

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PRIMERA PARTE

ÚRSULA CRABTREE, N.D.¹

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se caracteriza por tener un proceso clínico impredecible. Se puede definir como la inflamación de la mucosa gastrointestinal de etiología desconocida. Se ha propuesto que resulta de una respuesta inmunitaria aberrante del huésped a los antígenos normales del tracto gastrointestinal. El diagnóstico se apoya en la evaluación integral de criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Pueden encontrarse síntomas digestivos y manifestaciones extraintestinales. El déficit de vitaminas y oligoelementos, juegan un papel importante en el estado nutricional de los pacientes con EII, afectando más a los pacientes con EC.

Palabras claves: *Enfermedad inflamatoria intestinal, Definición, Patogenia, Diagnóstico, Manifestaciones clínicas, Niños*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se caracteriza por tener un proceso clínico impredecible, con recaídas y periodos de inactividad, además de una respuesta variable al tratamiento y con constante aparición de diversas complicaciones. Su manejo es particularmente complejo en la edad pediátrica, y a pesar de que existen diferentes guías y recomendaciones disponibles, los ensayos clínicos realizados en este grupo de edad son limitados y contradictorios, por lo que aún no se cuenta con un consenso aceptado internacionalmente. Sin embargo, los objetivos del tratamiento sí son claros, constan de inducir y mantener la enfermedad en remisión por el mayor periodo posible, conseguir un adecuado crecimiento y prevenir las posibles complicaciones.

SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by an unpredictable clinical process. It can be defined as inflammation of the gastrointestinal mucosa of unknown etiology. It is proposed that results from an aberrant immune response to antigens of the host's normal gastrointestinal tract. The diagnosis is based on the comprehensive assessment of clinical, radiological, endoscopic and histologic findings. You can find digestive symptoms and extraintestinal manifestations. The deficit of vitamins and trace elements play an important role in the nutritional status of patients with IBD, affecting more patients with CD.

Key words: *Inflammatory bowel disease, Definition, Pathogenesis, Diagnosis, Clinical features, Children*

DEFINICIÓN

La EII, se puede definir como la inflamación de la mucosa gastrointestinal de etiología desconocida. Existen diversas hipótesis acerca del desarrollo y perpetuación de la EII. Las tres principales teorías, descritas en los últimos años son: 1) infección intestinal persistente, 2) la EII es una consecuencia de un defecto en el lumen de la barrera intestinal y 3) una respuesta inmunológica irregular ante la presencia de antígenos. Se cree que la EII tiene ambos componentes genéticos y ambientales, mediados inmunológicamente¹. La incidencia y prevalencia de la EII varía de unos países a otros, dependiendo de los factores genéticos, raciales y étnicos con cifras que oscilan de 5-18/100,000 habitantes para Colitis Ulcerativa (CU) y de 1-10/100,000 habitantes para Enfermedad de Chron (EC), con mayores índices de presentación en países nórdicos, siendo mayor en países industrializados, en clases socioeconómicas medias y altas y en zonas urbanas². Bajo el término EII se incluyen dos entidades clínicas, pero relacionadas, como son la CU y la EC^{1,2}. La CU se define como una inflamación difusa del colon, con compromiso del recto, y que se extiende de manera proximal y continua, localizándose el proceso

¹ Licenciada en Nutrición del Instituto Politécnico Nacional de México
Especialista en Nutrición Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México.

Recibido para publicación: enero 15, 2010
Aceptado para publicación: octubre 15, 2010

inflamatorio habitualmente en mucosa y submucosa. La lesión histopatológica característica, es la presencia de abscesos en las criptas, con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos en la lámina propia³. La EC es una inflamación crónica transmural, comprendiendo todas las capas del intestino, y que a diferencia de CU, puede afectar a uno o varios segmentos del tracto digestivo, con compromiso predominante en íleon terminal, colon y región perianal. Los tramos entre las zonas afectadas son histológicamente normales. En la tabla 1 se muestran las principales diferencias entre CU y EC⁴.

Con el fin de poder comprender mejor la descripción de la CU y EC se manejan diversos términos, utilizados en ambas identidades, que nos ayudan a comprender mejor el curso de la enfermedad, así como evaluar la respuesta al tratamiento médico y/o quirúrgico; los cuales se definen a continuación⁵:

Severidad: o gravedad de la enfermedad, se refleja por el estado sintomático del paciente, pudiendo valorarse mediante una serie de índices clínicos comentados más adelante.

