

Alimentación y enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento y control nutricional de la EII en pediatría. Parte 1

A. Solar Boga¹, A. Bautista Casasnovas², C. Bousoño García³

¹Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña.

²Servicio de Cirugía Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña). ³Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Área de Gestión de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias

Resumen

La relación que se establece entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la dieta es compleja. Las publicaciones sobre este aspecto son escasas y contradictorias, aún más, si cabe, en el ámbito de la pediatría. El presente trabajo, en una primera parte, ofrece una revisión de la evidencia científica existente sobre el discutible papel de la dieta como factor de riesgo o causa de la aparición de la EII, así como sobre las consecuencias nutricionales que tiene dicha enfermedad en una población en periodo de desarrollo.

La segunda parte de la revisión se centra en evaluar la eficacia de la nutrición enteral como tratamiento de la EII, especialmente en la enfermedad de Crohn, y el papel preponderante que en este caso desempeña frente al tratamiento farmacológico, así como su capacidad para revertir las complicaciones derivadas de esta patología en cuanto al estado nutricional y al crecimiento.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, nutrición enteral, desnutrición, hipocrecimiento

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inflamatorio crónico del tracto intestinal. Se trata de un trastorno inmunológico de etiología desconocida con fases de remisión y actividad, de carácter recidivante, que afecta a millones de personas en todo el mundo. Los niños y adolescentes representan aproximadamente el 20-25% de todos los casos.

El término «enfermedad inflamatoria intestinal» incluye dos cuadros diferenciados: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos¹.

El aumento de la incidencia y la prevalencia de la EII ha sido paralelo al desarrollo social y económico de las poblaciones y a la adaptación a un estilo de vida occidental, que incluyen los

Abstract

Title: Food and inflammatory bowel disease. Treatment and nutritional control in paediatric IBD. Part 1

The link which exists between inflammatory bowel disease (IBD) and diet is a complex one. Publications on this issue are scarce and contradictory, even more so in the paediatric field. This paper first provides a review of the existing scientific evidence concerning the debatable role of diet as a risk factor or cause of IBD, as well concerning as the nutritional consequences of this disorder for a population at this stage of development.

The second part of the review concentrates on assessing the effectiveness of enteral nutrition in treating IBD, especially in cases of Crohn's disease, and the predominant role it plays in such cases in comparison with pharmacological treatment, as well as its ability to reverse complications arising from this pathology in terms of nutritional status and growth.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, enteral nutrition, malnutrition, overgrowth

cambios en la dieta, el tabaquismo, los anticonceptivos orales y el estrés². Un estudio europeo recoge que en toda la población con EII (niños y adultos) la incidencia de la EC se incrementó significativamente (+23%), mientras que la incidencia de la CU se redujo, aunque en menor medida (-17%)³. El estudio pediátrico español de Martín de Carpi et al., llevado a cabo en una revisión de 14 años con 2.107 niños con EII, señala que el 55,3% de los casos presentan EC, el 37,4% CU y el 7,3% no son clasificables⁴. Observa, además, que la incidencia de la EII se ha incrementado de 0,97 a 2,8 casos al año por 100.000 habitantes menores de 18 años, apreciándose un aumento de la incidencia de EC y también de CU.

La interrelación entre la EII y la dieta es muy compleja. Los clínicos tenemos tendencia a centrarnos en sus complicaciones nutricionales, mientras que, por su parte, los afectados, nuestros pacientes o sus familias, están más interesados en la

Fecha de recepción: 2/07/12. Fecha de aceptación: 9/07/12.

Correspondencia: A. Bautista Casasnovas. Servicio de Cirugía Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Rúa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña). Correo electrónico: adolfo.bautista@uoc.es

dieta como causa de su padecimiento o como solución para la curación de su enfermedad.

A pesar de que existen muchos datos objetivos sobre las complicaciones nutricionales causadas por la EII, cuando profundizamos en la dieta como causa o como tratamiento de esta patología, la información es escasa, anecdótica y, en muchas ocasiones, contradictoria. Las complicaciones nutricionales son comunes y, a menudo, están subestimadas. Éstas se presentan como desnutrición energético-proteica, con una prevalencia muy variable (un 20-85% de los pacientes)^{5,6}, aunque es posible que esté disminuyendo en la actualidad.

La dieta como fuente de antígenos lumbales puede considerarse un factor importante en la inmunopatogenia de la EII, pero aún no se ha podido determinar si los anticuerpos contra los antígenos de la dieta desempeñan un papel primario en la etiología de la EII o son secundarios a la inflamación intestinal. En este sentido, las dietas muy ricas en hidratos de carbono y los triglicéridos de cadena larga se han implicado como factores de riesgo para el desarrollo de la EII.

Muchos pacientes ven en la dieta un factor que contribuye a la actividad de la enfermedad. Más del 60% de los pacientes con EII describe intolerancias alimentarias, y hasta un 28% mantiene una dieta libre de lácteos, sin que existan datos que apoyen esta práctica. Siguen siendo necesarias amplias observaciones epidemiológicas para identificar los factores dietéticos que puedan intervenir en la iniciación y la perpetuación de la EII.

Existen numerosas publicaciones sobre los efectos beneficiosos que tienen distintos tipos de dieta, determinados alimentos o productos alimenticios sobre la curación-mejoría de la EII (dietas de eliminación, dietas ricas en fibra, dietas pobres en azúcares, prebióticos, glutamina, aceite de pescado, o ácidos grasos omega 3, etc.). Las dietas ricas en fibra y pobres en azúcares refinados se han asociado a una menor incidencia en el número de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas⁷. También las dietas ricas en probióticos y aceite de pescado han mostrado efectos beneficiosos⁸⁻¹⁰. Otros estudios han implicado a una gran variedad de factores dietéticos, como azúcares refinados, comidas rápidas, margarina y productos lácteos, como causantes de la enfermedad, mientras que las verduras, las frutas, el pescado y la fibra dietética parecen tener un efecto protector¹¹. Los pacientes con EII usan medicinas alternativas y complementarias más a menudo que la población general (tabla 1)¹².

Es factible que la dieta, como factor ambiental, desempeñe un papel importante en la patogenia de la EII, separando la contribución de un nutriente individual en la compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. La única intervención nutricional que debe recomendarse para disminuir el riesgo de EII es la lactancia materna; para otras intervenciones los resultados son contradictorios¹³.

Nuestro objetivo es revisar la evidencia científica existente sobre el papel de la dieta como factor de riesgo para el desarrollo de la EII, las consecuencias nutricionales de dicha enferme-

TABLA 1

Preparados de hierbas que demuestran tener beneficios en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa en los ensayos clínicos

	Nombre común	Ensayos clínicos
<i>Enfermedad de Crohn</i>		
<i>Artemisia absinthium</i>	Ajenjo	ECA
<i>Boswellia serrata</i>	Incienso	ECA
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Lei gong teng	Abierto, prospectivo
<i>Pistacia lentiscus</i>	Almáciga de Quíos	Abierto, prospectivo
<i>Curcuma longa Linn</i>	Curcumina	Abierto, prospectivo
<i>Colitis ulcerosa</i>		
<i>Curcuma longa Linn</i>	Curcumina	ECA
<i>Aloe barbadensis Miller</i>	Aloe vera	ECA
<i>Triticum aestivum</i>	Hierba de trigo	ECA
<i>Oenothera biennis</i>	Onagra	ECA
<i>Boswellia serrata</i>	Incienso	Abierto, prospectivo

ECA: ensayo controlado aleatorizado. Reproducida de Hou et al.¹². Therapy 2010; 7: 179-189, con permiso de Future Medicine Ltd.

dad y la eficacia de la nutrición enteral (NE) en el tratamiento y la evolución de la EII.

La dieta como causa de enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha mostrado sensibilidad a diversos alimentos, como cereales, leche, huevos, hortalizas y cítricos, entre los más comunes. La exclusión del azúcar muestra poca evidencia de inducir mejoría en la EC, aunque algunos autores observan que una dieta rica en sacarosa puede favorecer su aparición¹⁴. Por el contrario, los ácidos grasos omega 3 son prometedores en el tratamiento de la EII, pero se requieren más ensayos controlados y aleatorizados al respecto¹⁵⁻¹⁷.

