

M.C. CUERDA COMPÉS, I. BRETÓN LESMES,  
M. CAMBLOR ÁLVAREZ Y P. GARCÍA PERIS

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.  
España.*

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran en riesgo de desnutrición, por lo que debería realizarse un cribado nutricional en todos ellos para identificar a los enfermos que requerirán una valoración nutricional formal. En los pacientes en los que esté indicado iniciar un soporte nutricional debería utilizarse la nutrición enteral (por vía oral o por sonda). No existen diferencias significativas entre las dietas enterales elementales y no elementales para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. No obstante, dada la mejor tolerancia de estas últimas, las dietas poliméricas son preferidas por la mayoría de autores. La nutrición enteral no debería utilizarse como tratamiento primario de elección en los pacientes con enfermedad de Crohn, ya que induce un número de remisiones inferior al tratamiento esteroideo. Aunque se ha especulado que la grasa de la dieta (cantidad y tipo de grasa) podría tener influencia en la evolución de la enfermedad, los estudios de que disponemos son insuficientes para hacer recomendaciones a este respecto. Tampoco existe evidencia en la actualidad de que la glutamina sea eficaz para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn. La utilización de probióticos presenta un alto nivel de evidencia en el tratamiento de mantenimiento y en la prevención de la *pouchitis* postoperatoria, aunque menor en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Se necesitan más estudios para investigar algunos problemas, como la dosis, la duración del tratamiento, la utilización por separado o asociando varias cepas, así como el uso concomitante de prebióticos, simbióticos o antibióticos.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Malnutrición. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Glutamina. Prebióticos. Probióticos.

## **ABSTRACT**

**Patients with inflammatory bowel disease are at risk for malnutrition. Consequently all patients with inflammatory bowel disease should undergo nutritional screening to identify those who require thorough nutritional evaluation. When**

**nutritional support is indicated, enteral nutrition (oral or through a tube) should be used. There are no significant differences between elemental and non-elemental enteral diets in inducing remission of Crohn's disease (CD). Nevertheless, given that non-elemental diets are better tolerated, most authors prefer polymeric diets. Enteral nutrition should not be used as the primary treatment of choice in patients with CD, since they are less effective in inducing remission than steroid therapy. Although dietary fat (quantity and type of fat) might influence the course of the disease, recommendations cannot be made on the basis of the available studies. Equally, there is insufficient evidence that glutamine is effective in inducing remission in CD. The use of probiotics presents a high level of evidence in maintenance treatment and in the prevention of postoperative pouchitis, although the level of evidence is lower in ulcerative colitis and CD. Further studies are required to investigate several issues such as dose, treatment duration, the separate or combined use of several strains, as well as the concomitant use of prebiotics, symbiotics or antibiotics.**

**Key words:** Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Malnutrition. Enteral nutrition. Parenteral nutrition. Glutamine. Prebiotics. Probiotics.

## **INTRODUCCIÓN**

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término general que se aplica a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de etiología desconocida que afectan al tubo digestivo.

La EII crónica puede dividirse en 2 grupos principales, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta exclusivamente al colon, con mayor o menor extensión; la lesión se limita a la mucosa y la submucosa de forma continua. Por el contrario, la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca al ano; las lesiones son segmentarias y transmurales, y pueden afectar a todas las capas de la pared intestinal. De ahí su tendencia a la fistulización.

La incidencia en España de CU es de 8 por 100.000 habitantes/año y la de EC, de 5,5 por 100.000 habitantes/año<sup>1</sup>. Alrededor de un 25% de los pacientes se diagnostican en la infancia o la adolescencia.

El tratamiento de estas entidades incluye una combinación de terapias nutricionales, farmacológicas y quirúrgicas que habrán de individualizarse.

En esta revisión se ha realizado una actualización sobre el soporte nutricional basado en la evidencia en la EII. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE

Correspondencia: Dra. M.C. Cuerda Compés.  
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

**TABLA 1. Prevalencia de alteraciones nutricionales en la enfermedad inflamatoria intestinal**

	Enfermedad de Crohn (%)	Colitis ulcerosa (%)
Pérdida de peso	65-75	18-62
Hipoalbuminemia	25-80	25-50
Anemia	25-85	66
Déficit de hierro	39	81
Déficit de vitamina B <sub>12</sub>	48	5
Déficit de ácido fólico	67	30-40
Déficit de calcio	13	—
Déficit de magnesio	14-33	—
Déficit de potasio	5-20	—
Déficit de vitamina A	11	—
Déficit de vitamina C	—	—
Déficit de vitamina D	75	35
Déficit de vitamina K	—	—
Déficit de cinc	50	—
Déficit de cobre	—	—

(1981-2004) y la Cochrane Library de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que incluyan las palabras clave *inflammatory bowel diseases, Crohn disease, colitis, ulcerative y malnutrition, enteral nutrition, parenteral nutrition, glutamine, fiber, prebiotics y probiotics*. Se limitó la búsqueda a artículos publicados en lengua inglesa y española. Se completa con la revisión manual de las citas relevantes y revisiones aparecidas en la bibliografía de los artículos seleccionados.

#### ¿ES FRECUENTE LA MALNUTRICIÓN EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Los pacientes con EII presentan un amplio espectro de alteraciones nutricionales, desde malnutrición energético-proteínica, malnutrición proteica y deficiencias de micronutrientes (tabla 1)<sup>2</sup>. En general, estas alteraciones ocurren con más frecuencia en los pacientes con EC, en los brotes mo-

derados-graves y en los enfermos hospitalizados<sup>3</sup>. La etiopatogenia de la malnutrición es multifactorial (fig. 1). Esta malnutrición originará importantes repercusiones para el enfermo (alteraciones en la composición corporal, pérdida de peso, retraso de crecimiento y de la maduración sexual en los niños y adolescentes, cuadros clínicos por deficiencia de micronutrientes, inmunosupresión, etc.), al tiempo que puede influir negativamente en el curso de la enfermedad (alteraciones en la cicatrización, atrofia vellositaria, mayor morbilidad operatoria, etc.)<sup>4</sup>.

