

Tratamiento nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal

F. Sánchez-Valverde

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital «Virgen del Camino». Pamplona

Resumen

La nutrición enteral ha demostrado su eficacia como tratamiento para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn en pediatría. Se han sugerido diversos mecanismos implicados en esta respuesta, como el reposo intestinal, la disminución del contacto con antígenos, la modulación de la flora intestinal y la modificación de la respuesta inflamatoria a través de la nutrición enteral. Además, existe una interrelación clara entre estos factores inflamatorios y diversas hormonas relacionadas con el crecimiento que, en la edad pediátrica, son muy importantes y hacen que el retraso en dicho crecimiento sea uno de los problemas más importantes en la enfermedad de Crohn. Las dietas utilizadas con este fin son: elementales, oligopeptídicas y poliméricas. El paciente pediátrico con esta enfermedad ideal para recibir este tratamiento como primera alternativa es aquel con: brote leve-moderado, afectación del íleon terminal y colon ascendente, afectación nutricional, retraso puberal y/o de crecimiento, ausencia de enfermedad perianal y rechazo a la toma de corticoides.

Palabras clave

Nutrición enteral, enfermedad de Crohn, retraso de crecimiento

Abstract

Title: Nutritional management of the inflammatory bowel disease

Enteral Nutrition (EN) is an effective treatment to induce clinical remission in pediatrics Crohn Disease (CD). Several mechanisms can be involved in this response: gut rest, antigen decrease contact in the intestine brush border, intestinal flora modulation, and most recently the decrease of inflammatory modulators with EN. Moreover these inflammatory factors have been involved with several important growth hormones related to growth in childhood. In fact, puberal and growth delay are the most important problems in CD. We can use several diets in CD: elemental, oligopeptide and polymeric. The ideal conditions to indicate EN in Pediatrics CD are: slight-moderate outbreak, ileon and right large intestine affectation, nutritional damage, puberal and/or growth delay, absence of perianal illness and when the corticoid treatment is rejected.

Keywords

Enteral nutrition, Crohn disease, growth delay

Introducción

La nutrición enteral (NE) como apoyo en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sido una herramienta terapéutica utilizada por los clínicos desde la década de los setenta, cuando se dispuso de productos específicos¹⁻³. Las primeras referencias se referían al uso de NE con dietas elementales, y pronto aparecieron trabajos específicos sobre el empleo de NE en la edad pediátrica, sobre todo en la enfermedad de Crohn (EC)^{4,5}. En 1973, un grupo de cirujanos publicó un trabajo donde se comunicaba la mejora en la actividad inflamatoria de pacientes que estaban esperando para ser intervenidos quirúrgicamente de EC⁶. Este trabajo hizo plantearse a los clínicos la posibilidad de utilizar la NE como tratamiento en la EII.

Nutrición enteral como tratamiento para la remisión de la EII

Los primeros trabajos con nutrición enteral para inducir la remisión de la actividad inflamatoria en la EII, y sobre todo en la

EC, se efectuaron con dietas elementales⁷⁻¹¹; posteriormente, comenzaron a aparecer trabajos con dietas oligopeptídicas y de proteínas completas o poliméricas¹²⁻¹⁹.

En los adultos, los estudios comparativos^{20,21} concluyen que la NE es algo menos efectiva que la corticoterapia para la inducción de la remisión en la EC, pero en los niños, diversos trabajos^{22,23} y un metanálisis demuestran que la NE es tan eficaz como la corticoterapia en la inducción de la remisión²⁴.

La comparación entre dieta elemental y polimérica demuestra que la respuesta es bastante similar entre ambas opciones^{15,25-28}. Los metanálisis realizados sobre comparación de ambas dietas concluyen que los resultados son similares^{12,21,29}. El tratamiento con NE a base de dietas poliméricas ha mostrado ser eficaz en el control de la inflamación y en la mejora clara de los parámetros nutricionales^{30,31}; además, puede tener la ventaja del precio y el sabor^{28,30}. La aceptabilidad de las dietas elementales está mejorando últimamente, y falta por investigar si estas dietas pudieran estar reservadas para algún tipo de EC específica, como aquellas en las que

existe una afectación generalizada de todo el tubo digestivo, con problemas de malabsorción y enfermedad fistulizante importante.