Los pacientes a menudo notan que ciertos alimentos causan un empeoramiento de sus síntomas. En la tabla 2, modificada de Rajendran et al.¹⁸, se resumen algunos de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en relación con la sensibilidad a los alimentos y las dietas de exclusión¹⁹⁻²⁴.

Sustancias nocivas

En la actualidad, no hay pruebas convincentes de que ningún alimento concreto esté implicado en el desencadenamiento, la perpetuación o el empeoramiento de la actividad inflamatoria en la EC y/o la CU. Clínicamente, existen dos tipos de alimentos cuyo consumo suele plantear dudas a los pacientes: los lácteos y la fibra²⁵.

Consumo de lácteos en los brotes de EC y CU

No existe ningún fundamento científico para prohibir el consumo de productos lácteos a los pacientes con EC y CU por el mero hecho de padecer estas enfermedades. Sin embargo, es cierto que un determinado porcentaje de población no es capaz de asimilar totalmente la lactosa, de modo que si no se absor-

TABLA 2

Resumen de estudios sobre sensibilidad alimentaria y dietas de exclusión¹⁸

Referencia	Tipo de ensayo	Número de pacientes	Dietas comparadas	Hallazgos	Medidas evolutivas	Grado de evidencia
Van de Bogaerde et al. ¹⁹	Casos y controles	31 con EC frente a 22 controles	Estudio de laboratorio con proliferación linfocítica frente a alimentos (EC frente a controles)	La respuesta de proliferación linfocítica fue mayor en los pacientes con EC que en los controles	Proliferación linfocitaria	1C
Van de Bogaerde et al. ²⁰	Casos y controles	10 con EC frente a 10 controles	Estudio en test cutáneos frente a exposición rectal a 6 antígenos alimentarios	Los pacientes con EC tienen una mayor y específica sensibilización que los controles	<i>In vivo</i> : flujo sanguíneo rectal <i>In vitro</i> : proliferación linfocitaria	1C
Riordan et al. ²¹	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego	136	Dieta rica en HC no refinados frente a dieta de exclusión	En exclusión se mantiene la remisión	Hb, albúmina, VSG y PCR (a 2 años)	1A
Jones et al. ²²	Controlado	20	Intolerancias alimentarias tras la remisión obtenida con dieta enteral	En 7/10 frente a 0/10 se mantiene la remisión	Remisión clínica	–
Ballegaard et al. ²³	Cuestionario	130	–	Sensibilidad: • Vegetales: 40% • Fruta: 28% • Leche: 27% • Carne: 25% • Pan: 23%	Cuestionario	1C
Brandes et al. ²⁴	Controlado, aleatorizado	20	Dieta rica en HC refinados frente a dieta de exclusión	4 pacientes abandonan. Resto sin diferencias	Score CDAI	2B

Modificada de Rajendran et al.¹⁸.

EC: enfermedad de Crohn; HC: hidratos de carbono; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; Hb: hemoglobina.

be en el intestino delgado llega al colon y puede provocar diarrea o gases. Este fenómeno, que es independiente del hecho de padecer EC o CU, puede ocurrir también en pacientes con estas enfermedades, y en ellos la ingestión de leche puede aumentar los síntomas (sobre todo la diarrea). Por tanto, los pacientes con EII sólo deben limitar el consumo de leche durante los brotes si agrava la diarrea. La mayoría de los pacientes que no toleran la leche pueden tolerar otros derivados lácteos, como el yogur y los quesos curados, cuyo contenido en lactosa es mucho menor.

Por otra parte, hay que hacer hincapié en que la intolerancia a los lácteos depende de la lactosa, y no de la grasa que contienen, por lo que, en general, no hay razón alguna para sustituir los productos lácteos enteros por otros desnatados o semi-desnatados. La sustitución sólo estaría justificada en los casos excepcionales con EC del intestino delgado muy extensa, en los que se demuestre la existencia de malabsorción de grasas.²⁶⁻²⁸

Consumo de fibra en los brotes de EC y CU

Se ha investigado la fibra dietética como un medio para aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que en la EII pueden estar en precario. Éstos son producidos principalmente por la fermentación bacteriana anaeróbica de los hidratos de carbono no digeridos y de los polisac-

cáridos de la fibra. Cabe señalar que durante los brotes de EII, es aconsejable seguir una dieta pobre en residuos, particularmente en los casos de pacientes con una EC extensa, estenosis intestinales o brotes de CU grave o extensa. Esto significa eliminar de la dieta la denominada fibra insoluble (lignina, celulosa). Por el contrario, la fibra soluble (pectinas, mucílagos, goma de guar, etc.), que está contenida sobre todo en frutas y legumbres, produce menos residuo y su fermentación es beneficiosa para el colonocito. Como contrapartida, esta fibra produce gas, que puede aumentar el dolor abdominal y la sensación de hinchazón durante los brotes. Por tanto, el consumo de alimentos ricos en fibra soluble sólo deberá limitarse si produce estas molestias y según su intensidad^{29,30}.

¿Qué alimentos hay que evitar en los periodos de remisión?

El ensayo multicéntrico controlado de East Anglia mostró que la intolerancia a diferentes alimentos se percibe de forma individual. Entre los alimentos más frecuentemente implicados se encontraban los cereales, los productos lácteos y la levadura²¹. Este estudio se centró en el uso de dietas de exclusión como una forma de intervención en la EC activa, eliminando sólo los alimentos que ocasionaban diarrea o dolor. Jones et al.²² probaron una dieta rica en hidratos de carbono no refinados frente a una dieta elemental, y encontraron que 7 de cada 10 pacien-

tes con dieta de exclusión permanecieron en remisión durante 6 meses, frente a ninguno de los de la dieta rica en hidratos de carbono. Por el contrario, Pearson et al.³¹, en un estudio realizado en 42 pacientes en remisión tras recibir dieta enteral, concluyeron que la intolerancia a los alimentos no es tan frecuente y es muy variable.

Si las limitaciones dietéticas durante los brotes de actividad de la EII son muy pocas, todavía lo son menos durante los periodos de remisión. De hecho, los pacientes pueden seguir una dieta absolutamente normal. Probablemente, la única excepción son los casos de estenosis intestinal persistentes a causa de cicatrices o fibrosis, que deben seguir una dieta sin residuos.

Grasas y ácido linoleico **Ácidos grasos omega 3**

Shoda et al.³² han señalado que la sustitución gradual de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 por n-6 se traduce en una mayor incidencia de EC. Esto implica que existe la posibilidad de modular la respuesta inmune mediante la alteración de la proporción de ácidos grasos poliinsaturados en favor de los n-3 en lugar de n-6¹⁵.

Meister y Ghosh han demostrado, en 11 pacientes con EII y 4 controles, que el aceite de pescado enriquecido incubado con el tejido intestinal reduce la inflamación moderadamente en la EC y de manera significativa en la CU¹⁶. La reducción inflamatoria se evaluó mediante el análisis del cociente interleucina (IL)-1 receptor antagonista/IL-1. Cuanto mayor es la relación, menor es la inflamación de los tejidos. En una revisión realizada por MacLean et al.¹⁷ se identificaron 13 ensayos controlados en los que se investigaron los efectos de los ácidos grasos n-3 en la EII. En los tres estudios que analizaron los requerimientos de corticoides, éstos disminuían, aunque sólo uno resultó significativo³³. Los ácidos grasos omega-3 derivados de aceites de pescado han demostrado ser beneficiosos en los pacientes con CU distal al suprimir la citotoxicidad natural³⁴.

Azúcares

Un alto consumo de azúcar podría estar relacionado con la EC, según han demostrado varios ensayos terapéuticos³⁵. La mayoría de estos trabajos también han promovido un alto contenido de fibra en la dieta. El único ensayo que pretendió evitar el azúcar no ha mostrado ningún beneficio²⁴.

Micropartículas

Las micropartículas (titanio, aluminio y silicona) son sustancias de naturaleza no biológica del tamaño de una bacteria, que pueden ingerirse con los alimentos y que han sido involucradas como factores de predisposición de la EII. Aunque inicialmente se sospechaba que se introducían a través de las pastas dentífricas, realmente están contenidas en muchos productos alimenticios de origen industrial¹³.

