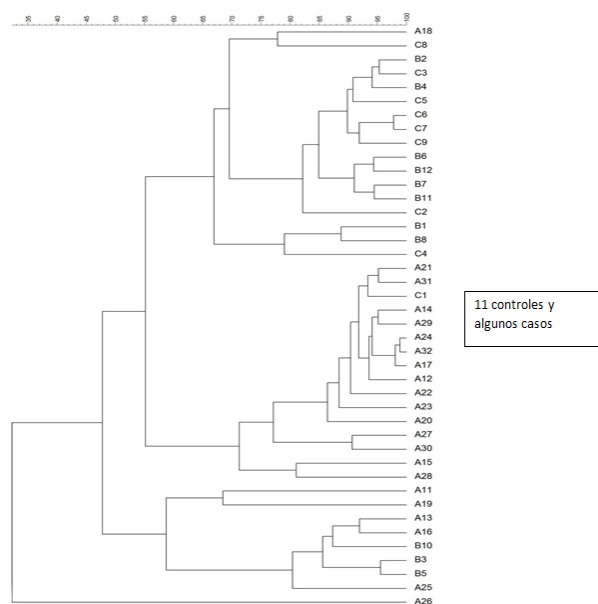


Figura 2

Dendrograma realizado a partir del patrón de bandas para bacteroidetes en el que la agrupación entre pacientes e individuos no afectados por EII no es tan evidente como para *Lactobacillus* aunque casi todos los pacientes sanos "B" están en un cluster junto con algunos otros enfermos.

confirmando que la desnutrición es un problema frecuente en pacientes con EII.

Mientras que la albúmina sí fue menor (2,1-3,5 g) en los pacientes más desnutridos, con significación estadística, no pudo demostrarse lo mismo basándonos en parámetros antropométricos ni en el IMC entre CU y EC con respecto a los controles, excepto en el porcentaje de pérdida de peso y masa libre de grasa, aunque todos los parámetros antropométricos estaban más disminuidos comparados con los controles.

En ese sentido, con los parámetros séricos sí pudimos encontrar una correlación positiva de forma significativa entre niveles elevados de PCR y calprotectina como parámetros de actividad. La albúmina se correlacionó negativamente con los niveles de PCR y calprotectina (a mayor PCR y calprotectina menor albúmina) y el déficit de Vitamina D con niveles elevados de calprotectina, pudiendo utilizarse como parámetro no clásico de desnutrición asociado a actividad inflamatoria del colon. Otros parámetros en descenso asociados a desnutrición fueron los niveles bajos de colesterol total, col LDL y hierro. Incluso en fase de remisión, la prevalencia de anemia en EII se ha documentado hasta en un 30-60% de los pacientes con EII²⁴.

Según estudios epidemiológicos en gemelos con CU y EC, el máximo nivel de contribución de los factores genéticos en la patogénesis de la EII es aproximadamente un 10% para la CU y del 30-40% para la EC, por lo que factores ambientales tienen una mayor implicación en la patogenia de la EII. Entre los factores ambientales, la dieta y la microbiota intestinal son los más probables que puedan ser modificables. La dieta no sólo determina la composición de la microbiota intestinal, sino que también sirve como sustrato para la síntesis microbiana de metabolitos, los cuales influyen en el sistema inmune de la mucosa²⁵.

Aunque no existe ningún estudio capaz de demostrar qué grupo de alimento está asociado al riesgo, desencadenamiento o empeoramiento de la actividad inflamatoria en la EII²⁶, sí fue llamativo un bajo consumo de pescado en los pacientes con EC con respecto a los controles con significación estadística, reduciéndose así los efectos beneficiosos conocidos de los ácidos grasos Omega 3 presentes en el pescado, aunque sin poder confirmar que quizás afectan al curso de la enfermedad.

