



**Universitat de les
Illes Balears**

Efecto de la dieta paleo en pacientes con enfermedad de Crohn: ensayo clínico aleatorizado de eficacia.

MARÍA ÁNGELES MEDRANDA GÓMEZ

Licenciada en Medicina y Cirugía, 1993, Universidad Complutense de Madrid.

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Junio, 2020

Firmas

Autor *María Ángeles Medranda Gómez*

[15/06/2020]

Certificado _____

[Miquel D. Ferrer Reynés]
Tutor del Trabajo

Certificado _____

[Nombre]
Cotutor del Trabajo

Aceptado _____

[Josep Antoni Tur Marí]
Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Bibliografía.....	7
3. Hipótesis de trabajo	10
4. Objetivos.....	10
5. Material y método	
5.1.Diseño.....	11
5.2.Población a estudio	11
5.3.Tamaño de la muestra.....	12
5.4. Estrategia de muestro y aleatorización	12
5.5. Intervención.....	12
5.6. Variables del estudio	13
5.7. Recogida y análisis de los datos	14
5.8. Limitaciones del estudio.....	16
6. Plan de trabajo y calendario de actuación.	
6.1. Etapas de desarrollo.....	16
6.2. Distribución de tareas	17
7. Aspectos éticos y legales	18
8. Anexos	
Anexo I. Hoja de información al paciente.....	19
Anexo II. Consentimiento informado.....	25
Anexo III. Alimentos permitidos y no permitidos en la dieta paleo.....	26
Anexo IV. Índice de actividad de la EC (CDAI).....	29
Anexo V. Escala de malnutrición (MUST)	30
Anexo VI. Cuestionario breve de calidad de vida (SIBDQ)	32
Anexo VII. Carta de agradecimiento.....	35
Anexo VIII. Declaración de cumplimiento de ley orgánica 3/2018.....	36

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inmune crónico que afecta al tubo digestivo en diferentes localizaciones. Dentro de ella se incluyen la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada. Es una enfermedad crónica que alterna periodos de inactividad (fases de remisión), con periodos de actividad clínica de diferente intensidad (brotes o recidivas)¹.

La EC se caracteriza por una inflamación transmural que puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal. Como su verdadera etiología no se entiende completamente, una terapia causal no está disponible y, a menudo, requiere un tratamiento multidisciplinar. Es una enfermedad muy heterogénea, ya que puede presentar diferentes ubicaciones (ileal, la más frecuente, ileocólica, cólica, perianal, u otras localizaciones), fenotipos (inflamatorio, fistulizante o penetrante) y distintos niveles de gravedad².

La patogenia de la EII es compleja e involucra factores genéticos y ambientales. En estudios sobre gemelos idénticos se estimó que la contribución máxima de los factores genéticos a la EII es aproximadamente del 10% para la CU y del 30 al 40% para la EC. Por tanto, parece que los factores ambientales suponen el mayor riesgo de EII. Se han identificado más de 100 loci de riesgo genético y se cree que la EII aparece en individuos con una predisposición genética a la desregulación inmune tras la exposición a factores ambientales, siendo la dieta y la microbiota intestinal los más importantes y los más propensos a ser modificables, lo que los convierte en objetivos para la prevención y el tratamiento de la EII^{3,4}.

Al igual que otras enfermedades de base inmunológica, la incidencia de la enfermedad de Crohn se relaciona con el desarrollo económico y sanitario de los países, ya que es una enfermedad presente principalmente en los países desarrollados. La prevalencia para la enfermedad de Crohn en Europa sigue aumentando, siendo actualmente de 10 a 200 casos por 100.000 habitantes, por lo que se estima que existen 1 millón de personas con enfermedad de Crohn. El punto de prevalencia estimado en España es de 0.39% (con 95% intervalo de confianza). Las tasas de incidencia han sufrido un notable incremento en todos los países desarrollados, y siguen aumentando en diferentes regiones mundiales. En España, se diagnostican unos 6-9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/ año. Y aunque la incidencia puede variar entre diferentes hospitales, regiones y comunidades, no existen grandes diferencias⁵.

Además, se ha visto que un estilo de vida o hábitos occidentalizados y algunos factores ambientales han contribuido a este aumento. Así, entre los factores de riesgo relevantes se incluyen el tabaquismo, hipótesis de higiene (la exposición en la infancia a gérmenes y determinadas infecciones ayuda a desarrollar el sistema inmunitario, por lo que una excesiva asepsia puede contribuir a la aparición de un mayor número de enfermedades autoinmunes), microorganismos, apendicectomía, medicación (se ha relacionado la EC con antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales y algunos antibióticos), nutrición y estrés³.

Uno de los factores más relevantes ha sido el cambio producido en la dieta y el creciente consumo de alimentos procesados. Varios estudios observacionales han puesto de manifiesto que la población que consume mayor cantidad de carne, azúcar refinada y grasas, particularmente ácidos grasos poliinsaturados n-6 (n-6 PUFA), y la ingesta reducida de n-3 PUFA, tiene mayor riesgo de presentar esta patología^{6,7}. Por el contrario, la población con mayor consumo de fibra, frutas y verduras presenta una menor probabilidad de presentar la enfermedad^{6,8,9}.

El tratamiento estándar son los corticoides, capaces de inducir la remisión en aproximadamente el 85% de los pacientes^{10,11,12}. Sin embargo, estos fármacos causan múltiples efectos secundarios como hiperglucemia, hipertensión arterial, síndrome de Cushing, osteoporosis, etc., especialmente a dosis altas y cuando su uso es prolongado¹². Además, hay un 8-22% de pacientes que no responden a este tratamiento (corticorefractarios) y un 15-36% que presentan recurrencia de la enfermedad al retirarlos, precisando su administración continua (corticodependientes)¹³. La aparición de nuevos tratamientos como los inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) y fármacos biológicos, como los anti-TNF (infliximab y adalimumab), inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), y anticuerpo anti-p40 (ustekinumab), ha mejorado el pronóstico de estos pacientes; pero, aun así, existe una proporción de pacientes que tampoco responden a estas nuevas terapias, o que presentan efectos secundarios que obligan a suspenderlas.

Dado que la dieta es un factor importante en la patogenia de esta entidad, es razonable considerar el tratamiento dietético como una estrategia terapéutica más. Teniendo en cuenta que el sistema inmunitario de cada paciente y su microbiota pueden responder a los componentes de los alimentos de manera diferente, los enfoques dietéticos individuales serán esenciales⁴. La intervención dietética más utilizada es la nutrición enteral exclusiva (NEE), consistente en aportar el 100% de los requerimientos nutricionales mediante nutrición enteral durante 6-8 semanas y después reintroducir la dieta normal gradualmente. En pacientes con EC

en edad pediátrica este tratamiento ha demostrado tener una eficacia similar a los corticoides, pero con menores efectos secundarios. Es por lo que la NEE constituye la primera línea de tratamiento para inducir la remisión en niños y adolescentes con EC^{14,15,16}.

No se conoce el mecanismo exacto por el que la nutrición enteral puede modular el proceso inflamatorio en la EC. Se han propuesto mecanismos como el suministro de nutrientes esenciales, la reducción de la carga antigénica, la alteración de microbiota intestinal, la mejora de la función inmune y la capacidad de inhibir las respuestas inmunes intestinales al reducir la cantidad de células productoras de citocinas¹⁷.

La nutrición enteral se puede clasificar en dietas elementales y no elementales (semielementales y poliméricas).