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) considera que los pacientes con EII están en riesgo de desnutrición, por lo que se les debería realizar un cribado nutricional a todos ellos para identificar a los pacientes que requieran una valoración nutricional formal que permita desarrollar un tratamiento nutricional adecuado (grado de recomendación B)<sup>5</sup>.

#### ¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS Y QUÉ TIPO DE SOPORTE NUTRICIONAL DEBERÍA UTILIZARSE EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Dada la alta prevalencia de malnutrición en estos enfermos, en muchas ocasiones será necesario instaurar un soporte nutricional. Siguiendo las recomendaciones de la ASPEN, son candidatos a recibir un soporte nutricional artificial los pacientes con malnutrición grave, los pacientes con malnutrición moderada que no realicen una ingesta oral adecuada y los enfermos con brotes graves de la enfermedad que podrían originar malnutrición a corto plazo (5-7 días) si no se instaura un adecuado soporte nutricional<sup>4,6</sup>.

Los objetivos del tratamiento nutricional que se han propuesto en la EC han sido<sup>5</sup>:

- Revertir la malnutrición.
- Como tratamiento primario para alcanzar la remisión clínica y disminuir la resección quirúrgica.
- En el preoperatorio en pacientes con malnutrición.
- Revertir el retraso de crecimiento de los niños.

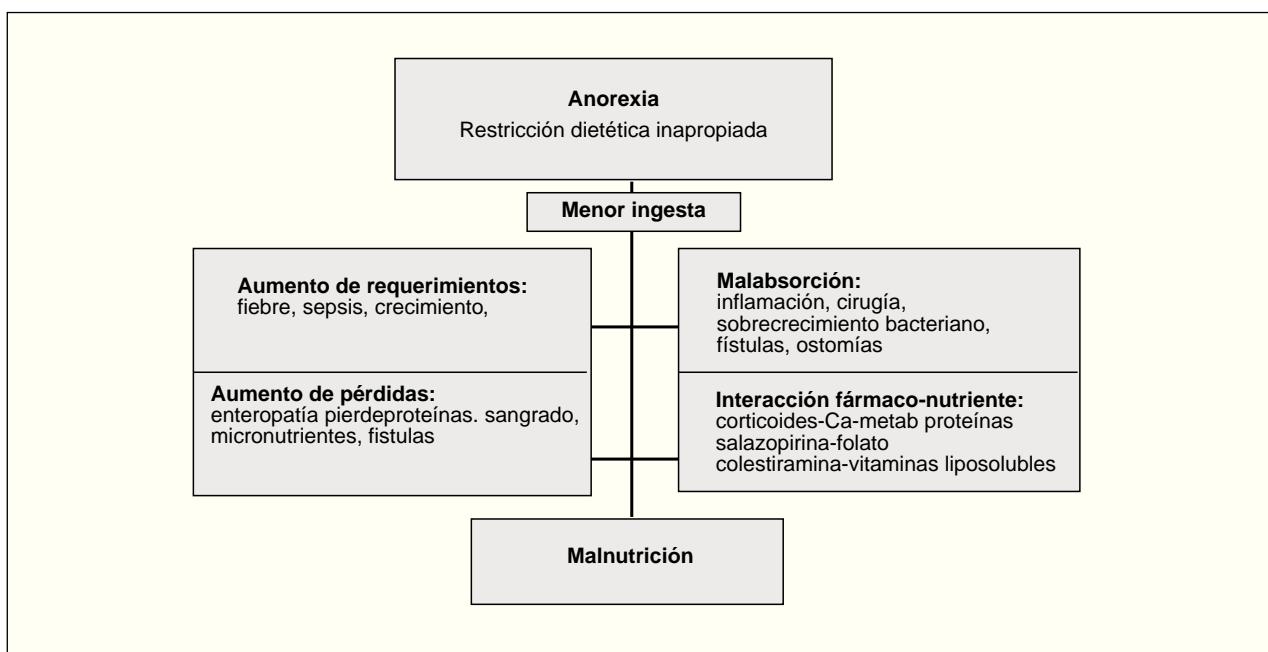


Fig. 1. Etiopatogenia de la malnutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal.

