

Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. Asturias

C. Saro Gismera, M. Lacort Fernández^a, G. Argüelles Fernández, J. Antón Magarzo^b, C.A. Navascues, R. García López, A. Suárez González, G. Díaz Álvarez, A. Palacios Galán, A. Altadill Arregui^c, F. Vizoso^c, A. González Bernal y A. Martínez

Servicio de Aparato Digestivo. ^aUCI. ^bServicio de Cirugía. Hospital de Cabueñes. ^cHospital de Jove. Gijón. Asturias.

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer los distintos aspectos epidemiológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Para ello se han analizado la distribución de las enfermedades que la componen, el sexo y la edad en el momento diagnóstico, y se han valorado el tiempo de latencia, los criterios empleados para el diagnóstico, la relación entre el nivel cultural del paciente y la actividad, la agregación familiar, el fenotipo (extensión y tipos clínicos), el número de ingresos y estancias medias por año, las necesidades quirúrgicas y la mortalidad. **PACIENTES Y MÉTODO:** Se estudiaron 595 pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal crónica según los criterios de Lennard-Jones, Truelove y Ashley B. Price. Realizamos un estudio epidemiológico descriptivo, poblacional, retrospectivo (1954-1993) y prospectivo (1994-1997) en el Área Sanitaria V de Gijón (Asturias) con 225.798 habitantes.

RESULTADOS: Se estudiaron 595 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de los cuales 305 (51,3%) padecían colitis ulcerosa, 272 (45,7%) enfermedad de Crohn y 18 (3%) colitis indeterminada. Un total de 287 (48,2%) pacientes eran mujeres y 308 (51,8%) varones, con una relación varón/mujer de 1,07. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de $38,79 \pm 17,44$ (colitis ulcerosa: $43,37 \pm 17,55$; enfermedad de Crohn: $33,98 \pm 16,16$; colitis indeterminada: $33,73 \pm 13,48$; $p = 0,000$). La edad de inicio de síntomas previos al diagnóstico fue, para la colitis ulcerosa, de 42,03 años, para la enfermedad de Crohn, de 30,47 años y para la colitis indeterminada, de 30,99 años ($p = 0,000$). El diagnóstico se estableció en la colitis ulcerosa mediante criterios clínicos en el 99,01% de los casos ($p = \text{NS}$), criterios endoscópicos en el 95,04% ($p = 0,000$) y criterios histológicos en el 87,21% ($p = 0,000$); en la enfermedad de Crohn mediante criterios radiológicos en el 85,29% de los casos ($p = 0,000$). En cuanto al nivel de estudios superiores, en la colitis

ulcerosa fue del 29,1% y en la enfermedad de Crohn del 66,7% ($p = 0,0005$). La asociación familiar fue del 9,8%. La extensión, para la colitis ulcerosa, fue: proctitis 21%, colitis distal 28,2%, colitis izquierda 22,3%, colitis extensa 4,2% y pancolitis 24%; en la enfermedad de Crohn, el 32,72% presentaban afección de íleon terminal, el 19,11% afección del colon, el 37,13% del colon y el intestino, el 11,02% con afecciones intestinales extensas y el 3,67% enfermedad gastroduodenal. La media de enfermos ingresados (1994-1997) con colitis ulcerosa fue del 8,37% y con enfermedad de Crohn del 14,51%; la estancia media global en la colitis ulcerosa fue de 1,63 días y en la enfermedad de Crohn de 2,27 días. La media de intervenciones quirúrgicas necesarias para el control de la enfermedad fue de $0,54 \pm 1,08$ (31,59% de los enfermos); para la colitis ulcerosa de $0,11 \pm 0,36$ (10,2%) y para la enfermedad de Crohn de $1,04 \pm 1,38$ (56,25%); $p = 0,000$. La tasa de mortalidad fue 48,73 fallecimientos/1.000 habitantes (colitis ulcerosa: 65,57; enfermedad de Crohn: 33,08, y ningún caso para la colitis indeterminada; $p = \text{NS}$). La ratio de mortalidad estándar fue de 4,83 (colitis ulcerosa: 6,51 y enfermedad de Crohn: 3,28).

CONCLUSIONES: Destacamos la uniformidad de distribución de la enfermedad en relación a los tipos y el sexo. Confirmamos un mayor nivel sociocultural sólo para los enfermos con enfermedad de Crohn. En estas enfermedades, las influencias genéticas son importantes y se observa una agregación familiar elevada, más relevante en la enfermedad de Crohn. Las complicaciones en este grupo de enfermos son poco frecuentes, destacando una mayor morbilidad para la enfermedad de Crohn reflejada en los requerimientos quirúrgicos e ingresos, pero, sin embargo, con una menor mortalidad que en la colitis ulcerosa.

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN GIJÓN, ASTURIAS (SPAIN)

AIMS: To determine several aspects of the epidemiology of chronic inflammatory bowel disease (IBD), including distribution of the various forms of IBD, sex, age at diagnosis considering lag-time to diagnosis, criteria used in the diagnosis, the relationship between educational level and acti-

Correspondencia: Dra. C. Saro Gismera.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Cabueñes.
Camino de Cabueñes, s/n. 33394 Gijón. Asturias.
Correo electrónico: csarog@meditex.es

Recibido el 30-8-2000; aceptado para su publicación el 8-1-2001.

vity, familial aggregation, phenotype (site and clinical type), number of admissions and mean hospital stay/year, surgical requirements and mortality.