Las dietas elementales están compuestas de aminoácidos libres como fuente de nitrógeno, grasas en mínimas cantidades, solo para cubrir las necesidades de los ácidos grasos esenciales y ser vehículo de vitaminas liposolubles, glucosa y/o hidrolizados de almidón como principal fuente calórica y de carbohidratos, vitaminas y minerales. Todos sus nutrientes son de fácil absorción y digestión¹⁷.

Las dietas no elementales se basan en oligopéptidos (compuestos orgánicos formados por 2 a 20 aminoácidos) o fuentes de proteínas enteras, y son mejores para aquellos sujetos que pueden digerir y absorber nutrientes sin dificultad¹⁷.

Las dietas semielementales contienen los nutrientes parcialmente hidrolizados. Tienen una distribución equilibrada de sus componentes (20% de proteínas, 50% de carbohidratos y 30% de grasas, aproximadamente). Son líquidas y libres de fibra, contienen proteínas en forma de hidrolizados que facilitan la absorción, los carbohidratos son maltodextrinas y están libres de lactosa, a dilución normal proporcionan 1 Kcal/ml, y son isoosmolares, con 300 mOsm/kg de agua.

Las dietas poliméricas son fórmulas nutricionalmente completas, en las que los nutrientes básicos se encuentran en forma compleja, es decir, en forma de polímeros o macromoléculas. Las proteínas aparecen intactas o parcialmente hidrolizadas, las grasas se encuentran fundamentalmente en forma de triglicéridos de cadena media y en menor proporción como triglicéridos de cadena larga, monoglicéridos y diglicéridos. Los hidratos de carbono se presentan sobre todo en forma de polímeros de glucosa. También aportan vitaminas y minerales, y no contienen lactosa. Su contenido proteico, expresado por el porcentaje del total de calorías, suele ser entre 17-18% en su uso para adultos. Según el contenido graso de las

fórmulas, expresado igualmente en porcentaje del valor calórico total, se dividen en estándar (>20%), baja en grasa (5-20%) y libre de grasa (<5%). La fuente lipídica suele ser aceite vegetal. Las fuentes hidrocarbonadas más utilizadas son el almidón y la dextrinomaltosa, de baja osmolaridad y fácil aprovechamiento. A veces se añaden pequeñas cantidades de mono o disacáridos a las fórmulas orales para mejorar la palatabilidad, aunque aumentan la osmolaridad.

En adultos no se han realizado ensayos controlados con placebo de terapia nutricional para la EC activa, pero las dietas elementales o poliméricas parecen ser menos efectivas que los corticoides según una revisión sistemática Cochrane, no encontrando diferencias entre dieta elemental y polimérica. Por tanto, a diferencia del manejo de la EC pediátrica, la terapia enteral solo se considera apropiada para el tratamiento complementario, para inducir la remisión solo en pacientes que estén disminuyendo otro tratamiento farmacológico, y como terapia adyuvante en enfermedades complejas y fistulizantes, pero no se recomienda para pacientes con corticorefractariedad o corticodependencia¹⁸.

Un metaanálisis más reciente¹⁹ demostró que la nutrición enteral parcial, consistente en tomar parte de los requerimientos como nutrición enteral y el resto con dieta normal, asociada al tratamiento estándar mejora la efectividad tanto en inducir como en mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Por tanto, el mecanismo por el que la nutrición enteral es eficaz no parece relacionarse con el tipo utilizado, sino con el hecho de dejar de consumir una dieta normal^{16,20}.

Esto ha propiciado la aparición de múltiples dietas restrictivas, que intentan descubrir qué alimentos son los auténticos responsables de los efectos inflamatorios en el tracto gastrointestinal, siendo los más estudiados la dieta baja en residuos, dieta libre de lactosa, dieta sin gluten, dieta de carbohidratos específicos, dieta baja en FODMAPs (Fermentable Oligo – Di - y Monosacáridos y Polioles), dieta vegetariana o semivegetariana, y dieta paleolítica²¹.

La dieta paleolítica (“paleo”), también conocida como dieta del hombre de las cavernas, dieta de la edad de piedra o dieta de los cazadores recolectores, es un plan nutricional basado en la supuesta dieta de plantas silvestres y animales salvajes que consumían los humanos del período Paleolítico. Esta dieta se basa en la premisa de que la genética humana apenas se ha modificado en los últimos 3000 años, y esta adaptación genética no ha podido seguir el mismo ritmo de progreso que ha habido tras la aparición de la agricultura y sobre todo desde la Revolución Industrial, por lo que seguimos siendo muy parecidos a nuestros antepasados paleolíticos

tardíos, con lo que esta dieta preagrícola, que incluía fundamentalmente carne, pescado, verduras y frutas, podría considerarse un posible estándar para la nutrición humana contemporánea.

La ingesta de carbohidratos de los humanos ancestrales era similar en magnitud a la actual (un 45-50% de la energía diaria), pero con una marcada diferencia cualitativa, ya que, en la mayoría de las circunstancias, durante el Paleolítico tardío, la mayor parte de los carbohidratos provenían de las frutas y verduras, muy poco de los cereales y ninguno de los alimentos refinados. Sin embargo, actualmente, menos del 25% del consumo estadounidense de carbohidratos deriva de frutas o vegetales, y en los europeos la proporción es aún menor. Los humanos preagrícolas consumían unas 3 veces más frutas y verduras que los occidentales típicos actuales.

Se cree que los cambios en la dieta derivados de la revolución agrícola, con aumento de granos y azúcares refinados, son la raíz de enfermedades crónicas como la enfermedad coronaria y la diabetes^{21,22}.

Este tipo de dieta fue popularizada en los años 70 por el gastroenterólogo Walter L. Voegtlin y después adaptada por numerosos autores, ganando popularidad mundial debido a sus potenciales efectos beneficiosos sobre la salud.

La dieta paleolítica se basa en el uso de los alimentos supuestamente disponibles antes de la revolución neolítica, según estudios dietéticos cuantitativos de cazadores-recolectores en África. En base a estos datos antropológicos, la mayoría de las versiones de la dieta recomiendan que el porcentaje de calorías diarias debe provenir fundamentalmente de fuentes vegetales (50-65%) y de origen animal (35-45%), preferentemente pescado. Incluye pescado, carne, frutas, verduras, frutos secos, huevos y raíces, y excluye lácteos, alimentos a base de granos, legumbres, sal de mesa, azúcares refinados y alimentos procesados²³. Tiende a ser una dieta alta en proteínas, moderada en grasas (principalmente grasas insaturadas), baja a moderada en carbohidratos, y baja en sodio y en ciertos tipos de fibra y calcio²⁴. En general, según análisis recientes de macronutrientes de este tipo de dieta, la ingesta total de proteínas, fibra y ω -3 PUFA tiende a ser mayor en la dieta paleolítica, mientras que la ingesta total de calorías y grasas no debería cambiar con respecto a la dieta occidental típica²¹.

Los mayores y más exhaustivos estudios se han realizado en pacientes con síndrome metabólico, donde se ha objetivado la mejoría de determinados índices, entre ellos la pérdida

de peso, disminución de la resistencia a la insulina y de la presión arterial, con el seguimiento de esta dieta²³.

Posteriormente se ha ido ensayando este tipo de nutrición en diversas patologías, fundamentalmente digestivas, de forma que varios autores afirman que la dieta paleolítica puede mejorar el curso de muchas enfermedades autoinmunes, incluida la EII.

En una revisión realizada por Whalen et al. concluyen que hay una relación inversa entre el seguimiento de dietas de tipo paleolítico y mediterránea y la incidencia de adenomas colorectales²⁵, biomarcadores de inflamación y balance oxidativo²⁶.

Por ello, sugieren que este tipo de dietas puede estar asociado con un menor riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares y tumorales, y de menor tasa de mortalidad en general²⁷.

