

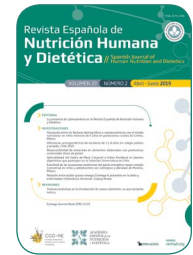
# Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics



CrossMark  
click for updates

www.renhyd.org



## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

### Relación entre ácidos grasos omega-3/omega-6 presentes en la dieta y enfermedad inflamatoria intestinal: *Scoping Review*

Ana Gutierrez-Hervas<sup>a</sup>, Sofía García-Sanjuán<sup>a,\*</sup>, Sandra Gil-Varela<sup>a</sup>, Ángela Sanjuán-Quiles<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Alicante, San Vicente del Raspeig, España.

\*sofia.garcia@ua.es

Editor asignado: Eduard Baladia. Comité Editorial de la Revista Española de Nutrición Humana y Dietética. Pamplona, España.

Recibido el 16 de noviembre de 2018; aceptado el 21 de junio de 2019; publicado el 21 de junio de 2019.

➤ Relación entre ácidos grasos omega-3/omega-6 presentes en la dieta y enfermedad inflamatoria intestinal: *Scoping Review*

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedades  
Inflamatorias del  
Intestino;

Ácidos Grasos  
Omega-3;

Ácidos Grasos  
Omega-6;

Dietoterapia;

Dieta.

#### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Se cree que las grasas dietéticas pueden influir en su desarrollo. **Objetivo:** Analizar cómo se relaciona el contenido de omega-3 y omega-6 presentes en la dieta de forma natural con el proceso de la EII, tanto en su aparición como en su periodo de remisión.

**Material y Métodos:** Fuentes de datos: Se realizaron la búsqueda en las bases de datos Scopus y PubMed. Criterios de elegibilidad: Se incluyeron los estudios publicados entre 2007 y 2017, en español e inglés, diseño cuantitativo y cualitativo sobre el tema de estudio. Se excluyeron los estudios sobre fármacos o suplementos, animales y dieta en otras patologías. **Evaluación de los estudios:** Los estudios fueron evaluados a través de la Guía CASPe y los objetivos propios del diseño de *Scoping Review*.

**Resultados:** Un total de 14 artículos fueron incluidos.

**Conclusiones:** Hay evidencia de que el consumo de omega-3 y omega-6 puede influir en el desarrollo de la EII. Aunque no existen recomendaciones dietéticas definidas para las personas con EII, sería fundamental crear una guía de alimentación para el control de esta patología.

➤ Relationship between dietary omega-3/omega-6 fatty acids and inflammatory bowel disease: *Scoping Review*

#### KEYWORDS

Inflammatory Bowel Diseases;

Fatty Acids, Omega-3;

Fatty Acids, Omega-6;

Diet Therapy;

Diet.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). It is believed that diet fats can influence the development of this disease. Objective: To analyse how the content of omega-3 and omega-6 naturally present in the diet is related to the IBD process, both in its appearance and in its remission period.

**Material and Methods:** Data sources: The databases Scopus and PubMed were searched. Eligibility criteria: Studies published between 2007 and 2017, in Spanish and English, quantitative and qualitative design on the topic of study were included. Studies on drugs or supplements, animals and diet in other pathologies were excluded. Evaluation of studies: The studies were evaluated through the CASPe Guide and the objectives of the Scoping Review design.

**Results:** A total of 14 articles were included.

**Conclusions:** There is evidence that consumption of omega-3 and omega-6 may influence the development of IBD. Although there are no defined dietary recommendations for people with IBD, it would be essential to create a dietary guide for the control of this pathology.

#### CITA

Gutierrez-Hervas A, García-Sanjuán S, Gil-Varela S, Sanjuán-Quiles Á. Relación entre ácidos grasos omega-3/omega-6 presentes en la dieta y enfermedad inflamatoria intestinal: *Scoping Review*. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2019; 23(2): 92-103. doi: 10.14306/renhyd.23.2.720

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a un grupo de entidades clínicas caracterizadas como procesos crónicos de etiología desconocida, que afecta al tracto digestivo. Entidades representadas por la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas presentan características epidemiológicas, inmunológicas y clínicas comunes<sup>1</sup>. La CU es una inflamación limitada al colon que afecta de forma constante el recto, mientras que la EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, siendo el íleon su localización más frecuente<sup>2</sup>. Los síntomas más característicos son diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, hemorragia rectal, alternancia de cuadros de defecación normal con diarreicos, pérdida de peso y apetito, vómitos, náuseas, con períodos de remisión y recaídas, ocasionando múltiples hospitalizaciones e incluso pudiendo derivar a una intervención quirúrgica<sup>3</sup>.

La incidencia anual más alta en Europa es de 12,7 por 100.000 personas-año, 5,0 personas-año en Asia y Oriente

Medio y el 20,2 por 100.000 personas-año en América del Norte<sup>4</sup>. En América Latina existen pocos informes sobre la epidemiología de la EC. Todo parece apuntar que se espera un aumento del número de casos de EC en la ciudad de México<sup>5</sup>. A menudo debuta en la adolescencia o en adultos jóvenes entre los 15-35 años, sin discriminación de sexo y plantea un importante problema de salud pública debido a su frecuencia, su carácter crónico y su gravedad potencial<sup>6</sup>. Las razones del aumento de la enfermedad son inciertas. Se produce una respuesta inmune desproporcionada del intestino, frente a un agente aún no claramente identificado, en individuos genéticamente susceptibles, lo que produce una reacción inflamatoria crónica descontrolada de la mucosa intestinal, progresiva y destructiva<sup>7</sup>.