Se ha observado que las micropartículas se acumulan en los linfocitos de las placas de Peyer intestinal, y pueden actuar como cofactores o desencadenantes de los brotes inflamato-

rios^{36,37}. Se cree que podrían interactuar con las bacterias induciendo una respuesta granulomatosa³⁸. Algunos estudios *in vitro* han demostrado una respuesta de la IL-1 en el tejido colónico y las células mononucleares periféricas, ante la exposición a lipopolisacáridos y dióxido de titanio³⁹.

No obstante, Thoree et al. demostraron que no existe inflamación en los fenotipos celulares que contienen micropartículas⁴⁰. En cambio, Lomer et al. observaron un descenso estadísticamente significativo en los índices de actividad de la EC en 20 pacientes que seguían una dieta pobre en micropartículas, frente a un grupo control⁴¹. Finalmente, un estudio más numeroso, multicéntrico y aleatorizado, realizado en 83 pacientes y en el que se comparaba una dieta pobre en micropartículas con una dieta de control, no demostró ningún beneficio³⁶, por lo que es necesario llevar a cabo más estudios al respecto.

Dieta y microbiota

En la EII se produce una alteración en el contenido bacteriano intestinal y en la interacción huésped-flora bacteriana, que se conoce como disbiosis⁴². Esta alteración de la microflora intestinal es un supuesto patogénico que justificaría la inflamación de la mucosa en la EC⁴³. Frente a ello, la NE ha demostrado que ejerce tanto un cambio en la microflora intestinal como un efecto antiinflamatorio^{44,45}.

Los niños tratados con una dieta enteral polimérica presentan una profunda modificación de la microflora fecal durante y después de la dieta, que lleva a pensar en un supuesto mecanismo inductor de la remisión como consecuencia de la NE⁴⁴. Varios artículos incluyen una discusión más detallada sobre los posibles mecanismos de acción^{46,47}.

Muchos estudios realizados en animales y en seres humanos apoyan el papel de la microflora intestinal en la patogenia y/o la perpetuación de la inflamación intestinal en la EC. Los modelos animales muestran que la presencia de la flora es necesaria para llegar a la inflamación, y que su ausencia no lleva a la inflamación o, al menos, retrasa su aparición. El uso de los probióticos y/o antibióticos modula la respuesta y está bien documentado en modelos animales con EC.

Los estudios llevados a cabo en humanos confirman que la presencia de la flora también es fundamental. La desviación del colon (que conduce a la eliminación del flujo fecal) a menudo deriva en una mejoría o resolución de la inflamación del colon. Además, los antibióticos pueden desempeñar un papel en la inducción de la remisión en los individuos con EC, especialmente en el caso de una localización cólica. Las alteraciones en los patrones de la flora también son evidentes en individuos con EC. Por ejemplo, Seksik et al.⁴⁸ utilizaron técnicas moleculares para demostrar que la microflora de pacientes con EC difería de la de los controles normales, y que los patrones de la flora fecal cambian durante la enfermedad activa. A pesar de estas amplias series de datos, no hay evidencia hasta ahora para apoyar el papel de un organismo en particular en estos procesos. Lo que parece más probable es que la alteración del patrón de la flora

indique variaciones en las respuestas de la mucosa, posiblemente en combinación con otros factores del huésped, como la disminución de la secreción de proteínas antibacterianas que incluyen las defensinas epiteliales⁴⁹.

Por tanto, es razonable considerar que la NE pueda propiciar los efectos observados a través de la modulación de la flora intestinal^{50,51}. Varios investigadores han proporcionado datos que apoyan esta hipótesis. Los datos preliminares de un estudio británico muestran que la NE conduce a modificaciones en la flora bacteriana presente en la mucosa⁵². Recientemente, otros estudios centrados en la flora en niños tratados con NE han demostrado la aparición de cambios sutiles en los patrones bacterianos que se mantienen mientras dura el efecto de la intervención nutricional, afectando a las poblaciones de bacteriodes (*Prevotella*, bifidobacterias, *Clostridium coccoides* y *Clostridium*)⁵³.

Todavía no se ha dilucidado cómo el tratamiento con NE modula los cambios en la materia fecal o la flora asociada a la mucosa. Una posibilidad es que podría deberse a las propiedades prebióticas de la fórmula utilizada para la NE. Otra explicación es que la NE altera el microambiente en el colon, tal vez como resultado de las alteraciones en el pH, de la producción de ácidos grasos de cadena corta, o de los cambios en las bacterias debidos a la estimulación de los factores de crecimiento. Alternativamente, la NE puede tener efectos primarios en el epitelio intestinal, lo que conllevaría cambios en el equilibrio de la flora derivados de los acontecimientos a través del lenguaje interepitelial. Se requieren estudios más detallados para definir estos eventos con claridad.

Epigenética

Los estudios epigenéticos tienen un importante potencial heurístico y pueden proporcionar nuevos conocimientos para comprender la etiopatogenia de la EII. Numerosos hallazgos clínicos y moleculares sostienen firmemente que las mutaciones epigenéticas operadas evolutivamente en pacientes con EC y CU pueden justificar cambios en su prevalencia y formas de presentación más agresivas, especialmente en pediatría. Varios experimentos epigenéticos, que son nuevos en el campo de la investigación de la EII, se pueden aplicar a la detección de estas epimutaciones en la EII. El descubrimiento de los cambios epigenéticos en la EC y la CU puede llevar al desarrollo de nuevas terapias relacionadas con la EII.

Alergias e idiosincrasias

Aunque la verdadera causa de la EII sigue siendo desconocida, parece implicar una combinación de susceptibilidad genética, así como una disregulación inmune, y factores ambientales o epigenéticos poco conocidos. Los pacientes con EII son más propensos a sufrir alergias o intolerancias alimentarias que la población normal, pero no hay evidencias para sugerir que una alergia actúe como desencadenante del proceso inflamatorio subyacente. Mientras que algunos investigadores han sido capaces de demostrar la respuesta inmunitaria a antígenos de ciertos alimentos en pacientes con EC, estos resultados no

pueden ser replicados en otras poblaciones, por lo que este mecanismo patogénico es poco probable. A veces, en los pacientes con una enfermedad subclínica, una alergia alimentaria puede desencadenar determinados fenotipos de la EII, pero, una vez más, el vínculo entre las alergias y la relación causal es débil. Ciertamente, los pacientes con intolerancia a los alimentos no diagnosticados son menos propensos a responder a las terapias estándar de la EII.

Los pacientes deben ser asesorados sobre sus hábitos alimentarios para controlar los alimentos o grupos de alimentos que pueden desencadenar peores digestiones o síntomas digestivos y/o sistémicos. Sin embargo, las dietas de eliminación rara vez son necesarias en los pacientes con EII.

Aunque no todos los pacientes responden de igual manera a la dieta de eliminación, muchos autores recomiendan individualizarla y simplemente eliminar los alimentos que provoquen síntomas, como lácteos, trigo, maíz y algunas frutas y verduras. Los pacientes deben ser educados en el uso de un diario de alimentos, anotando los síntomas observados, seguido de una dieta de eliminación personalizada durante 2-4 semanas para determinar si hay algún beneficio (tabla 3)⁵⁴.

Desnutrición e hipocrecimiento

El retraso del crecimiento y la desnutrición son dos complicaciones de enorme trascendencia en el contexto de la EII, que están condicionadas por un déficit de aporte y anorexia, malabsorción y exceso de pérdidas energéticas, deterioro de la velocidad de crecimiento por influencia de linfocitocinas (TNF- α , INF- γ) y yatrogenia por el uso de ciertos fármacos, como corticoides, salicilatos e inmunosupresores.