Mecanismo de acción de la nutrición enteral en la EI

A pesar de que no están claros todos los mecanismos implicados en el efecto de la nutrición enteral sobre la enfermedad de Crohn, se han descrito diversas hipótesis para tratar de entender los mecanismos implicados en el efecto beneficioso de la NE en la actividad inflamatoria de la EI. El concepto inicial de *gut rest* (reposo intestinal) como responsable principal del efecto beneficioso de la nutrición enteral en la EC, ha dado paso a las teorías actuales sobre la implicación de mecanismos inmunológicos.

Una de las primeras hipótesis que se postuló para explicar el efecto antiinflamatorio de las dietas elementales es que son bajas en grasas, y esto se puede asociar a una menor actividad metabólica de los colonocitos, que llevaría a una atrofia del intestino delgado distal y del colon, dado que, asimismo, los aminoácidos se absorben en tramos altos del tubo digestivo³². También se ha descrito la implicación de los ácidos grasos de cadena corta, sobre todo el butirato, y su interferencia con algunas interleucinas como la IL-8³³. Otros factores nutricionales que se han correlacionado con la EC son los bajos niveles de ácidos grasos esenciales que presentan los pacientes con EC; se han realizado estudios con fórmulas ricas en factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) y ácidos grasos omega-3^{32, 34}.

Otro mecanismo probablemente implicado tanto en el inicio del proceso como en el mantenimiento de la inflamación es la flora intestinal³⁵⁻³⁷. En este sentido, se ha propuesto que algunas bacterias probióticas tienen efecto protector sobre el proceso inflamatorio³⁸.

La glutamina es el aminoácido utilizado con más frecuencia como fuente energética por los enterocitos, por lo cual es importante su presencia en estas dietas³⁹.

Por otra parte, a través de la dieta se puede conseguir modular la respuesta inflamatoria de las células epiteliales del aparato digestivo mediante citocinas específicas TGF- β_2 ⁴⁰ y TGF- β_1 ³⁴. En un trabajo reciente se ha demostrado que la mejora en los marcadores de inflamación precede a los parámetros nutricionales⁴¹. Además, existe una relación entre los niveles de IL-6 y los de la velocidad de sedimentación, y parece que la IL-6 puede estar relacionada con la mayor resistencia de las células T contra la apoptosis y estar implicada en la diferenciación osteoblástica y, por tanto, con el retraso de crecimiento de estos pacientes. Se ha observado que esta interleucina interfiere directamente sobre el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). Beattie, et al. han documentado un aumento de IGF-1 y factor de crecimiento insulinoide vinculado a la proteína 3 (IGFBP-3), con incremen-

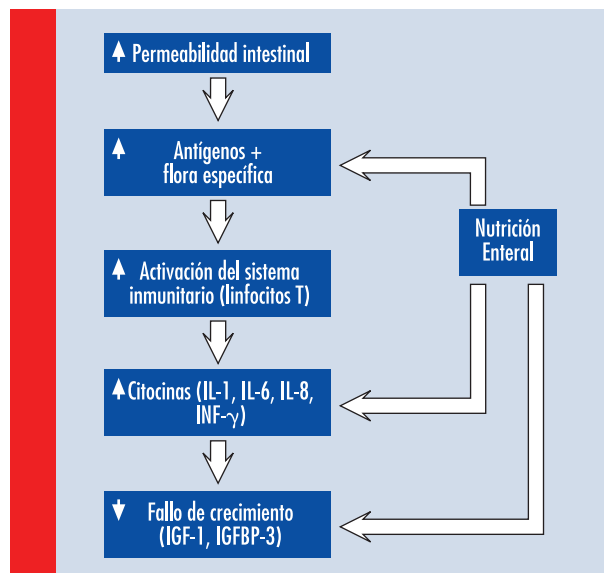


Figura 1. Nutrición enteral y respuesta inmunológica

to linear del crecimiento, con la administración de nutrición enteral exclusiva⁴⁰.

Relación entre inflamación y retraso del crecimiento

Como ya se ha comentado, se ha descrito la interferencia de diversas interleucinas en los niveles de las hormonas relacionadas con el crecimiento. El fallo de crecimiento suele estar presente en la EC en un 30-80% de las series⁴², y los factores descritos que pueden estar implicados son: baja ingestión energética total, pérdidas de nutrientes por heces, aumento de las necesidades energéticas, el tratamiento con corticoides y el estado de inflamación⁴³.

