



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



EDITORIAL

Un nuevo enfoque de la nutrición y nutrigenómica en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas y en la prevención de malignización



A new approach to nutrition and nutrigenomics in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases and in the prevention of malignant transformation

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades multifactoriales en donde la predisposición genética, factores ambientales como la dieta, la microbiota intestinal y otros desconocidos contribuyen a mantener una inflamación crónica del intestino. Ello resulta en inestabilidad genómica y en un riesgo mayor de malignización. Hasta ahora el acento del tratamiento ha sido el control de la inflamación con inmunosupresores y biológicos. La dieta y la nutrición no han sido foco de interés en la patogenia o en el tratamiento de estas enfermedades, a pesar de la evidencia del valor de la dieta exclusiva enteral en el manejo de la enfermedad de Crohn, especialmente en niños y adolescentes. Por ello, con excepción de los pacientes hospitalizados, los consejos dietéticos solo desempeñan un papel menor en las guías publicadas para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas. Esta actitud ha sugerido que la dieta no es de gran importancia, y no hay guías específicas nutricionales que sean diferentes a lo que se aconseja a la población en general.

Los avances en la genética y epigenética han llegado a tal punto de desarrollo que es posible comenzar una nueva fase en el estudio de la nutrición dentro de los factores ambientales, y no solamente como un complemento de la terapia actual. Las nuevas disciplinas dentro de la biología de sistemas permitirán hacer estudios en humanos además de los ya existentes en modelos experimentales en animales. Por tanto, el papel de la nutrición en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa alcanzará una nueva dimensión. Es de esperar que estos estudios produzcan la evidencia necesaria para demostrar que la nutrición basada en la genética individual no solo contribuirá al control de la inflamación, sino que

significativamente retrasará la progresión de la enfermedad y disminuirá la formación del cáncer intestinal¹.

Este nuevo enfoque de la nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica se basa en una premisa, una fase de desarrollo y una fase de consolidación.

Premisa: utilizar conceptos establecidos en nutrición para complementar la terapia médica o incluso prescribir como terapia primaria

Desde el punto de vista clínico lo primero es asegurarse de que nuestros pacientes tienen una nutrición adecuada. Por ello hay que determinar el estado nutricional actual del paciente al momento de la consulta para establecer medidas correctivas. La colaboración de una dietista o nutricionista es esencial en el diagnóstico del estado y en el manejo del paciente.

Si la enfermedad está en actividad, algunas estrategias dietéticas podrían ser una terapia primaria o en muchos casos deberían ser una terapia coadyuvante para contribuir a reducir la inflamación intestinal, ya que contribuyen a reducir los síntomas y a evitar complicaciones². La nutrición oral a menudo por sí sola no es suficiente en el manejo de los pacientes con enfermedades intestinales crónicas, especialmente en los niños o los ancianos, y debe ser combinada con los suplementos orales o reemplazado con una sonda de nutrición enteral³.

La nutrición enteral puede reducir la actividad de la inflamación y mantener la remisión tanto en adultos como

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2015.11.001>

1696-7801/© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

en niños. El soporte nutricional mediante fórmulas líquidas debe considerarse para pacientes con enfermedad de Crohn y en casos graves de colitis ulcerosa, especialmente para aquellos que requieran prolongados ciclos de corticosteroides. Dado que el objetivo final en el tratamiento de estas enfermedades es la curación de la mucosa, esta ventaja de la nutrición enteral durante el tratamiento con corticosteroides es valiosa en la toma de decisiones terapéuticas. La nutrición enteral está indicada en la fase activa de la enfermedad, en los casos de intolerancia, en respuestas insuficientes a los corticosteroides o en combinación con estos en personas desnutridas y en pacientes con estenosis inflamatorias del intestino^{4,5}. Otros síntomas que deben ser corregidos con nutrición son la deficiencia de micronutrientes como hierro, magnesio, calcio, cinc, ácido fólico, vitaminas liposolubles, vitamina D y B₁₂. Atención a síntomas funcionales donde la disminución de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) puede mejorar los síntomas. La insuficiencia pancreática puede estar presente, y lo mejor es dar una dosis adecuada de grasas con suficientes enzimas pancreáticas para evitar la malnutrición. La prevención de obstrucción en casos de estenosis intestinales y la prevención de deformación de litiasis renal requieren una dieta especial².

Segunda fase de desarrollo: la modulación nutricional puede utilizarse para regular la expresión génica

En este caso se debe utilizar la información que ya tenemos de la genómica sobre aquellos genes que puedan ser modificados por la nutrición. No hay que olvidar que los alimentos considerados beneficiosos para algunos individuos pueden causar efectos adversos en otros. El conocimiento de los genes y circuitos en los que participan en la susceptibilidad a padecer la enfermedad permite predecir ciertos requerimientos nutricionales que pueden no ser evidentes a través de enfoques terapéuticos estándar. Así, si variantes de los genes que regulan las interleucinas proinflamatorias están presentes, la suplementación con lípidos n-3 de cadena larga o aceites de pescado puede ser un método nutricional para priorizar, y en los individuos con mutaciones en los genes *NOD2* y *ATG16L1* en los cuales se sabe que tienen una respuesta anormal a la flora bacteriana colónica, los prebióticos y probióticos podrían mejorar el balance de la flora intestinal. Otro ejemplo consiste en la suplementación de vitamina D₃. Estudios en diabetes sobre la suplementación de esta vitamina han observado que hay individuos de alta y de baja respuesta: por ello solo alrededor del 60% de estos sujetos responden a la suplementación⁶. Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D y otros parámetros clínicos, como el nivel de la hormona paratiroidea, también son importantes. Los autores, por tanto, sugieren que la respuesta a la vitamina D₃ podría estudiarse al ver los cambios inducidos en células mononucleares de sangre periférica por transcriptómica. Otro ejemplo: individuos que portan una de las variantes del gen *OCTN1* pueden tener un mayor riesgo de síntomas adversos asociados al consumir setas. Ello se debe a que el principal sustrato fisiológico de la *OCTN1* es L-ergotionina, un antioxidante que es exclusivamente sintetizado por ciertas bacterias y hongos del suelo. Una variante