PATIENTS AND METHODS: We carried out a retrospective (1954-1993) and prospective (1994-97) descriptive epidemiologic population study, in the fifth health district of Gijón in Asturias (Spain), with 225,798 inhabitants. A total of 595 patients diagnosed with chronic IBD according to the diagnostic criteria described by Lennard-Jones and Truelove for Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) and according to Ashley B. Price's criteria for indeterminate colitis (IC) were studied. In all patients a complete clinical follow-up was performed.

RESULTS: During the study period, we diagnosed 595 patients with IBD [305 patients with UC (51.3%), 272 (45.7%) patients with CD and 18 (3%) with IC]. Sex distribution was 287 females (48.2%) and 308 males (51.8%), with a male/female ratio of 1.07. Mean age at presentation was 38.79 ± 17.44 years (UC: 43.37 ± 17.55 ; CD: 33.98 ± 16.16 ; IC: 33.73 ± 13.48), $p = 0.000$. Age at onset prior to diagnosis was as follows: UC: 42.03; CD: 30.47; IC: 30.99 ($p = 0.000$). Diagnostic criteria used in UC was symptomatic in 99.01% ($p = ns$), endoscopic in 95.04% ($p = 0.000$), and pathologic in 87.21% ($p = 0.000$); in CD diagnostic criteria used was radiologic in 85.29% ($p = 0.000$). A total of 29.1% of patients with UC and 66.7% of those with CD had higher education ($p = 0.0005$). Family history was found in 9.8%. Anatomical site was as follows: in UC: rectum 21%, 28.2% rectum and sigmoid, 22.3% left colitis, 4.2% distal to hepatic flexure and 24% pancolitis; in CD: 32.72% terminal ileum, 19.11% colon, 37.13% ileo-colon, 11.02% extensive intestinal and 3.67% gastro-duodenal. A total of 8.37% of patients with UC and 14.51% of those with CD had been hospitalized during the previous 4 years; mean hospital stay was 1.63 days in UC and 2.27 days in CD. The mean surgical requirements were 0.54 ± 1.08 (31.59%); UC: 0.11 ± 0.36 (10.2%); CD: 1.04 ± 1.38 (56.25%), $p = 0.000$. The mortality rate was 48.73 deaths/1,000 inhabitants (UC: $T = 65.57$; CD: $T = 33.08$; IC: $T = 0$) $p = ns$. The standardized mortality ratio was 4.83 (UC: 6.51; CD: 3.28).

CONCLUSIONS: We highlight the uniformity of the distribution of IBD in relation to types of disease and sex. Patients with CD had a higher level of education. Genetic components play an important role in these diseases and familial aggregation was high, especially in CD. Complicated situations are infrequent in this group of patients. Morbidity was higher in patients with CD as reflected by surgical requirements and hospital stay. Mortality was lower in CD than in UC.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 228-235)

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada se agrupan bajo el termino de enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC). Estas tres entida-

des, bien definidas en sus aspectos clínicos y estructurales, ya desde los primeros trabajos de Evans y Acheson¹ para la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, y desde 1964 para la colitis indeterminada², continúan presentando, sin embargo, numerosos interrogantes en relación con su etiopatogenia. La búsqueda de la causa de la EIIC a través de la investigación epidemiológica se centra en documentar la variabilidad de la enfermedad (epidemiología descriptiva) y determinar la razón para esta variabilidad. Entendemos que a través de los resultados de los estudios epidemiológicos se llega al diseño de estudios científicos que permiten averiguar finalmente el origen de la enfermedad y, por tanto, conseguir un tratamiento eficaz. Con el presente estudio epidemiológico pretendemos conocer la distribución de la EIIC y su variabilidad en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODO

Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo y poblacional realizado desde 1954 a 1997, en forma prospectiva desde el 1 de enero de 1994 hasta el 31 de diciembre de 1997, y desde 1954 hasta el 31 de diciembre de 1993 en forma retrospectiva.

Criterios de inclusión

El estudio que presentamos abarca al conjunto de la población de enfermos diagnosticados de EIIC del Área Sanitaria V de Gijón que controla el Hospital de Cabueñes, tanto en régimen hospitalario como en consultas externas. Se han incluido en este estudio los 595 enfermos diagnosticados de EIIC (305 de colitis ulcerosa, 272 de enfermedad de Crohn y 18 de colitis indeterminada) en nuestro medio que cumplen los criterios diagnósticos descritos por Lennard-Jones y Truelove³⁻⁵ para enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, respectivamente. Para la colitis indeterminada hemos empleado los criterios descritos por Ashley B. Price². Se han excluido las infecciones y otras causas reconocidas de inflamación. Todos los pacientes incluidos en el estudio son controlados de manera habitual en nuestra área y habían alcanzado una edad mayor de 14 años en el momento del cierre del estudio. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes vivos y fallecidos, intervenidos o no, así como aquellos con colitis ulcerosa con panproctocolectomía. Este estudio ha sido realizado en forma prospectiva en los últimos 4 años y el resto en forma retrospectiva. Los resultados obtenidos con cada uno de estos grupos han sido similares en sus aspectos más relevantes, por lo que son expuestos en su conjunto.