La dieta parece desempeñar un papel relevante en el manejo de la EII, diversos estudios<sup>8,9</sup> han tratado de comprobar si existe asociación entre lo que consumen las personas afectadas por la enfermedad y la evolución de su proceso. En concreto estudios experimentales sugieren que la modificación de la microbiota podría favorecer la aparición y el mantenimiento de las lesiones intestinales<sup>10,11</sup>. La alteración de

la mucosa intestinal podría estar relacionada con una elevación de las concentraciones de eicosanoides formados a partir de los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 ( $\omega$ -6), como el ácido araquidónico (AA)<sup>12</sup>, y de los ácidos grasos omega-3 ( $\omega$ -3), como el ácido eicosapentaenoico (EPA), dado que los mediadores producidos a partir de AA y EPA le confieren su potencial inflamatorio<sup>13</sup>.

En 2012 Cabré *et al.*<sup>14</sup> realizaron una revisión sistemática con el objetivo de conocer si la suplementación con  $\omega$ -3 podría ser un agente terapéutico en la EII, sin embargo, se desconoce si el aporte dietético mediante la dieta de  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 influye de manera beneficiosa en la aparición o exacerbación de la enfermedad. Por ello, parece necesario recopilar la información publicada a este respecto para tratar de clarificar si enriquecer la dieta en  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 sería beneficioso en la EII, debido a que se desconoce con detalle cómo influye la dieta en la aparición o reagudización de la EII, a pesar de que sí se sabe que ciertos nutrientes ( $\omega$ -3 y  $\omega$ -6) afectan en la misma. Por lo que el objetivo de nuestro estudio será analizar cómo se relaciona el contenido de  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 presentes en la dieta de forma natural, es decir, sin utilizar cantidades específicas ni a través de suplementos, con el proceso de la EII, tanto en su aparición como en su periodo de remisión.

## METODOLOGÍA

El diseño del estudio se corresponde con la denominada *Scoping Review*, un tipo de estudio de revisión que tienen como finalidad identificar los estudios relevantes sobre un tema de estudio (en este caso la influencia del consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 en la EII), describir ampliamente sus características y resultados, e identificar vacíos de información o, por el contrario, aspectos en los que se ha centrado el interés de la misma<sup>15</sup>.

### Fuentes de información y búsquedas

La búsqueda de la información se realizó entre marzo y agosto de 2017, en las bases de datos Scopus y Pubmed. Por otra parte, con el fin de explorar todas las fuentes de información también se realizó la técnica de "bola de nieve" y búsqueda sensible. Las palabras clave utilizadas fueron: "Enfermedad de Crohn", "Enfermedad Inflamatoria Intestinal", "Terapia Dietética", "Ácidos Grasos Omega-3" y "Ácidos Grasos Omega-6", "Dieta". Obtuvimos los siguientes descriptores en inglés: "Crohn Disease", "Ulcerative Colitis", "Inflammatory Bowel Disease", "Diet Therapy", "Fatty Acids Omega-3", "Fatty Acids Omega-6" y "Diet". (Tabla 1).

### Criterios de elegibilidad

Como criterios de inclusión: encontrarse entre 2007 y 2017, en español e inglés, de diseño cualitativo, en el que se expresara cómo se modifican los síntomas de la enfermedad en las personas que realizan dieta rica en  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 y cuantitativo que mostraran estudios de cohortes o casos y controles donde se presentaran las diferentes asociaciones de la dieta rica en  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 y el control de síntomas, que estuvieran orientados al tema de estudio. Además, la muestra debía ser personas adultas y que no tuvieran alguna otra patología. Como último criterio de inclusión los estudios debían tener una puntuación de cinco puntos o más de la Guía CASPe<sup>16</sup>. Como criterios de exclusión: estudios que tuvieran que ver con fármacos o suplementos, otro tipo de nutrientes, nutrición enteral exclusiva, estudios en edad pediátrica, estudios con animales y estudios de la influencia de la dieta en otras patologías. Para la redacción de esta revisión se ha utilizado la Declaración PRISMA<sup>17</sup>.

### Selección de artículos

La autora principal del estudio revisó los títulos y resúmenes identificados en la búsqueda bibliográfica para determinar su relevancia. En primer lugar, se retiraron los artículos duplicados, posteriormente se aplicaron los criterios de exclusión y se seleccionaron los artículos que por su título y resumen se consideraron pertinentes para un examen más detallado (texto completo). Las posibles discrepancias se

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda utilizadas en la revisión.

#### Ejemplos de estrategias de búsqueda en Pubmed

```
"Crohn Disease"[Mesh] AND ("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fatty Acids, Omega-6"[Mesh]) AND "Diet Therapy"[Mesh] AND ("2007/04/25"[PDat]: "2017/04/21"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))
"Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] AND "Diet"[Mesh] AND ("2007/07/25"[PDat]: "2017/07/21"[PDat] AND "Humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))
```

#### Ejemplo de estrategia de búsqueda en Scopus

```
(TITLE-ABS-KEY ("Fatty Acids Omega-3") OR TITLE-ABS-KEY ("Fatty Acids Omega-6") AND TITLE-ABS-KEY ("Crohn Disease") AND TITLE-ABS-KEY ("Diet Therapy")) AND PUBYEAR > 2006 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English"))
```

resolvieron por consenso entre la investigadora principal y dos investigadoras más del estudio.

### Extracción de datos y listado de variables

De los estudios incluidos se extrajeron de forma sistemática los aspectos relevantes, es decir, variables como el consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 en EII, en EC y CU, así como el autor y el año de publicación, objetivo(s) de estudio, diseño, población de estudio y principales resultados.

### Evaluación de riesgo de sesgo

Siguiendo la Guía CASPe uno de los estudios cualitativos incluido definía de forma clara los objetivos de la investigación, era coherente con la metodología elegida, la muestra y el diseño. Se tuvieron en cuenta los aspectos éticos y el análisis de los datos fue riguroso además de una exposición clara de los resultados.