en el gen *OCTN1* conduce a una ganancia de su función, resultando en un sustrato de mayor afinidad y 50% más de capacidad de transporte inicial a niveles nanomolar de sustrato, lo cual produce una respuesta inmune anormal. En Nueva Zelanda se encontró que los pacientes con enfermedad de Crohn que portan esta variante alélica presentan intolerancia a las setas⁷. De acuerdo a estos autores, estas observaciones representan la primera interacción gen-dieta descrita en la enfermedad de Crohn. Por tanto, el genotipado podría utilizarse como una herramienta de diagnóstico para dar consejos dietéticos específicos. Se podrían utilizar principios de nutrigenómica a fin de elaborar alimentos especialmente apropiados para este grupo de personas.

Los estudios genéticos habían identificado hasta hace poco 163 *loci* de susceptibilidad para la enfermedad inflamatoria intestinal, pero recientemente ya han aumentado a 201⁸. La información genómica de genes específicos involucrados en el proceso inflamatorio de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa permitiría habilitar la prueba del principio de optimización de nutrientes en lugar de esperar a que aparezcan los síntomas de la enfermedad y/o el progreso del proceso inflamatorio. Algunos autores⁹ han desarrollado una dieta de inspiración mediterránea. La dieta no contenía las cantidades de cereales y productos lácteos común en el Mediterráneo, pero tenía frutas y verduras, té verde (por tener polifenoles), 2 platos de pescado graso por semana (omega-3 y vitamina D) y cápsulas de probióticos. Estos autores encontraron que la adherencia a la dieta durante 6 semanas redujo biomarcadores de inflamación. Pero lo más importante fue que el análisis por transcriptómica reveló que la expresión de ciertos genes importantes en la etiología de la enfermedad de Crohn fue modulada de forma beneficiosa, e incluso se observó una tendencia a la normalización de la microbiota.

Tercera fase de consolidación: la nutrición y sus efectos deben ser estudiados por la biología de sistemas en la cura de la mucosa y la prevención de cáncer

Recientemente se ha sugerido un cambio de paradigma en las herramientas de diagnóstico y terapia nutricional para la enfermedad de Crohn, implicando un enfoque biológico de sistemas para su aplicación¹. Aunque lo ideal es estudiar biopsias intestinales, estas técnicas son suficientemente sensibles para permitir probar el efecto de la estrategia alimentaria seleccionada durante el estudio de intervención a corto plazo en muestras de sangre, heces y orina, antes y después del período de estudio. De esta forma, los cambios en la expresión genética controlada por perfiles de transcriptómica de células mononucleares de sangre periférica mostrarán qué genes relacionados con la enfermedad de Crohn han cambiado de actividad.

Los avances en micronutrientes, los ácidos grasos omega-3-poliinsaturados, los polifenoles, los prebióticos y los probióticos se deben integrar en sistemas biológicos para confirmar la evidencia de ser capaces de estimular la expresión de genes involucrados en el control de la inflamación y evitar así su progresión, la inestabilidad genómica y el riesgo de cáncer.

Bibliografía

1. Ferguson LR. Nutritional modulation of gene expression: Might this be of benefit to individuals with Crohn's disease? *Front Immunol.* 2015;6:467.
2. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD — insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:133–46.
3. Altomare R, Damiano G, Abruzzo A, Palumbo VD, Tomasello G, Buscemi S, et al. Enteral nutrition support to treat malnutrition in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2015;7:2125–33.
4. Triantafyllidis JK, Vagianos C, Papalois AE. The role of enteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: Current aspects. *Biomed Res Int.* 2015;2015:197167.
5. Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN, Oral Diets. Nutrition support for inflammatory bowel disease: What is the evidence? *Nutr Clin Pract.* 2015;30:462–73.
6. Saksa N, Neme A, Ryyanen J, Uusitupa M, de Mello VD, Voutilainen S, et al. Dissecting high from low responders in a vitamin D3 intervention study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;148: 275–82.
7. Petermann I, Triggs CM, Huebner C, Han DY, Gearry RB, Barclay ML, et al. Mushroom intolerance: A novel diet-gene interaction in Crohn's disease. *Br J Nutr.* 2009;102:506–8.
8. Goyette P, Boucher G, Mallon D, Ellinghaus E, Jostins L, Huang H, et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet.* 2015;47:172–9.
9. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesut-hasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics.* 2013;7:24.

A.S. Peña

*Centro médico universitario de la Vrije Universiteit,
Laboratory of Immunogenetics, Department of Medical
Microbiology and Infection control, Amsterdam,*

Países Bajos

Correo electrónico: pena.as@gmail.com

Disponible en Internet el 6 de enero de 2016