

Cirugía de una cohorte incidente de pacientes con enfermedad de Crohn en Aragón: indicaciones, tipo de cirugía y factores de riesgo asociados

B. Sicilia^a, R. Vicente^b, M.T. Arroyo^a, F. Arribas^c y F. Gomollón^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

^cDepartamento de Sanidad. Diputación General de Aragón. Zaragoza. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Con los estudios poblacionales disponibles conocemos poco sobre factores predictivos en el curso clínico de la enfermedad de Crohn (EC). El único factor consistente es el mayor índice de recurrencia quirúrgica de los pacientes fumadores. El objetivo de este estudio fue valorar la necesidad de cirugía, así como las distintas variables clínicas que actúan como factores de riesgo y/o protectores respecto a la indicación quirúrgica de una cohorte incidente de pacientes con diagnóstico de EC en Aragón.

MATERIAL Y MÉTODOS: Basándonos en los resultados de un estudio poblacional y prospectivo incidente en Aragón, incluimos en el estudio a 88 pacientes diagnosticados de EC. Se analizaron las siguientes variables: cirugía, tipos de intervención quirúrgica y etiología, localización anatómica, número de brotes e ingresos, remisión, curso crónico, fallecimientos, exposición al tabaco y toma de anticonceptivos orales en el momento del ingreso. Se aplicaron análisis descriptivo y bivariante para investigar la asociación de dichas variables con la cirugía durante el seguimiento.

RESULTADOS: De los 103 pacientes diagnosticados de EC, se obtuvo información con al menos 6 meses de seguimiento de 88, esto es, un 85%, con una media de 77 meses de seguimiento (mediana, 81; rango, 6-110). El 20,5% de los pacientes precisaron durante el seguimiento algún tipo de intervención quirúrgica, motivada en cerca del 50% por obstrucción intestinal; el 10,2% precisó una segunda cirugía por fistula y/o absceso, o la presencia de una ileostomía para posterior reconstrucción del tránsito intestinal. Aunque la afectación ileal se asoció más frecuentemente a la cirugía,

esta diferencia no alcanzó significación estadística. Ni el sexo, ni la edad en el momento del diagnóstico, ni la toma de anticonceptivos se asociaron a la presencia de cirugía durante el seguimiento. Los pacientes que la precisaron habían presentado un curso clínico de más de un brote y un mayor número de ingresos. No observamos asociación positiva ni negativa con las variables «expuesto» al tabaco, no fumador ni tiempo libre de exposición, pero sí con el tiempo total de exposición al tabaco.

CONCLUSIONES: La presencia de un curso crónico, el número de ingresos y el tiempo global de exposición al tabaco son factores de riesgo para la cirugía en los pacientes con EC.

SURGERY AT FOLLOW-UP IN AN INCIDENCE COHORT OF PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE IN ARAGON (SPAIN): ETIOLOGY, TYPE OF SURGERY AND ASSOCIATED EPIDEMIOLOGICAL FACTORS

INTRODUCTION: Few population-based studies have been published on predictive factors in the clinical course of Crohn's disease (CD). The only constant risk factor for post-surgical recurrence is smoking. The aim of this study is to describe surgical need, etiology and characteristics, and the distinct clinical variables that act as risk or protective factors for the indication of surgery in an incidence cohort of patients with a diagnosis of CD in Aragon.

MATERIAL AND METHODS: Based on the results of a population-based, prospective study reporting the incidence of inflammatory bowel disease in Aragon, 88 patients with a diagnosis of CD were included in the present study. The patients' medical records were reviewed and data on the following clinical variables from diagnosis (1992-1995) to February 2001 were gathered: surgery, type of surgery and etiology, anatomic distribution, number of relapses, remission, clinical course, death, smoking, oral contraceptive intake, and hospitalization. Descriptive and bivariate analyses were performed to investigate the association between these variables and surgery during follow-up.

Correspondencia: Dr. F. Gomollón.
 Condes de Aragón, 18, 2º B. 50009 Zaragoza. España.
 Correo electrónico: fgomollon@telefonica.net

Recibido el 25-8-2004; aceptado para su publicación el 4-11-2004.

TABLA I. Historia natural de la enfermedad de Crohn (EC)

Autores	Tipo de estudio	EII
Truelove y Pena ¹	Retrospectivo	EC
Binder et al ²	Retrospectivo	EC
Farmer et al ³	Retrospectivo	EC
Michelassi et al ⁴	Retrospectivo	EC
Sands et al ⁵	Retrospectivo	EC
Munkholm et al ⁶	Prospectivo	EC
Moum et al ⁷	Prospectivo	EC y CU
Witte et al ⁸	Prospectivo	EC y CU

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CU: colitis ulcerosa.