Ballinger et al.^{44, 45} han demostrado la implicación de los mediadores inflamatorios en las alteraciones hormonales que pueden presentar estos pacientes; Denson et al., por su parte, han puesto de manifiesto la inhibición de la hormona del crecimiento por la IL-6⁴⁶.

En definitiva, y a través de mecanismos implícitamente nutricionales, como la falta de aporte de nutrientes y la pérdida por vía digestiva, y como consecuencia del proceso inflamatorio de la propia enfermedad, estos pacientes presentan retraso puberal del crecimiento con mucha frecuencia.

En la figura 1 se ofrece un resumen de los factores nutricionales que pueden estar implicados en la reacción inflamatoria de la enfermedad inflamatoria intestinal que originará como síntomas finales desnutrición y fallo de crecimiento con retraso puberal. Algún autor ha acuñado el término «inmunonutrición»⁴⁷

TABLA 1

Condiciones ideales para el tratamiento con nutrición enteral

Enfermedad de Crohn
Primer episodio
Afectación del íleon terminal y el colon ascendente
Edad pediátrica
Importante afectación nutricional
Retraso puberal o de crecimiento
Ausencia de enfermedad perianal
Rechazo a la toma de corticoides

para referirse a esta interrelación entre la nutrición y sus efectos inmunológicos.

Indicaciones de la nutrición enteral en la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn

Desde el punto de vista clínico, parece que aquellos pacientes pediátricos que más pueden beneficiarse de un tratamiento con nutrición enteral son los que cumplen las condiciones descritas en la tabla 1. Como se observa, la nutrición enteral como terapia inicial en un brote agudo de enfermedad sólo está indicada en la enfermedad de Crohn y, dentro de esta entidad clínica, en aquellos pacientes que cumplen las condiciones indicadas. Por el contrario, la NE para inducir la remisión de la EI no estaría indicada en colitis ulcerosa, EC con afectación pancólica o en otros territorios digestivos, enfermedad perianal, fístulas de alto débito, fiebre con afectación general, mala tolerancia digestiva (vómitos) y EC complicada (artritis, eritema nodoso, etc.).

Por otra parte, a la hora de la elección terapéutica hay que tener presentes también los efectos secundarios de la corticoterapia que van a influir en la falta de desarrollo puberal, osteopenia y otra serie de efectos secundarios adversos propios de esta terapia.

Pautas de tratamiento de nutrición enteral para la enfermedad de Crohn en niños⁴⁸

Paciente seleccionado.

Indicaciones:

– Inducir la remisión:

- NE con dieta polimérica⁴⁸ o elemental³⁹ >6 semanas. Preferente por vía oral fraccionada y, si no se tolera, por sonda nasogástrica.

- Calorías: 140-150% RDA para edad y altura, o 50-70 kcal/kg para el peso ideal³⁹.

– Fallo de crecimiento:

- Polimérica: 3 meses por año.

– Evitar recaídas:

- Sonda nasogástrica o PEG (elemental o polimérica).
- Nutrición enteral nocturna, 4 semanas cada 4 meses, un total de 3 ciclos³⁹.
- Nutrición enteral nocturna 5/7 noches por semana o de forma exclusiva 1 mes/4 meses⁴⁸.

Conclusiones

Si ambas terapias tienen una eficacia similar, parece adecuado elegir la que tiene menos efectos secundarios⁴⁹. Los gastroenterólogos pediátricos en Estados Unidos y Europa no siguen los mismos criterios a la hora de utilizar la nutrición enteral como tratamiento inicial y exclusivo para la inducción de los síntomas en la enfermedad de Crohn⁵⁰. En general, la tendencia norteamericana es utilizar con menos frecuencia la NE, y existe una mayor inclinación a emplear la NE con dietas elementales⁵¹. En Europa, sin embargo, se emplea con más frecuencia la NE, tanto con dieta elemental como con polimérica, para inducir la remisión de la EC; diversos autores la proponen como terapia inicial en casos seleccionados^{48, 52}.

Además de en la inducción de la remisión de la EC, la nutrición enteral es importante, como ya se ha comentado, en la prevención de recaídas, donde la ingestión de pequeñas cantidades de NE fraccionada de diversas formas ha mostrado ser efectiva en la prolongación de los periodos intercrisis^{25, 53, 54}.