En un estudio llevado a cabo en nuestro país con una población de niños de 4-18 años, el retraso del crecimiento (definido como una velocidad inferior a 2 desviaciones estándar [DE] de más de 2 años de duración) estaba presente en el 37% de los casos de EC en el momento del diagnóstico⁵⁵. Asimismo, Vasseur et al.⁵⁶ observaron que el retraso del crecimiento y la desnutrición son las principales características de la EC pediátrica. Para ello, analizaron los parámetros nutricionales y de crecimiento desde el diagnóstico hasta el seguimiento máximo en una cohorte pediátrica, determinando los factores predictivos. Se identificó un total de 261 pacientes (156 niños y 105 niñas) con EC de aparición precoz, antes de la edad de 17 años, desde 1988 hasta 2004 a través del registro EPIMAD (Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) en el norte de Francia. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 13 años (rango: 11,2-15,4) y la mediana de seguimiento de 73 meses (rango: 46-114). En el momento del diagnóstico, 25 niños (9,5%) mostraron una altura inferior a -2 DE, 70 niños (27%) un peso inferior a -2 DE y 84 (32%) un índice de masa corporal (IMC) inferior a -2 DE. En el seguimiento, el retraso del crecimiento estuvo presente en 18 niños (6,9%), mientras que 40 (15%) padecían desnutrición. Las formas de EC estenosantes fueron las que

TABLA 3

Adaptación de guías de práctica clínica globales en las recomendaciones dietéticas para la EI*Dieta en general**EI:*

- Ninguna dieta específica se ha demostrado eficaz para prevenir o tratar los síntomas de la EC o la inflamación en general, pero es muy importante que los pacientes sigan una dieta proporcionada para prevenir la desnutrición, la pérdida de peso y los signos relacionados que originen un empeoramiento de los síntomas
- Los problemas relacionados con diferentes alimentos varían de unas personas a otras^{†,§§}
- El apetito disminuido puede afectar a la nutrición necesaria para la salud y la cicatrización[†]
- Debe ingerirse una menor proporción de alimentos a intervalos más frecuentes^{†,††,§§}

EC:

Cierto tipo de alimentos pueden empeorar la diarrea y la flatulencia, especialmente en periodos activos de la enfermedad^{§§}

*Fibra y cereales**EI:*

- Debe reducirse la ingesta de fibra durante las fases de actividad de la afección, especialmente cereales enteros, legumbres, arroz integral y salvaje, nueces, maíz, palomitas de maíz, semillas, frutos secos y ciertas verduras^{†,††,§§}
- Una dieta líquida enteral especial puede ser beneficiosa^{††}
- Durante los periodos libres de síntomas deben reintroducirse de forma gradual los alimentos con alto contenido en fibra en pequeñas cantidades y de uno en uno[†]
- En situaciones de íleo u obstrucción, deben evitarse frutas y vegetales^{††}

*Vegetales y frutas**EI:*

Durante los episodios de diarrea y dolor abdominal[†]:

Recomendado:

Verduras bien cocidas
Jugos de fruta o verduras
Frutas suaves ligeras o enlatadas
Manzana pelada, plátanos, melón

Evítese:

Patatas con piel
Vegetales o frutas con semilla
Maíz y palomitas
Verduras crudas, remolacha, brócoli, coles de Bruselas, repollo, chucrut, coliflor, habas, setas, okra, cebolla, chirivía, pimientos y calabaza de invierno. La mayoría de las frutas crudas y frutos secos. Bayas o cerezas en conserva. Jugo de ciruela

*Lácteos**EI:*

- Los lácteos pueden mantenerse, salvo que no sean bien tolerados[†]
- Límitese en caso de que no se digieran bien o exista intolerancia a la lactosa^{†,††,§§}
- De tolerarse, los yogures frescos y quesos bajos en grasa son preferibles[†]
- De tolerarse, los lácteos pobres en grasa o descremados son preferibles

Grasas

- EI: evitar los alimentos grasos, grasosos o fritos y las salsas (mantequilla, margarina y crema de leche)^{††,§§}
- Durante la diarrea o dolor abdominal, mantener la ingesta de grasa por debajo de 8 cucharaditas por día[†]

Modificada de Brown et al.⁵⁴. Tomada de las siguientes guías de práctica clínica: [†]American Dietetic Association (ADA); [‡]World Gastroenterology Organization (WGO); [§]American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN); [¶]European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); [#]Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Informal dietary suggestions: ^{††}Crohn's & Colitis Foundation of America; ^{†††}National Digestive Diseases Information Clearinghouse; ^{§§}Medline Plus.

EC: enfermedad de Crohn; EI: enfermedad inflamatoria intestinal.

peor estado nutricional presentaron. Los autores detectaron los siguientes indicadores de mal pronóstico: retraso del crecimiento y ponderoestatural, edad, sexo masculino y manifestaciones extraintestinales al inicio.

¿Existe relación de causa-efecto entre la inflamación, la desnutrición y el hipocrecimiento? ¿Cuál es la secuencia?

La talla baja, el retraso puberal y la desnutrición son igual de frecuentes en muchos pacientes con EI, independien-

temente del tipo. El enlentecimiento de la gráfica estatural, y en especial de la velocidad de crecimiento, puede preceder en varios años a la pérdida de peso, así como a la aparición de los signos y síntomas digestivos. Para la recuperación estatural es imprescindible recuperar el estado nutritivo, pero especialmente conseguir la remisión de la inflamación mediante un soporte nutricional específico, fármacos o cirugía. A veces, la intervención en este sentido llega tarde, por lo que es imposible la recuperación, o *catch up*.

Indudablemente, es imprescindible tener en cuenta que el fenómeno inicial es la inflamación y, en especial, la liberación masiva al plasma de interleucinas, como IL-1 y TNF- α . En presencia de estas sustancias, desaparece el apetito y el paciente comienza su deterioro nutricional. Posteriormente, se observan fenómenos en la mucosa intestinal que recuerdan la atrofia que se observa en otras enfermedades de naturaleza autoinmune, como la celiaquía, por lo que la desnutrición se potencia en segundo lugar por la existencia de malabsorción de nutrientes y pérdida excesiva de calorías y principios inmediatos en las heces del sujeto⁴⁹. A pesar de que el resultado final es un balance energético negativo, la secuencia es inflamación, anorexia, desnutrición y malabsorción con esteatorrea, que cierran el círculo vicioso y conducen a un hipocrecimiento y una intensificación de la desnutrición. Por tanto, este círculo vicioso debe ser abordable mediante un tratamiento intensivo antiinflamatorio precoz, preferiblemente NE específica, fármacos y, excepcionalmente, cirugía (figura 1).

Los polimorfismos en el promotor de TNF- α pueden modular de forma independiente el crecimiento y la gravedad de la enfermedad en el paciente con EC de inicio pediátrico. Por el contrario, su efecto no parece afectar a la pérdida de peso, y su papel es relativamente modesto⁵⁷.

Para evitar el efecto deletéreo de los corticoides sobre el estado nutricional y la talla, el tratamiento de elección inicial, especialmente en niños, debe pasar inexcusablemente por una NE con inmunomoduladores incluidos en la propia dieta (TGF- β) o asociados (anti-TNF- α). Además, se ha observado que este tratamiento incide positivamente sobre la microflora y evita los cambios epigenéticos que se observan sobre la metilación del ADN y que, de aparecer, perpetuarían la secuencia inflamación-desnutrición-hipocrecimiento⁴⁹.

Diamanti et al.⁵⁸ demostraron en pacientes pediátricos con EC que un antagonista del TNF- α parece tener un impacto positivo y directo sobre el estado nutricional, con mejora del peso y el IMC, pero no en el crecimiento lineal cuando se compara con un tratamiento estándar (corticoides y azatioprina). Los efectos observados sobre el estado nutricional parecen deberse a la mejora de actividad de la enfermedad, en lugar de explicarse por la reducción del gasto energético basal o por el aumento de la ingesta de alimentos.

Para algunos autores, como Sentongo et al.⁵⁹, el retraso del crecimiento en los varones con EC es mayor que en las mujeres. Esta deficiencia es independiente de la etapa puberal y se convierte en un factor de riesgo específico de desnutrición e hipocrecimiento.

La EC se manifiesta durante la infancia o la adolescencia hasta en un 25% de los pacientes. El potencial de deterioro en el crecimiento lineal como una complicación de la inflamación intestinal crónica es aplicable sólo a poblaciones de pacientes pediátricos. El factor de crecimiento IGF-I, producido por el hígado en respuesta a la hormona del crecimiento (GH), es el mediador clave de sus efectos en la placa de crecimiento de los huesos.

