

Anemia en enfermedad inflamatoria intestinal. Una complicación compleja frecuentemente ignorada: “enfoque práctico para el gastroenterólogo”

Anaemia in inflammatory bowel disease. A complication frequently unknown: “practical approach for the gastroenterologist”

Nelson Moreno, MD,¹ William Otero, MD,² Martín Gómez, MD,³

RESUMEN

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) vista hasta en un tercio de los pacientes. Con diversas repercusiones económicas y clínicas, la anemia afecta primordialmente la calidad de vida de manera comparable a la de los pacientes con cáncer. Las causas más frecuentes son la anemia ferropénica y la anemia por la enfermedad crónica. Por la frecuente coexistencia de ambas es necesario el uso de estudios de ferrocínética para dirigir la terapia, la cual en la mayoría de los casos consiste en la reposición de hierro. Aunque actualmente existe un intenso debate sobre la seguridad del uso del hierro oral, el hierro sacarato ha mostrado su seguridad en los casos con anemia severa (Hgb < 10). Se describe el caso de un paciente con anemia severa, manejado con hierro sacarato con mejoría funcional independiente de la corrección de la anemia.

Palabras clave:

anemia, ferritina, eritropoyetina, hierro sacarato, hierro parenteral.

SUMMARY

The anemia is a frequent complication of the intestinal inflammatory bowel disease (IBD) seen until in a third of the patients. With diverse economic and clinical repercussions, the anemia affects the quality of life primarily comparable to that of the patients with cancer. The major causes are: ferropenic anemia and anemia of the chronic disease. For the frequent coexistence of both, it is necessary the use of ferrocynamic studies to direct the therapy, which goes in most from the cases to the iron replacement. Although at this moment an intense debate exists about the security for the use of the oral iron, the parenteral iron in the form of saccharate has shown its security in the cases with severe anemia (Hb < 10). The case of a patient is described with severe anemia, managed with iron saccharate with functional improvement independent of the correction of the anemia.

Key words:

Anaemia, ferritin, erthropoyetin, sacarate iron, parenteral iron.

CASO CLÍNICO

Paciente de 60 años con colitis ulcerativa de 20 años de evolución, en tratamiento con sulfasalazina en dosis subterapéuticas de 2 gramos/día, consultó a

Clínica Fundadores de Bogotá, en diciembre 2006. Ha tenido múltiples recurrencias de su enfermedad, no asiste de manera regular a sus controles. En los últimos seis meses presenta de manera progresiva astenia, adinamia e incapacidad para la

¹ Residente de Medicina Interna II, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Profesor de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica

Fundadores Bogotá, Colombia. E-mail: wotero@cable.net.co

³ Profesor de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 05-01-07 / Fecha aceptado: 20-02-07

marcha por debilidad, con un índice de Karnofsky de 50%. Consulta por presentar desde una semana antes reactivación de la colitis ulcerativa, secundaria a colitis amibiana y dosis insuficientes de 5 asa. Refería deposiciones diarreicas aproximadamente 10/día, con hematoquezia, pujo y tenesmo, intolerancia a la vía oral y deshidratación, razones por las cuales fue hospitalizado. Se inició tratamiento, ajustando dosis de 5- ASA (ácido 5-aminosalicílico) a 3,5 gramos día para lo cual se cambió sulfazalina por mesalazina (salofalk®) y metronidazol 500 mg vía oral tres veces al día. El cuadro hemático mostró anemia severa (HB 6gr%), hipocrómica, microcítica, eritropoyetina sérica normal, ferritina sérica disminuida, porcentaje de saturación de transferrina disminuida (tabla 1). Con base en los niveles de HB y HTo y demás parámetros de la ferroquímica, se inicia hierro parenteral (hierro sacarato) a dosis inicial de 6 mg/kg/semana (dosis máxima colocada de 400 mg semanal) por las primeras dos semanas y luego ambulatoriamente dosis de 200 miligramos semana por seis semanas. Progresivamente se observa mejoría del cuadro colítico, el cual desapareció en 72 horas. El paciente regresa a la tercera semana de iniciado el esquema de hierro a control (dosis de hierro acumulada de 800 mg) donde se documenta notable mejoría de síntomas de astenia, adinamia y con capacidad para caminar sin ayuda, con un índice de Karnofsky de 70%. Se toma cuadro hemático de control que mostró incremento discreto de hemoglobina y hematocrito.