Población

El Área Sanitaria V, que corresponde al Hospital de Cabueñes de Gijón, está compuesta de tres Concejos (Gijón, Carreño y Villaviciosa) con una población adulta mayor de 14 años de 263.798 habitantes, censada entre 1985 y 1997, población que es estable desde 1940. El 47,5% son varones y el 52,4% mujeres. El 6,5% de la población es rural con dedicación a la agricultura y pesca, el 33% corresponde a población industrial y el 60,5% representa el sector terciario o de servicios.

Metodología

Los pacientes fueron identificados en el estudio retrospectivo mediante la revisión de los archivos generales del hospital, los archivos de endoscopia, anatomía patológica y consultas externas, y en el período prospectivo mediante detección de los casos incidentes, como se refiere en nuestro estudio de incidencia y prevalencia⁶. Utilizamos un mismo cuestionario para todos los enfermos, con recogida de los datos objeto del estudio a través de la historia clínica y/o mediante encuesta directa con el enfermo. Todos los casos fueron revisados por el investigador principal, quien mantuvo contacto y reuniones periódicas con los médicos gastroenterólogos y cirujanos del área, tanto públicos como privados, que atendían a este grupo de enfermos. Se incluyeron y cruzaron los casos recogidos en una base de datos (Dbase IV) con el fin de evitar la du-

plicidad de los pacientes. En todos los enfermos se realizó un seguimiento clínico hasta el cierre del estudio.

Se calculó el nivel cultural mediante la tipificación de 5 niveles de estudio (A = sin estudios; B = estudios primarios; C = estudios secundarios; D = diplomados; E = estudios superiores). Se aplicó la extensión que correspondía al estudio más reciente con mapeo, antes de la primera intervención quirúrgica. En la colitis ulcerosa se aplicaron las siguientes extensiones: proctitis con afección de 15 cm proximales al margen anal; colitis distal con afección de recto y sigma; colitis izquierda con afección de sigma y colon descendente con o sin afección rectal; colitis extensa con afección hasta el ángulo hepático, y pancolitis con afección de todo el colon. El patrón clínico fue definido como fulminante ante una situación aguda y grave según el índice de actividad de Truelove-Witts³; como corticodependiente en caso de que ocurriera una recidiva durante los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento o durante la fase de retirada del mismo (prednisona) que impidiera su suspensión durante un año, y como corticorrefractario, es decir, como colitis ulcerosa refractaria al tratamiento corticoideo, cuando en su curso evolutivo, a pesar de un correcto tratamiento con corticoides orales a dosis completas (1 g/kg de peso) se mantenían los índices de actividad invariables o con escasa respuesta. Utilizamos, para la enfermedad de Crohn, la siguiente extensión: colon, íleon terminal, colon e íleon (incluimos afección de ciego y colon derecho), intestinal extensa y gastroduodenal. Como patrón clínico utilizamos la clasificación de Lennard-Jones⁴: inflamatorio, estenótico y mixto; enfermedad perianal (según la clasificación de la EPA del grupo de Cardiff⁵), enfermedad fistulosa y presencia de masa abdominal. Los datos de los ingresos y las estancias medias se obtuvieron de los servicios documentales de archivos del hospital y se descartaron ingresos por causas ajenas a la propia enfermedad. Sólo analizamos el período de 1994 a 1997 ya que con anterioridad no existía este servicio documental. Entre los requerimientos quirúrgicos incluimos la cirugía menor por fístulas y abscesos perianales. En el estudio de mortalidad, las tasas incluyen la mortalidad global, por causa de la propia enfermedad y por otras causas. Se analizaron los resultados de los dos grupos de población, retrospectivo y prospectivo, sin que se encontraran diferencias significativas (excepto en el número de intervenciones quirúrgicas), por lo que los resultados expuestos corresponden al conjunto de ambos grupos.