Actividad: la actividad de la EC y CU puede medirse con respecto al grado y extensión de la alteración morfológica, o de forma alternativa por el estado de nutrición y/o serológico del paciente.

Recurrencia: puede definirse como la reaparición de una “nueva enfermedad” a nivel macroscópico, después de la resección quirúrgica curativa.

Recidiva: el término se utiliza para definir la reaparición de síntomas después de un periodo de inactividad de la enfermedad.

Remisión: se refiere a la desaparición de síntomas de la enfermedad, pudiendo ser una remisión clínica, histológica y/o endoscópica.

Refractariedad: este concepto hace referencia a la no respuesta al tratamiento médico instaurado.

PATOGENIA

Se ha propuesto que la EEI resulta de una respuesta inmunitaria aberrante del huésped a los antígenos normales del tracto gastrointestinal. Se ha visto en

ratones, donde intencionadamente se han separado los genes para el receptor del linfocito T y la citocinas IL-1, IL-2 que ocasiona una enfermedad en el tracto gastrointestinal que asemeja la CU, en tanto que la separación similar del gen para la citocina IL-1 y IL-10 resulta en una panenteritis semejante a la EC⁶. El inicio y la intensidad de la enfermedad en el ratón deficiente de IL-2 están influenciados de manera importante por el fondo genético de la cepa, por lo tanto se involucran otros genes⁵. Estos y otros estudios apoyan la hipótesis de que en estas enfermedades se rompe el equilibrio entre los efectos de los linfocitos T y los supresores sobre la función del linfocito B. Por lo tanto el sistema inmunitario normalmente rico en la mucosa intestinal, se inflama de manera incontrolada, mediante la activación no a lugar de las citocinas, ácido araquidónico y factores de crecimiento; además de metabolitos de oxígeno reactivo que producen los neutrófilos son citotóxicos poderosos que provocan lesión o muerte celular⁷. El sistema neuroendocrino también se ve afectado, ya que las citocinas modifican la producción de neuropéptidos incluyendo la sustancia P, VIP y somatostatina, alterando la motilidad intestinal, incrementa la secreción de agua y electrolitos, como resultado se activan las células cebadas, teniendo un efecto en el estado emocional; por lo que se puede concluir que la actividad de la enfermedad están modulados por el sistema neuroendocrino e inmunológico^{5,6,8,9}.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD

El grado de actividad de la EII puede medirse estudiando distintos parámetros, como el “grado de afectación” de la enfermedad (analizando las manifestaciones objetivas y subjetivas de la propia enfermedad), ó el grado de inflamación intestinal, o usando una combinación de ambos parámetros, y además habría que incluir datos de laboratorio y del examen físico, obteniéndose una serie de puntuaciones que nos indicarían un “Índice de Actividad Inflamatoria de la Enfermedad”: remisión clínica, enfermedad leve, moderada o grave. Estos Índices de Actividad tienen una aplicación clínica bien definida: determinar la

Tabla 1
Diferencias entre CU y EC

	CU	EC
Localización	Predominio lado izquierdo	Íleon Terminal y colon derecho
Dolor abdominal	Infrecuente	Frecuente
Megacolon tóxico	Sí	Infrecuente
Masa abdominal	Rara	Frecuente
Extensión inflamación	Mucosa y submucosa	Transmural
Distribución lesiones	Continua	Discontinua
Lesiones anales	10-25%	75-80%
Afectación del recto	+	-
Íleon Terminal	10-15%	30%
Mucosa	Ulcerada, sin fisuras, granulomas	Úlceras pequeñas, con fisuras lineales, en empedrado
Serosa	Normal	Serositis
Estenosis fibrosas	Raras	Frecuentes
Fístulas espontáneas	Infrecuentes	10-20%
Riesgo malignización	Discretamente elevado	Relativo
Recurrencia post colectomía	Rara	70%
Hemorragia rectal	>90%	<50%
Diarrea	10-30%	>70%
Perforación intestinal	2-3%	<1%
Eritema nodoso	5%	15%
Cálculos renales	<5% (ácido úrico)	10% (oxalato)
Artritis periférica	10%	20%
Trobofia con aumento de plaquetas y de la actividad coagulante	Se presenta	Se presenta
Hígado graso	40%	30-40%
Coleangitis esclerosante	30%	20-30%
Cirrosis	Rara	<1%
Cálculos biliares	Raros	10-15%