RESULTS: Eighty-eight patients with at least 6 months of follow-up were included (88/103; 85%), with a mean follow-up of 77 months (range, 6-110 months). Some kind of surgery during follow-up was required by 20.5% of our patients; in nearly 50% of these, surgery was indicated for intestinal obstruction. A second surgical intervention was required in 10.2% due to fistula and/or abscess or ileostomy for subsequent reconstruction of intestinal transit. Although ileal localization was more frequently associated with surgery, this association was not statistically significant. No association was found between surgery during follow-up and sex, age at diagnosis or oral contraceptive intake. Factors positively associated with surgery were a chronic clinical course and a greater number of hospitalizations. We found no positive or negative association with smoking, non-smoking or time free of smoking, but the total time of smoking was positively associated with surgery.

CONCLUSIONS: Risk factors for surgery in patients with CD were a chronic clinical course, the number of hospitalizations and total time of smoking. Ileal localization was more frequently associated with surgery but this association was not statistically significant.

INTRODUCCIÓN

Hasta el momento se han publicado varios estudios que describen el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad de Crohn (EC), los cuales se resumen en la tabla I¹⁻⁸. A partir de ellos, conocemos muy poco sobre los factores predictivos en el curso clínico de la enfermedad. El único factor consistente descrito es la peor evolución clínica y el mayor índice de recurrencia quirúrgica de los pacientes con EC fumadores.

Las publicaciones, fundamentalmente basadas en estudios hospitalarios de centros de referencia, reflejan que aproximadamente dos tercios de los enfermos con EC precisan cirugía en la evolución de su enfermedad⁹. A pesar de esta gran frecuencia de cirugía, los pacientes continúan expuestos a la reaparición de la enfermedad (recidiva posquirúrgica, denominada en la bibliografía especializada «recurrencia»). Se ha tratado de identificar en varios estudios los factores de riesgo asociados con la recurrencia, pero los resultados son muy dispares y ninguno de los factores propuestos resiste el análisis multivariante^{10,11}, si se exceptúa, de nuevo, el tabaquismo^{12,13}, especialmente en mujeres¹³.

La mayoría de los datos procede de estudios hospitalarios y sobre todo de centros de referencia, con el consiguiente

sesgo de selección, y son pocos los datos de pacientes de nuestro entorno. En el presente estudio se analiza la necesidad de cirugía en una cohorte de inicio poblacional (se analizan todos los casos incidentes en un área geográfica durante un período de 3 años) con un seguimiento prolongado, con los objetivos de valorar la necesidad de cirugía, sus indicaciones concretas y características, así como las variables clínicas que actúan como factores de riesgo y/o protectores respecto a la necesidad quirúrgica en los pacientes con EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Basándonos en los resultados de un estudio poblacional y prospectivo que comunica los resultados de la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Aragón durante el período 1992-1995¹⁴, incluimos en el estudio a 88 pacientes diagnosticados, según los criterios de Lennard-Jones¹⁵, de EC en la región de Aragón durante estos años. Revisamos sus historias clínicas y recogemos las distintas variables clínicas desde su diagnóstico hasta febrero de 2001 en centros de salud y ambulatorios de Zaragoza, Huesca y Teruel (tanto capital como provincia), Hospital Clínico Universitario, Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Provincial y Hospital Militar, de Zaragoza; Hospital San Jorge de Huesca, Hospital Obispo Polanco de Teruel, Hospital Comarcal de Calatayud (Zaragoza), Hospital Comarcal de Barbastro (Huesca), Hospital Comarcal de Alcañiz (Teruel) y clínicas privadas de las 3 provincias. Definimos la localización anatómica en el momento del diagnóstico según los siguientes patrones: ileal (afectación exclusiva de ileón), ileocólica (afectación de ileón y colon), cólica (afectación exclusiva de colon) y gastroduodenal (afectación gástrica e intestino delgado proximal a ileón terminal).