Se analizaron los siguientes aspectos: a) la frecuencia y la comparación por sexos, comparando la edad en el momento del diagnóstico de las tres entidades, así como el período de tiempo sintomático previo al diagnóstico, de lo que inferimos la edad media de inicio real de las distintas enfermedades; b) los criterios empleados para el diagnóstico, ya fueran clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos, agrupándolos según la positividad de cada uno de ellos, calculando el porcentaje con positividad diagnóstica y comparando cada criterio en las tres enfermedades que estudiamos; c) se comparó el nivel cultural distribuyendo a los enfermos por sectores de actividad; d) se calcularon los porcentajes de asociación familiar y se compararon las tres enfermedades; e) se valoró la severidad de la enfermedad en relación con su extensión; f) en cuanto al patrón clínico, en la colitis ulcerosa se comparó la frecuencia de formas complicadas con la extensión e igualmente en la enfermedad de Crohn, en la que se compararon las formas de presentación de la enfermedad (inflamatoria, estenosante, mixta, enfermedad fistulosa, perianal y presencia de masa abdominal con la extensión); g) la estancia fue considerada como los días de ingreso por causa de enfermedad fundamental, las estancias medias por enfermo como los días de estancia por causa de enfermedad fundamental/número de enfermos prevalentes cada año, estancia media anual/enfermo ingresado, los ingresos como número de enfermos ingresados por año, y porcentaje de enfermos ingresados como enfermos ingresados \times 100/número total de enfermos prevalentes cada año; h) se analizaron el número y la frecuencia de enfermos intervenidos quirúrgicamente (porcentaje), número de intervenciones practicadas, media de operaciones en relación con la totalidad de enfermos y número de intervenciones quirúrgicas por enfermo operado (razón quirúrgica [RQ]: número de intervenciones quirúrgicas/enfermos operados), e i) se valoraron el número de enfermos fallecidos, la frecuencia y las tasas de mortalidad y se compararon en las tres enfermedades y con la mortalidad de la población general en nuestro medio.

Método estadístico

Para la comparación entre variables cualitativas se empleó la prueba de la χ^2 y el análisis de variancia para comparar variables cuantitativas. Los intervalos de confianza (IC) del 95% de las tasas se calcularon mediante las distribuciones binomial y de Poisson. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo para la distribución de la enfermedad y la hospitalización de los pacientes. La tasa de mortalidad se expresa en número de muertes por 1.000 habitantes. Utilizamos las Tablas de Mortalidad General de Asturias publicadas por la Consejería de Sanidad en 1994 para establecer las comparaciones. Se compararon las muertes observa-

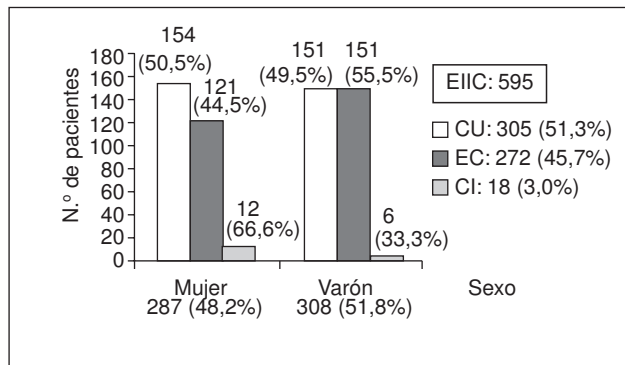


Fig. 1. Frecuencia. Sexo.

EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; CI: colitis indeterminada.

das con las esperadas para obtener las razones de mortalidad estándar (RME).

RESULTADOS

En el área estudiada, 595 enfermos cumplen los criterios diagnósticos de EIIC para su inclusión en el estudio: 305 CU (51,3%), 272 EC (47,7%), ($p = \text{NS}$), y 18 CI (3%); 287 mujeres (48,2%) y 308 varones (51,8%), $p = \text{ns}$. Observamos una relación varón/mujer de 1,07 (CU: 0,98; EC: 1,24; CI: 0,5) (fig. 1).

Edad en el momento del diagnóstico

La media de edad de diagnóstico de la EIIC fue de $38,79 \pm 17,44$ años (IC del 95%, 37,4-40,2), en la colitis ulcerosa de $43,37 \pm 17,55$ años (IC del 95%, 41,4-45,4), en la enfermedad de Crohn de $33,98 \pm 16,16$ años (IC del 95%, 32,1-35,9) y en la colitis indeterminada de $33,73 \pm 13,48$ años (IC del 95%, 27-40,4); $p = 0,000$. El período de tiempo sintomático previo al diagnóstico, que denominamos período de latencia de la enfermedad, estaba significativamente aumentado en la enfermedad de Crohn ($3,51 \pm 6,55$ años) en relación con la colitis ulcerosa ($1,34 \pm 3,03$ años) ($p = 0,000$) y, por tanto, la edad real de inicio de la enfermedad por sus síntomas fue significativamente más precoz en la enfermedad de Crohn ($30,47 \pm 15,13$ años) que en la colitis ulcerosa ($42,03 \pm 16,53$ años) ($p = 0,000$). En nuestro grupo no observamos diferencias ni en el período de latencia (colitis indeterminada: $2,74 \pm 5,06$ años) ni en la edad de inicio sintomático (colitis indeterminada: $30,99 \pm 11,98$ años) entre la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada.

Criterios diagnósticos

Se emplearon criterios clínicos para el diagnóstico de colitis ulcerosa en el 99,01% de los enfermos, de enfermedad de Crohn en el 97,4% y de colitis indeterminada en el 100% ($p = \text{NS}$); criterios endoscópicos en 291 casos

TABLA I. Nivel cultural

	A%	B%	C%	D%	E%
EIIC (583)	6 (1,0)	291 (49,4)	152 (25,8)	92 (15,6)	48 (8,1)
CU (297)	5 (1,68)	175 (58,9)	69 (23,23)	39 (13,13)	14 (4,71)
EC* (269)	1 (0,37)	111 (41,26)	77 (28,62)	48 (17,84)	32 (11,89)
CI (18)		5 (27,7)	6 (33,33)	5 (27,7)	2 (11,1)

EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; CI: colitis indeterminada.*Nivel de estudios; p = 0,0005. A: sin estudios; B: estudios primarios; C: estudios secundarios; D: diplomados; E: estudios superiores.