Otros de los beneficios descritos de la dieta paleolítica han sido un mejor control de la tensión arterial, mejor tolerancia a la glucosa, disminución de la secreción de insulina y aumento de la sensibilidad a la misma, junto con mejoría del perfil lipídico, todos ellos factores importantes en el síndrome metabólico, incluso con períodos cortos de seguimiento de esta dieta²⁸.

En un estudio realizado por Cohen et al. con una cohorte que incluía 6.786 pacientes, se realizó un análisis de las respuestas de texto libre a los alimentos que exacerbaban y los que mejoraban los síntomas en 2.329 encuestados (1.121 con EC, 597 con CU, 206 con puchitis o reservoritis tras cirugía por CU y 405 portadores de ostomía por EC). Los pacientes con enfermedad activa describieron patrones dietéticos diferentes a aquellos cuya enfermedad estaba inactiva, y quienes se habían sometido a una cirugía y eran portadores de una ostomía seguían dietas más libres²⁹.

Los lácteos, los alimentos ricos en fibra (verduras, frutas y maíz) y la carne roja, empeoraban los síntomas en múltiples grupos. En cuanto a los grupos de frutas y verduras, al incluir diversos elementos, fue difícil generalizar su impacto en los síntomas de los pacientes. Por ejemplo, los plátanos mejoraban los síntomas mientras que los tomates los exacerbaba frecuentemente. Sin embargo, no se pudo evaluar si estos alimentos realmente influyen en la inflamación del intestino o simplemente en los síntomas, ya que puede que muchos de ellos estén asociados con intolerancias que los producen como lo harían en individuos sin EII. Lo que sí se pudo comprobar es que los pacientes con EII restringen su dieta habitualmente, bien por tener síntomas activos o por miedo a empeorar su clínica²⁹.

Por otro lado, se han intentado realizar exclusión de alimentos en función de los niveles de inmunoglobulinas IgG4. Las IgG1 e IgG4 han sido implicadas como subclases dominantes de anticuerpos contra antígenos alimentarios. La IgG1 aparece en una respuesta inicial, y tras una exposición crónica al antígeno se produce IgG4.

Un estudio piloto fue realizado por Rajendran y Kumar en 40 pacientes con EC, cuyo objetivo era ver si la dieta de exclusión basada en IgG4 podría resultar en una mejoría de los síntomas y en una reducción del nivel de inflamación. Determinaron que los pacientes con EC tienen niveles más altos de IgG4 como respuesta a antígenos alimentarios específicos en comparación con controles sanos. Los alimentos más comúnmente excluidos fueron el huevo, el queso cheddar, la ternera, el cerdo y el trigo. El estudio demostró que realizar una dieta de exclusión basada en los niveles de IgG4 presentaba una mejoría significativa de los síntomas, cuantificada por los puntajes CDAI (Crohn's Disease Activity Index, índice de actividad de la enfermedad de Crohn, el más frecuentemente usado y el patrón oro de medición del grado de actividad), y un descenso en marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular (VSG), lo que podría ser útil en la práctica clínica³⁰.

Por tanto, a pesar de que los pacientes con EII a menudo preguntan sobre el papel de la dieta en el control de sus síntomas, por ahora no hay información suficiente para hacer recomendaciones sólidas sobre la dieta, aunque sí se hayan identificado alimentos que comúnmente empeoran y otros que mejoran sus síntomas.

Dados los beneficios descritos previamente de la dieta paleolítica, y a pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios, podemos pensar que este tipo de dieta puede ser una alternativa terapéutica en pacientes con EC. El presente estudio pretende evaluar, mediante un ensayo clínico aleatorizado, si la dieta paleolítica es más eficaz que la dieta libre para mantener la remisión clínica en adultos con EC.

2. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad inflamatoria intestinal. 3ª ed. Castellón: Arán ediciones; 2007.
- 2- Luglio G, Cassese G, Amendola A, Rispo A, Maione F, and Domenico De Palma G. Review article: Novel approaches to ileocolic and perianal fistulising Crohn's disease. Hindawi Gastroenterology Research and Practice Volume 2018, Article ID 3159543, 14 pages.

- 3- Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148(6):1087-106.
- 4- Witkowski Mario, Witkowski Marco, Gagliani N, Huber S. Recipe for IBD: can we use food to control inflammatory bowel disease? *Semin Immunopathol* (2018) 40:145–156.
- 5- Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 111-6.
- 6- Racine A, Carbonnel F, Chan SS, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:345-54.
- 7- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014 May; 63(5): 776–784.
- 8- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106:563–73.
- 9- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145:970-7.
- 10- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tild H, Van Assche G, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 11(1), 3–25.
- 11- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6(10):991-1030.
- 12- Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 289-294.
- 13- Gelbmann CM, Rogler G, Gross V, Gierend M, Bregenzer N, Andus T, Schölmerich J. Prior bowel resections, perianal disease, and a high initial Crohn's disease activity index are associated with corticosteroid resistance in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1438-1445.
- 14- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8(10):1179-207.

- 15- Gurram B, Patel AS. Recent advances in understanding and managing pediatric inflammatory bowel disease. *F1000 Faculty Rev*:2097. 2019 Dec 13;8.
- 16- Forbes A, Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36(2):321-347.
- 17- Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD005984. DOI: 10.1002/14651858.CD005984.
- 18- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and colitis*, 2017, 3-25.
- 19- Nguyen DL, Palmer LB, Nguyen ET, McClave SA, Martindale RG, Bechtold ML. Specialized enteral nutrition therapy in Crohn's disease patients on maintenance infliximab therapy: a meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8(4):168-75.
- 20- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000542
- 21- Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Popular exclusionary diets for inflammatory bowel disease: the search for a dietary culprit. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Apr; 20(4):732-41
- 22- SB Eaton, SB Eaton III, MJ Konner. Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *European Journal of Clinical Nutrition* (1997) 51, 207-216.
- 23- Manheimer EW, van Zuuren EJ, Feorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:922-32.
- 24- Chenard CA, Rubenstein LM, Snetselaar LG, Wahls TL. Nutrient composition comparison between a modified paleolithic diet for multiple sclerosis and the recommended healthy U.S.-Style Eating Pattern. *Nutrients* 2019, 11(3), 537.
- 25- Whalen KA, McCullough M, Flanders WD, Hartman TJ, Judd S, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas. *Am J Epidemiol* 2014; 180(11):1088–97.
- 26- Whalen KA, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ, Judd S, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores are inversely associated with biomarkers of inflammation and oxidative balance in adults. *J Nutr* 2016; 146:1217–26.

- 27- Whalen KA, Judd S, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores are inversely associated with all-cause and cause-specific mortality in adults. *J Nutr* 2017; 147:612–620.
- 28- Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris RC Jr, Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *European Journal of Clinical Nutrition* (2009) 63(8), 947–955.
- 29- Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences* (2013) 58:1322–1328.
- 30- Rajendran N, Kumar D. Food-specific IgG4-guided exclusion diets improve symptoms in Crohn's disease: a pilot study. *Colorectal Disease* 2011 Sept;13(9):1009-13.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dado que una de las teorías de la patogenia de la EC se basa en la creación de anticuerpos contra antígenos alimentarios, la hipótesis de este estudio es que una dieta paleolítica puede ser beneficiosa, ya que está exenta de muchos de estos antígenos, y, por tanto, podría ser una alternativa terapéutica.

4. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del estudio es determinar el efecto de una dieta paleolítica sobre la tasa de recaída ($CDAI \geq 150$) en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión, en comparación con los efectos de una dieta libre.