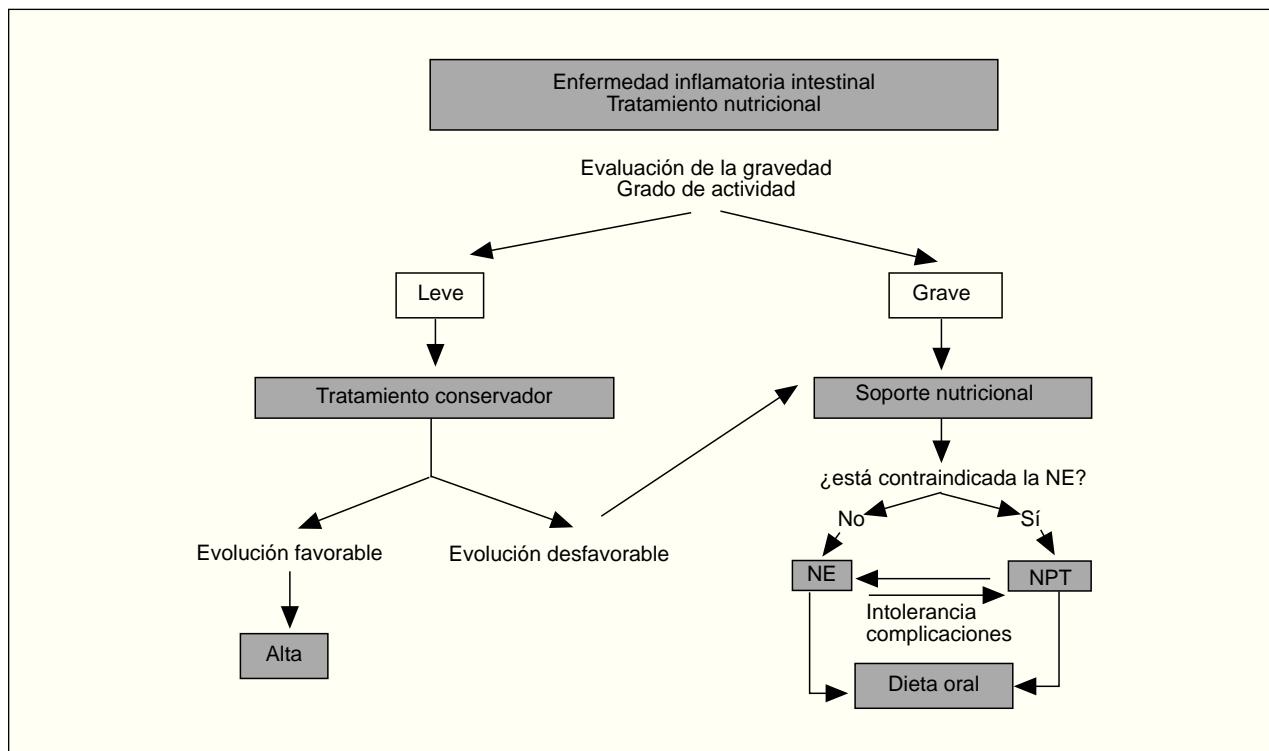


Fig. 2. Algoritmo del soporte nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. NE: nutrición enteral; NPT: nutrición parenteral total.

- Facilitar la curación de las fistulas enterocutáneas.
- En los pacientes con síndrome de intestino corto.

En los pacientes con CU, el soporte nutricional se ha utilizado para intentar alcanzar la remisión clínica evitando la necesidad de cirugía<sup>5</sup>. En cuanto al tipo de soporte nutricional (enteral o parenteral) en los pacientes con EC no se ha demostrado que el reposo intestinal mejore el curso de la enfermedad. En estudios prospectivos que comparan la evolución de los pacientes tratados con reposo intestinal más nutrición parenteral (NP) frente a nutrición enteral (NE), el porcentaje de remisiones clínicas fue similar en ambos grupos<sup>7,8</sup>. La NE estaría contraindicada en pacientes con EC que presenten fistulas yeyunales de alto flujo, obstrucción intestinal, ileo paralítico, sepsis intraabdominal, hemorragia digestiva grave o perforación intestinal. En todos estos casos se debería utilizar NP.

Tampoco en los estudios publicados en pacientes con CU parece que el reposo intestinal produzca remisiones clínicas y/o evite la colectomía en estos enfermos. Dos estudios controlados realizados en pacientes con brotes graves de CU demostraron que el reposo intestinal más NP, en comparación con la dieta oral normal, no influyó en el curso clínico de los pacientes tratados con corticoides<sup>9,10</sup>. En un estudio controlado que comparó la evolución de los pacientes con CU grave con corticoides que recibieron NE con los tratados con NP y reposo digestivo, no se observaron diferencias en el curso clínico ni en la necesidad de cirugía, pero sí hubo mayor número de infecciones y de complicaciones relacionadas con el tratamiento nutricional en los que recibieron NP<sup>11</sup>. Por tanto, en los pacientes con CU la NP sólo debería reservarse para los pacientes que no toleran la NE o en los que ésta esté contraindicada (megacolon tóxico, ileo paralítico, hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, perforación intestinal).

Por tanto, en los pacientes con EII en los que esté indicado iniciar un soporte nutricional se debería utilizar la NE (por vía oral o por sonda) (fig. 2). La NP sólo deberá utilizarse en los pacientes en que esté contraindicada la NE o no sea bien tolerada<sup>5</sup> (grado de recomendación B).

### ¿QUÉ TIPO DE FÓRMULA DE NUTRICIÓN ENTERAL DEBERÍA EMPLEARSE EN ESTOS PACIENTES?

Se han publicado numerosos estudios aleatorizados que comparan la utilidad de las dietas elementales frente a las no elementales (peptídicas o poliméricas) para inducir la remisión<sup>12-21</sup> en los pacientes con EC. Asimismo, se han realizado 3 metaanálisis que evalúan los resultados de estos estudios<sup>22-24</sup>. En todos ellos no se encontraron diferencias significativas entre las dietas elementales y no elementales para inducir la remisión en pacientes con EC (tabla 2) (grado de recomendación A).

Las dietas elementales produjeron la remisión en el 65% de los casos, frente al 61% en las dietas no elementales<sup>22</sup>.

La mayoría de autores recomienda que, dado que las dietas poliméricas son mejor toleradas por su menor osmolaridad y permiten aportar mayor cantidad de nitrógeno, deberían utilizarse en la mayoría de los casos, y reservar las dietas elementales o peptídicas para los pacientes que no toleran de forma adecuada las dietas poliméricas o que presenten gran alteración de la función intestinal.

Además, no deberían utilizarse fórmulas enterales con lactosa o con un elevado contenido en sacarosa u otros disacáridos debido al riesgo de inducir diarreas.

Las dietas enterales podrán administrarse por vía oral o por sonda nasogástrica. Cuando se emplea esta última es preferible la infusión continua y con bomba peristáltica para

**TABLA 2. Resultados de los metaanálisis que comparan la utilidad de las dietas elementales frente a no elementales para inducir la remisión de pacientes con enfermedad de Crohn**

Metaanálisis	N.º de pacientes	Estudios incluidos (referencias)	Odds ratio (IC del 95%)
Fernández-Bañares et al, 1995 <sup>22</sup>	198	12-18	0,79 (IC, 0,44-1,44) <sup>a</sup>
Griffiths et al, 1995 <sup>23</sup>	134	13-16,18	0,87 (IC, 0,41-1,83) <sup>b</sup>
Zachos et al, 2004 <sup>24</sup>	298	12-20	1,15 (IC, 0,64-2,08) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Odds ratio para la remisión dietas no elementales frente a elementales.<sup>b</sup>Odds ratio para la remisión dietas elementales frente a no elementales.

IC: intervalo de confianza.