gravedad de los brotes, establecer el pronóstico y evaluar el efecto de los distintos métodos terapéuticos, habiéndose propuesto distintos Índices de Actividad, tanto para EC siendo el PCDAI (*Pediatric Crohn Disease Activity Index*) y para CU Puntaje de Mayo^{10,11}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CU y EC se apoya en la evaluación integral de los siguientes cuatro criterios: clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos, siendo el criterio anatomopatológico el definitivo para diagnosticar y diferenciar una enfermedad de la otra. Es importante realizar un exhaustivo diagnóstico

diferencial con otras enfermedades que pueden confundirse con la EC o CU, sobretodo en los estadios iniciales de la sospecha de EII, tales como infecciones por Yersenia, Campylobacter, divertículo de Menckel, estreñimiento, colon irritable, pólipo intestinal, endocrinopatía, enfermedad celiaca, entre otras. Se debe considerar para la ruta diagnóstica los trastornos asociados a la EII como colangitis, pancreatitis, poliartritis crónica, fibrosis pulmonar, entre otros¹².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto en la CU como en la EC se puede encontrar síntomas digestivos y manifestaciones extraintestinales, que son comunes, en su mayoría, para ambas identidades, sobretodo cuando al EC se limita al colon. En la tabla 2 se enlistan las manifestaciones clínicas digestivas y en la tabla 3 las extradigestivas^{13,14}.

DESNUTRICIÓN EN EII

La frecuencia de desnutrición proteicoenergética en la EII descrita en la literatura es muy variable, oscilando entre un 20 a un 85%¹⁵. Esto se debe a que la mayoría de las series incluye de manera conjunta pacientes CU y EC, tanto hospitalizados como ambulatorios, lo que produce una mezcla heterogénea de diferentes grados de actividad inflamatoria, extensión y localización de la enfermedad y tratamientos recibidos. La causa de la desnutrición en la EII es multifactorial. Los principales

mecanismos implicados: a) el déficit de ingesta, b) el incremento de metabolismo, c) las pérdidas proteicas intestinales y d) la malabsorción, aunque no todos ellos son igualmente operativos en la CU y EC. En la tabla 4 se describen las diferencias^{15,16}.

Déficit de ingesta. La ingesta de los pacientes con EII puede ser limitada y/o insuficiente, debido a varios factores. Las náuseas y vómito, el miedo de comer y desencadenar en diarrea, dolor o malestar abdominal; son frecuentes en los brotes agudas de la CU y la EC. Por otra parte, algunos fármacos utilizados en el tratamiento, que se discutirán más adelante, pueden ocasionar intolerancia digestiva. El déficit de la ingesta muchas veces esta relacionado con la existencia de anorexia ligada al mismo proceso inflamatorio. Hay que tener presente que algunas citocinas proinflamatorias con papel predominante en la actividad de la EII como son el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 y la 6, están incluidas en el síndrome de anorexia-caquexia⁶. Estudios experimentales en modelos de colitis por ácido trinitrobenzenosulfónico sugieren la acción de las citocinas en el desarrollo de anorexia esta mediado por una drástica reducción de la liberación de serotonina^{8,17}.

Incremento en el metabolismo. Los estudios publicados sobre el gasto energético basal en pacientes con EII muestran resultados contradictorios, de manera que el gasto energético basal se ha encontrado incrementado^{18,19}, normal²⁰, e incluso disminuido²¹ en comparación con individuos sanos. Lo anterior

Tabla 2

Manifestaciones clínicas digestivas en EC y CU

Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa
El retraso en el peso y en la estatura (muy frecuente; incluso pueden pasar años entre el comienzo de la sintomatología gastrointestinal y la pérdida de peso o el retardo en el crecimiento)	Diarrea mucosanguinolienta
Anorexia, fiebre y pérdida de peso	Dolor abdominal
Dolor abdominal recurrente	Anorexia, fiebre y pérdida de peso
El retraso de la madurez sexual	
Diarrea	
Masa abdominal	
Enfermedad perianal/fístulas	