Se recogieron los siguientes parámetros clínicos de los pacientes, para lo cual utilizamos las definiciones de estudios previamente publicados en la bibliografía¹⁶:

- Número de brotes. Definimos brote como el empeoramiento clínico que motiva la modificación del tratamiento de la enfermedad inflamatoria.
 - Remisión: presencia de un único brote en la evolución del paciente durante los años de seguimiento.
 - Curso crónico: 5 o más brotes durante los años de seguimiento.
 - Fallecimiento: fecha y causa (enfermedad inflamatoria u otras).
 - Se consideró fumadora la persona con hábito activo en el momento del estudio; no fumadora aquella que no fumaba en aquel momento ni había fumado en los 10 años previos, y ex fumador a aquel que no fumaba en la actualidad pero había fumado durante los 10 años previos. Se recogieron de la historia clínica, o bien mediante una entrevista telefónica y personalizada a los pacientes, los siguientes datos: año de inicio en el hábito tabáquico, año de finalización (si era ex fumador), número de cigarrillos/día, tiempo de exposición (meses de hábito tabáquico durante el seguimiento).
 - Meses de toma de anticonceptivos orales durante el seguimiento.
 - Necesidad de cirugía, fechas, tipos de intervención quirúrgica y etiología de dichas intervenciones.
 - Número de ingresos hospitalarios durante el seguimiento
- Se ha utilizado una base de datos Access 97 (Microsoft) para la recogida de los datos y se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables incorporadas en el estudio. Asimismo, se ha efectuado un análisis bivariante con objeto de valorar la asociación entre la variable cirugía y un grupo de variables explicativas: mortalidad, sexo, localización anatómica, exposición al tabaco, anticonceptivos, edad en el momento del diagnóstico, número de ingresos y número de brotes. Se han utilizado la prueba de la χ^2 para analizar la relación entre variables cualitativas y el test exacto de Fisher para los casos en los que no se cumplían las condiciones de aplicación. Además, se ha llevado a cabo un análisis de la variancia (ANOVA) para analizar la relación entre variables cualitativas y cuantitativas, comprobando la homogeneidad de las variancias con el test de Bartlett. En caso de falta de homogeneidad de las variancias hemos utilizado un test no paramétrico: el de Kruskall-Wallis.

RESULTADOS

Durante los años 1992-1995 se diagnosticó de EC, según los criterios de Lennard-Jones¹⁵, a 103 pacientes en Aragón. Obtuvimos información, con al menos 6 meses de

TABLA II. Primera intervención quirúrgica: causa, tipo y necesidad de segunda cirugía

Extensión	N.º de pacientes	Causa	Tipo	2. ^a cirugía
Ileal	5	Obstrucción	2 resecciones ID y anastomosis Resección ID/colon y anastomosis Resección ID/colon y anastomosis Resección ID e ileostomía	No No Sí Sí
Ileal	2	Fístula	Cirugía de la fístula Resección ID e ileostomía	No Sí
Ileal	1	Perforación	Resección ID e ileostomía	Sí
Ileal	1	Apendicitis	Apendicectomía	No
Ileocólica	3	Absceso	2 drenajes de absceso 1 drenaje de absceso	Sí No
Ileocólica	1	Perforación	Resección ID y anastomosis	Sí
Ileocólica	2	Obstrucción	Resección ID/colon y anastomosis Resección ID/colon-anastomosis	No No
Cólica	1	Absceso	Drenaje de absceso	Sí
Cólica	1	Perforación	Resección colon y ostomía	Sí
Gastroduodenal	1	Obstrucción	Resección ID y anastomosis	No

ID: intestino delgado.

TABLA III. Segunda intervención quirúrgica: causa y tipo

Extensión	N.º de pacientes	Causa de la 1. ^a cirugía	Causa de la 2. ^a cirugía	Tipo de intervención en la 2. ^a cirugía
Ileal	2	Obstrucción Obstrucción	Fístula Ileostomía	Cirugía fístula Reconstrucción
Ileal	1	Fístula	Ileostomía	Reconstrucción
Ileal	1	Perforación	Ileostomía	Reconstrucción
Ileocólica	2	Absceso	Absceso	Drenaje de absceso
Ileocólica	1	Fístula	Fístula	Cirugía fístula
Cólica	1	Perforación	Fístula	Resección colon/ID e ileostomía
Cólica	1	Absceso	Absceso y fístula	Cirugía fístula y absceso
	1	Perforación	Perforación	Resección colon y anastomosis

ID: intestino delgado.

evolución, de 88 de ellos (85%), con un seguimiento medio de 77 meses (mediana, 81; rango, 6-110); de estos pacientes, 51 eran varones y 37, mujeres. Ni el sexo ni la edad en el momento del diagnóstico se asociaron en nuestros pacientes a la presencia de cirugía durante el seguimiento. Presentaban afectación ileal aislada 33 pacientes (37,5%), afectación cólica aislada 22 (25%), inflamación ileocólica 31 (35,2%), y en tan sólo 2 pacientes la afectación fue gastroduodenal (2,3%).