**TABLA 3. Resultados de metaanálisis que comparan la utilidad de la nutrición enteral frente al tratamiento con esteroides para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn**

Metaanálisis	N.º de pacientes	Estudios incluidos	Odds ratio* (IC del 95%)
Fernández-Bañares et al, 1995 <sup>22</sup>	419	26,27,29-35	0,35 (IC, 0,23-0,53)
Griffiths et al, 1995 <sup>23</sup>	413	26,28,29,31-35	0,35 (IC, 0,23-0,53)
Messori et al, 1996 <sup>38</sup>	353	26,31-35,37	0,35 (IC, 0,23-0,53)
Zachos et al, 2004 <sup>24</sup>	253	31-34	0,30 (IC, 0,17-0,52)

<sup>\*</sup>Odds ratio para la remisión con nutrición enteral frente a esteroides.

IC: intervalo de confianza.

una mejor tolerancia de la dieta. En los pacientes que adquieran NE de forma prolongada ( $> 4-6$  semanas) se deberán utilizar accesos enterales permanentes, como la gástrostomía endoscópica percutánea<sup>25</sup>.

### ¿ESTÁ INDICADA LA NUTRICIÓN ENTERAL COMO TRATAMIENTO PRIMARIO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

En la EC la NE podría tener un efecto antiinflamatorio y se ha sugerido que podría ser útil para controlar los brotes de actividad de esta enfermedad.<sup>1</sup> En numerosos estudios aleatorizados se ha estudiado la eficacia de la nutrición enteral frente al tratamiento esteroideo para inducir la remisión en pacientes con EC<sup>26-37</sup>. Además, se han publicado 4 metaanálisis en los que se concluye que el tratamiento con corticoides es superior a la NE como tratamiento primario de la EC<sup>22-24,38</sup> (tabla 3).

El tratamiento con esteroides induce un porcentaje de remisiones del 80%, frente al 60% en la NE<sup>22</sup>. Por tanto, la NE no debería utilizarse como tratamiento primario de elección en los pacientes con EC<sup>5</sup> (grado de recomendación A).

No obstante, es de señalar que el porcentaje de remisiones con la NE es superior al esperado con un placebo (alrededor del 20-30% en la mayoría de las series).

Los mecanismos por los que la NE puede tener un efecto terapéutico en estos pacientes son desconocidos. Las hipótesis iniciales sugerían que la antigenicidad de las proteínas de la dieta podría ser responsable del inicio de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en ninguno de los metaanálisis realizados se encontraron diferencias en el porcentaje de remisiones cuando se utilizaron dietas elementales o no elementales (poliméricas o peptídicas)<sup>22-24</sup>. Más recientemente, se ha señalado que la composición lipídica de estas dietas podría desempeñar un papel importante para inducir la remisión en estos pacientes<sup>39</sup>.

Por todo ello, la NE sólo estaría indicada como tratamiento primario de la EC en los pacientes en que exista contraindicación para el tratamiento con esteroides. Éste podría ser el caso de los niños y los adolescentes en fase de crecimiento y en la osteoporosis notoria, sobre todo si se trata de brotes de actividad leve o moderada.

### ¿SON ÚTILES ALGUNOS NUTRIENTES ESPECÍFICOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

#### Tipo de grasa

Entre los mecanismos patogénicos responsables de la utilidad de la NE como tratamiento primario en los pacientes con EC, se ha sugerido que el tipo de grasa podría desempeñar un papel importante<sup>39,40</sup>. En un metaanálisis se observó que el número de remisiones es mayor en los estudios que utilizan dietas con un menor contenido en triglicéridos de cadena larga (TCL), sin bien eran estudios con pocos pacientes<sup>41</sup>. También en un estudio reciente aleatorizado con dieta enteral en pacientes con EC activa la tasa de remisiones fue inversamente proporcional al contenido en TCL de la dieta<sup>42</sup>. Sin embargo, los resultados de otros estudios no apoyan esta conclusión. Un estudio aleatorizado y controlado reciente en que se comparaban 2 dietas poliméricas con un 35% de grasa pero con diferente contenido en TCL (un 5% de las calorías totales frente a un 30%) produjo unas tasas de remisiones similares, un 26 y un 33%, respectivamente, si bien la mitad de los pacientes no toleraron la dieta, y las tasas de remisiones (por intención de tratar) fueron muy bajas, similares a los de un placebo<sup>43</sup>.

En cuanto a los triglicéridos de cadena media (TCM), no parece que disminuyan la eficacia de la NE como tratamiento en la EC<sup>41</sup>. Khoshoo et al obtuvieron respuestas similares en adolescentes con EC con una dieta peptídica con un 9% de las calorías totales en forma de grasa (de las cuales el 45% eran TCM) y con un 33% de grasa (de las cuales el 70% eran TCM)<sup>44</sup>. Más recientemente, Sakurai et al obtuvieron respuestas alrededor del 70% utilizando dieta elemental baja en grasa (el 1,5% grasa) o dieta con hidrolizado de proteínas con el 25% de grasa, en su mayoría TCM<sup>45</sup>.

En la revisión sistemática de la biblioteca Cochrane sobre la NE como tratamiento primario en EC se hizo un subanálisis con los ensayos que comparaban dietas bajas en grasa ( $< 20$  g/1.000 kcal) frente a altas en grasas ( $> 20$  g/1.000 kcal), y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (*odds ratio* [OR] = 1,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,45-2,45)<sup>24</sup>. Tampoco en otro subanálisis, en que se comparaban las dietas muy bajas en grasa ( $< 3$

g/1.000 kcal) frente a las ricas en grasa, se obtuvieron diferencias significativas (OR = 2,03; IC del 95%, 0,65-6,29)<sup>24</sup>.