Tabla 3
Manifestaciones extradigestivas en EII

Manifestaciones mucocutáneas (4-10%)
Eritema nodoso
Pioderma gangrenoso
Estomatitis recidivantes
Manifestaciones oculares
Episcleritis y escleritis
Uveitis
Conjuntivitis
Manifestaciones osteoarticulares
Artritis colíticas o periféricas
Artritis centrales: sacroileitis/espondilitis anquilosante
Osteopatía hipertrófica: acropaquias, sinovitis, periostosis dolorosas
Manifestaciones hepatobiliares y pancreáticas
Esteatosis
Colangitis esclerosante/pericolangitis
Hepatitis crónica
Pancreatitis crónica
Otras manifestaciones
Manifestaciones hematológicas y vasculares: anemia hemolítica, arteritis de grandes vasos, trombosis
Manifestaciones pulmonares: alveolitis fibrosante, bronquiectasias, derrame pleural, vasculitis
Manifestaciones cardíacas: pericarditis, trastornos de la conducción
Manifestaciones neurológicas: polineuritis, mononeuritis, mielitis transversa
Manifestaciones tiroideas: hipertiroidismo
Manifestaciones nefro-urológicas: nefrolitiasis, uropatía obstructiva, enfermedad fistulizante

probablemente debido a la diversidad de niveles de actividad, extensión de la enfermedad, complicaciones de la misma enfermedad y al estado nutricional en las diferentes series estudiadas. La inflamación, como cualquier otro proceso catabólico, aumenta la degradación proteica por acción de las citocinas y otros mediadores, lo que conduce a un balance nitrogenado negativo. Además que, el déficit de determinados nutrientes frecuente en éstos pacientes influye negativamente en la síntesis y función de diversas enzimas, así como de otras proteínas funcionales.

Pérdidas proteicas intestinales. La pérdida de sangre y proteínas a través de la mucosa inflamada y ulcerada es otro factor que contribuye a la desnutrición en la EII. Las

pérdidas proteicas, evaluadas mediante la eliminación fecal de α_1 -antitripsina, aumentan directamente proporcional al grado de inflamación intestinal, e incluso se han descrito como factor predictivo de recidiva clínica en la EC activa²².

Malabsorción. Es importante reconocer que la inflamación de la mucosa intestinal en sí, pocas veces es lo suficientemente importante como para producir malabsorción clínicamente relevante, excepto en aquellos casos, por fortuna poco frecuente, con afección intestinal muy extensa (sobre todo yeyuno). Otra situación en que la malabsorción es una causa obvia de desnutrición son los pacientes que han

Tabla 4
Diferencias entre CU y EC

Factores causales que contribuyen al desarrollo de desnutrición en la EII	CU	EC
Déficit de la ingesta		
Anorexia relacionada con la inflamación	+	+
“Ayuno terapéutico”	+	+
Obstrucción intestinal	-	+
Afección del tubo digestivo superior	-	+
Intolerancia digestiva a medicamentos como sulfasalazina, metronidazol	+	+
Incremento del metabolismo		
Inflamación	+	+
Complicaciones infecciosas	+	+
Tratamiento con esteroides	+	+
Pérdidas proteicas intestinales		
Inflamación/ulceración de la mucosa	+	+
Fístulas	-	+
Afección del drenaje linfático mesentérico	-	+
Malabsorción		+
Diarrea	-	+
Inflamación de la mucosa intestinal	-	+
Resecciones intestinales	-	+
Crecimiento bacteriano intestinal excesivo	-	+
Afección del drenaje linfático mesentérico	-	+
Malabsorción de sales biliares	-	+

requerido resecciones intestinales múltiples y presentan un intestino corto. A parte de estas situaciones extremas, la malabsorción en la EC puede presentarse cuando hay otros factores no directamente relacionados con el proceso inflamatorio. Entre éstos cabe mencionar la malabsorción de sales biliares y el crecimiento bacteriano intestinal excesivo. Las sales biliares, segregadas con la bilis en el intestino para la solubilización y absorción de la grasa de la dieta bajo la forma de micelas, son reabsorbidas selectivamente en condiciones normales a través del íleon terminal en un proceso denominado circulación enterohepática. Cuando el íleon terminal se encuentra enfermo o ha sido resecado (como ocurre en una gran mayoría de pacientes con EC), las sales biliares no absorbidas

alcanzan el colon y, gracias a su efecto catártico, producen diarrea. Cuando la inflamación ileal o la magnitud de la resección es pequeña (> 100 cm), la capacidad hepática de sintetizar ácidos biliares se mantiene, la función micelar no se ve alterada y por lo tanto no se produzca malabsorción de grasa. En cambio, cuando la inflamación ileal es intensa o la porción resecada excede los 100 cm, la capacidad compensadora del hígado se ve desbordada, disminuye la reserva total de sales biliares y, en consecuencia, la función micelar. En estos casos, además de diarrea se produce esteatorrea que contribuye a la desnutrición del paciente²³. Por otra parte el crecimiento bacteriano intestinal excesivo favorece la estasis del contenido del intestino delgado. Los pacientes con EC presentan con