Por último, la enfermedad de Crohn cursa con mucha frecuencia con fallo en el crecimiento; asimismo, el soporte nutricional ha demostrado su efecto beneficioso sobre este parámetro⁵⁵.

La enfermedad inflamatoria intestinal, y en concreto la EC, tiene tal variabilidad en su presentación clínica, localización, complicaciones, posibilidades terapéuticas, evolución, etc., que resulta realmente difícil postular ningún principio absoluto respecto a ella. Esta enfermedad nos obliga a tener los ojos siempre abiertos a nuevas alternativas terapéuticas que puedan mejorar el devenir clínico de estos pacientes. Cada caso debe valorarse con todas sus circunstancias, y los clínicos necesitamos una actitud ecléctica, teniendo en cuenta todas las posibilidades desde el principio, pero, por otra parte, escéptica, en relación con la idea de que lo último que nos presentan va a solucionar ese caso que evoluciona tan mal.

Los factores que deben considerarse a la hora de elegir una opción terapéutica son muchos, y los avances en los últimos años en el tratamiento con nuevos medicamentos son muy importantes⁵⁶. Hay muchas circunstancias de la evolución de

estos pacientes que no están determinadas por nuestra intervención, así que intentemos, por lo menos, que nuestra presencia en el proceso tenga la mínima repercusión, es decir, efectos secundarios; en este sentido, la nutrición enteral cubre esas expectativas de una forma excelente, sobre todo en la edad pediátrica^{43, 49, 57}.

Bibliografía

- Stephens RV, Randall HT. Use of concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg.* 1969; 170: 642-668.
- Bounous G, Devroede G, Haddad H, Beaudry R, Perey BJ, Lejeune LP. Use of an elemental diet for intestinal disorders and for the critically ill. *Dis Colon Rectum.* 1974; 17: 157-165.
- Rivard JY, Lapointe R. Clinical experience in using elemental diet in the management of various surgical nutritional problems. *Can J Surg.* 1975; 18: 90-96.
- Navarro J, Fontaine JL, Mathe JC, et al. The treatment of Crohn's disease in the child. 12 cases (author's transl). *Nouv Presse Med.* 1978; 7: 183-138.
- Morin CL, Roulet M, Roy CC, Weber A. Continuous elemental enteral alimentation in children with Crohn's disease and growth failure. *Gastroenterology.* 1980; 79: 1.205-1.210.
- Voitk AJ EV, Feller JH, et al. Experience with elemental diet in treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg.* 1973; 107: 329-333.
- Lochs H, Egger-Schodl M, Schuh R, Meryn S, Westphal G, Potzi R. Is tube feeding with elemental diets a primary therapy of Crohn's disease? *Klin Wochenschr.* 1984; 62: 821-825.
- Koretz RL. Nutritional support: how much for how much? *Gut.* 1986; 27 suppl 1: 85-95.
- Rees RG, Keohane PP, Grimble GK, Frost PG, Attrill H, Silk DB. Elemental diet administered nasogastrically without starter regimens to patients with inflammatory bowel disease. *J Parenter Enteral Nutr.* 1986; 10: 258-262.
- O'Morain C. Elemental diets and Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 1987; 50: 574-578.
- Silk DB, Payne-James J. Inflammatory bowel disease: nutritional implications and treatment. *Proc Nutr Soc.* 1989; 48: 355-361.
- Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1995; 108: 1.056-1.067.
- Gassull MA, Abad A, Cabré E, González-Huix F, Gine JJ, Dolz C. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1986; 27 suppl 1: 76-80.
- Giaffer MH, North G, Holdsworth CD. Controlled trial of polymeric versus elemental diet in treatment of active Crohn's disease. *Lancet.* 1990; 335: 816-819.
- Rigaud D, Cosnes J, Le Quintrec Y, Rene E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental versus polymeric diet. *Gut.* 1991; 32: 1.492-1.497.
- Russell RI. Review article: dietary and nutritional management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991; 5: 211-226.
- González-Huix F, de León R, Fernández-Baneres F, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut.* 1993; 34: 778-782.
- Beattie RM, Bentsen BS, MacDonald TT. Childhood Crohn's disease and the efficacy of enteral diets. *Nutrition.* 1998; 14: 345-350.
- Forbes A. Review article: Crohn's disease –the role of nutritional therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 suppl 4: 48-52.
- Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study. IV. *Gastroenterology.* 1991; 101: 881-888.
- Fernández-Baneres F, Cabré E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995; 19: 356-364.
- Saverymattu S, Hodgson HJ, Chadwick VS. Controlled trial comparing prednisolone with an elemental diet plus non-absorbable antibiotics in active Crohn's disease. *Gut.* 1985; 26: 994-998.
- O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288: 1.859-1.862.
- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 8-15.
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut.* 1996; 38: 543-548.
- Ruuska T, Savilahti E, Maki M, Ormala T, Visakorpi JK. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994; 19: 175-180.
- Park RH, Galloway A, Russell RI, Ewing AB, Machattie G, Davidson L. Home sweet HEN-a guide to home enteral nutrition. *Br J Clin Pract.* 1992; 46: 105-110.
- Raouf AH, Hildrey V, Daniel J, et al. Enteral feeding as sole treatment for Crohn's disease: controlled trial of whole protein v amino acid based feed and a case study of dietary challenge. *Gut.* 1991; 32: 702-707.
- Heuschkel RB. Enteral nutrition in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 575.
- Vitoria JC, Sojo A, Uruñuela C, Lejarreta R, Gorostiza E. Papel de las dietas poliméricas con proteína intacta por vía oral en la nutrición de las enfermedades inflamatorias del intestino. *An Esp Pediatr.* 1994; 41.
- Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 327-335.
- Gassull MA, Fernández-Baneres F, Cabré E, et al. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomized multicentre European trial. *Gut.* 2002; 51: 164-168.
- Heuschkel RB, MacDonald TT, Monteleone G, Bajaj-Elliott M, Smith JA, Pender SL. Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000; 47: 57-62.
- Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 281-289.
- Biancone L, Monteleone I, Del Vecchio Blanco G, Vavassori P, Pallone F. Resident bacterial flora and immune system. *Dig Liver Dis.* 2002; 34 suppl 2: S37-S43.
- Kishi D, Takahashi I, Kai Y, et al. Alteration of V beta usage and cytokine production of CD4+ TCR beta beta homodimer T cells by elimination of *Bacteroides vulgatus* prevents colitis in TCR alpha-chain-deficient mice. *J Immunol.* 2000; 165: 5.891-5.899.