Más recientemente, el interés se ha centrado en el tipo de grasa (poliinsaturada ω6, ω3, monoinsaturada), ya que podría modular la respuesta inflamatoria a través de la síntesis de eicosanoides y de citocinas. Las dietas ricas en ácido linoleico (ω6), precursor del ácido araquídónico, podrían aumentar la respuesta inflamatoria en estos pacientes debido a la producción de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios. Aunque en un principio se pensaba que la utilización de dietas ricas en grasa monoinsaturada podría ser beneficiosa en relación con dietas con gran contenido en ácido linoleico, en un estudio aleatorizado y multicéntrico reciente no se observó dicho beneficio<sup>46</sup>. El porcentaje de remisiones en el grupo tratado con dieta rica en ácido oleico fue del 20%, frente al 52% en el grupo tratado con dieta rica en ácido linoleico, siendo el contenido total de grasa similar en ambas dietas.

Los ácidos grasos poliinsaturados ω3 se han utilizado en los pacientes con EII ya que son precursores de eicosanoides con un menor efecto inflamatorio que los derivados del ácido araquídónico. Los aceites de pescado son ricos en ω3 aunque su tolerancia no es buena, a menos que se utilicen en cápsulas con cubierta entérica para disminuir los efectos indeseables de halitosis, pirosis, flatulencia y diarrea.

Los resultados del tratamiento con estos ácidos grasos en pacientes con EII se han revisado recientemente y varían dependiendo de si los pacientes se encontraban o no en remisión, según la dosis, la forma de administración, etc.<sup>47</sup>

En el estudio de Beluzzi et al<sup>48</sup>, la utilización de aceites de pescado con cubierta entérica 2,7 g/día en pacientes con EC en remisión produjo una menor tasa de recaídas al año de tratamiento comparado con el grupo placebo. Sin embargo, en un estudio también aleatorizado con 5 g/día de aceite de pescado no se confirmó la disminución de las recaídas al año de tratamiento<sup>49</sup>. En otro estudio, la administración de 3,2 g/día de ω3 no afectó el grado de actividad en pacientes con EC<sup>50</sup>.

En adultos con CU leve-moderada, en 4 estudios con dosis de ácidos grasos ω3 entre 2,7 y 5,4 g/día demostraron una modesta mejoría clínica y una disminución de los requerimientos de esteroides<sup>51-54</sup>. Salvo el estudio de Loeschke et al<sup>55</sup>, la mayoría de trabajos no han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con CU en remisión<sup>53,56,57</sup>.

Con los resultados actuales no existe una evidencia científica fuerte para apoyar el uso de dietas pobres en grasa en estos pacientes, aunque probablemente su tolerancia clínica sea mejor. Por otro lado, los estudios actuales tampoco parecen apoyar que el ácido linoleico de las dietas tenga un efecto perjudicial en esta enfermedad, en relación con otras grasas, si bien son necesarios más estudios. El efecto de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω3 en el tratamiento de los pacientes con EII requiere de nuevos estudios.

## Glutamina

Es un aminoácido semiesencial que se considera el combustible de elección del enterocito. Tiene un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa y de la barrera intestinal. En el 50% de los pacientes con EC se ha descrito un aumento en la permeabilidad intestinal que podría ser importante en la patogenia de la enfermedad.

En un estudio con pacientes con EII activa tratados con NP la suplementación con glutamina previno el incremento de la permeabilidad intestinal a la lactulosa y manitol en el período postoperatorio<sup>58</sup>.

En un estudio aleatorizado en pacientes con EC con aumento de la permeabilidad intestinal, la suplementación con

glutamina oral (21 g/día) durante 4 semanas no mostró diferencias significativas en la permeabilidad de la membrana intestinal, en la actividad de la enfermedad ni en el estado nutricional respecto al grupo control<sup>59</sup>. En otro estudio aleatorizado en niños con EC activa con dieta enteral polimérica frente a dieta enteral polimérica enriquecida en glutamina, no se observaron diferencias en el número de remisiones (OR = 0,64; IC del 95%, 0,10-4,11)<sup>60</sup>.

Con los resultados actuales no parece que la suplementación con glutamina sea eficaz para inducir la remisión en pacientes con EC activa (grado de recomendación B).

## Fibra y prebióticos

El concepto de fibra incluye un conjunto de sustancias con diferentes características en cuanto a fermentabilidad, solubilidad, viscosidad, etc., que tienen como denominador común que escapan a la digestión de las enzimas digestivas humanas. Dentro del concepto de fibra total se incluyen la fibra dietética (polisacáridos no almidónicos y la lignina) y la fibra funcional (almidón resistente, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, disacáridos). En algunas de estas fibras funcionales se ha demostrado ya un efecto prebiótico en el hombre, es decir, que serían fibras fermentables capaces de estimular de forma selectiva el crecimiento de ciertas bacterias del colon beneficiosas para la salud del huésped. Entre ellas se encuentran los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos<sup>61</sup>.

Una de las teorías sobre la patogenia de la EII se basa en que en estos pacientes se produciría una activación de la respuesta inmune e inflamatoria iniciada por un factor medioambiental, que podrían ser las propias bacterias de la flora intestinal. En este sentido, se sabe que el número de bacterias adheridas a la mucosa intestinal es superior en los pacientes con EII que en los sujetos normales, y es mayor según la gravedad de la enfermedad, predominando algunos géneros, como *Proteobacteria*, *Enterobacteria*, *Bacteroides* o *Prevotella*<sup>62</sup>.

Algunos tipos de fibra podrían tener un efecto antiinflamatorio a través de diferentes mecanismos, como la acidificación del pH intestinal, en producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente butirato, y modificaciones de la flora intestinal con incremento de la proporción de bacterias acídolácticas. La acidificación del contenido del colon se debe a la producción de ácido láctico y de AGCC. El butirato es el AGCC considerado como combustible principal del colonocito. Además de actuar como sustrato energético para el colonocito, el butirato podría disminuir la inflamación mediante la inhibición de la activación del factor nuclear kappa B (NFκB), inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias.

Por otro lado, los cambios en la flora bacteriana inducidos por los prebióticos puede también disminuir la inflamación, debido a que favorecen el crecimiento de bacterias acídolácticas, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Otra teoría sobre la patogenia de la CU sería que en estos pacientes existiría una deficiencia en la oxidación del butirato y que este defecto podría corregirse con niveles suprafisiológicos de AGCC en el colon<sup>63</sup>. En esta línea, los ensayos clínicos publicados sugieren que la administración tópica de AGCC podría ser útil como tratamiento primario y/o coadyuvante en pacientes con CU distal con afección leve-moderada<sup>64</sup>.