Los **objetivos secundarios** son determinar las variables asociadas con una menor tasa de respuesta a la dieta paleolítica, si existe mejoría en su percepción de calidad de vida y síntomas digestivos, y ver que no exista mayor malnutrición en el grupo con dieta paleolítica con respecto al grupo con dieta libre.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. DISEÑO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y unicéntrico, en pacientes del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor con enfermedad de Crohn que se encuentren en remisión clínica.

La aleatorización será simple con una proporción 1:1. Los pacientes del grupo de intervención seguirán la dieta paleolítica, y los del grupo control una dieta libre.

5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes se reclutarán de la consulta monográfica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM), situado en San Javier, Murcia, y que atiende a una población de 100.000 habitantes (según censo, pero a 150.000 habitantes según parámetros de consumo de agua y electricidad).

Se considerará candidato a todo paciente con enfermedad de Crohn en remisión clínica que acuda a la consulta de EII y que cumpla los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad.
- Pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn (diagnóstico mediante criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos).
- Pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) durante al menos 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Pacientes capaces de cumplir con el estudio y/o procedimientos de seguimiento.
- Pacientes que acepten y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa o Colitis indeterminada
- Pacientes gestantes o en período de lactancia.
- Cualquier condición médica que cause inmunosupresión (cirrosis, infección por VIH, etc.).
- Pacientes que estén siguiendo ya una dieta paleolítica.
- Pacientes que no acepten participar en el ensayo clínico.

5.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño muestral se calculará de acuerdo a poder cumplir el objetivo primario, es decir, que con la dieta paleolítica se obtenga una tasa de recaída significativamente inferior que con la dieta libre.

Según la bibliografía, la tasa de recaída con dieta libre es del 25-35%, por lo que se admitirá una tasa de respuesta del 30%. Si asumimos una tasa de recaída del 10% en el grupo de intervención, con una potencia del 0.8 y un nivel de confianza del 95%, y aceptamos que puede haber un 10% de pérdidas durante el estudio, el tamaño muestral debería ser de 136 sujetos (68 pacientes en el grupo de intervención y 68 en el grupo con dieta libre).

5.4. ESTRATEGIA DE MUESTREO Y ALEATORIZACIÓN

El personal facultativo integrado en el estudio detectará a los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión clínica ($CDAI < 150$) que acudan a la consulta monográfica de EII.

Una vez confirmado que cumple con los criterios descritos previamente de inclusión y exclusión, le ofrecerá al paciente la posibilidad de entrar en el ensayo clínico, explicándole detenidamente en qué consiste, respondiendo a todas sus preguntas y asegurándose de que lo comprende adecuadamente.

Además, se le entregará una hoja informativa comprensible sobre distintos aspectos del estudio (ANEXO I), y un documento de consentimiento informado (ANEXO II), que leerá y firmará en su domicilio, y que entregará en una próxima consulta.

Por tanto, los pacientes serán seleccionados de la consulta mediante muestreo no probabilístico consecutivo.

La asignación a cada grupo se realizará mediante una aleatorización simple con una proporción 1:1, por una secuencia informática oculta de asignación aleatoria. Se asignará arbitrariamente 0 al grupo de intervención y 1 al grupo control.

5.5. INTERVENCIÓN

Los sujetos del grupo de intervención seguirán la dieta paleolítica durante 6 meses. Se les entregará un listado pormenorizado de los alimentos que pueden tomar y los que no están permitidos, y un número de teléfono directo de consulta para resolver las dudas que puedan tener (ANEXO III).

Los sujetos del grupo control continuarán con una dieta libre.

Ambos grupos continuarán con el tratamiento farmacológico que estén recibiendo al inicio del estudio.

Todos los pacientes del estudio serán evaluados en la consulta cada dos meses (al incorporarse al ensayo, a los 2 y 4 meses, y a los 6 meses que coincidirá con el final del estudio), salvo que por criterio médico precisen visitas médicas con mayor frecuencia. En dichas visitas, además de resolver dudas acerca de la dieta, se evaluará la situación clínica, la calidad de vida, parámetros analíticos y situación nutricional, así como la adherencia de la dieta en el grupo de intervención.

5.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

Objetivo 1: Recaída. Elevación del Clinical Disease Activity Index (CDAI) ≥ 150 durante el seguimiento, o necesidad de modificación del tratamiento para inducir la remisión. Este índice se elaboró en 1975 a partir de 18 variables predictoras, y mediante una ecuación de regresión múltiple fue simplificada numéricamente en 8 variables. Para calcular el CDAI, la escala es multiplicada por el factor de corrección de cada variable, y posteriormente se suman el valor de las 8 variables. El score tiene un rango aproximado entre 0 y 600, tomando como remisión un CDAI < 150 y hablando de enfermedad severa si CDAI > 450 (ANEXO IV).

Objetivo 2: Se determinará la relación entre las variables sociodemográficas-estilo de vida y clínicas (variables independientes) con la recaída (variable dependiente).

Las *variables sociodemográficas – estilo de vida* serán: edad (en el momento de la incorporación al estudio), sexo (hombre o mujer), hábito tabáquico (fumador, exfumador o no fumador).

Las *variables clínicas* serán:

- Localización de la enfermedad: se dividirán según la clasificación de Montreal en ileal, colónica, ileocólica o afectación proximal al íleon.
- Tiempo de evolución de la enfermedad: intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad y la inclusión en el estudio.
- Tipo de tratamiento actual: inmunomoduladores (Azatioprina, Mercaptopurina o Metotrexate), biológicos (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab o

- Ustekinumab) o corticoides (si en los últimos tres meses ha recibido corticoides orales o intravenosos).
- Grado de malnutrición: se evaluará al inicio y al final del estudio, mediante la escala Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) que clasifica a los pacientes según el riesgo de malnutrición en tres grupos (bajo riesgo, riesgo medio y alto riesgo) (ANEXO V).
 - Niveles de PCR (mg/L), albúmina (g/L) y hemoglobina (g/dL): se medirán en analítica sanguínea extraída al inicio y al final del estudio.

Objetivo 3: Calidad de vida. Se determinará al inicio del estudio, en cada consulta de seguimiento y al final del estudio, mediante la escala Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ, ANEXO VI). Se evaluará si es superior en el grupo de intervención que en el grupo control.

Objetivo 4: Grado de malnutrición. Se determinará si el grado de malnutrición, medido mediante la escala MUST es similar en el grupo de intervención que en el grupo control.

5.7. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

El investigador principal y los investigadores colaboradores (facultativos especialistas en Aparato digestivo) se encargarán de recoger e incorporar a la base de datos las variables clínicas y sociodemográficas, recogidas de la historia clínica y de la entrevista clínica.

Las enfermeras de la unidad serán las encargadas de pesar y medir, en cada visita médica, a los pacientes del estudio, para poder valorar adecuadamente el estado nutricional, según la escala MUST.

Al incluir un sujeto en el estudio se le asignará un código aleatorio (que se generará mediante la fórmula de Excel [=aleatorio.entre(11111;99999)], obteniendo un número de 5 cifras que permitirá el anonimato, comprobando que ese número no haya sido asignado previamente a otro paciente.

En la visita inicial, una vez que previamente hayamos establecido que el paciente va a formar parte del estudio, se recogerá el consentimiento informado ya firmado por el paciente y los datos de las variables clínicas y sociodemográficas, se le asignará al sujeto un código aleatorio, y se rellenará la escala MUST y la encuesta de calidad de vida.