Tabla 1. Resultados de ferroquímica del paciente.

Parámetro	Valor inicial	Valores de referencia
Hemoglobina	9gr%	12-15 gr%
Hematocrito	29,7%	38-45%
Vcm	72ftL	80-120ftL
CHCM	22,4	27-31 picogr/cel
Hierro total	18 ug/dl	60 a 170 mcg/dL
Ferritina	152,5mcg/L	30-300mcg/L
Eritropoyetina	23,1 mU/ml (normal)	5 a 29 mU/ml
TIBC	127,7 mcg/dl	240 a 450mcg/dl
% saturación de transferrina	14%	20 a 50%

DISCUSIÓN

La anemia ferropénica es una complicación extra-intestinal frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal que no siempre recibe la importancia necesaria por los gastroenterólogos (1). La prevalencia de esta complicación depende del tipo de población (hospitalizada vs. ambulatoria), la edad y el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa (CU), enfermedad de Crohn (EC) o colitis indeterminada (CI). Se estima que la anemia se encuentra entre el 10% y 72% de los pacientes con EC, 6% al 66% en CU y 15 a 72% de los pacientes con CI, siendo mayor para los pacientes hospitalizados donde promedia el 54% (2). Las repercusiones generadas por la anemia son diversas. Desde el punto de vista económico, los costos de atención del paciente anémico con EII aumentan en aproximadamente 7.400 dólares/año, en comparación con el no anémico, siendo superado por la enfermedad renal crónica terminal, insuficiencia cardíaca, cáncer y EPOC (3). La calidad de vida en el paciente anémico está severamente disminuida, tal como lo muestra la experiencia en el área de la nefrología (4, 5). Sin embargo, en la enfermedad inflamatoria intestinal la anemia puede no ser reconocida por el paciente ni por el médico, teniendo en cuenta que la lenta instauración facilita la adaptación hemodinámica y el desarrollo de la “anemia asintomática” (1), término que hace referencia a la tolerancia gradual de los síntomas. Pese a esto, los estudios en este campo han mostrado que los índices de calidad de vida y rendimiento cognitivo están muy por debajo que la población no anémica y que mejoran una vez se ha iniciado tratamiento específico para la anemia (2, 6). Diversos síntomas se han asociado a la anemia: habilidad disminuida para la ejecución de las actividades de la vida diaria, cefalea, tinitus, vértigo, pérdida de memoria, disminución de la libido, anorexia, disnea, fatiga crónica, atribuibles a la disminución de la entrega de oxígeno tisular (1, 7).

La etiología de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal obedece principalmente a dos causas: pérdidas crónicas de sangre (en cada mililitro de sangre se pierde 0,5 mg de hierro) y presencia de inflamación crónica (anemia de la enfermedad cró-

nica) (8, 9). La pérdida crónica de sangre produce un imbalance entre el ingreso del hierro al organismo (normalmente se absorbe 10-20% del hierro de la dieta 1-2 mg) y la salida del mismo (10). Algunos estudios han demostrado disminución de la absorción de hierro por la mucosa inflamada (11), pero un metanálisis reciente (8) encontró que la evidencia actual no apoya completamente estos hallazgos. Los mediadores de la inflamación intestinal, tales como factor de necrosis tumoral alfa (FNTa) o el interferón gama (INTF g) también pueden afectar la eritropoyesis y el metabolismo del hierro, reflejando la presencia de anemia por enfermedad crónica.

Globalmente la anemia ferropénica se ha encontrado hasta en el 90% de los pacientes con EII (7). Los principales estudios (a nuestro juicio), han señalado que podría existir una mayor sensibilidad a la administración de hierro oral, por su pobre absorción y aumento de la respuesta inflamatoria local intestinal que exacerba los síntomas de la EII, al generar radicales libres como se discutirá más adelante y además más intolerancia (12, 13), ocasionando una disminución de la entrada neta del mineral. Aunque el menor ingreso de hierro es un factor facilitador y perpetuador de este tipo de anemia, la pérdida de sangre y por ende de hierro (10) es el principal mecanismo para la anemia ferropénica a pesar de no encontrarse hasta la fecha algún estudio que cuantifique la cantidad de sangre (8).