37. Balfour Sartor R. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1.620-1.633.
38. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31: 453-457.
39. Ruemmele FM, Roy CC, Levy E, Seidman EG. Nutrition as primary therapy in pediatric Crohn's disease: fact or fantasy? *J Pediatr*. 2000; 136: 285-291.
40. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994; 8: 609-615.
41. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 270-275.
42. Sánchez-Valverde F, Fernández P, Lozano MJ, Vitoria JC, et al. Estudio multicéntrico de 60 casos de enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la infancia en el norte de España. *An Esp Pediatr*. 1994; 6: 435-442.
43. Kleinman RE. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: A clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 15-27.
44. Ballinger A. Fundamental mechanisms of growth failure in inflammatory bowel disease. *Horm Res*. 2002; 58 suppl 1: 7-10.
45. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res*. 2003; 53: 205-210.
46. Denson LA, Held MA, Menon RK, Frank SJ, Parlow AF, Arnold DL. Interleukin-6 inhibits hepatic growth hormone signaling via upregulation of Cis and Socs-3. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 284: G646-654.
47. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21: 216-222.
48. Escher JC, Taminiau JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9: 34-58.
49. Heuschkel R. Enteral nutrition in Crohn disease: more than just calories. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 239-241.
50. Levine A, Milo T, Buller H, Markowitz J. Consensus and controversy in the management of pediatric Crohn disease: an international survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36: 464-469.
51. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1.550-1.560.
52. Zachos M, Griffiths AM. Enteral feeding and Crohn disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001; 17: 167-170.
53. Navarro J, Vargas J, Cezard JP, Charritat JL, Polonovski C. Prolonged constant rate elemental enteral nutrition in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982; 1: 541-546.
54. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2000; 32: 769-774.
55. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1988; 94: 603-610.
56. Egan LJ, Sandborn WJ. Advances in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1.574-1.581.
57. Beattie RM. Therapy of Crohn's disease in childhood. *Paediatr Drugs*. 2000; 2: 193-203.