frecuencia estenosis intestinales que favorecen la estasis. Así mismo, la resección de la válvula ileocecal facilita la colonización bacteriana en el intestino delgado. Incluso en ausencia de estenosis o resecciones, la EC puede cursar con trastornos de la motilidad que endentecen el tránsito y favorecen la estasis. En consecuencia, el crecimiento bacteriano intestinal excesivo es un fenómeno frecuente en la EC, que tiene como resultado diversas alteraciones metabólicas, como el consumo de B₁₂ y la malabsorción de proteínas, carbohidratos y sales biliares.

DÉFICIT DE MICRONUTRIMENTOS

El déficit de vitaminas y oligoelementos, juegan un papel importante en el estado nutricional de los pacientes con EII, afectando más a los pacientes con EC. En la tabla 5 se muestra la prevalencia de las posibles deficiencias en la EII²⁴.

Es bien sabido que los pacientes tratados con sulfasalazina pueden tener déficit de ácido fólico²⁵. Así mismo aquellos pacientes con EC, que sufrieron de resección quirúrgica de algún segmento de íleon o crecimiento bacteriano excesivo se ven afectado la absorción de vitamina B₁₂²⁶. En un estudio realizado en España con pacientes con EC y CU activas, los niveles sanguíneos de biotina, ácido fólico, β-caroteno, vitaminas A y C y tiamina fueron mucho más bajos en

pacientes con colitis extensa, ileítis e íleo-colitis que en los testigos sanos²⁷. Además, los pacientes con afección ileal B₁₂ y en aquellos con colitis se detectaron niveles subóptimos de riboflavina²⁷. Aunque ningún paciente manifestó signos clínicos de deficiencia vitamínica, más del 40% se encontraba con riesgo de presentar hipovitaminosis. Otros estudios han mostrado resultados similares incluso pacientes en remisión^{24,26,28,29}. El déficit de vitaminas liposolubles en pacientes con EC podría atribuirse a malabsorción de grasas, ya mencionado con anterioridad. Por otra parte, este mecanismo no puede ser invocado para explicar el déficit de vitamina A de los pacientes con CU, en los cuales no hay razones para que haya malabsorción. La pérdida de proteínas transportadoras, como la prealbúmina y la proteína transportadora de retinol, a través de la mucosa intestinal o colónica inflamada, podría ser un mecanismo posible, aunque no documentado²⁹. El déficit de hierro debido a pérdidas hemáticas por el intestino es probablemente el déficit mineral más común en la EII³⁰. También se ha descrito déficit de zinc, selenio y magnesio. El estado de otros oligoelementos como cobre, manganeso, cromo y molibdeno han sido mucho menos estudiados en éstos pacientes^{31,32}. El interés de evaluar el déficit de estos nutrimentos como zinc y el selenio es por su papel en el sistema inmunológico y de óxido-reducción. Por otra parte la deficiencia de zinc se ha relacionado con el retraso en el crecimiento en pacientes con EC. Se han

Tabla 5
Deficiencias en EII

Alteración del estado nutrición	EC (%)	CU (%)
Detención del crecimiento	65-78	18-62
Alteración del crecimiento	40	10
Anemia	60-80	60
Deficiencia de hierro	39	81
Deficiencia de ácido fólico	54	36
Deficiencia de vitamina B ₁₂	48	5
Deficiencia de vitamina D	25-74	35
Deficiencia de zinc	50	May-15
Deficiencia de calcio	20-60	0-45
Deficiencia de albúmina	25-80	26-50

descrito niveles bajos de zinc tanto en plasma, orina, así como en cabellos de los pacientes con EC, en estrecha relación con los niveles séricos de albúmina y la actividad de la enfermedad³³. Además de que se ha observado acrodermatitis enteropática en relación a la deficiencia de zinc. En la CU, también se ha descrito disminución de la concentración de zinc, aunque no se ha podido relacionar con la actividad de la enfermedad o los niveles de proteína visceral. El déficit de zinc se puede ver involucrado con la deficiencia de vitamina A, quizá con el efecto negativo del déficit de zinc y la síntesis de proteína transportadora de retinol³⁰⁻³³. En la EII hay un incremento de las necesidades de zinc y selenio, debido a que son cofactores de enzimas antioxidantes como la dismutasa de superóxido, implicada en la respuesta inmunológica celular de la mucosa intestinal inflamada^{34,35}.