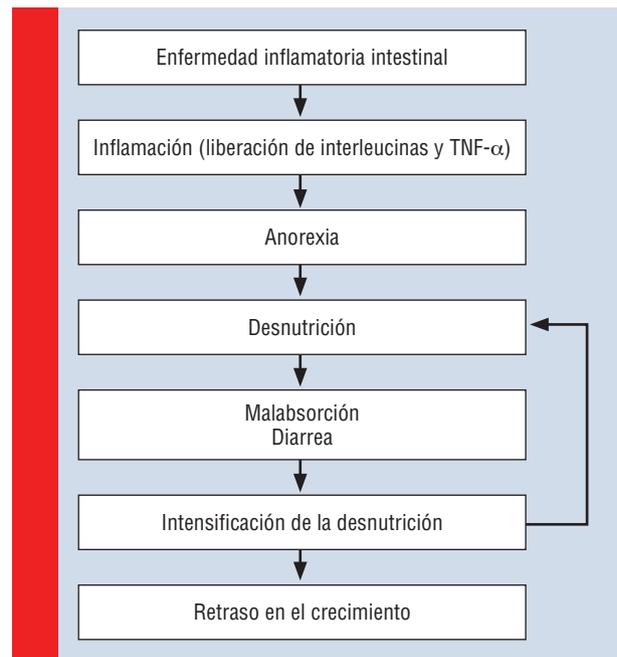


Figura 1. Relación causa-efecto entre enfermedad inflamatoria intestinal e hipocrecimiento

Existen una asociación bien reconocida entre el deterioro del crecimiento en niños con EC y los niveles bajos de IGF-I. Los primeros estudios destacaron el papel de la desnutrición en la supresión de la producción de IGF-I. Sin embargo, una hipótesis nutricional sencilla no puede explicar todas las observaciones relacionadas con el crecimiento en los niños con EC. Los efectos inhibitorios del crecimiento de las citoquinas proinflamatorias son cada vez más reconocidos y explorados. El posible papel de los factores no citocínicos, como los lipopolisacáridos, y su potencial para influir negativamente en el eje de crecimiento han sido investigados recientemente, con resultados interesantes. Ahora hay razones para el optimismo, en cuanto a que los agentes terapéuticos anticitocina modernos disponibles para el tratamiento de niños y adolescentes con EC consigan reducir la prevalencia de esta complicación común. A medida que nuestra comprensión de los mecanismos que favorecen la desnutrición y el retraso del crecimiento son mejor conocidos, aparece también la oportunidad para desarrollar terapias novedosas y específicas⁶⁰.

Sin embargo, para Tietjen et al.⁶¹ el retraso del crecimiento no estaría asociado a una disminución de actividad de la GH. Wong et al.⁶² realizaron un estudio con hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH) en pacientes con retraso del crecimiento y EC, pero no obtuvieron una respuesta concluyente.

Escenario clínico en el paciente quirúrgico desde el punto de vista nutricional

El curso clínico y la gravedad de la EII varían ampliamente en niños y en adultos^{63,64}.

La población pediátrica tiene un factor distintivo de la adulta que consiste en la capacidad y el potencial de crecimiento, y la posibilidad de que se vean deteriorados por el proceso inflamatorio crónico. El objetivo del equipo medicoquirúrgico no debe ser solamente aliviar los síntomas y disminuir la inflamación mucosa, sino también optimizar el crecimiento y normalizar el desarrollo puberal. En una serie pediátrica de 130 pacientes con EII, publicada en el año 2011, se observó que en el momento del diagnóstico el 35% de los niños presentaba retraso ponderal y el 20% retraso estatural⁶⁵.

Para el tratamiento médico y quirúrgico, el marcador de éxito terapéutico debe ser el crecimiento normal del niño afectado por EII. Dado que los niños sanos crecen a tasas muy diferentes y que el crecimiento, mediado por hormonas y nutrición, es el resultado de la interacción entre los genes y el medio ambiente, el análisis de los pacientes quirúrgicos con EII es difícil y a veces controvertido⁶⁶.

Es indudable que en las últimas décadas ha disminuido el número de pacientes que requieren cirugía, y que la primera cirugía se ha retrasado en el tiempo de evolución. Las causas son múltiples: diagnóstico más precoz, uso de inmunomoduladores, terapia biológica y tratamiento más temprano por parte de los especialistas⁶⁷. Sabemos que los pacientes quirúrgicos con EII, especialmente con EC, se presentan a menudo desnutridos: aproximadamente el 25% de los niños con EC requiere cirugía en los primeros 5 años de diagnóstico y hasta un 50% en los 5 años siguientes^{68,69}. Por el contrario, el 15 y el 40% de los pacientes con CU requerirán cirugía dentro de los 10 y 20 primeros años, respectivamente, después del diagnóstico.

Los niños que necesitan tratamiento quirúrgico son particularmente vulnerables desde el punto de vista nutricional, lo que condiciona numerosas complicaciones postoperatorias. Las causas de esta vulnerabilidad son la cronicidad de la enfermedad antes de la indicación de la cirugía, la utilización de medicamentos con efectos adversos y la existencia de desnutrición preoperatoria. Aproximadamente uno de cada 5 niños con EC y uno de cada 3 con CU presentan sobrepeso u obesidad. Este grupo de pacientes obesos con EII puede tener un curso más grave de la enfermedad, como lo demuestra la mayor necesidad de tratamiento quirúrgico que presentan. Además, debe tenerse en cuenta que los factores de riesgo sociodemográficos para la obesidad en la población con EII son similares a los de la población general⁷⁰.

Desgraciadamente, la mayoría de la bibliografía sobre el soporte nutricional en el paciente quirúrgico con EII está basada en pacientes adultos, con muy escasas y reducidas series de pacientes pediátricos estudiados desde este punto de vista. Por ello, gran parte de las recomendaciones son adaptaciones de las establecidas para enfermos adultos. No existe un consenso internacional sobre qué tipo de prueba, dato clínico o de laboratorio puede utilizarse como patrón estándar para definir la desnutrición y, por tanto, la desnutrición preoperatoria⁷¹. En cirugía los más utilizados, con sus limitaciones, son los niveles séricos de albúmina, prealbúmina y transferrina, así como la

variación en el IMC y la pérdida de peso corporal no voluntaria mayor del 15% en los últimos 3-4 meses.

La desnutrición es más prevalente en niños con EC que en los niños con CU, seguramente por la mayor extensión en la afectación intestinal que provoca una absorción deficiente y por la pérdida de nutrientes secundaria a la diarrea y las fístulas intestinales⁷².

En un estudio de 2008, realizado a partir de la base de datos nacionales de pacientes hospitalizados, se observaba que la prevalencia de desnutrición calórico-proteica es significativamente mayor en los pacientes con EC y CU hospitalizados, en comparación con la población de hospitalización general (el 1,8 frente al 6,1% en la EC y el 7,2% en la CU; $p < 0,001$).

Tras el ajuste por edad, comorbilidades y factores socioeconómicos, la *odds ratio* (OR), o cociente de posibilidades, de desnutrición entre los pacientes hospitalizados con EII, en comparación con los pacientes hospitalizados sin EII, fue de 5,57 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 5,29-5,86). Además, los pacientes con EII tenían más probabilidades de requerir nutrición parenteral (NPT) que los ingresados sin EII (el 6% frente al 25%)⁷³. Actualmente, la vía laparoscópica es un abordaje viable, seguro y efectivo para el tratamiento de niños con EII, lo que reduce notablemente el tiempo de recuperación posquirúrgico y de ingreso hospitalario, y acelera la reinserción nutricional⁷⁴.

Enfermedad de Crohn

Los niños con EC que finalmente requieren cirugía han acudido en general a numerosas consultas médicas, y en algunos casos se les ha indicado una dieta insulsa y restrictiva, que a su vez les provoca la idea de que los alimentos son «malos» para su enfermedad. El objetivo fundamental del tratamiento en estos pacientes es promover que reciban una dieta nutricionalmente adecuada y no restrictiva. Por ello, debemos recomendarles comer alimentos que les agraden, evitando sólo los que claramente provoquen síntomas (no existen alimentos «buenos y malos»)^{37,75,76}.