El efecto de la fibra fermentable (como fuente de AGCC) también se ha estudiado en estos pacientes. En un estudio controlado y aleatorizado se comparó el efecto de las semillas de *Plantago ovata* con el tratamiento estándar con mesalamina como terapia de mantenimiento en pacientes con

TABLA 4. Estudios controlados con tratamiento con probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Situación clínica	Probiótico	N.º pacientes	Tipo de tratamiento	Resultados	Referencia
CU en remisión	<i>E. coli</i> Nissle 1917 5 × 10 <sup>10</sup> bacterias/día	103	3 meses	16% recaídas probiótico 11% mesalazina	72
CU en remisión	<i>E. coli</i> Nissle 1917 5 × 10 <sup>10</sup> bacterias/día	327	12 meses	45% recaídas probiótico 36% mesalazina	73
CU en remisión	<i>E. coli</i> Nissle 1917 5 × 10 <sup>10</sup> bacterias/día	116	12 meses	67% recaídas probiótico 73% mesalazina	74
EC con actividad leve	<i>S. boulardii</i> 750 mg 3 × 10 <sup>11</sup> microorganismos	17	7 semanas	↓ sign. actv. EC respecto a placebo	75
EC en remisión	<i>S. boulardii</i> 4 × 10 <sup>11</sup> microorganismos	32	6 meses	6% recaídas mesal + probiótico 38% mesalazina	76
EC en remisión	<i>E. coli</i> Nissle 1917		12 semanas	33% recaídas probiótico 63% placebo	77
EC en remisión tras quimioterapia	VSL-3* 6 g	40	12 meses	20% recaídas probiótico + rifax., 40% mesalazina	78
Pouchitis en remisión	VSL*-3 6 g	40	9 meses	15% recaídas probiótico 100% placebo	79
Pouchitis en remisión	VSL-3* 6 g	36	12 meses	10% recaídas probiótico 94% placebo	80
Profilaxis pouchitis tras Qx reservorio	VSL-3* 3 g	40	12 meses	10% pouchitis 40% placebo	81

\*VSL-3 contiene 300 billones/g de bacterias incluyendo 8 tipos distintos (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subesp. *bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus salivarius* subesp. *thermophilus*).

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa.

CU en remisión, no encontrándose diferencias en la tasa de recaídas al año de tratamiento entre ambos grupos<sup>65</sup>.

En otro estudio aleatorizado y doble ciego realizado en pacientes con CU activa en que se comparaba una dieta enteral polimérica estándar con otra enriquecida con hidrolizado de goma guar, se observó una mejoría más notoria en las biopsias de colon de los pacientes tratados con la dieta enriquecida en fibra guar<sup>66</sup>.

En un estudio controlado y aleatorizado, la ingestión de inulina (24 g/día) durante 3 semanas disminuyó significativamente la inflamación endoscópica e histológica de la mucosa de los pacientes con reservorio ileal (*pouchitis*)<sup>67</sup>.

En un estudio abierto, el tratamiento con un preparado prebiótico de cebada germinada produjo una disminución de los índices de actividad clínica y endoscópica de la CU en pacientes con brotes de actividad leve-moderada que recibían su tratamiento antiinflamatorio habitual<sup>68</sup>.

A la vista de los resultados actuales es probable que algunas fibras fermentables resulten eficaces en el tratamiento de pacientes con EII con afección colónica y/o en enfermos con *pouchitis*, aunque se necesitan más estudios controlados y de mayor muestra para comprobar su utilidad en este tipo de enfermos.

### Probióticos

Los probióticos son microorganismos viables no patógenos que confieren efectos beneficiosos para el huésped mejorando el balance microbiológico de la microflora intestinal<sup>69</sup>. Incluyen las especies bacterianas *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, cocos grampositivos y enterococos, levaduras (*Saccharomyces boulardii*) y hongos (*Aspergillus orizae*).

Son varias las líneas de evidencia que relacionan a la EII con modificaciones en la microflora intestinal<sup>70</sup>. Los mecanismos por los que los probióticos podrían ser útiles en es-

tos pacientes serían: *a*) compitiendo con los microorganismos patógenos por un limitado número de receptores presentes en la superficie del epitelio; *b*) por inmunomodulación y/o estimulación de la respuesta inmune del tejido linfoide asociado al intestino y a las células epiteliales; *c*) mediante la actividad antimicrobiana y la supresión del crecimiento de patógenos; *d*) mejorando la barrera intestinal, y *e*) induciendo la apoptosis de células T en la mucosa intestinal<sup>71</sup>.

Sin embargo, no todos los probióticos tienen efectos terapéuticos similares. En pacientes con EII, de los muchos candidatos estudiados hasta el momento actual, sólo una cepa específica, *Escherichia coli* Nissle 1917, la levadura *Saccharomyces boulardii* y una mezcla de 8 bacterias diferentes (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum*, *L. casei*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve* y *S. salivarius*) (VSL-3) han demostrado efectos terapéuticos convincentes en estudios controlados<sup>72-82</sup>. En una reciente revisión se comentan las principales áreas en que estos probióticos se han utilizado en pacientes con EII<sup>83</sup>, que se resumen en la tabla 4.

En pacientes con CU se han utilizado como tratamiento de mantenimiento tras la remisión, y se han obtenido unas tasas de recaídas muy similares a la mesalazina<sup>72-74</sup>, si bien en uno de estos estudios la tasa de recaídas fue muy elevada en ambos grupos (el 67% probiótico y el 73% mesalazina), similar a la que se encontraría con un placebo, lo que indicaría que ambos tratamientos en este estudio fueron igualmente ineficaces<sup>74</sup>.