La anemia de la enfermedad crónica es generalmente leve (hematocrito 30-40%) y se desarrolla en las primeros dos meses de la enfermedad inflamatoria (13). Se piensa que es la segunda causa más común de anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal y puede presentarse de manera coexistente con la anemia ferropénica (8, 14). El intestino inflamado y el mesenterio adyacente son los principales sitios de producción de interleucinas inflamatorias (15) como factor de necrosis tumoral (FNT), interleucina 1, 6, 10 e interferón, que llevan a la alteración de la homeostasis del hierro (atrapamiento de los depósitos de hierro en el sistema mononuclear fagocítico), disminución de la vida eritrocitaria y alteraciones en la eritropoyesis (1, 7, 8, 14). Así, la producción de citoquinas proinflamatorias en

la mucosa intestinal enferma, además de perpetuar la inflamación, también tienen efectos sistémicos sobre las “stem cell” de la médula ósea, resultando en anemia por enfermedad crónica (1, 14, 16). Otras causas de anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Causas de anemia en enfermedad inflamatoria intestinal.

Comunes	Anemia ferropénica Anemia de la enfermedad crónica
Ocasionales	Anemia por déficit de vitamina B12 Anemia por déficit de folatos Anemia por medicamentos: 5-ASA, azatioprina, 6 mercaptopurina
Raras	Anemia hemolítica Síndrome mielodisplásico Anemia aplásica Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada

La detección de la anemia ferropénica, se hace fácilmente con el control rutinario del hemograma (1, 10). Sin embargo, por la frecuente coexistencia de ferropenia e inflamación, la realización de análisis ferroquinéticos se hace necesaria para establecer la causa, además de servir como predictores de respuesta al tratamiento (16). Los niveles de ferritina, aunque indicativos de los depósitos de hierro, cuando están bajos, no siempre son marcadores precisos de los depósitos del metal, ya que esta proteína es también un reactante de fase aguda que se eleva en enfermedades inflamatorias a pesar de un estado de ferropenia (10, 13, 14). Por lo anterior, en enfermedad inflamatoria crónica, se propone considerar que los depósitos de hierro están disminuidos, cuando el nivel de ferritina sérica es menor 100 mcg/L (10, 13, 14). Los niveles séricos del receptor soluble de la transferrina se aumentan en estados de déficit de hierro y tienen una sensibilidad y valor predictivo negativo de 91% y 95% respectivamente, para detectar depleción de hierro (17). Los niveles de eritropoyetina aunque elevados en los estados de ferropenia, no se usan como marcador de la misma. Su utilidad radica en la predicción de respuesta a la terapia con hierro, ya que sus bajos niveles requerirán asociar eritropoyetina recombinante a la administración de hierro (14, 16). Por las razo-

nes anteriores, el cociente de la relación entre los niveles de receptor de transferrina y los niveles de ferritina (expresada en logaritmo natural) (18) se ha establecido como la mejor herramienta para diagnosticar la etiología de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal (1, 8, 10, 14) (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencias de laboratorio entre la anemia ferropénica y la anemia por enfermedad crónica. Modificada de referencia 13.

Variable	Anemia ferropénica	Anemia de la enfermedad crónica	Ambas condiciones
Ferritina	baja	Normal, elevada	Normal o bajo
Hierro	Bajo	Normal o bajo	Bajo
% sat transferrina	Bajo	Baja	Bajo
Transferrina	Elevada	Normal	Bajo
Niveles de receptor de la transferrina	Elevados	Normales, bajos	Bajo
Relación entre niveles de receptor/ log ferritina	> 2	< 1	< 1

Teniendo en cuenta la enorme repercusión de la anemia en la calidad de vida de los pacientes con EII, el tratamiento de la misma debe ser una prioridad. Recientemente Wells y colaboradores en su estudio piloto con 50 pacientes encontraron una mejoría de los índices de calidad de vida (medida a través del cuestionario de calidad de vida en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal – inglés IBDQ) que tuvo relación con el incremento en la hemoglobina, pero que fue independiente del nivel de actividad inflamatoria y además sin exacerbar los síntomas de la enfermedad (6). A pesar de ser un estudio piloto, su gran aporte es ser el primero en esta área además de fortalecer los resultados vistos en otros estudios que tuvieron la mejoría de la calidad de vida como desenlace secundario (19). Como la anemia ferropénica es la principal causa, el tratamiento específico va dirigido a repletar los depósitos de hierro. Sin embargo, en la actualidad existe controversia sobre la mejor forma de hacerlo (8, 14). Las sales de hierro (Ej. Sulfato ferroso) tienen hierro en estado férrico (Fe+3) el cual forma compuestos estables y no absorbibles que al lle-