Los 4 estudios de cohortes incluidos mostraban un tema claramente definido y la cohorte se reclutó de una manera adecuada. Los resultados se midieron de forma precisa y el seguimiento de los sujetos fue suficientemente largo y completo.

Los 7 estudios de casos y controles se centraban en un tema claramente definido con relación a la dieta rica en  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6,

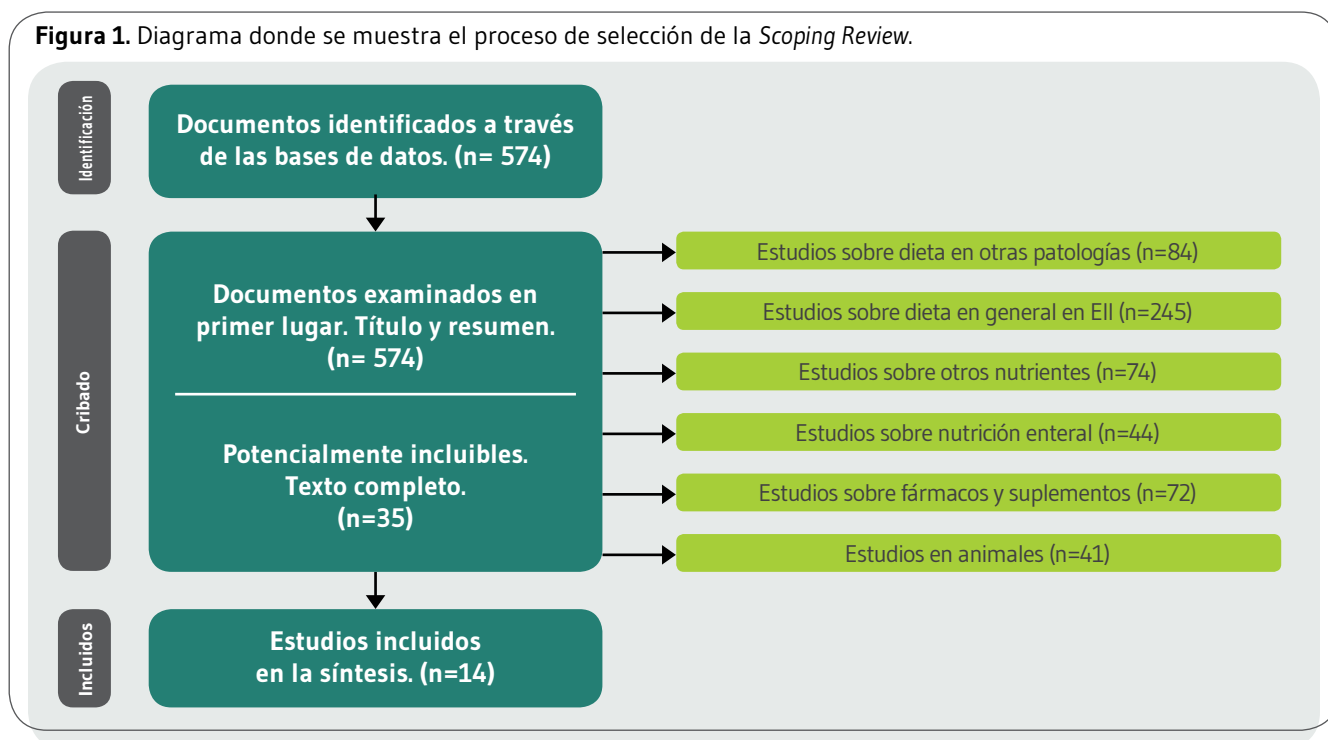
reclutando los casos de una forma aceptable al igual que los controles. La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar los sesgos y los resultados se mostraron de una forma precisa.

## RESULTADOS

### Selección de resultados

Se obtuvieron un total de 622 resultados. Después de retirar los documentos duplicados (48 manuscritos), se obtuvieron 574 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron 35 artículos que por su título y resumen se consideraron pertinentes para un examen más detallado (texto completo). De los 21 artículos excluidos en el último paso, una vez leído el texto completo, 4 trabajos se descartaron por centrar sus resultados en la composición corporal de la muestra, 3 estudios por centrar sus resultados en la nutrigenómica sin tener en cuenta la dieta seguida por los sujetos, 4 por incluir individuos con dietas específicas por motivos éticos o religiosos (vegetarianismo o Ramadán) y 8 trabajos fueron excluidos tras pasar la parrilla CASPe. Finalmente, 14 estudios fueron incluidos para su revisión (Figura 1).

**Figura 1.** Diagrama donde se muestra el proceso de selección de la *Scoping Review*.



### Características y resultados de los estudios individuales

En la Tabla 2 se resumen tanto las características de los estudios como el riesgo de sesgo en cuanto a la igualdad o variabilidad de poblaciones, intervenciones y los diseños de estudios. Del mismo modo, se incluye el resultado tras pa-

sar la Guía CASPe. De los 14 artículos incluidos 2 tratan del consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 en EII, 6 en EC y 6 en CU (Tabla 2). Todos los trabajos incluidos han cumplido con los criterios de inclusión propuestos y responden al objetivo de la presente revisión.