En la EC se han hecho estudios en pacientes con enfermedad leve<sup>75</sup>, como tratamiento de mantenimiento tras la remisión<sup>76,77</sup> y en la profilaxis de recurrencias tras la cirugía<sup>78</sup> (tabla 4). Aunque los resultados son satisfactorios, es necesario realizar más estudios para comprobar su utilidad en este tipo de pacientes. En la actualidad está en marcha un protocolo para el estudio de los probióticos como tratamien-

to de mantenimiento tras la remisión en pacientes con EC por la biblioteca Cochrane<sup>84</sup>.

El área en la que los probióticos están despertando un mayor interés es el tratamiento de la *pouchitis* o inflamación del reservorio ileal en pacientes con anastomosis ileoanal. Este tratamiento incluye la administración de antibióticos durante la fase aguda (metronidazol, ciprofloxacino) que deberían interrumpirse posteriormente para evitar la aparición de resistencias. Los probióticos (VSL-3) se han utilizado con éxito en el mantenimiento de la remisión tras el tratamiento con antibióticos en estos pacientes<sup>79,80</sup>. Asimismo, este preparado también parece eficaz en la profilaxis de la *pouchitis* tras la realización de un reservorio ileoanal<sup>81</sup>.

En una revisión sistemática de la biblioteca Cochrane se concluye que la solución probiótica oral VSL-3 parece ser un tratamiento eficaz para el mantenimiento de la remisión en pacientes con *pouchitis* crónica tras la inducción de la remisión con antibióticos (OR = 205; IC del 95%, 9,89-4,247)<sup>85</sup>.

Con los estudios actuales se puede concluir que la utilización de probióticos en el tratamiento de mantenimiento y en la prevención de la *pouchitis* postoperatoria presenta un grado de recomendación A o B. En cuanto a la utilización de probióticos en el tratamiento de la CU y la EC, sólo presenta actualmente un grado de recomendación B o C.

Se necesitan más ensayos clínicos controlados para investigar algunos problemas no resueltos en relación con la eficacia, las dosis, la duración del tratamiento y la utilización por separado o asociando varias cepas, así como el uso concomitante de prebióticos, simbióticos o antibióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. Estudio epidemiológico de la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en 4 áreas de España. *Med Clin (Barc)*. 1998;17:651-6.
2. García Peris P, Cuerda C, Cambor M, Bretón I. Nutrición enteral y enfermedades digestivas: enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinología*. 1997;44:42-6.
3. Nelly DG, Fleming CR. Nutritional considerations in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:597-611.
4. Fernández-Bañares F, Gassull MA. Revisión y consenso en terapia nutricional: nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp*. 1999;14:71-80.
5. ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN*. 2002;26:SA73-4.
6. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN*. 1993;17:21S-2.
7. Lochs H, Merny S, Marosi L, Ferenci P, Horthag H. Has total bowel rest a beneficial effect in treatment of Crohn's disease? *Clin Nutr*. 1983;2:61-4.
8. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberger IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutrition support in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1988;29:1309-15.
9. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon ATR, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology*. 1980;79:1199-204.
10. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketswiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut*. 1986;27:481-5.
11. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabré E, Acero D, et al. Enteral *versus* parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:227-32.
12. Giaffer MH, North G, Holdsworth CD. Controlled trial of polymeric versus elemental diet in treatment of active Crohn's disease. *Lancet*. 1990;335:816-9.
13. Rigaud D, Cosnes J, Le Quintrec Y, Rene E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental vs polymeric diet. *Gut*. 1991;32:1492-7.
14. Park RHR, Galloway A, Danesh BJZ, Russell RI. Double-blind controlled trial of elemental and polymeric diets as primary therapy in active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1991;3:483-90.
15. Raouf AH, Hildrey V, Daniel J, Walker RJ, Krasner N, Elias E, et al. Enteral feeding as sole treatment for Crohn's disease: Controlled trial of whole protein vs amino acid based feed and a case study of dietary challenge. *Gut*. 1991;32:702-7.
16. Middleton SJ, Riordan AM, Hunter JO. Comparison of elemental and peptide-based diets in the treatment of acute Crohn's disease.  *Ital J Gastroenterol*. 1991;23:609.
17. Mansfield JC, Giaffer MH, Holdsworth CD. Amino-acid versus oligopeptide based enteral feeds in active Crohn's disease. *Gut*. 1992;33:3S.
18. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid vs peptide based enteral diets in active Crohn's disease: Clinical and nutritional outcomes. *Gut*. 1994;35:783-7.
19. Kobayashi K, Katsumata T, Yokohama K, Takahashi H, Igarashi M, Saigenji K. A randomized controlled study of total parenteral nutrition and enteral nutrition by elemental and polymeric diet as primary therapy in active phase of Crohn's disease. *Japanese J Gastroenterol*. 1998;95:1212-21.
20. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:735-9.
21. Griffiths AM, Pendley F, Isserman R, Cockram D, Jacobsen K, Kelley MJ, et al. Elemental vs polymeric nutrition as primary treatment of active Crohn's disease: a multi-centre pediatric randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:75S.
22. Fernández-Bañares F, Cabré E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN*. 1995;19:356-62.
23. Griffiths A, Ohlsson A, Sherman P, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;108:1056-67.
24. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD 000542.
25. Mahajan L, Oliva L, Wyllie R, Fazio V, Steffen R, Kay M. The safety of gastrostomy in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:985-8.
26. O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial. *BMJ*. 1984;288:1859-62.
27. Seidman EG, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as primary treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1986;90:1625A.
28. Seidman EG, Lohoues MJ, Turgeon J, Bouthillier L, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease: early and long-term results. *Gastroenterology*. 1991;100:150A.
29. Seidman EG, Griffiths AM, Jones A, Isserman R. The Canadian Paediatric Crohn's Disease Study Group. Semi-elemental diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1993;104:778A.
30. Sanderson IR, Udeen S, Davies PSW, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 1987;61:123-7.
31. Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, Strohm WD, Rasmussen S, Sommer H, et al. Feasibility and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's disease. *European Cooperative Crohn's Disease Study III*. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:235-44.
32. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wenzl B, Zeitz M, Vogelsang H, Sommer H, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1991;101:881-8.
33. Lindor KD, Fleming CR, Burnes JU, Nelson JK, Ilstrup DM. A randomized prospective trial comparing a defined formula diet, corticosteroids, and a defined formula diet plus corticosteroids in active Crohn's disease. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:328-33.
34. González-Huix F, De León R, Fernández-Bañares F, Esteve M, Cabré E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut*. 1993;34:778-82.
35. Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, Palmer KR, Rees RGP, Clark ML, et al. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. *Gut*. 1993;34:1198-202.
36. Mantzaris GJ, Archavlis E, Amperiadis P, Kourtessas D, Triantafyllou G. A randomized prospective trial in active Crohn's disease comparing a polymeric diet, prednisolone and a polymeric diet plus prednisolones. *Gastroenterology*. 1996;110:955A.
37. Saverymuttu S, Hodgson HJF, Chadwick VS. Controlled trial comparing prednisolone with an elemental diet plus non-absorbable antibiotics in active Crohn's disease. *Gut*. 1985;26:994-8.
38. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vannozzi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:267-72.
39. Fernández-Bañares F, Cabré E, González-Huix F, Gassull MA. Enteral nutrition as primary therapy in Crohn's disease. *Gut*. 1994;25:55S-9.
40. Gorard DA. Enteral nutrition in Crohn's disease: fat in the formula. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:115-8.
41. Middleton SJ, Rucker JT, Kirby GA, Riordan AM, Hunter JO. Long-chain triglycerides reduce the efficacy of enteral feeds in patients with active Crohn's disease. *Clin Nutr*. 1995;14:229-36.
42. Bamba T, Shimoyama T, Sasaki M, Tsujikawa T, Fukuda Y, Koganei K, et al. Dietary fat attenuates the benefits of an elemental diet in active Crohn's disease: a randomized, controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:151-7.