Durante el seguimiento precisaron de algún tipo de intervención quirúrgica 18 pacientes (20,5%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 12,6-30,4%). Las causas fueron: obstrucción en 8 casos (5 de localización ileal, 2 ileocólica y uno en el intestino delgado), perforación en 3 (ileal, ileocólica y cólica), fístula en 2 pacientes con localización ileal, absceso en 4 casos (con localización ileocólica 3 y cólica en uno) y un último paciente precisó laparotomía en el momento del diagnóstico por sospecha inicial de apendicitis aguda (tabla II).

Precisaron una segunda intervención quirúrgica 9 pacientes (10,2%; IC del 95%, 4,78-18,5%): 3 con localización inflamatoria ileal requirieron cirugía reconstructora; un paciente con EC cólica precisó resección de colon con ileostomía; un paciente con EC ileocólica precisó resección ileal y cólica con anastomosis; un paciente con EC ileal y otro con EC ileocólica precisaron cirugía de fístula anal; un paciente con EC ileocólica requirió drenaje de absceso, y por último un paciente con EC cólica necesitó cirugía combinada de fístula y absceso (tabla III).

Tan sólo un paciente falleció durante el período de seguimiento por una causa ajena a la EC. La cirugía no se asoció a una mayor mortalidad en estos pacientes.

En cuanto a la distribución anatómica de los 28 pacientes que precisaron cirugía, 9 presentaban afectación exclusivamente ileal, 6 asociaban afectación ileocólica, 2 tan sólo afectación cólica y uno de los pacientes con afectación gastroduodenal también precisó cirugía. Aunque la afectación ileal se asocia más frecuentemente a la necesidad de intervención quirúrgica, esta diferencia no alcanzó la significación estadística en nuestro análisis bivariante, con un valor de p de 0,2856 (fig. 1).

Respecto al curso clínico de los pacientes, el 22% se mantuvo en remisión, es decir, presentó un sólo brote durante el seguimiento, y el 34% tuvo un curso crónico, es decir, presentó al menos 5 brotes durante el seguimiento. En el análisis bivariante, la necesidad de cirugía durante el seguimiento se había asociado previamente a la aparición de más de un brote (p = 0,0038), así como a un curso crónico (p = 0,0153).

Los datos relativos a la variable tabaco los obtuvimos de la historia clínica o bien de una entrevista telefónica en 78 de los 88 pacientes (89%). Se definían como fumadores 41 (hábito activo en la actualidad), como ex fumadores 8 (no fumaban en aquel momento, pero sí durante los 10 años previos) y como no fumadores 29 (no fumaban actualmente ni en los 10 años previos).

Para el análisis bivariante, y a fin de conseguir una mayor potencia estadística a la hora de analizar si la exposición

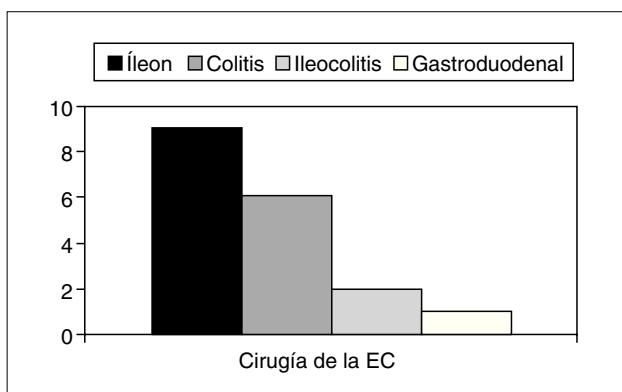


Fig. 1. Localización anatómica y cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) ($p = 0,2856$).

al tabaco realmente presentaba diferencias, agrupamos a los pacientes en 2 grupos: «expuestos» (aquellos que en algún momento de la evolución habían estado expuestos al tabaco, esto es, fumadores más ex fumadores), formado por 48 (54,5%), y «no expuestos» (los que nunca habían estado expuestos), constituido por 27 pacientes (30,7%). Al analizar la asociación del tabaco con la necesidad de cirugía en nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas; esto es, no hallamos asociación positiva ni negativa con las variables «expuesto» o no fumador. Tampoco encontramos diferencias en la necesidad de cirugía al analizar el tiempo que los pacientes habían permanecido sin exposición al tabaco antes del diagnóstico de su enfermedad. Sí se observó una asociación positiva entre los pacientes con EC que habían precisado cirugía y el tiempo total de exposición al tabaco: a mayor tiempo de exposición, más cirugía.