**Tabla 2.** Resumen de artículos incluidos.

AUTORES AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	GUÍA CASPe	OBJETIVO(S)	RESULTADOS
<b>Skrautvol and Nåden<sup>18</sup></b>  <b>2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio cualitativo.</li> <li>• Población: 13 pacientes (18-45 años) con EII.</li> <li>• Intervención: entrevistas con respuestas abiertas sobre sus experiencias personales.</li> <li>• Variables: peso corporal, dieta, duración de la enfermedad, cirugías, hospitalizaciones, desarrollo de la enfermedad y tratamiento.</li> </ul>	8	Analizar sus experiencias para ver si la dieta que siguen influye en los síntomas de EC y CU.	Evidencia de una relación interpretada por los propios pacientes entre el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados $\omega$ -3 con los síntomas de la EII y el conocimiento incorporado de dichas patologías.
<b>Uchiyama et al.<sup>19</sup></b>  <b>2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de cohortes.</li> <li>• Población: 230 pacientes (30 años) con EII.</li> <li>• Grupo comparación: 20 pacientes con EII sin intervención.</li> <li>• Intervención: 12-18 meses con dieta rica en <math>\omega</math>-3.</li> <li>• Variables: estado de la patología (latente o remisión), tipo de EII (EC o CU) y composición de AGPI en la membrana eritocitaria.</li> </ul>	7	Comprobar si influye la terapia dietética de $\omega$ -3 sobre la composición de ácidos grasos de las membranas eritocitarias de pacientes con EII y sus efectos de mantenimiento de la remisión.	Los AGPI dietéticos alteran la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana celular e influyen en la actividad clínica de la EII.
<b>Ananthakrishnan et al.<sup>20</sup></b>  <b>2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de cohortes.</li> <li>• Población: 763.229 pacientes (25-42 años) inicialmente sin EII.</li> <li>• Intervención: cuestionarios de estado de salud, frecuencia de consumo de alimentos y aspectos personales. Seguimiento cada 2 años durante el periodo de estudio en institutos. Y comparación con la actualidad.</li> <li>• Variables: incidencia de EII, alimentos consumidos frecuentemente, estado de salud y aspectos personales (fumador/a, estado de peso, uso de anticonceptivos orales).</li> </ul>	6	Examinar la asociación entre la dieta de los adolescentes y el riesgo de EII.	Hay asociación inversa entre un patrón dietético prudente en la adolescencia y el consumo de pescado (rico en $\omega$ -3) y el riesgo de EC.

AUTORES AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	GUÍA CASPe	OBJETIVO(S)	RESULTADOS
<b>Chan et al.</b> <sup>21</sup> 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de cohortes.</li> <li>• Población: 229.702 pacientes (20-74 años) inicialmente sin EC.</li> <li>• Intervención: cuestionarios de información personal y frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: edad, sexo, fumador/a, dieta y contenido en <math>\omega</math>-3, <math>\omega</math>-6 y <math>\omega</math>-9 de la misma y estado de peso.</li> </ul>	7	Investigar la asociación entre el aumento de la ingesta de DHA y el riesgo de EC.	Asociaciones inversas entre el aumento de la ingestión de ácido docosahexaenoico en la dieta y la EC.
<b>Marlow et al.</b> <sup>22</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de cohortes.</li> <li>• Población: 8 pacientes con diagnóstico de EC con más de 7 años de evolución.</li> <li>• Intervención: dietética rica en <math>\omega</math>-3 de 6 semanas.</li> <li>• Variables: Dieta Mediterránea (rica en <math>\omega</math>-3), microbiota, biomarcadores inflamatorios (citokinas y proteína C reactiva) y expresión genética.</li> </ul>	5	Comparar los datos obtenidos de biomarcadores inflamatorios y de transcriptómica para estudiar el efecto de una Dieta Mediterránea sobre la inflamación en pacientes con EC.	Una dieta rica en $\omega$ -3 con alimentos de la Dieta Mediterránea, parece reducir de los marcadores inflamatorios y normalizar la microbiota en la EC.
<b>Hart et al.</b> <sup>23</sup> 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de cohortes.</li> <li>• Población: 260.686 pacientes (20-80 años) inicialmente sin CU.</li> <li>• Intervención: cuestionario general con aspectos personales y de salud y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: dieta, actividad física, fumador/a, consumo de bebidas con contenido de alcohol y medicación.</li> </ul>	5	Examinar la relación prospectiva entre la ingesta de nutrientes y el desarrollo de CU.	No se detectaron asociaciones entre la CU y la dieta. Posible aumento del riesgo de CU con una mayor ingesta total de ácidos grasos poliinsaturados.
<b>Pugazhendhi et al.</b> <sup>24</sup> 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 200 (27-44 años) pacientes con EC.</li> <li>• Grupo de comparación: 200 controles.</li> <li>• Intervención: cuestionario de aspectos sociodemográficos y de frecuencia de consumo.</li> <li>• Variables: estado socioeconómico, sexo, fumador/a, vivienda rural o urbana, tipo de agua consumida y tipo de dieta (vegana, ovolactovegetariana, incluye de pescado, incluye también carne).</li> </ul>	8	Detectar asociaciones de factores ambientales y dietéticos con el diagnóstico de EC.	Asociación negativa entre consumo regular de pescado (rico en $\omega$ -3) y desarrollo de EC.