TABLA II. Sectores de actividad

	CU (305) n (%)	EC (272) n (%)	CI (18) n (%)	Área sanitaria V (225.798 habitantes) %
Estudiantes	23 (7,54)	28 (10,29)	1 (5,55)	
Paro. S.L.	79 (25,9)	68 (25)	4 (22,22)	
Agricultura				
Pesca	20 (6,55)	5 (1,83)	0	(6,15)
Servicios	89 (29,18)	98 (36,02)	8 (44,44)	(60,25)
Industria	94 (30,8)	73 (26,83)	5 (27,77)	(33,60)

EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; CI: colitis indeterminada; SL: sus labores (ama de casa).

(95,4%) de colitis ulcerosa, en 112 casos (41,17%) de enfermedad de Crohn y en 17 casos (94,44%) de colitis indeterminada ($p = 0,000$); criterios histológicos en 266 casos (87,2%) de colitis ulcerosa, en 165 casos (60,6%) de enfermedad de Crohn y en 15 casos (83,33%) de colitis indeterminada ($p = 0,000$), y criterios radiológicos (radiografía baritada) en 102 casos (33,44%) de colitis ulcerosa, en 232 casos (85,29%) de enfermedad de Crohn y en 8 casos (44,44%) de colitis indeterminada ($p = 0,000$).

Nivel cultural

Como puede observarse en la tabla I, los pacientes con enfermedad de Crohn tenían un nivel de estudios superior al de los pacientes con colitis ulcerosa, con significación estadística ($p = 0,0005$).

Sectores de actividad

En la tabla II describimos nuestro grupo de pacientes por sectores de actividad y lo comparamos con la población general de nuestro entorno.

Asociación familiar

De los 591 enfermos con EIIC evaluados, 59 pacientes (9,8%) tenían familiares en primer o segundo grado afectados. En la colitis ulcerosa se observó una asociación del 7,9% (24/303), mientras que en la enfermedad de Crohn la asociación fue del 10,3% (28/270) ($p = 0,00186$). En la

TABLA III. Tipos clínicos en colitis ulcerosa. Gijón, 1998

Extensión	N.º (%)	Fulminante n (%)	Corticodependiente n (%)	Corticorresistente n (%)
Proctitis	64 (21)	0	0	1 (4,5)
Distal	86 (28,2)	0	2 (11,1)	1 (4,5)
Colitis				
izquierda	68 (22,3)	0	2 (11,1)	1 (4,5)
Extensa	13 (4,2)	2 (20)	2 (11,1)	2 (9,2)
Pancolitis	74 (24,3)	8 (80)	12 (66,7)	17 (77,3)
Total	305	10 (3,27)	18 (5,9)	22 (7,21)

TABLA IV. Fenotipos en la enfermedad de Crohn. Gijón, 1998

Extensión	Nº (%)	Inflamatorio n (%)	Obstrutivo n (%)	Mixto n (%)
Colon	52 (19,11)	33 (63,5)	7 (13,5)	12 (23)
Íleon				
terminal	89 (32,72)	44 (20)	22 (10)	154 (70)
Intestinal	30 (11,02)			
Colon +				
íleon	101 (37,13)			
EGD	10 (3,67)			
Total	272	77 (28,3)	29 (10,6)	166 (61,1)

colitis indeterminada observamos una agregación en 6 pacientes de los 18 evaluados (33,3%) ($p = \text{NS}$).

Fenotipo (extensión y tipos evolutivos)

En la tabla III se exponen la extensión y la frecuencia de formas complicadas (colitis fulminante, formas corticodependientes y corticorresistentes) en la colitis ulcerosa, comparándolas entre sí. Destacamos que la extensión de pancolitis se asocia con una frecuencia significativa a formas complicadas ($p = 0,000$). En la colitis indeterminada hemos encontrado 4 casos de colitis distales (22,3%), cinco de colitis extensas (27,7%), cinco de pancolitis (27,7%), cuatro de afecciones discontinuas (22,3%) y ningún caso de proctitis. En la tabla IV se exponen los resultados de los fenotipos (extensión y formas de presentación de la enfermedad) de la enfermedad de Crohn. Encontramos 27 (9,92%) enfermedades fistulosas enteroentéricas y enterocutáneas, de las que el 81,4% se asociaron a afección de íleon terminal ($p = 0,000$). Se apreció una masa abdominal en 122 enfermos (44,8%) con una asociación significativa a la extensión de íleon terminal (81,9%) ($p = 0,000$). La forma perineal ($n = 94$; 33,35%) no se asoció significativamente a ninguna extensión.