Respecto a la toma de anticonceptivos durante el seguimiento, obtuvimos información de la historia clínica o bien telefónicamente en 26 de las 37 mujeres (70%) de nuestra cohorte. Diez los habían tomado durante el seguimiento, mientras que 16 no los habían tomado. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante.

Veinte pacientes (22,7%; IC del 95%, 14,5-32,9%) no han precisado ingreso durante su seguimiento, mientras que 68 (77,3%) (IC del 95%, 67,1-85,5%) habían ingresado al menos una vez; de ellos, 29 ingresaron tan sólo una vez, 17 lo hicieron 2 veces, 10 ingresaron en 3 ocasiones, 2 lo hicieron 4 veces, 4 pacientes 5 y 6 veces, respectivamente, y 2 pacientes 7 veces. El número de ingresos se asoció significativamente con la presencia de cirugía en estos pacientes ($p = 0,00001$).

DISCUSIÓN

La realización de estudios epidemiológicos de las enfermedades inflamatorias intestinales presenta serias dificultades debido a diversos factores en su historia natural, tales como son su comienzo insidioso, que retrasa su diagnóstico incluso meses, así como la existencia de cierto

número de casos en los que es difícil determinar el diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa y EC. Al no existir criterios diagnósticos universales aceptados, el análisis comparativo de los diversos estudios epidemiológicos en las distintas áreas geográficas es complejo y causante quizás de la variabilidad de datos disponibles hasta el momento.

Nuestro estudio está basado en una cohorte poblacional incidente diagnosticada en nuestra comunidad, con un tiempo de seguimiento medio que se acerca a los 7 años, superior al reflejado en los 2 estudios prospectivos poblacionales, con un seguimiento medio de 4 años^{7,8}, e inferior al estudio prospectivo noruego, aunque este último no es poblacional⁶.

Globalmente, la indicación quirúrgica en la presente cohorte poblacional es menor de lo publicado hasta el momento: un 20,2% de los pacientes con EC, quizás debido a la mayor utilización de tratamientos inmunodepresores o porque el período de seguimiento es menor de 10 años. En un estudio con un método similar al nuestro publicado recientemente⁵, y con un seguimiento clínico de al menos 3 años, se observó un porcentaje de cirugía similar al comunicado en nuestro estudio (20,1%; 69/345).

La existencia de obstrucción intestinal motivó cerca del 50% de las intervenciones quirúrgicas de nuestros pacientes (44,4%), con participación en todas ellas del intestino delgado, ya fuera como única afectación (localización ileal o en tramos más altos) o como afectación mixta (ileocólica). En todas ellas se practicó la resección del segmento afectado del intestino delgado y anastomosis, excepto en un paciente en que se realizó ileostomía y precisó una segunda intervención. La presencia de fistula y/o absceso (5 pacientes) o de una ileostomía para posterior reconstrucción del tránsito intestinal fueron las 2 causas que motivaron la realización de una segunda cirugía.

Basándose en la localización anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico, Farmer et al¹⁶ describieron en 615 pacientes de la Cleveland Clinic un patrón de distribución y posteriormente analizaron las necesidades quirúrgicas y sus indicaciones³ durante 7-13 años de evolución; los autores observaron que la necesidad de cirugía era mayor en los pacientes con localización ileocólica (más del 90%) frente a las localizaciones ileal o cólica aislada.

De los 3 estudios prospectivos realizados hasta el momento, el de Copenhague⁶ no refleja datos de cirugía durante el seguimiento de sus pacientes. Más recientemente se ha realizado un estudio prospectivo, basado en pacientes del registro noruego de enfermedad inflamatoria intestinal⁷, que incluye 228 casos de EC, con un seguimiento de 4 años (1990-1993) en el 94% de ellos. En este estudio se describe un mayor riesgo quirúrgico en los pacientes con EC ileal. Por último, en el estudio europeo⁸ se incluye a los 796 pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal en el norte y sur de Europa durante los años 1991-1993, con un seguimiento de 4 años. Precisaron cirugía el 31% de ellos y no se encontró asociación con la diferente extensión anatómica de la enfermedad.