Las siguientes visitas se realizarán de forma bimensual: a los dos y cuatro meses del inicio del estudio, y a los 6 meses, que corresponderá al final del mismo. En estas consultas, además de ver si el paciente ha cambiado alguna variable del estilo de vida, como el hábito tabáquico, realizaremos valoración clínica y de los datos de análisis sanguíneos, y seguiremos realizando la encuesta de calidad de vida y de su estado nutricional con las escalas y cuestionarios ya descritos.

Los datos obtenidos se informatizarán de forma anónima y se utilizará el programa estadístico IBM SPSS Statistics 22. Todos los análisis se realizarán por intención de tratar, es decir, que el efecto de la dieta paleolítica sea superior al de la dieta libre sobre la evolución de la enfermedad. El nivel de significación empleado para considerar una relación estadísticamente significativa entre las variables será una $p < 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%.

Inicialmente se realizará un análisis descriptivo, donde las variables cualitativas serán representadas mediante frecuencia y proporción y las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar (si siguen una distribución normal) o mediana y rango intercuartílico (si siguen una distribución no normal). Se comprobará que no existan diferencias significativas en las características basales de los participantes en cada grupo.

Para el objetivo 1 (recaída): Se calculará la proporción de pacientes que han presentado recaída y se compararán mediante el test estadístico Chi cuadrado.

En cuanto al objetivo 2 (relación de variables sociodemográficas-estilo de vida y clínicas con la recaída): Para el análisis descriptivo se utilizarán los test estadísticos descriptivos habituales, como se ha descrito anteriormente. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizará el test estadístico Chi cuadrado, y si son cuantitativas se utilizará la T de Student o la U de Mann-Whitney, en función de si siguen una distribución normal o no. Posteriormente se llevará a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística, ajustando por posibles factores de confusión, para confirmar cuáles se asocian realmente con una mayor tasa de recaída.

Para el objetivo 3 (calidad de vida): Se calculará la media y desviación estándar de la calidad de vida en cada grupo en cada una de las visitas (inicio, 2 meses, 4 meses y final del estudio) y se comparará mediante la T de Student. Si la variable “calidad de vida” no presentara una distribución normal, se representaría mediante mediana y rango intercuartílico y se compararía mediante la U de Mann-Whitney.

En el objetivo 4 (grado de malnutrición): Se calculará la proporción de pacientes con bajo, medio y alto riesgo de malnutrición en cada grupo, en cada una de las cuatro visitas descritas anteriormente, y se compararán mediante el test Chi cuadrado.

5.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es alcanzar el tamaño muestral, ya que son necesarios, según lo descrito con anterioridad, la selección de 136 pacientes de la consulta de EII. Actualmente hay aproximadamente 450 pacientes en seguimiento, la mitad de ellos con enfermedad de Crohn, y de éstos, entre un 60-70% se encuentran en remisión clínica, por lo que será necesaria la participación de la mayoría de ellos para poder contar con el tamaño muestral estimado. Dado que la intervención supone mantener una dieta restrictiva de forma prolongada, puede resultar difícil ya que sólo podrán incluirse en el ensayo a aquellos que estén dispuestos a seguir esta dieta.

Por otro lado, el ensayo no es ciego, ya que, obviamente, tanto el paciente como los investigadores conocerán la dieta que llevan.

6. PLAN DE TRABAJO Y CALENDARIO DE ACTUACIÓN

6.1. ETAPAS DE DESARROLLO

Desde octubre 2019 hasta mayo 2020 se ha realizado la búsqueda bibliográfica pertinente y la elaboración del protocolo de investigación.

Durante el mes de julio de 2020, de acuerdo con el artículo 11 de la Directiva 2001/20/CE se realizará el registro del ensayo clínico en la aplicación informática europea EudraCT, con el fin de obtener un número de registro único.

Entre agosto y septiembre, una vez realizado el registro europeo, solicitaremos la autorización del ensayo al Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, aportando la documentación que nos solicite.

A partir del 1 de octubre de 2020, una vez aceptado por el CEIC, se comenzará con la fase de inclusión o reclutamiento de pacientes, que durará 6 meses, hasta el 31 de marzo de 2021.

En el mismo momento del inicio del ensayo, en octubre, se irá realizando el seguimiento de los pacientes, que se extenderá hasta septiembre de 2021, ya que los pacientes que se hayan

incluido en marzo deberemos seguirlos durante 6 meses. Al concluir su participación en el estudio, se enviará a los pacientes una carta de agradecimiento por su esfuerzo y colaboración (ANEXO VII).

Entre octubre de 2021 y febrero de 2022, se llevará a cabo la fase de análisis y tratamiento estadístico de los datos, interpretación de los resultados obtenidos, y la elaboración del documento definitivo.

	2019	2020					2021			2022
	Oct-Dic	Ene-May	Jun	Jul	Ago-Sep	Oct-Dic	Ene- Mar	Mar-Sep	Oct-Dic	Ene-Feb
Búsqueda bibliográfica y elaboración del protocolo de investigación.										
Exposición del proyecto - trabajo al Tribunal de Universidad (exposición TFM)										
Registro del ensayo clínico en EudraCT										
Solicitud de autorización del ensayo clínico a CEIC y a AEMPS										
Fase de inclusión-reclutamiento de pacientes										
Seguimiento de pacientes										
Fase de análisis estadístico, interpretación de resultados y elaboración de documento definitivo.										

6.2. DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

Investigadores clínicos: Dres. María del Carmen Martínez Bonil, Cristina Martínez Pascual y Jose Manuel Castillo Espinosa (facultativos especialistas adjuntos de Aparato Digestivo del HULAMM). Serán los encargados de la selección de los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión especificados previamente, explicarán la hoja informativa del ensayo, entregarán y recogerán el consentimiento informado. Además, realizarán la evaluación clínica mediante cuestionario CDAI y recogerán la encuesta de calidad de vida (SIBDQ) en cada visita a la consulta.

Las enfermeras de la Unidad de EII de nuestro hospital, María Teresa Tomás Manrubia y María Gómez Albaladejo, se encargarán de realizar la evaluación nutricional de los pacientes y

rellenar la escala MUST, y darán información sobre la dieta paleolítica a los pacientes asignados al grupo de intervención.

Investigador principal: Dra. María Ángeles Medranda Gómez (facultativo especialista adjunto de Aparato Digestivo del HULAMM). Realizará las mismas tareas que el resto de los investigadores clínicos, y será la responsable de elaborar el protocolo y dirigir el proyecto de investigación, asignar a cada paciente un código aleatorio único, crear ambos grupos del ensayo de forma aleatorizada, recoger datos e introducirlos en la base de datos creada para tal fin, realizar el análisis estadístico e interpretación de resultados, extraer las conclusiones y desarrollar el artículo científico final.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Para realizar el ensayo clínico, deberá ser aprobado en primer lugar por el Comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. Para ello, se garantizará el cumplimiento de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, y la Declaración de Helsinki y los Principios éticos básicos (de Beneficencia, de Justicia, de Autonomía y de no maleficencia).

Los participantes en el estudio recibirán amplia información de los objetivos y características del ensayo, explicando que su participación es libre y voluntaria, y se les solicitará la firma del consentimiento informado.

Se garantizará en todo momento, mediante Declaración firmada (ANEXO VIII) el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El ensayo clínico será registrado en la aplicación informática europea EudraCT.

Una vez obtenidos los resultados del ensayo, éstos serán publicados siguiendo la guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) en una revista de amplia difusión.

8. ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: “Efecto de la dieta paleolítica en pacientes con enfermedad de Crohn: ensayo clínico aleatorizado de eficacia”.

Investigador principal: Dra. María Ángeles Medranda Gómez. Médico especialista adjunto de la Sección de Aparato Digestivo.