Ingresos

Estudiamos el número de enfermos ingresados y las estancias medias durante el período de estudio prospectivo (1994-1997). El 8,37% de enfermos con colitis ulcerosa precisaron ingreso durante estos 4 años y entre los pacientes con enfermedad de Crohn ingresaron el 14,51%. La estancia media anual de los enfermos con colitis ulcerosa fue de 1,63, mientras que en la enfermedad de Crohn fue de 2,27 (tabla V).

TABLA V. Estancias medias e ingresos

	1994		1995		1996		1997	
	Estancias	Ingresos	Estancias	Ingresos	Estancias	Ingresos	Estancias	Ingresos
Colitis ulcerosa	193/235 = 0,82	17 (7,23%)	678/259 = 2,61	24 (9,26%)	509/278 = 1,83	20 (7,19%)	386/305 = 1,26	30 (9,83%)
E. media*	11,35		28,25		25,45		12,86	
Enfermedad de Crohn	511/226 = 2,26	34 (15,04%)	447/242 = 1,84	34 (14,04%)	851/260 = 3,27	41 (15,76%)	466/272 = 1,71	36 (13,23%)
E. media*	15,02		13,14		20,75		12,94	

Estancias: días de ingreso a causa de la enfermedad fundamental; estancia media por enfermo: días de ingreso a causa de la enfermedad fundamental/número de enfermos prevalentes cada año. *Estancias medias anuales/enfermo ingresado.

Ingresos: número de enfermos ingresados (porcentaje de enfermos ingresados: enfermos ingresados \times 100/número total de enfermos prevalentes cada año).

TABLA VI. Requerimientos quirúrgicos

	Enfermos operados (%)	N.º de intervenciones	Media \pm DE	RQ
EIIC	188 (31,6)	323	0,54 \pm 1,08	1,7
Colitis ulcerosa	31 (10,2)	35	0,11 \pm 0,36	1,12
Enfermedad de Crohn	153 (56,2)	283	1,04 \pm 1,38*	1,84
Colitis indeterminada	4 (22,2)	5	0,27 \pm 0,57	1,25

Comparación entre las intervenciones quirúrgicas realizadas en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y colitis indeterminada. $p = 0,000$.

EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica; RQ: razón quirúrgica (n.º de intervenciones quirúrgicas/enfermos operados).

TABLA VII. EIIC. Razón de mortalidad estándar (RME)

	Población EIIC	Muertes observadas	Tasa de referencia	Muertes esperadas	RME*
EIIC	595	29	10,09	6	4,83
Colitis ulcerosa	305	20	10,09	3,07	6,51
Enfermedad de Crohn	272	9	10,09	2,74	3,28
Colitis indeterminada	18	0			

Muertes esperadas: población \times tasa referencia/1.000; RME: muertes observadas/muertes esperadas (χ^2 ; IC del 95%); EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

Cirugía (tabla VI)

La media de intervenciones quirúrgicas necesarias para el control de la EIIC fue de $0,54 \pm 1,08$ (corresponde al 31,59% de los enfermos). La enfermedad de Crohn precisó una media de $1,04 \pm 1,38$ de intervenciones quirúrgicas (56,25%), con una significación de $p = 0,000$ en relación con colitis ulcerosa ($0,11 \pm 0,36$) y la colitis indeterminada ($0,27 \pm 0,57$).

Mortalidad

De los 595 pacientes, 29 (9,83%) fallecieron, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 48,73 (un 5,22% de mujeres y un 4,54% de varones). De los 305 enfermos con colitis ulcerosa, 20 fallecieron (6,55%) ($T = 65,57$), así como 9 pacientes de los 272 con enfermedad de Crohn (3,3%) ($T = 33,08$) y ningún paciente con colitis indeterminada ($p = 0,046$), sin diferencias en relación con el sexo. La RME que puede observarse en la tabla VII implica un aumento del riesgo relativo de muerte, tanto para el conjunto de los pacientes con EIIC como para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, en relación con la mortalidad de la población general.

DISCUSIÓN

Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos a lo largo de muchos años relacionados con la EIIC, con resultados a menudo dispares. En los últimos años se está realizando un esfuerzo renovado para conseguir unificar la metodología de dichos estudios, de forma que los re-

sultados sean uniformes y se pueda llegar a conclusiones que permitan conocer la realidad epidemiológica en este grupo de enfermedades. En un estudio previo⁶ expresamos nuestras tasas de incidencia y prevalencia, así como la frecuencia por grupos de edad y sexo. En este trabajo pretendemos ampliar la información con un mayor número de datos.

Al igual que nosotros, la mayoría de los estudios clásicos españoles⁸⁻¹¹ no encuentran diferencias en la distribución de la enfermedad en relación con el sexo. Sin embargo, en la bibliografía se refiere que, en zonas de alta incidencia, la colitis ulcerosa es más frecuente en varones y la enfermedad de Crohn es más frecuente en mujeres, relación que es inversa en países de baja incidencia. En el estudio de Brullet et al¹² se comunica una mayor proporción de varones (1,4/1,1), con curvas similares a las del Estudio Colaborativo Europeo¹³. Otros autores obtienen resultados dispares¹⁴⁻²⁰.