La no diferencia con respecto a los controles de la ingesta total de Kcal/día quizás pueda deberse a que los pacientes eran todos ambulatorios y no presentaban un elevado índice de actividad, con lo que mantendrían su ingesta habitual. El grupo CU presentó un mayor consumo de carbohidratos, asociado en algunos estudios con EII cuando se consume en altas concentraciones²⁶.

A partir de una gran cantidad de publicaciones se ha demostrado la influencia de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la inflamación intestinal, sobre todo en la EII²⁷. Aún a pesar de los inconvenientes de utilizar muestras fecales en nuestro estudio para demostrar la relación entre la microbiota intestinal y la presencia de enfermedad, se ha demostrado con nuestros resultados tras el análisis del DNA, y en concordancia con publicaciones previas, que hay cierto parecido en la microbiota de los individuos con EII, diferente a la de personas sin EII.

En conclusión, nuestro estudio, basado en práctica clínica, pone de manifiesto la frecuencia de desnutrición en pacientes con EII, que los parámetros antropométricos no son buenos predictores de desnutrición en EII y la necesidad de un enfoque más amplio que incluya determinaciones como la albúmina, PCR o Vitamina D así como el patrón de ingesta, ya que los niveles disminuidos de albúmina sérica y Vitamina D son frecuentes en los pacientes con EII con actividad inflamatoria y criterios de desnutrición, y que la diferencia en el patrón de ingesta puede ser un factor importante a evaluar en la población con EII, como una menor ingesta de pescado en la EC.

De forma adicional son necesarios nuevos análisis en esta línea que permitan identificar las diferencias obtenidas en el patrón de microbiota entre ambos grupos, ya que la comprensión de estos cambios ayudaría a diseñar tratamientos enfocados a restablecer el equilibrio perdido.

Bibliografía

- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126 (6):1504-17.
- Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(21):2570-8.
- Nakahigashi M, Yamamoto T. Increases in body mass index during infliximab therapy in patients with Crohn's disease: an open label prospective study. *Cytokine* 2011 Nov; 56 (2):531-5.
- Ballinger A. Fundamental mechanisms of growth failure in inflammatory bowel disease. *Horm Res.* 2002; 58 Suppl 1:7-10.
- Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007 ; 13 (46):6156-65.
- Dziedzic P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 ;26(6):795-806
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007; 369(9573):1627-40.
- Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21: 414-8.
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008 ; 134(2):577-94.
- Den Hond E, Hiele M, Evenepoel P, Peeters M, Ghooys Y, Rutgeerts P. In vivo butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1998; 11 (3):584-90.

11. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 ; 16 (1):137-51.
12. D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, Deslandres C, Morgan K, Seidman EG, Amre DK. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 ; 14 (3):367-73.
13. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102 (9):2016-25.
14. Arrizabalaga JJ. Manejo nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54 (3): 151-68.
15. Casellas F, Alcalá MJ, Prieto L, Miró JR, Malagelada JR. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2004 Mar; 99(3):457-61.
16. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170: 2-6.
17. Álvarez, J., et al. "Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria." *Nutrición Hospitalaria* 2008; 28 (6): 536-540.
18. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J; en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36 (8):e1-47.
19. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53
20. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4 (1):7-27.
21. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008 ;2(1):1-23
22. Miranda García P, et al. Concordancia entre la actividad clínica y los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jan 6; 144(1):9-13.
23. Mijac DD, Janković GL, Jorga J, Krstić MN. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med*. 2010; 21(4):315-9.
24. Gasche C, et al, Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2382-7.
25. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 148(6):1087-106.
26. Silkoff K, Hallak A, Yegena L et al, Consumption of refined carbohydrate by patients with Crohn's disease in Tel-Aviv-Yafo. *Postgrade Med J* ; 56:842-846
27. García-Mazcorro JF, Garza-González E, Marroquín-Cardona AG, Tamayo JL Characterization, influence and manipulation of the gastrointestinal microbiota in health and disease . *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38(7):445-66.