La cirugía puede ser necesaria en muchos momentos de la evolución de la enfermedad y por las complicaciones derivadas de ésta. Sin duda, la indicación más común es el deterioro global del paciente, a pesar del tratamiento médico a largo plazo. A menudo se utiliza una expresión inadecuada, como «la falta de respuesta o la mala respuesta» al tratamiento médico. Esta expresión aumenta la frustración y la apreensión de la familia frente a la cirugía, y en algunos casos origina cierto grado de rechazo ante los planteamientos del equipo médico. El curso de la EC es impredecible, ya que algunos niños van a requerir una intervención quirúrgica temprana, y otros continuarán con tratamiento médico durante años^{68,69}.

El objetivo fundamental del equipo medicoquirúrgico responsable del tratamiento del niño con EC es ayudar a mantener una vida tan normal como sea posible: jugar, ir al colegio, realizar actividades extraescolares, mantener una alimentación

variada con un crecimiento adecuado, hacer deporte y evitar los ingresos hospitalarios. Si el paciente presenta una restricción del crecimiento, tiene un alto absentismo escolar y presenta efectos secundarios de la medicación, la cirugía puede inducir un periodo de remisión que le permitirá una fase de rápido crecimiento. Incluso cuando la enfermedad recidiva, si se consigue que la cirugía facilite un periodo de remisión cuando todavía tiene posibilidades de crecimiento, los beneficios pueden llegar a largo plazo. Evitar obstinadamente la cirugía, o negar las posibilidades del tratamiento quirúrgico, sólo conduce a un deterioro crónico y a la desnutrición progresiva. Esto conlleva complicaciones específicas, como la sepsis o la obstrucción intestinal, que obligará a realizar la intervención quirúrgica de manera urgente. Además, el niño puede haberse convertido en un paciente más afectado y débil que cuando era claramente refractario al tratamiento médico pero con la enfermedad no tan avanzada. En una serie de 204 niños del Hospital Infantil de Boston, las indicaciones quirúrgicas para la resección intestinal fueron: un 44,5% por fracaso de tratamiento médico con síntomas persistentes o retraso del crecimiento, un 15,6% por presencia de absceso intraabdominal o perforación, un 15,6% por obstrucción, un 13,1% por existencia de fístulas, un 4,4% por hemorragia y un 3,3% por cuadro apendicular que condujo al diagnóstico. Cuarenta pacientes presentaron una enfermedad recurrente después de la resección durante el seguimiento, con una media de 1,8 años (rango: 0,4-18,1) tras la cirugía⁶⁸.

Colitis ulcerosa

La CU, con su afectación limitada al colon, representa el paradigma de la curación por resección del órgano afectado. Aproximadamente el 25-35% de los pacientes con CU van a requerir tratamiento quirúrgico, ya sea para tratar alguna de las complicaciones de la enfermedad o por incapacidad para controlar la sintomatología con el tratamiento médico^{77,78}. Afortunadamente, la mayoría de estos actos quirúrgicos pueden realizarse de forma electiva, mientras que pocos casos requerirán tratamiento de urgencia.

El tratamiento de la CU presenta dos pilares fundamentales: uno de ellos es la confirmación del diagnóstico y otro es el momento de elección para la cirugía. Dado que el tipo de técnica quirúrgica que se realiza para la CU resulta muy desfavorable si el diagnóstico definitivo se transforma en EC, deben realizarse todos los esfuerzos posibles para establecer un diagnóstico correcto antes de realizar la colectomía. En algunos estudios recientes, hasta el 13% de las colectomías realizadas por CU resultaron o desarrollaron una EC y otras colitis indeterminadas^{79,80}.

La enfermedad activa y persistente provoca una mayor necesidad de esteroides, con incremento progresivo en la dosis, toxicidad por la medicación, retraso de crecimiento y retraso puberal. Pero, a menudo, el deterioro de la calidad de vida es la causa que precipita la decisión del tratamiento quirúrgico, y casi siempre se percibe por los pacientes como un alivio cuando la medicación no es efectiva y la sintomatología que pade-

cen es muy severa. La indicación más frecuente para la cirugía electiva en la CU es el control insuficiente e inadecuado de los síntomas a pesar de instaurar un tratamiento médico correcto⁸¹. En la población pediátrica podemos considerar el retraso del crecimiento como una consecuencia de la intratabilidad, y también por ello es una clara indicación para realizar tratamiento quirúrgico⁸²⁻⁸⁴.

El tiempo de evolución desempeña un papel importante en la aparición de complicaciones malignas en la CU. En los adultos la incidencia de malignidad es del 3,7% de los pacientes con CU, y aumenta hasta el 5,4% en los pacientes con pancolitis. El riesgo de cáncer en pacientes con CU es del 2% a los 10 años, del 8% a los 20 años y del 18% a los 30 años⁸⁵.

Aunque la evidencia científica no es definitiva, se recomienda realizar colonoscopias de control. Las guías de práctica clínica de la American Society of Colon and Rectal Surgeons recomiendan realizar colonoscopias de control a los pacientes afectados de pancolitis después de 8 años de sintomatología, mientras que en los que padecen colitis de colon izquierdo se recomienda realizar estos controles después de 15 años de sintomatología⁸¹. Se ha consensuado realizar tomas de biopsia cada 10 cm y en los cuatro cuadrantes⁸⁶.

El objetivo principal de la cirugía es extirpar la totalidad del segmento afectado, en el colon y el recto, eliminar el riesgo de cáncer y restaurar la función intestinal normal. Estos objetivos pueden quedar empañados por un aumento de la morbilidad y la disminución de la calidad de vida. La selección del tipo de técnica depende de las expectativas del paciente y requiere un diálogo permanente entre el paciente, el gastroenterólogo y el cirujano⁷⁸. En este sentido, el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado de manera electiva actualmente es la proctocolectomía restauradora con anastomosis a un reservorio ileal-anal (*ileal pouch anal anastomosis* [IPAA]). Con esta técnica se elimina la enfermedad hasta la zona de transición anal, se logra una vía normal de defecación, y se evitan la herida perineal y el estoma permanente.

Déficits y excesos nutricionales.

¿Qué debemos tener en cuenta?

Generalidades

La desnutrición observada en la EII es de tipo calórico-proteica, tal como se refiere en la literatura médica clásica, con una variabilidad amplia entre el 20 y el 85% de los pacientes. No obstante, estos estudios clásicos se habían realizado en pacientes hospitalizados, lo que podría introducir un sesgo significativo en la prevalencia de desnutrición. Algunos estudios más recientes, como el ensayo de casos y controles de Sousa Guerreiro et al.⁸⁷, llevado a cabo en Canadá, muestran que, de hecho, el trastorno nutricional más común es el exceso de peso corporal. Mediante una evaluación subjetiva al inicio, sólo un 5,4% de los pacientes estaban moderadamente desnutridos. Los pacientes con EC tenían un IMC menor que los controles ($p=0,01$), pero el 32% tenían sobrepeso, un 8% eran obesos y sólo un 2,6% tenían desnutrición, valorada mediante métodos objetivos. No

obstante, la mayoría de los pacientes con EC tenían una ingesta reducida de varios micronutrientes, como calcio y vitaminas C, D, E y K. El déficit de micronutrientes, como magnesio, selenio, cinc y calcio, o de vitaminas A, B, C, D y E, se ha referido claramente en otros estudios realizados en pacientes con EII, tanto en el momento del diagnóstico como en otros estadios de la enfermedad^{88,89}. En este sentido, Geerling et al.⁸⁸ observaron niveles plasmáticos bajos de betacarotenos, magnesio, selenio, cinc y vitamina B₁₂ en la EII en el momento del diagnóstico, mientras que Filippi et al.⁸⁹ registraron una menor ingesta de betacarotenos, vitaminas B₁, B₆ y C y magnesio en pacientes con EC en remisión, con niveles bajos en plasma de vitamina C, cobre, niacina y cinc.

Las complicaciones atribuidas directamente a la desnutrición en la EII son, por un lado, la anemia por déficit de hierro, folato y vitamina B₁₂ y, por otro, la osteoporosis por deficiencias de calcio, vitamina D y K. Otras deficiencias de micronutrientes pueden interferir en la coagulabilidad (ácido fólico) o en el riesgo de neoplasias (vitaminas antioxidantes), aunque no den como resultado signos o síntomas deficitarios. Las deficiencias nutricionales son más relevantes en la EC, debido a la afectación del intestino delgado, si bien la osteoporosis, especialmente la relacionada con la terapia glucocorticoide y el déficit de folato, parece más importante en la CU¹².