La edad en el momento del diagnóstico y la edad del primer síntoma son ambas reproducibles y relevantes en relación con la evolución de la enfermedad. La edad media en el momento del diagnóstico, significativamente diferente en los casos de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn, es similar a la de otras series publicadas^{7,10,20-24}, aunque algunos autores, como Tragnone¹⁹, no encuentran esta diferencia. Destacamos que en la colitis indeterminada la edad en el momento del diagnóstico es similar a la de la enfermedad de Crohn, existiendo escasas referencias al respecto. Monferrer et al²⁴ refieren una edad media de 38,6 años para esta entidad y Stewenius et al²⁵ encuentran un pico de máxima incidencia en las mujeres entre 20 y 29 años, mientras que en los varones este pico está entre los 10 y 19 años. A pesar de que debido al consenso

de la reunión de Viena de 1998²⁶ se utiliza sólo la edad en el momento del diagnóstico, hemos estado interesados en valorar el tiempo sintomático previo, en este grupo de enfermos, para intentar discriminar a través de este dato el diagnóstico definitivo de la colitis indeterminada. Sin embargo, no hemos encontrado una significación que permita aceptar este aserto, ya que no existen diferencias en este período de latencia para la colitis indeterminada, que se sitúa intermedia entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Sin embargo, en la colitis indeterminada, tanto en la edad de diagnóstico como en la edad de inicio sintomático son similares a la enfermedad de Crohn. Encontramos, al igual que otros autores^{16,19,23,25,27}, un tiempo de latencia muy superior en la enfermedad de Crohn sobre la colitis ulcerosa, lo que parece sugerir que este grupo de enfermos presenta una sintomatología más inespecífica que hace retrasar el diagnóstico.

Evaluamos cuáles fueron las pruebas diagnósticas realizadas y con criterio diagnóstico positivo en cada una de las enfermedades, dando como positivo aquellos criterios descritos por Lennard-Jones, Truelove y Ashley B. Price²⁻⁵: es de destacar la baja sensibilidad de la histología y la mayor sensibilidad de la sintomatología y la técnica endoscópica para el diagnóstico de la colitis ulcerosa, como ya han descrito Pera et al, con hasta un 90% de seguridad diagnóstica²⁸. Por el contrario, en la enfermedad de Crohn es la radiología la técnica de mejor seguridad diagnóstica, aunque señalamos que este dato está sesgado por los enfermos que sólo tienen localización ileal de su enfermedad. Nuestros resultados no pueden ser comparados con los del Estudio Cooperativo Europeo, dado que en ese trabajo se evalúan sólo las técnicas empleadas, pero no se especifican los resultados de las mismas¹².

Nuestros datos globales no difieren de los reflejados en otras publicaciones^{18,29}, pero sí destacamos la diferencia existente entre las distintas enfermedades que componen la EIIC, que contrasta con los resultados del estudio de Van Gossum³⁰.

Como puede observarse en la tabla II, la distribución por sectores de actividad es similar a la de la población de referencia. Sólo destacamos la baja incidencia de enfermedad de Crohn entre el grupo de agricultura y pesca que, junto con el mayor nivel de estudios de este grupo de enfermos, refleja un nivel cultural más elevado. Hemos preferido este sistema de descripción de la actividad de nuestros enfermos en lugar de expresar su actividad por áreas geográficas urbanas o rurales (como se suele realizar en otras publicaciones^{7,18,24}), dado que en nuestra área, las poblaciones pequeñas no siempre se correlacionan con actividades rurales.

A pesar de las disquisiciones que se vienen haciendo respecto a la relación de la herencia de las EIIC con los factores ambientales, nadie duda de la realidad del papel que ésta desempeña en relación con la enfermedad. Los estudios de agregación familiar indican una alta incidencia de familiares con ambas enfermedades. El riesgo para familiares consanguíneos es 30 veces mayor (entre un 15 y un 50%). Entre el 10-20% de los enfermos tiene antecedentes de EIIC entre los familiares de primer grado. Estas ci-

fras son muy variables dependiendo del país, con tasas más bajas en Italia, Escocia e Israel y las más altas entre los judíos de Pensilvania (incluyendo los emigrados). Datos característicos de esta asociación son: la anticipación genética, al presentarse la enfermedad en los hijos a una edad más temprana (85%)³¹⁻³³; similar o mayor extensión de la enfermedad; mismo tipo de afección en la enfermedad de Crohn en el 49% de los casos. En los últimos años se ha publicado que la agregación familiar es mucho más alta en enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa²⁹, con cifras similares a las encontradas en nuestra área. También se ha confirmado que existen más enfermos con colitis ulcerosa entre familiares de enfermedad de Crohn que a la inversa, lo que parece confirmar las teorías de McConnel, quien propone que ambas enfermedades comparten una poligenia hereditaria que confiere a sus portadores una mayor sensibilidad a determinados factores exógenos que desencadenan la EIIC. En este sentido, el estudio de Comes et al³⁴ realizado en el área de Caláis parece dar prioridad a los factores ambientales al descubrir una alta incidencia de parejas con EIIC no diagnosticadas antes del matrimonio^{16,22,35-38}.