AUTORES AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	GUÍA CASPe	OBJETIVO(S)	RESULTADOS
<b>Amre et al.<sup>25</sup></b>  <b>2007</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 130 pacientes (&lt;20 años) con EC.</li> <li>• Grupo de comparación: 202 controles.</li> <li>• Intervención: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: sexo, edad, estado de peso, dieta.</li> </ul>	8	Examinar el impacto de la dieta en la EC de nueva aparición en niños mediante un cuestionario validado de frecuencia alimentaria.	Un desequilibrio en el consumo de ácidos grasos se asocia con un mayor riesgo de EC entre los niños canadienses.
<b>Ferreira et al.<sup>26</sup></b>  <b>2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 99 pacientes (40,4 años) con EC.</li> <li>• Grupo comparación: 166 controles.</li> <li>• Intervención: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: edad, sexo, fumador/a, años de la enfermedad, cirugía, medicación, tipo de fenotipo, polimorfismos de genotipo y dieta.</li> </ul>	7	Explorar la interacción entre la ingesta de grasas en la dieta en la modulación de la actividad de la enfermedad en pacientes con EC.	Una elevada ingesta de grasas saturadas, $\omega$ -6 y $\omega$ -9 favorecen la apoptosis celular y la actividad de la EC.
<b>Rashvand et al.<sup>27</sup></b>  <b>2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 62 pacientes (20-80 años) diagnosticados de CU.</li> <li>• Grupo comparación: 124 controles.</li> <li>• Intervención: cuestionario demográfico, historia médica y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: consumo de alcohol y tabaco, dieta, medicación, historia familiar de CU y antecedentes de <i>Helicobacter pylori</i>.</li> </ul>	6	Analizar si existe una relación entre la composición de ácidos grasos dietéticos y el riesgo de desarrollar CU.	Asociación positiva entre el desarrollo de CU y el aumento de grasas totales, ácidos oleico y linoleico, ácidos grasos saturados, ácidos grasos <i>trans</i> y total de AGPI de la dieta. No existe asociación significativa con el consumo de $\omega$ -3 y colesterol dietético.
<b>Tjonneland et al.<sup>28</sup></b>  <b>2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 203.193 pacientes (30-74 años) inicialmente sin CU.</li> <li>• Intervención: cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos y seguimiento de la CU.</li> <li>• Variables: país, sexo, incidencia CU y dieta (contenido en AGPI).</li> </ul>	8	Investigar si una alta ingesta dietética de ácido linoleico aumenta el riesgo de desarrollar CU.	El consumo de $\omega$ -6 aumenta el riesgo de desarrollar CU.



AUTORES AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	GUÍA CASPe	OBJETIVO(S)	RESULTADOS
<b>Pearl et al.<sup>29</sup></b> <b>2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 85 pacientes con CU.</li> <li>• Grupo comparación: 69 controles.</li> <li>• Intervención: biopsia de la mucosa colónica y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: contenido en AGPI de la mucosa colónica y de la dieta.</li> </ul>	7	Ver si cambios asociados con la inflamación de la mucosa colónica modificarían la biodisponibilidad de precursores eicosanoides AA Y EPA.	Una mayor relación $\omega$ -6/ $\omega$ -3 en la mucosa inflamada en CU se correlaciona con la gravedad de la inflamación.
<b>Shivappa et al.<sup>30</sup></b> <b>2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: estudio de casos y controles.</li> <li>• Población: 62 pacientes (20-80 años) con CU.</li> <li>• Grupo comparación: 124 controles.</li> <li>• Intervención: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: edad, sexo, historia de CU e índice inflamatorio dietético.</li> </ul>	7	Examinar la capacidad del índice inflamatorio dietético para predecir la CU.	Una dieta proinflamatoria está asociada con un mayor riesgo de CU, mientras la dieta antiinflamatoria parece reducir dicho riesgo
<b>Grimstad et al.<sup>31</sup></b> <b>2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño: cuantitativo, estudio piloto de intervención.</li> <li>• Población: 12 pacientes (35-65 años) con CU leve.</li> <li>• Intervención: dieta con 200g de salmón del Atlántico 3 veces por semana durante 12 semanas y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.</li> <li>• Variables: sexo, localización de la CU, medicación, citocinas, análisis de heces.</li> </ul>	5	Evaluar la eficacia de una dieta rica en salmón en pacientes con CU leve.	La ingesta de salmón del Atlántico puede tener efectos beneficiosos sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con CU leve.

### Consumo de ácidos grasos $\omega$ -3 y $\omega$ -6 en EII

Las personas afectadas por EII expresaron una mejora en su patología tras el control de la ingesta de determinados nutrientes, entre ellos, una ingesta extra de aceites ricos en ácidos grasos  $\omega$ -3 parecían reducir algunos síntomas y dolor<sup>18</sup>. Además, se observó que una relación de  $\omega$ -3/ $\omega$ -6  $\geq 0,65$  en la dieta altera la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana celular e influyen en la actividad de ésta, lo que modifica la actividad clínica de la EII y favorece su remisión<sup>19</sup>.

### Consumo de ácidos grasos $\omega$ -3 y $\omega$ -6 en EC

Una mayor ingesta de pescado se asoció con menor riesgo de EC dado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)  $\omega$ -3 que contiene pueden inhibir la formación de leucotrienos y prostaglandinas proinflamatorias y respuestas inmunes adaptativas<sup>20,24</sup>. En concreto una ingesta mayor de ácido docosaexanoico (DHA) de la serie  $\omega$ -3 se asoció inversamente con el desarrollo de EC<sup>21</sup>. Parece ser que este aumento de la serie  $\omega$ -3 (entre ellos DHA) favorece una reducción de  $\omega$ -6 que a su vez reduce el riesgo de EC<sup>25</sup>. Del mismo modo, con



una dieta antiinflamatoria con alimentos característicos de la Dieta Mediterránea, ricos en  $\omega$ -3, se observó una pequeña reducción en los biomarcadores inflamatorios y una mejora en la microbiota intestinal<sup>21</sup>. Por el contrario, se observó que un elevado consumo de grasas saturadas y ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -9 conduce a una enfermedad más activa, y en el caso de los  $\omega$ -6 pueden influir en la apoptosis celular<sup>26</sup>.