Las dietas deficitarias debido a creencias erróneas o basadas en ciertas idiosincrasias pueden ser un factor de riesgo significativo para la aparición de desnutrición por micronutrientes.

Osteoporosis, vitamina D y calcio

La osteopenia y la osteoporosis están siendo cada vez más reconocidas como las principales morbilidades extraintestinales en los pacientes con EII, y con EC en particular. Los datos actuales sobre prevalencia de la osteoporosis en el contexto de la EII varían ampliamente debido a la heterogeneidad de las cohortes estudiadas y la falta de criterios uniformes de diagnóstico y metodología⁹⁰. Bernstein et al.⁹¹ mostraron un aumento del 40% en el riesgo de fracturas en los pacientes con EC en comparación con los controles, mientras que Vestergaard⁹² informó de un riesgo 2,5 veces superior de fractura en mujeres con EC, a diferencia de lo observado en los varones con EC o en pacientes con CU.

Además de la deficiencia de calcio en la dieta o el aporte insuficiente de vitamina D, en su etiopatogenia influyen el escaso ejercicio, el uso repetido o continuado de esteroides, el IMC, la actividad de la enfermedad y los factores hormonales y genéticos. En una guía clínica reciente de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Pappa et al.⁹³ hacen unas consideraciones precisas sobre los factores de riesgo (retraso longitudinal del crecimiento, determinados déficits del compartimento de masa magra, irregularidades menstruales, retraso en la pubertad y uso prolongado de glucocorticoides sistémicos), así como unas recomendaciones específicas para la monitorización de la salud ósea en la

EC y la EII en general, que incluyen la práctica anual de una densitometría ósea de doble fotón (DXA) en niños y adolescentes, comparada con la densidad mineral ósea (DMO) con tablas de referencia para niños y adolescentes de idéntica edad y sexo, y ajustándola para la talla en caso de retraso estatural >1 DE, especialmente si el IMC es bajo. Asimismo, se recomienda repetir la DXA ante la mínima duda antes de tomar decisiones terapéuticas. La DMO debe considerarse insuficiente siempre que sea igual o superior a -1 DE. Se recomienda hacer una DXA en el momento del diagnóstico y siempre que existan circunstancias antropométricas que lo hagan necesario (retrasos de talla superiores a -2 DE y/o peso como IMC -2 DE), así como en caso de amenorrea primaria o secundaria, pubertad retrasada y EII severa (en particular si los niveles de albúmina son <3 g/dL), o cuando se hayan empleado glucocorticoides durante 6 meses o más en el tratamiento de la enfermedad. Las DXA deben repetirse con carácter anual o bianual en todos los pacientes con retraso >1 DE en la talla o el IMC. Se recomienda, además, vigilar los factores de riesgo citados. Respecto a la vitamina D, se considera un nivel óptimo el situado por encima de 32 ng/mL, y es aconsejable su rastreo anual en todos los pacientes, en particular cuando exista un déficit nutricional o estatural, o los niveles de albúmina sean inferiores a 3 g/dL. Se cree razonable el manejo terapéutico mediante la administración de vitamina D, considerando una dosis acumulativa ideal de 400.000 UI/día de 25OH-vitamina D en caso de niveles <20 ng/mL o de 250.000 si se encuentran en el rango comprendido entre 20 y 32 ng/mL. La dosis prescrita recomendable de vitamina D para todos los niños y adolescentes con EII debe estar entre 800 y 1.000 UI/día.

Asimismo, estos autores aconsejan una administración de calcio en forma de calcio elemental de 1.000-1.600 mg/día en todo paciente mayor de 4 años, incluidos los adolescentes. Además, consideran que la NE exclusiva durante 6-8 semanas debe ser el tratamiento de elección ante una EC en la edad pediátrica. La NE suplementaria estaría indicada como soporte en otras circunstancias, como una CU o una EC leve-moderada, durante el curso evolutivo de la enfermedad. Asimismo, se aconseja la práctica de ejercicio controlado e intenso al menos 2 veces por semana, junto con una recuperación nutricional cuando el IMC sea bajo. Respecto al empleo de bifosfonatos en niños con EII, se recomienda la realización de ensayos clínicos prospectivos, limitando su empleo mientras no existan pruebas científicas de evidencia razonable entre sus beneficios y efectos secundarios.

Ácido fólico

Históricamente, desde hace mucho tiempo, se ha considerado la colitis como factor de riesgo de carcinogénesis. Aunque no hay evidencia directa para vincular cualquier factor de la dieta al riesgo de cáncer, el ácido fólico es, de lejos, el más prometedor nutriente funcional anticancerígeno. Los datos epidemiológicos muestran una relación inversa entre el folato en la dieta al inicio del diagnóstico y el cáncer colorrectal esporádico⁵. En la EII, y en la EC en particular, la deficiencia de folato

TABLA 4

Recomendaciones de vitaminas y micronutrientes en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn^{5,95}

Nutriente	Recomendación sugerida
Vitamina A	De 10.000 a 25.000 UI/día (no exceder de 7.500 UI/día durante la gestación)
Betacarotenos	De 25.000 a 100.000 UI/día
Vitamina E	400-800 UI/día
Vitamina C	500-1.000 UI/día (como citrato o maleato)
Vitamina K	500 µg-1 mg/día
Acido fólico	400 µg-1 mg/día en la colitis ulcerosa 5-15 mg/día en la enfermedad de Crohn
Calcio	500-1.000 mg/día
Hierro	30-60 mg/día (suplementar sólo si hay anemia)
Magnesio	300-500 mg/día
Selenio	200-400 µg/día
Cinc	15-45 mg/día
Cobre	1-3 mg/día

puede ser el resultado de una insuficiencia dietética, de pérdidas fecales o, menos frecuentemente, de la inhibición competitiva con la terapia concomitante con sulfasalazina. Otro efecto adverso de la deficiencia de folato es la hiperhomocisteinemia y su estado protrombótico asociado. Se ha sabido durante algún tiempo que la prevalencia de hipertensión y los episodios de tromboembolia está elevada en la EII. La hiperhomocisteinemia, un conocido factor inductor de hipercoagulabilidad, se ha observado en el 26,5% de pacientes con EII, en comparación con sólo el 3,3% de los controles⁹⁴.

Otras deficiencias nutricionales

Deben tenerse en cuenta las que competen al hierro, al cinc y al selenio. En este sentido, el cinc es crucial para la curación de heridas, y su deficiencia puede ser un factor que cabe considerar en los pacientes con EC fistulizante. Además, es un cofactor para la superóxido-dismutasa y puede ejercer un papel protector contra los radicales libres mediados por daño celular.

En la tabla 4 se especifican los aportes suplementarios sugeridos de vitaminas y minerales en la CU y la EC^{5,95}.

Bibliografía

- Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición. Asociación Española de Pediatría, 2.ª ed. Madrid: Ergón, 2010; 151-160.
- Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR. Review article: diet and inflammatory bowel disease: epidemiology and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 99-112.
- Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 49-55.
- Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; on behalf of the SPIRIT-IBD Working Group of SEGHN. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 [doi: 10.1002/ibd.22980] [Epub ahead of print].
- Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 307-320.
- Dieleman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998; 27: 435-451.
- Heaton KW, Thornton JR, Emmett PM. Treatment of Crohn's disease with an unrefined-carbohydrate, fibre-rich diet. *BMJ.* 1979; 2: 764-766.
- Kanauchi O, Serizawa I, Araki Y, Suzuki A, Andoh A, Fujiyama Y, et al. Germinated barley foodstuff, a prebiotic product, ameliorates inflammation of colitis through modulation of the enteric environment. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 134-141.
- Turner D, Steinhart AH, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD006443.
- Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD006320.
- Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2.016-2.025 [erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2614].
- Hou J, Sellin J. Diet, nutrition and inflammatory bowel disease. *Therapy.* 2010; 7: 179-189.
- Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1.342-1.352.
- Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997; 40: 754-760.
- Mills SC, Windsor AC, Knight SC. The potential interactions between polyunsaturated fatty acids and colonic inflammatory processes. *Clin Exp Immunol.* 2005; 142: 216-228.
- Meister D, Ghosh S. Effect of fish oil enriched enteral diet on inflammatory bowel disease tissues in organ culture: differential effects on ulcerative colitis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 7.466-7.472.
- MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Garland RH, Tu W. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 611-619.
- Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 1.442-1.448.
- Van den Bogaerde J, Kamm MA, Knight SC. Immune sensitization to food, yeast and bacteria in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1.647-1.653.
- Van den Bogaerde J, Cahill J, Emmanuel AV, Vaizey CJ, Talbot IC, Knight SC, et al. Gut mucosal response to food antigens in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1.903-1.915.
- Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crompton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclu-