gar al colon inflamado incrementan la respuesta inflamatoria y lesión por varios mecanismos (20, 21) (tabla 4), además del potencial efecto carcinogénico, descrito recientemente en ratones (22). Los estudios que han evaluado la terapia oral han mostrado una eficacia al menos similar a la terapia intravenosa durante las primeras seis semanas, pero el abandono de la terapia se produjo en 25% de los casos, debido principalmente a los síntomas gastrointestinales tales como diarrea, bloating, náuseas, vómito y dispepsia (23, 24). Es importante resaltar que en varios estudios se ha encontrado que pacientes con EII se quejan principalmente de un aumento en la frecuencia de las deposiciones en contraste con los pacientes sin EII en quienes es más frecuente el estreñimiento (14). Actualmente existe controversia sobre el empeoramiento de la CU al administrar el hierro en forma oral. Cuando se da hierro oral, más del 90% de la dosis no se absorbe y pasa a las materia fecales y cuando este hierro no absorbido se pone en contacto con ulceraciones de la mucosa intestinal, como sucede en la EII, puede inducir estrés oxidativo a través de la reacción de Fenton, en la cual el hidroxilo se genera a partir de H₂O₂ en una reacción no enzimática catalizada por el hierro, disminución de los barredores de radicales libres y desencadena inflamación local con producción de citoquinas proinflamatorias (1, 14). Por estas alteraciones se recomienda que en estos pacientes, el hierro sea preferiblemente suministrado por vía intravenosa. La mayoría de la evidencia actual del uso de hierro parenteral proviene del hierro sucrato (sacarato en nuestro país). Con este tipo de hierro no se han informado reacciones anafilácticas (1, 14, 16). Este compuesto es un complejo de hierro-azúcar que al ser aplicado intravenosamente es captado por los macrófagos que transfieren el hierro a la transferrina. También parte del complejo hierro-azúcar se une proteínas como la albúmina (14). Una dosis tope de 7 mg/kg es bien tolerada como lo confirman los diferentes estudios (8, 14, 25-27). Sin embargo, las siguientes recomendaciones deben hacerse: la velocidad de aplicación no debe sobrepasar los 4 mg/min, la

dosis máxima por aplicación no debe superar los 7 mg/kg. Si éstas no se siguen, la cantidad de hierro no unido a la transferrina aumenta generando hipotensión, taquicardia y disnea, similar a lo que ocurre con otras formas de hierro parenteral como el hierro gluconato.

El protocolo más ampliamente usado ha sido la colocación de dosis de 200 mg dos veces por semana por las primeras dos semanas y luego 200 mg semana por seis semanas (dosis alcanzada de 2 gramos). Con este esquema el incremento de la hemoglobina (> 2 g/dl) se ha alcanzado en 65% de los pacientes al mes y en 75% al finalizar el esquema (19, 26). Otra forma es calcular en el paciente individual, el requerimiento de hierro utilizando la fórmula de Ganzoni (14): déficit total de hierro = peso corporal (kg) x 24 x hemoglobina deseada (15 gr%) menos hemoglobina actual (gr%) + 500 mg (para depósitos de hierro si el peso corporal es mayor a 35 kgs).

Tabla 4. Posibles mecanismos de lesión por hierro.

Lesión oxidativa	Reacción de Fenton Disminución de antioxidantes
Alteración de respuesta inflamatoria	Disminución de Actividad bactericida Activación de factor nuclear β

Recientemente Bodemar y cols reportaron un éxito del 60% al finalizar el tratamiento y del 91% a las doce semanas, requiriendo en 32% de los pacientes un segundo esquema de tratamiento (27). El uso de eritropoyetina recombinante ha mostrado una respuesta más rápida en los niveles de hemoglobina a la terapia con hierro especialmente cuando el nivel de esta sustancia está disminuido (28, 29). Gasche y colaboradores mostraron que los niveles de eritropoyetina, transferrina y de receptor de la transferrina tenían el mejor valor predictivo para determinar la respuesta a la terapia de hierro sola o si requeriría del uso de hierro más eritropoyetina cuando ésta está disminuida (16).