Centro: Hospital Universitario Los Arcos Del Mar Menor. Paraje Torre Octavio, 54, 30739. Pozo Aledo, San Javier, Murcia. Teléfono: 968 565000. Extensión coordinadora del estudio: 973350.

Investigadores que participan:

Dra. María del Carmen Martínez Bonil. Médico Especialista Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier. Murcia.

Dra. Cristina Martínez Pascual. Médico Especialista Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier. Murcia.

Dr. Jose Manuel Castillo Espinosa. Médico Especialista Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier. Murcia.

Introducción

Le invitamos a participar en una investigación sobre el efecto que tiene la dieta paleolítica en la evolución de su enfermedad de Crohn. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Antes de decidir si desea participar en este estudio, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios o molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación.

¿Cuál es el motivo del estudio?

En pacientes adultos con enfermedad de Crohn no se ha conseguido demostrar, por ahora, que exista alguna dieta o restricción dietética que mejore el pronóstico de la enfermedad, aunque se han realizado múltiples estudios científicos para evaluar esta relación.

En este estudio se pretende determinar si los pacientes con enfermedad de Crohn que realizan una dieta paleolítica (se adjunta información exhaustiva sobre este tipo de dieta), presentan una mejor evolución de su enfermedad.

Resumen del estudio

Se propone desarrollar un estudio clínico, solo en este Centro, para intentar mejorar la evolución de su enfermedad siguiendo una dieta restrictiva, es decir, habrá alimentos que no podrá comer, denominada dieta paleolítica, en vez de la dieta libre habitual.

Se incluirá en el estudio un total de 136 pacientes de la consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, que tengan enfermedad de Crohn.

Participación voluntaria y retirada del estudio

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

También se le podrá retirar del estudio si en cualquier momento se le detectase algún tipo de malestar relacionados con la dieta.

¿Quién puede participar?

El estudio se realizará en voluntarios de ambos sexos, de 18 o más años de edad, que estén diagnosticados de enfermedad de Crohn y que se encuentren en remisión clínica (CDAI < 150) durante al menos los 6 meses previos a la inclusión del estudio.

Además, deben ser capaces de cumplir con el estudio y/o procedimientos de seguimiento y firmar el consentimiento informado una vez hayan aceptado.

¿En qué consiste este estudio?

El estudio al que le invitamos a participar es un ensayo clínico con dos grupos de pacientes: un grupo que seguirá con la dieta libre que esté realizando de forma habitual, y otro grupo que deberá seguir la dieta paleolítica.

La dieta paleolítica es una dieta restrictiva, que ha sido utilizada en otras patologías digestivas, y que a grandes rasgos consiste en evitar la ingesta de cereales, cacahuetes, lácteos, azúcar refinado, alimentos procesados ni excesivamente salados, aceites vegetales refinados, dulces ni “comida basura”. Sí podrán consumir carne, pescado, marisco, frutas y verduras frescas, huevos, nueces, semillas y aceites de oliva, de nuez, de semillas de lino, de aguacate y de coco.

En caso de seguir este tipo de dieta, le entregaremos un documento con toda la información necesaria de alimentos permitidos y prohibidos, y un número de teléfono en el que podrá consultar cualquier duda que le surja.

Como la duración del estudio son 6 meses, si usted participa deberá seguir la dieta que se le asigne durante este tiempo.

¿Cómo se asigna la intervención?

Todos los pacientes que deseen participar en el estudio serán asignados al azar, es decir, ni usted ni el investigador deciden el grupo al que van a pertenecer.

¿En qué consiste mi participación?

Durante el estudio la única prueba que deberá realizarse es una analítica de sangre cada dos meses (al inicio, a los 2 meses, a los 4 meses y al final, a los 6 meses), una valoración nutricional (peso y talla), y contestar a una encuesta breve sobre su calidad de vida. Esto se realizará en cada visita médica (cada dos meses).

La duración del estudio son 6 meses, por tanto, si participa deberá seguir la dieta que se le asigne por azar durante este tiempo.

Naturalmente, durante la participación en el estudio usted continuará con las visitas médicas que precise por su enfermedad, y se modificará el tratamiento si precisa.

Si usted desea participar, le rogamos que sea fiel al grupo en el que haya sido asignado. Si pertenece al grupo de dieta libre, debe seguir con el mismo tipo de dieta que hasta ahora, pero si es asignado al grupo de dieta paleolítica, es muy importante que se comprometa a excluir aquellos alimentos que se desaconsejan en esta dieta.

El no cumplimiento adecuado de la dieta limitará enormemente las conclusiones que se puedan extraer del estudio.

Por este motivo, si no está lo suficientemente motivado para realizar este cambio dietético, no debería participar.

¿Cómo se accederá a mi historial médico y con qué fines?

Durante el transcurso del estudio sólo los investigadores que participamos en él, es decir, sus médicos habituales de Aparato Digestivo, podrán acceder a su historia clínica.

El fin es poder determinar si realizando este tipo de dieta paleolítica mejora su enfermedad y poder aconsejarlo en otros pacientes.

¿Cuáles son los posibles beneficios y riesgos derivados de mi participación en el estudio?

Su participación en el estudio puede ayudar a determinar si un tipo de dieta especial es mejor o no que una dieta normal para la evolución de su enfermedad y su calidad de vida.

Al no tratarse de un estudio con fármacos, no se prevé ningún efecto adverso, a no ser alguna reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la dieta paleolítica, que seguramente ya sepa de antemano, ya que consiste no en añadir alimentos nuevos sino restringir algunos concretos.

El principal inconveniente será que debe realizar una exclusión de varios alimentos, independientemente de sus gustos, lo que, lógicamente, supondrá un esfuerzo por su parte. Por el contrario, si es asignado al grupo de dieta libre, no tendrá que realizar ninguna modificación en su dieta.

Además, cada dos meses valoraremos su estado nutricional para comprobar que no existe déficit alguno.

¿Quién tiene acceso a mis datos personales y cómo se protegen?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores y al Comité Ético de Investigación Clínica cuando lo precisen para comprobar los datos y

procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

¿Recibiré algún tipo de compensación económica?

No se prevé ningún tipo de compensación económica durante el estudio. La participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, pero tampoco conllevará ninguna remuneración económica para usted, ni para el hospital, ni para ninguno de los investigadores que participan en el estudio.

Otra información relevante

Cualquier nueva información que se descubra referente a las dietas utilizadas en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el mismo, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de sus datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Destino de los datos

Los datos recogidos para el estudio se almacenarán en un fichero que se enviará a la Agencia Española de Protección de Datos. Con estos datos los investigadores haremos los análisis estadísticos pertinentes para poder extraer los resultados.

Calidad científica y requerimientos éticos del estudio

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de ética clínica de Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia, que vela por la calidad científica de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en el centro. Este comité vigila que la investigación que se hace con personas se haga de acuerdo con la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Preguntas

Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga las preguntas que considere oportunas. El equipo investigador le responderá lo mejor que le sea posible.

En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decida participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado.

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código del estudio:

Nombre y apellidos del participante:

.....

Nombre y apellidos del investigador que informa:

.....

He leído la Hoja de Información al Paciente, comprendo los riesgos y los beneficios que comporta, que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar o solicitar que retiren mis datos y/o muestras siempre que quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información.

Comprendo que mi participación en el estudio consiste en: asistir a las visitas programadas, seguir con las pautas indicadas por los médicos del estudio y consumir los alimentos que me indiquen los investigadores.

Comprendo que no recibiré ningún beneficio económico.

Comprendo que la información del estudio será confidencial y que ninguna persona no autorizada tendrá acceso a los datos o a las muestras.

Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores si lo necesito.