### Consumo de ácidos grasos $\omega$ -3 y $\omega$ -6 en CU

Se observó un aumento de riesgo de desarrollar CU con el aumento de la ingesta de AGPI totales y ácido linoleico de la serie  $\omega$ -6, ya que los  $\omega$ -6, como el ácido araquidónico y sus metabolitos, se fijan en las membranas de las células del colon y producen un efecto proinflamatorio<sup>23</sup>. También se asoció el riesgo de CU con el consumo de AGPI totales, así como al aumento de grasas totales en la dieta o los ácidos grasos saturados. Sin embargo, no se encontró relación significativa con el consumo de  $\omega$ -3 y colesterol<sup>27</sup>. De nuevo, se asoció el consumo de  $\omega$ -6 con un mayor riesgo de CU<sup>28,29</sup>. En general, los sujetos con dietas más proinflamatorias, es decir, que consumían más alimentos ricos en grasas saturadas o ácidos grasos *trans*, tenían mayor riesgo de desarrollar CU que los sujetos que llevaban una dieta más antiinflamatoria, aun sin cuantificar niveles de  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 de la dieta<sup>30</sup>. Sin embargo, una ingesta dietética más alta en  $\omega$ -3 se relacionó con una reducción en el desarrollo de CU, que podría ser debida a las propiedades antiinflamatorias de los ácidos EPA y DHA sobre la mucosa colónica<sup>27,30,31</sup>.

## DISCUSIÓN

A pesar de no poder afirmar con rotundidad si el consumo de ácidos grasos insaturados ( $\omega$ -3 y  $\omega$ -6) afecta al desarrollo o a la remisión de la EII, nuestros resultados muestran que sí pueden influir en el proceso patológico y modificar el curso de la misma.

Debido al efecto antiinflamatorio que poseen los  $\omega$ -3 y proinflamatorio de los  $\omega$ -6, parece importante analizar la relación de ambos ácidos grasos presentes en la dieta. Se ha observado que una adecuada relación  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 mejora la sintomatología y la microbiota intestinal en personas con EII<sup>18,19</sup>. Del mismo modo, otros trabajos<sup>32-34</sup> han concluido que las grasas de la dieta desempeñan un importante papel en los procesos inflamatorios y en la modulación de las funciones inmunes, por ello se podría agravar o prevenir la EII dependiendo de la composición lipídica de la dieta que sigan estos pacientes. Otro trabajo de revisión observó una

asociación entre un mayor consumo de  $\omega$ -6 presentes en la dieta (consumo elevado de carnes) y un mayor riesgo de EII<sup>35</sup>. Sin embargo, se observa como limitación la falta de evidencia acerca de cómo afectan las dietas a largo plazo sobre el microbioma y el desarrollo de la EII en seres humanos<sup>33,34</sup>, dado que estudios experimentales realizados en ratones<sup>36</sup> han planteado como recomendaciones dietéticas en estas patologías limitar al 35% el consumo de grasas totales e incluir una ingesta adecuada de AGPI sin aumentar los ácidos grasos  $\omega$ -6.

Por otra parte, se ha demostrado que el conocimiento de la alimentación adecuada para la EII por parte de los pacientes es de vital importancia para conseguir un buen manejo de dicha patología y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>18</sup>, como observaron García-Sanjuán *et al.*<sup>37</sup> en personas afectadas por EC.

En pacientes con EC se ha observado que los ácidos grasos  $\omega$ -3 tienen un papel antiinflamatorio y por lo tanto reducen el riesgo y mejoran el desarrollo de la EC<sup>20,21,24</sup> dado que reducen los marcadores inflamatorios y contribuyen a la normalización la microbiota intestinal<sup>22</sup>. Por ello, se ha recomendado<sup>24</sup> establecer un buen coeficiente  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 en los pacientes con dicha patología, ya que un exceso de ácidos grasos saturados y  $\omega$ -6 favorece las sustancias proinflamatorias y la apoptosis celular<sup>22,25,26</sup>. Por el contrario, otros trabajos<sup>14,38</sup> han observado que la suplementación de  $\omega$ -3 no disminuye el riesgo de padecer EC. Las diferencias pueden ser debidas a que en los estudios incluidos en la presente revisión se ha modificado la proporción  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 con alimentos de la dieta y no se ha utilizado suplementación exclusiva de  $\omega$ -3.

Se ha demostrado que un mayor contenido en AGPI totales en la dieta, los ácidos grasos  $\omega$ -6 y la dieta proinflamatoria aumentan el riesgo de padecer CU<sup>23,27,30,31</sup>. En cambio, favorecer un aumento de AGPI de la serie  $\omega$ -3 frente a la serie  $\omega$ -6 en la dieta disminuye la inflamación de la mucosa colónica produciendo un efecto protector frente a la CU<sup>27-29</sup>. Del mismo modo, otros trabajos incluyendo una revisión<sup>39,40</sup> concluyeron que los  $\omega$ -6 pueden predisponer a CU, mientras que una dieta rica en  $\omega$ -3 puede mejorar la CU, probablemente debido al efecto que los  $\omega$ -6 tienen sobre los marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa, que ha sido relacionado con la apoptosis celular<sup>41</sup>. Como en el caso de la EC, la suplementación de nutrientes únicos ( $\omega$ -3) sin que se modifique la dieta habitual tampoco es una recomendación firme en pacientes con CU<sup>39</sup>, dado que la relación de  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 en la dieta tiene un papel más importante que aumentar la ingesta de  $\omega$ -3 de forma aislada<sup>42,43</sup>.

En la actualidad algunas organizaciones europeas, como la *European Crohn's and Colitis Organization*, reconocen la necesidad de controlar la alimentación en estos pacientes en las guías para el manejo de las personas afectadas por EII que desarrolla dicha organización tras cada congreso o conferencia celebrada. En 2016 publicaron la última versión de dichas guías, en las que resalta la importancia de una correcta alimentación para evitar la malnutrición frecuente en EC<sup>44</sup> y la malabsorción de nutrientes frecuente en la CU<sup>45</sup>. Sin embargo, en ninguna de estas guías se hace referencia a la alimentación recomendada para estas patologías. Del mismo modo, se ha evidenciado la necesidad de tener una herramienta que facilite el manejo de la EII por parte del equipo multidisciplinar de sanitarios<sup>46-48</sup>.