REFERENCIAS

- Sartor RB. Current Concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475-507
- Bousvaros A. Inflammatory bowel disease. *Int Semin Paediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 6: 2-3
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2002; 347: 417-429
- Buller H, Chin S, Krischner B. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Working Group Report of the first World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Supl): 151-158
- Obrador A, Riera J. Definiciones. En: *Enfermedad Inflamatoria intestinal*. Gassull MA, Obrador A, Chantar C, editores. JR Prous Ediciones: Barcelona 1994: 1-12
- McClane SJ, Rombeau JL. Cytokines and inflammatory bowel disease: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 23 (Suppl1): 20-24
- Reimund JM, Hirth C, Koehk C, Baumann R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19: 43-48
- Ballinger AB, El-Haj T, Perrett D, Turvill JL, Obeid O, Dryden S, et al. The role of medial hypothalamic serotonin in the suppression of feeding in a rat model of colitis. *Gastroenterol* 2000; 118: 544-553
- Beaven SW, Abreu MT. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 318-327
- Hyams JS, Ferry GD, Mendel FS. Development and validation of pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-447
- Kugathasan S, Dubinsky MC, Keljo D, Moyer MS, Rufo PA, Wyllie R et al. Severe Colitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 375-385
- Canani RB, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano et al. Combined use of Noninvasive Tests is useful in the Initial Diagnostic Approach to a Child with Suspected Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 9-15
- Heiken JB, Werlin SL, Brown CW, Balin JP. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflammat Bowel Dis* 1999; 5: 158-160
- Hymas JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 7-21
- Geerling BJ, Balart SA, Stockbruegger RW, Brumer RJM. Comprehensive nutritional status in patients in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521
- Dielman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 435-451
- El Haj T, Poole S, Farthing MJ, Ballinger AB. Anorexia in rat model of colitis: interaction of interleukin-1 and hypothalamic serotonin. *Brain Res* 2002; 927: 1-7
- Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 161-165
- Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease. Effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. *Gut* 1997; 41: 203-208
- Sokes MA, Hill GL. Total energy expenditure in patients with Crohn's disease-measurement by combined body scan technique. *JPEN* 1993; 17: 3-7
- Chan ATH, Fleming R, O'Fallon WM, Huitzenga KA. Estimated versus measured basal energy requirements in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 1986; 91: 7580
- Biacone L, Fantini M, Tosti C, Bozzi R, Vavassori P, Pallone F. Fecal alpha1-antitrypsin clearance as marker of clinical relapse in patients with Crohn's disease of the distal ileum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 261-266
- Cabre E, Gassull MA. Situaciones clínicas equivocadas en enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollon F, Obrador A, Hinojosa J. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2s ed. Madrid: Ergon 2002: 327-334
- Geerling BJ, Badart-Smook, Stockbruegger R. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn's disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 919-926
- Kelly D, Fleming C. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Nutr Am* 1995; 24: 597-611
- Filippi J, Al Jaouni, Wiroth JB. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflam Bowel Dis* 2006; 12: 185-191
- Fernández BF, Abad LA, Xiol X, Giné JJ, Dolz C, Cabré, et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 744-746
- Kuroki F, Iida M, Tominaga M, Matsumoto T, Hirakawa K, Sugiyama S, et al. Multiple vitamin status in Crohn's disease. Correlation with disease activity. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1614-1618
- Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C. Vitamins A, and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease. Effect of disease activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 129-135
- Oldenburg B, Koningsberger JC, Berge Henegouwen GP. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 429-438
- Fernandez Banares F, Mingorance MD, Esteve M. Serum zinc, copper and selenium levels in inflammatory bowel disease: Effect of total nutrition on trace elements status. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1584-1589

31. Sturniolo GC, Mestriner C, Lecis PE, Dótorico A. Altered plasma and mucosal concentration of trace-elements and antioxidants in active ulcerative colitis. *Scand Gastroenterol* 1998; 33: 1520-1524
32. Ringstard J, Kildebo S, Thomassen Y. Serum Selenium, copper concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. A randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639
33. Thomas AG, Miller V, Shenkin A. Selenium and glutathione peroxidase status in pediatric Crohn's disease. *Jpediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 213-219
34. Reimund JM, Hirth C, Koehl C, Baumman R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19: 43-48
35. Kirschner BS, Sutton MM. Somatomedin C levels in growth impaired children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1986; 105: 681-691