Acepto participar de forma voluntaria en el estudio: “Efecto de la dieta paleo en pacientes con enfermedad de Crohn: ensayo clínico aleatorizado de eficacia” y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente

Firma del investigador que informa

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha

ANEXO III. ALIMENTOS PERMITIDOS Y NO PERMITIDOS EN LA DIETA PALEOLÍTICA

Recuerde siempre que la preparación de una comida debe ser simple. **Cuanto más complicado, menos paleo es probable que sea.** Al hacerlo sencillo es más probable que esté libre de aditivos y productos químicos que muchas otras comidas que podemos encontrar en nuestra sociedad de hoy en día. Con esto en mente, he aquí una lista de los alimentos que puede comer en la dieta paleo.

ALIMENTOS PERMITIDOS EN LA DIETA PALEOLÍTICA

GRASAS: Las grasas en la dieta paleolítica se basan en alimentos naturales, sin ningún tipo de procesamiento que pueden ser extraídas por procesos simples de prensado o extracción manual.

- Aceite de oliva virgen extra, aceite de nuez de nogal (tomarlo crudo), aceite de coco orgánico sin refinar, aceite de aguacate, aceite de semillas de calabaza, aceite de lino o linaza (no cocinarlo, se oxida muy fácilmente).

PROTEÍNAS

- Aguacate, coco natural, nueces, anacardos crudos, almendras crudas, semillas (mejor ponerlas en remojo en agua filtrada durante unas horas).
- Mantequilla de almendra natural.
- Huevos.
- Pescado y marisco: mejillones, arenque, caballa, sardina, salmón, lubina, bonito del norte o atún blanco, cangrejo, anchoa, dorada, gambas, abadejo, atún claro, merluza, pulpo, mero, calamar, almeja, pejerrey, pargo, lampuga, bacalao, lenguado, tilapia, corvina.
- Carne: mejor los cortes magros. Pollo, pavo, pato, gallina, ganso, ternera, cerdo, cordero, conejo, carne de caza (búfalo, ciervo, venado, alce...).
- Órganos y vísceras: se deben consumir con moderación por su alto contenido en colesterol. Hígado, riñones, sesos, mollejas, corazón, lengua, panza, etc.
- Embutidos: recomendables los que únicamente tengan sal y nada más, ya que la mayoría contienen muchos ingredientes sintéticos, aditivos y conservantes poco saludables. Jamón serrano, chorizo sin aditivos, salchichas sin aditivos.

HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono aportados en la dieta paleo provienen principalmente de frutas, hortalizas y vegetales. También están permitidas las raíces y tubérculos.

Es mejor evitar freír los vegetales (cocinarlos al vapor, al horno...e incluso crudos).

- Verduras con flor: Brócoli, romanescu, coliflor, alcachofa.
- Verduras de hoja: col rizada/kale, espinacas, rúcula, acelga, endibia, lechuga, berro, cebollino, repollo/col.
- Brotos con hojas: apio, ruibarbo, lemongrass (hierbalimón o citronela).
- Brotos con tallo: espárragos, brotes de bambú, jengibre.
- Frutas utilizadas como vegetales: tomates, pepinos, calabaza, calabacín, pimientos, berenjena, aguacate.
- Bulbos: cebollas, chalotas, ajo.
- Raíces: zanahorias, remolacha, rábanos, nabos.
- Tubérculos: patatas, alcachofas, boniato/batata.
- Frutas: melón, sandía, manzana, papaya, pera, frambuesas, moras, arándanos, cerezas, mango, guayaba, naranja, maracuyá, fresas, mandarina, pomelo, plátano, dátiles, higos, caqui, higos, limón.

OTROS ALIMENTOS PERMITIDOS

- Sal marina o del Himalaya, hierbas secas y especias.
- Café orgánico, cacao natural, té e infusiones naturales.
- Vinagre de manzana.
- Espirulina.
- Semillas de cáñamo, semillas de chia, semillas de lino.
- Leches vegetales (de almendra natural, de coco natural, de cáñamo natural, de arroz natural).
- Harinas: de arroz, de trigo sarraceno o alforón, de algarroba, de coco, de almendras (y frutos secos en general), de nuez.

ALIMENTOS NO PERMITIDOS EN LA DIETA PALEOLÍTICA

- **Granos y cereales** (y alimentos que los contengan): maíz, trigo, cebada, avena, quinoa, centeno, amaranto, guisantes.
- **Legumbres:** lentejas, garbanzos, frijoles.
- **Azúcar** refinada y cualquier alimento que contenga azúcar: galletas, tortas, pasteles, jugos pasteurizados, refrescos, caramelos...
- **Edulcorantes artificiales:** néctar de agave, estevia en polvo blanca, todo lo que contenga jarabe de maíz de alta fructosa, aspartamo, esplenda.
- **Leche y derivados:** quesos, yogures, cuajo, crema de leche, leche condensada, leche evaporada, mantequilla, helados.
- **Aceites industriales** que deben de ser químicamente removidos y alterados: aceite de canola, girasol, soja, semilla de uva, maíz.
- **Grasas hidrogenadas** como la margarina, cremas, entre otras.
- Cualquier **alimento industrializado y ultraprocesados**, empaquetados, con aditivos: gaseosas, zumos en polvo, galletas, chucherías, snacks, etc.
- **Carnes grasas:** tocino ahumado, mortadela, salchichas, piel de pavo y pollo, alas de pollo, jamón, *pepperoni*, salami, carne enlatada, costillas de puerco y de res.
- **Sal** y alimentos que lo contengan.
- **Grasas químicamente alteradas:** todo lo que diga “grasa reducida” “libre de grasa”, etc.
- **Condimentos** como mayonesas y ketchup con azúcar agregada, **conservantes, químicos e ingredientes genéticamente modificados.**
- **Jugos/zumos en polvo** con colorantes e ingredientes artificiales
- **Comida rápida** o “comida basura”.

Si tiene alguna duda respecto a si un determinado alimento está permitido o no, siempre puede ponerse en contacto con nosotros en el teléfono 968 565000. Extensión coordinadora del estudio: 973350.

ANEXO IV. ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN (CDAI)

Variable	Factor multiplicador
- Número de deposiciones líquidas*	x 2
- Dolor abdominal* (0=ninguno, 1= leve, 2= moderado, 3= intenso)	x 5
- Estado general* (0= bueno, 1,2,3= intermedio, 4= malo)	x 7
- Número de complicaciones	x 20
- Artralgias o artritis	
- Iritis o uveítis	
- Eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa	
- Fisura, fístula o absceso anal	
- Fiebre (>37.8°C) en semana previa	
- Uso de opiáceos para control de la diarrea (0=no, 1=sí)	x 30
- Masa abdominal (0=no, 2=dudosa, 5=presente)	x 10
- Diferencia del hematocrito con respecto al normal	x 6
(varones: 47 – hematocrito)	
(mujeres: 42- hematocrito)	
-Porcentaje desviación peso/IMC estándar	x 1

**Para deposiciones, dolor abdominal y estado general, la puntuación es la suma de cada síntoma durante los 7 últimos días (multiplicado por el correspondiente factor).*

Puntuación CDAI: < 150: Remisión

150-220: Brote leve

220-450: Brote moderado

> 450: Brote grave.

Respuesta clínica: Disminución del CDAI ≥ 70 puntos o $\geq 25\%$ del puntaje previo.