A pesar de no existir evidencia científica suficiente como para recomendar suplementos  $\omega$ -3, como ya se concluyó en revisiones realizadas anteriormente sobre el tema<sup>37</sup>, no se revisó la efectividad de realizar cambios alimenticios que repercutan en mejorar la relación  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 y tampoco se observó un detrimento en la calidad de vida de estas personas ni un empeoramiento en el curso de la patología. Además, en los últimos años han surgido nuevos trabajos sobre los marcadores inflamatorios y la microbiota intestinal que parecen resaltar los beneficios de aumentar los ácidos grasos  $\omega$ -3 y reducir los  $\omega$ -6 para aminorar el riesgo y desarrollo de la EII. Por otra parte, se ha evidenciado que el conocimiento acerca de la dieta por parte de los pacientes mejora su sintomatología y la percepción que tienen sobre la misma<sup>17,35</sup>.

Las limitaciones de esta revisión son la realización de la búsqueda sólo de investigaciones indexadas en bases de datos pudiendo haber excluido algún estudio no publicado y la falta de una evidencia clara para la modificación de la dieta de estos pacientes. También cabe resaltar que alguno de los estudios incluidos no analizaba sólo los nutrientes  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 sino que estudiaba también otros nutrientes de la dieta. Como fortalezas del presente trabajo cabe resaltar la exhaustiva búsqueda llevada a cabo por dos de las investigadoras y la actualización sobre el tema incluyendo estudios tanto cuantitativos como cualitativos para recoger también la sintomatología y percepción de las personas afectadas por EII.

La presente revisión tiene aplicabilidad para la práctica clínica, dado que no existen protocolos de actuación para la EII que incluyan el tratamiento dietético, por lo que los pacientes se ven desorientados en pruebas de ensayo error hasta detectar aquellos alimentos que no toleran, sin tener conocimiento de posibles alimentos con efecto antiinflamatorio que podrían tener un papel preventivo frente a brotes severos. Por ello, estas recomendaciones podrían

servir de guía para que los profesionales sanitarios puedan orientar sobre alimentación a las personas con EII y para que los dietistas-nutricionistas puedan realizar las modificaciones dietéticas pertinentes para asegurar una buena relación  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 en la dieta de estos pacientes. En futuras investigaciones se recomienda elaborar una intervención con dieta antiinflamatoria (adecuada relación  $\omega$ -3/ $\omega$ -6), enseñando a los pacientes a mejorar esta proporción con los alimentos de consumo diario presentes en su dieta habitual. Así como, confeccionar unas guías que incluyan estas recomendaciones alimenticias que podrían ser de gran utilidad para los profesionales sanitarios que se encargan del cuidado y tratamiento de estas personas.

## CONCLUSIONES

Parece interesante recomendar cambios alimentarios que contribuyan a una mejor relación omega-3/omega-6. A pesar de no poder afirmar con rotundidad si el consumo de dichos ácidos grasos insaturados afecta al desarrollo o a la remisión de la EII, sí pueden influir en el proceso patológico y modificar el curso de la misma. Esta buena relación omega-3/omega-6 y la dieta rica en omega-3 se han relacionado con una mejora de la microbiota en pacientes con EII y EC respectivamente. Conociendo cómo influye la dieta con una buena relación omega-3/omega-6 se puede implementar una mejora en la práctica clínica para la elaboración de protocolos de alimentación en la EII, y así ayudar a los pacientes a reducir la inflamación de su mucosa intestinal mediante un buen equilibrio nutricional en su dieta. Estudios futuros deberían enfocarse en la elaboración de un protocolo estandarizado para el tratamiento dietético de la EII, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y proporcionar al personal sanitario una herramienta válida para la orientación de la alimentación de dichos pacientes.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

AGH, SGS y SGV: Concepción y el diseño. Redacción del texto.

AGH y SGV: Adquisición de datos.

AGH, SGS, SGV y ASQ: Análisis e interpretación de los datos del trabajo que ha dado como resultado el artículo que aquí se presenta. Aprobación de la versión final publicada.

AGH, SGS y ASQ: Revisiones posteriores a la redacción del texto.

## FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por el proyecto “Diseño de una vía clínica de patologías crónicas como la hipertensión arterial y la enfermedad de Crohn. Orientación a la gestión de procesos” (704753085-53085-45-514) integrado en el plan estatal I+D+I 2013-2016 Ministerio de Economía y Competitividad orientada a los Retos de la Sociedad y cofinanciado por ISCIII–Subdirección General de Evaluación y Fomento de la investigación el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