43. Leiper K, Woolner J, Mullan MM, Parker T, Van der Vliet M, Fear S, et al. A randomised controlled trial of high versus low long chain triglyceride whole protein feed in active Crohn's disease. *Gut*. 2001;49: 790-4.
44. Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG, Griffiths A, Pencharz PB. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease. *JPEN*. 1996; 20:401-5.
45. Sakurai T, Matsui T, Yao T, Takagi Y, Hirai F, Aoyagi K, et al. Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled trial comparing nutrient formulas. *JPEN*. 2002;26:98-103.
46. Gassull MA, Fernández-Baños F, Cabré E, Papo M, Giaffer MH, Sánchez-Lombraña JL. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a doubled-blind randomised multicentre European trial. *Gut*. 2002; 51:164-8.
47. Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:339S-42.
48. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1557-60.
49. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, et al. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group members (German Crohn's Disease Study group). *Scand J Gastroenterol*. 1996;31: 778-85.
50. Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K. Supplementation with  $\omega$ -3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease: a randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *J Intern Med*. 1989;225:225-32.
51. O'Morain C, Tobin A, McColl T, et al. Fish oil in the treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1990;4:420-3.
52. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 1992;116:609-14.
53. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkey CJ, et al. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut*. 1992;33:922-8.
54. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:432-7.
55. Loeschke K, Uebewrschaer B, Pietsch A, et al.  $\omega$ -3 Fatty acids retard early relapse in ulcerative colitis in remission. *Dig Dis Sci*. 1996; 41:2087-94.
56. Greenfield SM, Green AT, Teare JP, et al. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7:159-66.
57. Dichi I, Frenhane P, Dichi JB, et al. Comparison of  $\omega$ 3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis. *Nutrition*. 2000;16:87-90.
58. Van der Hulst RR, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*. 1993;341:1363-5.
59. Den Hond E, Hiele M, Peeters M, Ghoos Y, Rutgeerts P. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestine permeability in patients with Crohn's disease. *JPEN*. 1999;23:7-11.
60. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:78-84.
61. Delzenne N, Cherbut C, Neyrinck A. Prebiotics: actual and potential effects in inflammatory and malignant colonic diseases. *Curr Opin Clin Metab Care*. 2003;6:581-6.
62. Swindindki A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swindinski S, Loening-Baucke V, Ortmann M. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:44-54.
63. Chapman MA, Grahn MF, Boyle MA, et al. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut*. 1994;35:73-6.
64. Kim Y. Short-chain fatty acids in ulcerative colitis. *Nutr Rev*. 1998; 56:17-24.
65. Fernández-Baños F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *plantago ovata* sedes (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:427-33.
66. García Peris P, Cuerda C, Cambor M, Bretón I, Matilla A, González Lara V, et al. Dieta enteral polimérica estándar vs dieta enteral polimérica con fibra soluble en pacientes con colitis ulcerosa. *Rev Esp Enf Dig*. 1997;89:86-7.
67. Welters CFM, Heineman E, Thunnissen FBJM, Van den Bogaard AEJM, Soeters PB, Baeten CGM. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:621-7.
68. Kanazuchi O, Suga T, Tochihara M, et al. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J Gastroenterol*. 2002;37:67-72.
69. Kruis W. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:75-8.
70. Kwon JH, Farrell RJ. Probiotics and inflammatory bowel disease. *BioDrugs*. 2003;17:179-86.
71. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004;10:286-99.
72. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* presentation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:853-8.
73. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli Nissle* 1917 is as effective as with standard mesalazina. *Gut*. 2004;53:1617-23.
74. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazina for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354:635-9.
75. Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea- a pilot study. *Z Gastroenterol*. 1993;31:129-34.
76. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45: 1462-4.
77. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:653-8.
78. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study versus mesalazine. *Gastroenterology*. 2000;118:4179.
79. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305-9.
80. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL-3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53:108-14.
81. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammaers KM, Brigidi P. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotics therapy: a double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202-9.
82. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut*. 2002;51:405-9.
83. Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA. Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:111-9.
84. Rolfe VE, Bath-Hextall F, Fortun P, Hawkey CJ. Probiotics for the maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD 004826.
85. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for induction and maintenance of remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD 001176.