Como ya hemos señalado, en el estudio de seguimiento de Farmer et al³ se describe un incremento del riesgo de

cirugía en pacientes con diagnóstico inicial de ileocolitis, pero en otros estudios es la afectación ileal la que se asocia con un mayor riesgo quirúrgico⁷. En nuestro estudio, aunque la afectación ileal se asocia más frecuentemente a la necesidad de intervención quirúrgica, esta diferencia no alcanzó la significación estadística; situación similar a la que se ha comunicado en el artículo citado anteriormente⁵, en el que, si bien la localización en el intestino delgado se comportó como factor de riesgo en el análisis univariante, perdió su significación estadística cuando los autores realizaron el análisis multivariante.

En diversos estudios el tabaco se comporta como factor de riesgo en la recurrencia posquirúrgica de los pacientes con EC^{5,17,18}. En el nuestro no encontramos diferencias significativas: no se observó asociación positiva ni negativa con las variables «expuesto», no fumador, ni con el tiempo libre de tabaco. Sí se apreció una asociación positiva entre la necesidad de cirugía y el tiempo total de exposición al tabaco: a mayor tiempo de exposición, más cirugía. Lo limitado de la muestra no permite descartar una mayor influencia del tabaco.

No hemos encontrado ninguna asociación de la cirugía con las otras variables analizadas: toma de anticonceptivos orales, edad en el momento del diagnóstico y sexo. En cambio, sí hallamos diferencias estadísticamente significativas al analizar el número de ingresos y el tiempo de permanencia en el hospital; ambas variables se relacionaron significativamente con la presencia de cirugía.

El número de brotes se relacionó de forma significativa con la presencia de cirugía en los pacientes con EC. Este dato probablemente refleja que la indicación quirúrgica de estos pacientes no se produce durante la evolución inicial de su diagnóstico (como probablemente sucede con los pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa), sino que viene dada por el transcurso del tiempo y la presencia de un mayor número de brotes clínicos.

En conclusión, de estos resultados se desprende que: *a)* la indicación quirúrgica en nuestra cohorte poblacional es menor de la publicada hasta el momento y deriva fundamentalmente de la presencia de obstrucción intestinal en el intestino delgado; *b)* la localización ileal en el momento del diagnóstico se asocia más frecuentemente con la necesidad de cirugía en esta cohorte de pacientes, aunque estos datos no alcanzan significación estadística; *c)* un curso crónico durante la evolución clínica de los pacientes con EC predice la necesidad de cirugía a medio-largo plazo, y *d)* el tiempo total de exposición al tabaco es un factor de riesgo, pero no se ha encontrado asociación con ninguna otra de las variables analizadas (toma de anticonceptivos orales, edad en el momento del diagnóstico y sexo).

BIBLIOGRAFÍA

- Truelove SC, Pena AS. Course and prognosis of Crohn's disease. *Gut*. 1976;17:192-201.
- Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut*. 1985;26:146-50.
- Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relation-ship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;88:1818-25.
- Michelasi F, Balestracci T, Chappell R, Block G. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1,379 patients. *Ann Surg*. 1991;214(3):230-8.
- Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98: 2712-8.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:699-706.
- Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Clinical course during de first year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective, population-based study in south-eastern Norway, 1990-1993. *Scan J Gastroenterol*. 1997;32:1005-112.
- Witte J, Shivananada J, Lennard-Jones E, Beltrami M, Politi A, Bonanomi E, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 196-person inception cohort in the European Collaborative study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scan J Gastroenterol*. 2000;35:1272-7.
- Abreu L, Abascal J, Barrios C, et al. Tratamiento y evolución de la enfermedad de Crohn. Estudio de 110 casos. *Gastroenterol Hepatol*. 1984;7:465-78.
- Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, Goldberg J, Styczynski R, Janowitz HD. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1983;85:917-21.
- Sutherland LR, Ramcharan S, Bryan H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1992;37:1377-82.
- Cosnes J, Carbonel F, Beaugerie L, LeQuintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110:424-31.
- Timmer A, Sutherland LR, Martin F, and the Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease study group. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;114:1143-50.
- López Miguel C, Sicilia B, Sierra E, López Zaborras J, Arribas F, Gomollón F. Incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Aragón: resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:323-8.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24 Suppl 170:2-6.
- Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1976;71:245-50.
- Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick GH. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;98:1123-8.
- Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994;106:643-8.