La literatura no es clara con respecto al nivel de hemoglobina para iniciar tratamiento, ni tampoco

de la forma de reposición de hierro según la severidad de la anemia. Sin embargo, la mayoría de estudios han incluido pacientes con hemoglobina \leq 10 g/dl para iniciar tratamiento parenteral y aquellos con hemoglobina \geq 11 g/dl para ser manejados con terapia oral o intravenosa según la tolerancia o la voluntad del paciente (6, 8, 14). Parece lógico pensar que aquellos pacientes con hemoglobina más baja, al ser tratados con formas orales requerirán más tiempo y van a tener mayor posibilidad de efectos adversos, y suspensión del medicamento antes de que se logre corregir la anemia.

Un esquema propuesto por Gasche (1) parece seguir estos principios que a la luz de la evidencia actual ofrece una guía útil para el manejo de la anemia en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. (Tabla 5)

Tabla 5. Recomendaciones para suplencia de hierro. Según hemoglobina, ferritina y transferrina. Modificado de referencia 1.

Hemoglobina >12 Ferritina < 20mcg/L Hierro oral 30 mg/día	
Hb 10-12gr% Ferritina <200mcg/L Hierro sacarato 200-300 mg/semana	
Si Hb <12gr% Despues 4 S -----	Hb <10gr% Transferrina >2.9g/L Hierro sacarato 300-600 mg/semana
Si aumento Hb <2gr 4S -----	Hb <10 gr% Transferrina <2.9gr/L Hierro sacarato 300-600 mg/semana Eritropoyetina 150U/kg, 3semanas Eritropoyetina 150 U/kg, 3 por semana

REFERENCIAS

1. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 2004; 53: 1190-1197.
2. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med 2004; 116 (Suppl 7A): S44-9.

3. Ershler W, Chen K, Reyes E et al. Economic Burden of patients with anemia in selected diseases. *Value in Health* 2005; 8: 629-638.
4. MacDougall IC. Quality of life and anaemia: the nephrology experience. *Semin Oncol*. 1998; 25: 39-42.
5. Stivelman JC. Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 29-35.
6. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123-130.
7. Oldenburg B, Koningsberger JC, Berge Henegouwen GP, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 429-38.
8. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1507-1523.
9. Christodoulou D, Tsianos E. Anemia in inflammatory bowel disease – the role of recombinant human erythropoietin. *European Journal of Internal Medicine* 2000; 11: 222-227.
10. Cronin C, Shanahan F. Anemia in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease. *AJG* 2001; 96: 2296-2298.
11. Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 649-56.
12. Kerr DNS, Davidson S. Gastrointestinal intolerance to iron. *Lancet* 1958; 489-92.
13. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023.
14. Gasche C, Kulnigg S. Intravenous Iron in Inflammatory Bowel Disease. *Semin Hematol* 2006; 43(suppl 6): S18-S22.
15. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 73-81.
16. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2382-2387.
17. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994; 40: 774-6.
18. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51.
19. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 782-787; *Bowel Dis* 2005; 11: 744-748.
20. Benoni G, Cuzzolin L, Zambrieri D, et al. Gastrointestinal effects of single and repeated doses of ferrous sulphate in rats. *Pharmacol Res* 1993; 27: 73-80.
21. Ericson K, Milde A, Arslan et al. Low-dose Oral Ferrous Fumarate Aggravated Intestinal Inflammation in Rats with DSS-Induced Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 744-748.
22. Seril DN, Liao J, Ho KL, et al. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma; Development in mice. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1266-78.
23. Schroder O, Mikish O, Sidler U et al. Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study. *AJG* 2005; 100: 2503-2509.
24. De Silva A, Mylonaki M, Rampton S. Oral Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Usage, Tolerance, and Efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 316-320.
25. Schroder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnle J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol* 2004; 42: 663-667.
26. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999; 60: 262-7.
27. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 454-458.
28. Horina JH, Petritsch W, Schmid CR, et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology* 1993; 104: 1828-31.
29. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 619-23.