- sion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet*. 1993; 342: 1.131-1.134.
22. Jones VA, Dickinson RJ, Workman E, Wilson AJ, Freeman AH, Hunter JO. Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet*. 1985; 2: 177-180.
 23. Ballegaard M, Bjergrstrøm A, Brøndum S, Hylander E, Jensen L, Ladefoged K. Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32: 569-571.
 24. Brandes JW, Lorenz-Meyer H. Sugar free diet: a new perspective in the treatment of Crohn disease? RCT study. *Z Gastroenterol*. 1981; 19: 12-23.
 25. Voitk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg*. 1973; 107: 329-333.
 26. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1.504-1.517.
 27. Rajendran N, Kumar D. Food hypersensitivity in Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2008; 10 Supl 2: 20A.
 28. Rajendran N, Kumar D. Food hypersensitivity in ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2008; 10 Supl 2: 21A.
 29. Gálvez J, Rodríguez-Cabezas ME, Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49: 601-608.
 30. Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, et al. 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.
 31. Pearson M, Teahon K, Levi AJ, Bjarnason I. Food intolerance and Crohn's disease. *Gut*. 1993; 34: 783-787.
 32. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 741-745.
 33. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1.557-1.560.
 34. Almallah YZ, Richardson S, O'Hanrahan T, Mowat NA, Brunt PW, Sinclair TS, et al. Distal procto-colitis, natural cytotoxicity, and essential fatty acids. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 804-809.
 35. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52: 229-238.
 36. Razack R, Seidner DL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23: 400-405.
 37. Lomer MC, Grainger SL, Ede R, et al. Lack of efficacy of a reduced microparticle diet in a multi-centred trial of patients with active Crohn disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 377-384.
 38. Lerner A. Aluminium is a potential environmental factor for Crohn disease induction: extended hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 107: 329-345.
 39. Powell JJ, Harvey RS, Ashwood P, et al. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. *J Autoimmun*. 2000; 14: 99-105.
 40. Thoree V, Skepper J, Deere H, et al. Phenotype of exogenous microparticle-containing pigment cells of the human Peyer's patch in inflamed and normal ileum. *Inflamm Res*. 2008; 57: 374-378.
 41. Lomer MC, Harvey RS, Evans SM, et al. Efficacy and tolerability of a low microparticle diet in a double blind randomized, pilot study in Crohns disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 101-106.
 42. Penner RM, Fedorak RN. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. *Medscape General Medicine*. 2005; 7: 19.
 43. Kanauchi O, Matsumoto Y, Matsumura M, Fukuoka M, Bamba T. The beneficial effects of microflora, especially obligate anaerobes, and their products on the colonic environment in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des*. 2005; 11: 1.047-1.053.
 44. Gassull MA, Fernández-Bañares 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 randomised multicentre European trial. *Gut*. 2002; 51: 164-168.
 45. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Metanalysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 795-806.
 46. Heuschkel RB. Enteral nutrition in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31: 575.
 47. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicenter randomized controlled trial. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 327-335.
 48. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alteration of the dominant fecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003; 52: 237-242.
 49. Ballesteros MD, Pomar A, Vidal A, et al. Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp*. 2010; 25: 181-192.
 50. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 27: 293-307.
 51. Seidman E. Gastrointestinal benefits of enteral feeds. En: Baker S, Baker R, David A, eds. *Pediatric Enteral Nutrition*. Nueva York: Chapman and Hall, 1994; 46-66.
 52. Pryce-Millar E, Murch SH, Heuschkel RB, et al. Enteral nutrition therapy in Crohn's disease changes the mucosal flora. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 Supl 1: 289.
 53. Eng WR, Day AS, Leach S, Whitten KE, Zhang L, Mitchell HM. Exclusive enteral nutrition alters the intestinal microbiota of children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 511A.
 54. Brown AC. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5: 411-425.
 55. Bousoño García C, Ramos Polo E. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Bol Pediatr*. 2006; 46 Supl 1: 91-99.
 56. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1.893-1.900.
 57. Levine A, Shamir R, Wine E, Weiss B, Karban A, Shaoul RR, et al. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1.598-1.604.
 58. Diamanti A, Basso MS, Gambarara M, Papadatou B, Bracci C, Noto C, et al. Positive impact of blocking tumor necrosis factor alpha on the nutritional status in pediatric Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24: 19-25.
 59. Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31: 33-40.
 60. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6: 513-523.

61. Tietjen K, Behrens R, Weimann E. Growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol.* 2009; 20: 13-19.
62. Wong SC, Hassan K, McGrogan P, Weaver LT, Ahmed SF. The effects of recombinant human growth hormone on linear growth in children with Crohn's disease and short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 1.315-1.324.
63. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn disease. *Gut.* 1993; 34: 939-943.
64. Hyams JS, Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr.* 1996; 129: 81-88.
65. Al-Qabandi WA, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Madda J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. *Saudi J Gastroenterol.* 2011; 17: 323-327.
66. Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung CY. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Nutr.* 1994; 48 Suppl 1: 25-43 [discussion 43-44S].
67. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology.* 2011; 141: 90-97.
68. Patel HI, Leichtner AM, Colodny AH, Shamberger RC. Surgery for Crohn's disease in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 1.063-1.067.
69. Nakahara T, Yao T, Sakurai T, et al. Long-term prognosis of Crohn's disease. *Jpn J Gastroenterol.* 1991; 88: 1.305-1.312.
70. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, Del Rosario F, Kim SC, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2.162-2.168.
71. Meijers JM, Van Bokhorst-De van der Schueren MA, Schols JM, et al. Defining malnutrition: mission or mission impossible? *Nutrition.* 2010; 26: 432-440.
72. Rocha R, Santana GO, Almeida N, et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr.* 2009; 101: 676-679.
73. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1.105-1.111.
74. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, et al. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 839-846.
75. Levenstein S, Prantera C, Luzi C, D'Ubaldi A. Low residue or normal diet in Crohn's disease: a prospective controlled study in Italian patients. *Gut.* 1985; 26: 989-993.
76. Penny WJ, Mayberry JF, Aggett PJ, Gilbert JO, Newcombe RG, Rhodes J. Relationship between trace elements, sugar consumption, and taste in Crohn's disease. *Gut.* 1983; 24: 288-292.
77. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002; 184: 45-51.
78. Hwang JH, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 2.678-2.690.
79. Mortellaro VE, Green J, Islam S, Bass JA, Fike FB, St Peter SD. Occurrence of Crohn's disease in children after total colectomy for ulcerative colitis. *J Surg Res.* 2011; 170: 38-40.
80. Barrena S, Martínez L, Hernández F, Lassaletta L, López-Santamaría M, Prieto G, et al. Surgical treatment of chronic inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 385-390.
81. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, Buie WD, Dunn GD, Ko CY, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 1.997-2.009.
82. Berger M, Gribetz D, Korelitz BI. Growth retardation in children with ulcerative colitis: the effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics.* 1975; 55: 459-467.
83. Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ, Pakarinen MP, Koivusalo A, Rintala RJ, et al. Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 1.410-1.417.
84. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 2009; 123: 1.377-1.382.
85. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001; 48: 526-535.
86. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003; 124: 544-560.
87. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2.551-2.556.
88. Geerling BJ, Badatt-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 514-521.
89. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 185-191.
90. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 87-92.
91. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 795-799.
92. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med.* 2004; 95(6): 469-480.
93. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 11-25.
94. Papa A, De Stefano V, Danese S, et al. Hyperhomocysteinaemia and prevalence of polymorphisms of folate-metabolism-related enzymes in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2.677-2.682.
95. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease (I): ulcerative colitis: pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev.* 2003; 8: 247-283.