## REFERENCIAS

- (1) Shi Y, Zhou J, Jiang B, Miao M. Resveratrol and inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2017; 1403(1): 38-47. doi: 10.1111/nyas.13426
- (2) Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein CN, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19(Suppl A): 5-36.
- (3) Sainsbury A, Heatley RV. Review article: Psychosocial factors in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(5): 499-508.
- (4) Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on a systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142(1): 46-54.e42.
- (5) Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, Garza-González E, Maldonado-García HJ. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in north-eastern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011; 76(1): 34-8.
- (6) Marteau P, Allez M, Jian R. Enfermedad de Crohn. *EMC - Tratado de Medicina.* 2013; 17(4): 1-8.
- (7) Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2002.
- (8) Tasson L, Canova C, Vettorato MG, Savarino E, Zanotti R. Influence of Diet on the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(8): 2087-94. doi: 10.1007/s10620-017-4620-0
- (9) Shivashankar R, Lewis JD. The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19(5): 22. doi: 10.1007/s11894-017-0563-z
- (10) Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2124-40. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2124
- (11) Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34: 147-54.
- (12) Yamamoto T, Shimoyama T, Kuriyama M. Dietary and enteral interventions for Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol.* 2017; 44: 69-73. doi: 10.1016/j.copbio.2016.11.011
- (13) Triantafyllidis I, Poutahidis T, Taitzoglou I, Kesiosoglou I, Lazaridis C, Botsios D. Treatment with Mesna and n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorates experimental ulcerative colitis in rats. *Int J Exp Pathol.* 2015; 96(6): 433-43. doi: 10.1111/iep.12163
- (14) Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases – a systematic review. *Br J Nutr.* 2012; 107: S240-52. doi:10.1017/S0007114512001626
- (15) Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. “Scoping the scope” of a cochrane review. *J Public Health.* 2011; 33: 147-50.
- (16) Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8.
- (17) Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015; 349(1): g7647.
- (18) Skrautvol K, Nåden D. Nutrition as long-term care as experienced by persons living with inflammatory bowel disease: a qualitative study. *Holist Nurs Pract.* 2015; 29(1): 22-32.
- (19) Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(10): 1696-707.
- (20) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Nimptsch K, et al. High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Diseases.* 2015; 21(10): 2311-9.
- (21) Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Lindgren S, et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(8): 834-42.
- (22) Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics.* 2013; 7(1): 24.
- (23) Hart AR, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Linseisen J, Nagel G, et al. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Digestion.* 2008; 77(1): 57-64.
- (24) Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, Pulimood A, Ramakrishna BS. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol.* 2011; 30(6): 264-9.
- (25) Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. 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.

- (26) Ferreira P, Cravo M, Guerreiro CS, Tavares L, Santos PM, Brito M. Fat intake interacts with polymorphisms of Caspase9, FasLigand and PPARgamma apoptotic genes in modulating Crohn's disease activity. *Clin Nutr*. 2010; 29(6): 819-23.
- (27) Rashvand S, Somi MH, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Dietary fatty acid intakes are related to the risk of ulcerative colitis: a case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30: 1255-60. doi: 10.1007/s00384-015-2232-8
- (28) Tjønneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009; 58(12): 1606-11.
- (29) Pearl DS, Masoodi M, Eiden M, Brümmer J, Gullick D, McKeever TM, et al. Altered colonic mucosal availability of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in ulcerative colitis and the relationship to disease activity. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(1): 70-9.
- (30) Shivappa N, Hébert JR, Rashvand S, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Inflammatory Potential of Diet and Risk of Ulcerative Colitis in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer*. 2016; 68(3): 404-9.
- (31) Grimstad T, Berge RK, Bohov P, Skorve J, Gøransson L, Omdal R, et al. Salmon diet in patients with active ulcerative colitis reduced the simple clinical colitis activity index and increased the anti-inflammatory fatty acid index--a pilot study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011; 71(1): 68-73.
- (32) Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab*. 2009; 55(1-3): 123-39.
- (33) Umoh F, Kato I, Ren J, Wachowiak P, Ruffin IV M, Turgeon D, et al. Markers of systemic exposures to products of intestinal bacteria in a dietary intervention study. *Eur J Nutr*. 2016; 55(2): 793-8.
- (34) Kakodkar S, Farooqui AJ, Mikolaitis SL, Mutlu EA. The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(8): 1226-32.
- (35) Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4): 563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44
- (36) Devkota S, Chang EB. Interactions between Diet, Bile Acid Metabolism, Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis*. 2015; 33(3): 351-6.
- (37) García-Sanjuán S, Lillo-Crespo M, Sanjuán-Quiles Á, Richart-Martínez M. Dietary habits and feeding beliefs of people with Crohn's disease. *Nutr Hosp*. 2015; 32(6): 2948-55.
- (38) Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152(2): 398-414.
- (39) Mozaffari H, Daneshzad E, Larijani B, Bellissimo N, Azadbakht L. Dietary intake of fish, n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2019 Jan 24. pii: 10.1007/s00394-019-01901-0. doi: 10.1007/s00394-019-01901-0.
- (40) Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2012; 44(3): 185-94.
- (41) Wang L, Lim EJ, Toborek M, Hennig B. The role of fatty acids and caveolin-1 in tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell activation. *Metabolism*. 2008; 57: 1328-39.
- (42) Kyaw MH, Moshkovska T, Mayberry J. A prospective, randomized, controlled, exploratory study of comprehensive dietary advice in ulcerative colitis: impact on disease activity and quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(8): 910-7.
- (43) Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21: 495-505.
- (44) ECCO-EFCA CD Patient Guidelines in Spain. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-efcca-patient-guidelines/cd-patient-guidelines/file/cd-patient-guidelines/cd-patient-guidelines-in-spanish.html> Accessed Feb 20, 2018.
- (45) ECCO-EFCA UC Patient Guidelines in Spain. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-efcca-patient-guidelines/uc-patient-guidelines/file/uc-patient-guidelines/uc-patient-guidelines-in-spanish.html> Accessed Feb 20, 2018.
- (46) García-Sanjuán S, Lillo-Crespo M, Richart-Martínez M, Sanjuán-Quiles Á. Understanding life experiences of people affected by Crohn's disease in Spain. A phenomenological approach. *Scand J Caring Sci*. 2017 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/scs.12469
- (47) 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 (GETECCU). Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.11.001>
- (48) García-Sanjuán S, Lillo-Crespo M, Sanjuán-Quiles Á, Richart-Martínez M. Enfermedad de Crohn: experiencias de vivir con una cronicidad. *Salud Publica Mex*. 2016; 58(1): 49-55.