ANEXO V. ESCALA DE MALNUTRICIÓN. MALNUTRITION UNIVERSAL SCREENING TOOL (MUST)

Nombre:

Fecha:

Paso 1. Calcular el índice de masa corporal (IMC), mediante la fórmula:

$$\text{- IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (cm)}$$

- Si el IMC es menor de 19: 2 puntos
- Si el IMC está entre 19 y 20: 1 punto
- Si el IMC es mayor de 20: 0 puntos

- Puntos: _____

Paso 2. Calcular la pérdida de peso, mediante la fórmula:

$$\text{- \% Pérdida de peso} = (\text{Peso al inicio del estudio} - \text{Peso actual}) / \text{Peso al inicio del estudio.}$$

Multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de pérdida de peso.

- Si la pérdida de peso es menor del 5%: 0 puntos
- Si la pérdida de peso está entre el 5 y el 10%: 1 punto
- Si la pérdida de peso es superior al 10%: 2 puntos

- Puntos: _____

Paso 3. ¿Se siente usted intensamente enfermo ahora mismo?

- SI

- NO

¿Tu ingesta de alimentos ha sido escasa durante los próximos 5 días o probablemente será escasa durante los próximos 5 días?

- SI

- NO

Si la respuesta a ambas preguntas es SI: 2 puntos. En caso contrario: 0 puntos.

- Puntos: _____

Paso 4. Sumar los puntos de los tres pasos anteriores.

- Puntos totales: _____

Paso 5. Conclusión escala MUST

- 0 puntos: indica bajo riesgo de malnutrición
- 1 punto: indica riesgo moderado de malnutrición
- 2 o más puntos: indica alto riesgo de malnutrición

Sandhu, A et al. Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40(4):507-10.

ANEXO VI. CUESTIONARIO BREVE DE CALIDAD DE VIDA PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (SIBDQ)

Nombre:

Fecha:

Este cuestionario está diseñado para conocer cómo se ha sentido durante las últimas dos semanas. Las preguntas son acerca de los síntomas que ha tenido como resultado de su enfermedad inflamatoria intestinal, cómo se ha sentido en general y cómo ha sido su estado de ánimo. Por favor, rodee con un círculo la respuesta que considere que más se aproxima.

1- ¿Con qué frecuencia la sensación de cansancio o fatiga ha sido un problema para usted durante las últimas dos semanas?

- a. Todo el tiempo
- b. La mayoría del tiempo
- c. Buena parte del tiempo
- d. Algo de tiempo
- e. Poco tiempo
- f. Casi nunca
- g. Nunca

2- ¿Con qué frecuencia ha retrasado o cancelado un compromiso social debido a un problema intestinal durante las últimas dos semanas?

- a. Todo el tiempo
- b. La mayoría del tiempo
- c. Buena parte del tiempo
- d. Algo de tiempo
- e. Poco tiempo
- f. Casi nunca
- g. Nunca

3- Como resultado de sus problemas intestinales, ¿cuánta dificultad encontró a la hora de realizar actividades de ocio o deportivas que haya hecho o le hubiera gustado haber hecho durante las últimas dos semanas?

- a. Muchísima dificultad; actividades imposibles
- b. Mucha dificultad
- c. Bastante dificultad
- d. Algo de dificultad
- e. Poca dificultad

f. Casi ninguna dificultad

g. Sin dificultad, los problemas intestinales no limitaron actividades de ocio o tiempo libre

4- ¿Con qué frecuencia ha presentado dolor en el abdomen durante las últimas dos semanas?

a. Todo el tiempo

b. La mayoría del tiempo

c. Buena parte del tiempo

d. Algo de tiempo

e. Poco tiempo

f. Casi nunca

g. Nunca

5- ¿Con qué frecuencia se ha sentido deprimido o desanimado durante las últimas dos semanas?

a. Todo el tiempo

b. La mayoría del tiempo

c. Buena parte del tiempo

d. Algo de tiempo

e. Poco tiempo

f. Casi nunca

g. Nunca

6- En general, durante las últimas dos semanas, ¿ha tenido problemas con el gas intestinal?

a. Un problema grave

b. Un problema grande

c. Un problema importante

d. Algún problema

e. Poco problema

f. Casi ningún problema

g. Ningún problema

7- En general, durante las últimas dos semanas, ¿ha tenido problema para mantener o alcanzar el peso que le gustaría tener?

a. Un problema grave

b. Un problema grande

c. Un problema importante

d. Algún problema

e. Poco problema

f. Casi ningún problema

g. Ningún problema

8- ¿Con qué frecuencia se ha sentido relajado y libre de tensión en las últimas dos semanas?

- a. Todo el tiempo
- b. La mayoría del tiempo
- c. Buena parte del tiempo
- d. Algo de tiempo
- e. Poco tiempo
- f. Casi nunca
- g. Nunca

9- ¿Cuánto tiempo se ha sentido preocupado por la sensación de tener que ir al servicio aunque sus intestinos estaban vacíos?

- a. Todo el tiempo
- b. La mayoría del tiempo
- c. Buena parte del tiempo
- d. Algo de tiempo
- e. Poco tiempo
- f. Casi nunca
- g. Nunca

10- ¿Con qué frecuencia se ha sentido enfadado como resultado de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

- a. Todo el tiempo
- b. La mayoría del tiempo
- c. Buena parte del tiempo
- d. Algo de tiempo
- e. Poco tiempo
- f. Casi nunca
- g. Nunca

Adaptación al español del Short Quality of Life Questionnaire for Inflammatory Bowel Disease. Irvine E J et al. The short inflammatory bowel disease questionnaire: A quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterology 1996; 91:1571-8.

ANEXO VII. CARTA DE AGRADECIMIENTO

Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor
Paraje Torre Octavio, 54.
30739. Pozo Aledo, San Javier, Murcia.
Teléfono: 968 56 50 00. Extensión 973350
Sección Aparato Digestivo.
Fecha:

Estimado paciente,

El motivo principal de esta carta es agradecerle personalmente su participación en el estudio titulado “Efecto de la dieta paleo en pacientes con enfermedad de Crohn: ensayo clínico aleatorizado de eficacia.”, que ha sido realizado en este centro por un equipo multidisciplinar con la Dra. María Ángeles Medranda Gómez como investigadora principal.

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento por su tiempo, dedicación y voluntad de participar en este estudio. Ha sido de gran ayuda para que el estudio pueda lograr los objetivos previstos. Gracias a su participación, ha colaborado con la investigación sobre cuál puede ser la dieta más beneficiosa en la enfermedad de Crohn, ayudando a mejorar la salud y calidad de vida de otros pacientes en situación similar a la suya.

Nos gustaría compartir con usted la información obtenida de este estudio. Se espera que el estudio en el que ha participado finalice en marzo de 2022 y los resultados obtenidos estarían publicados dentro del año posterior a esa fecha en la página web del registro español de estudios clínicos (REec): <https://reec.aemps.es>.

En caso de querer recibir más información acerca de los resultados del estudio, puede ponerse en contacto con el equipo investigador de la Dra. Medranda Gómez.

Atentamente,

Dra. María Ángeles Medranda Gómez.

ANEXO VIII. DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LA LEY ORGÁNICA 3/2018 DE 5 DE DICIEMBRE DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y GARANTÍA DE LOS DERECHOS DIGITALES.

D^a, María Ángeles Medranda Gómez, con DNI n^o: 50085792A, como investigadora principal del proyecto: “Efecto de la dieta paleo en pacientes con enfermedad de Crohn: ensayo clínico aleatorizado de eficacia”

DECLARO:

Que, en el tratamiento de los datos de los pacientes que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos personales y garantía de los derechos digitales.

Que, si se ha elaborado una base de datos con la información de los pacientes, se habrán disociado los datos que identifican al paciente (se preservarán los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial).

En San Javier, Murcia, a de 2020

Fdo.: La investigadora principal