La forma de manifestación de la enfermedad varía mucho de unos sujetos a otros y se desconoce si se trata de formas evolutivas distintas de la misma enfermedad o bien corresponde a genotipos diferentes. Esta variabilidad se expresa en la extensión, las formas de presentación clínica más o menos agresivas y en la respuesta a los distintos tratamientos. Nosotros hemos utilizado para el estudio de extensión en la enfermedad de Crohn la clasificación más antigua⁴ que, con leves variaciones, fue propuesta por Sachar en la conferencia de consenso de Roma de 1991³⁹. Según la conferencia de consenso del congreso de Viena de 1998²⁶, sólo deben incluirse en la clasificación de fenotipos en la enfermedad de Crohn tres variables: edad, localización y conducta clínica. No hemos utilizado esta clasificación dado que nuestro estudio ha finalizado antes de esta fecha. Los resultados que publican los distintos autores^{7,11,14,16,18,21,23,25-27,29,35,40}, tanto en la extensión como en las formas clínicas, son tremendamente variables, con probabilidad debido a los diferentes criterios empleados a la hora de tipificar a los enfermos, más que a variaciones geográficas. Los datos son demasiado diversos para extraer conclusiones válidas. Por esta razón, parece de interés aplicar los criterios consensuados por la Conferencia de Viena²⁶. En nuestro estudio destacamos que, a pesar de que la EIIC en nuestro medio presenta una prevalencia elevada, las formas complicadas o graves (fulminantes, corticodependientes y resistentes) ocurren en una minoría de los casos y se asocian de manera significativa a pancolitis. La frecuencia de aparición de fístulas en la enfermedad de Crohn es baja y se asocia a afección intestinal, mientras que la presencia de enfermedad perineal no es despreciable.

Nuestras tasas de ingresos son bajas en relación con las referidas por otros autores (35%)²⁹. Es probable que esta gran diferencia sea debida a que nuestro estudio se refiere a población general de enfermos con EIIC y no sólo a enfermos controlados en una consulta hospitalaria. Los en-

fermos con enfermedad de Crohn han precisado el doble de ingresos y un mayor número de intervenciones quirúrgicas (superior a la referida en otras publicaciones^{21,24}, debido a la inclusión de cirugía menor, como drenaje de abscesos perianales), con estancias más prolongadas que los pacientes con colitis ulcerosa. Nuestras tasas de cirugía en la colitis ulcerosa son similares a las publicadas por Cella Lanau et al²¹ y menores que las referidas por otros autores^{23,41}. Esto parece indicar un mayor número y severidad en las complicaciones de la enfermedad de Crohn en relación con la colitis ulcerosa.

Observamos un aumento del riesgo de muerte en la EIIC sobre la población general, con significación estadística tanto para colitis ulcerosa como para enfermedad de Crohn, superior en la colitis ulcerosa. La mayoría de los autores documentan estos mismos resultados^{13,42-45}; sin embargo, Munkholm y otros investigadores difieren de estas conclusiones, además de referir una menor mortalidad en los últimos años^{46,47}, y otros autores, como Brostrom et al⁴⁵, con una mortalidad del 4%, no encuentran diferencia entre ambas entidades. Estos resultados dispares probablemente son debidos al empleo de una diferente metodología, como ya indicábamos en una publicación anterior⁴⁸.

En conclusión, con este estudio pretendemos aportar nuestros resultados y experiencia en la EIIC, destacando la uniformidad de distribución de la enfermedad en relación con los tipos y sexo, con gran disparidad en las series publicadas previamente. Sugerimos la posibilidad de confirmar un diagnóstico definitivo para la colitis indeterminada a través de la edad de diagnóstico y de inicio de síntomas. Se precisa un estudio más amplio que relacione este dato con la posterior confirmación del diagnóstico definitivo. Confirmamos un mayor nivel sociocultural sólo para los enfermos con enfermedad de Crohn. En la EIIC, las influencias genéticas son importantes, observando una agregación familiar elevada, más relevante en la enfermedad de Crohn. Los patrones evolutivos señalan distintos subtipos de enfermos, con situaciones complicadas sólo en un reducido porcentaje de casos; destacamos una mayor morbilidad para la enfermedad de Crohn, reflejada en los requerimientos quirúrgicos e ingresos, pero, sin embargo, con una menor mortalidad que en la colitis ulcerosa.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. V. García González y al personal del Servicio de Archivos del Hospital de Calabuén.

BIBLIOGRAFÍA

- Evans JG, Acheson ED. An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in the Oxford area. *Gut* 1965; 6: 311-324.
- Price Ashley B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease «Colitis Indeterminate». *J Clin Pathol* 1978; 31: 567-577.
- Lennard-Jones JE. Regional enteritis (Crohn's disease): definition and diagnosis. *Scandia International Symposia: Regional Enteritis*. Estocolmo: Nordiska Bolchandeln Forlag, 1970; 108-109.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 2-4.
- Truelove SC, Witts C. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
- Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues C et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. *Asturias. Gastroenterol y Hepatol* 2000; 23: 322-327.
- Hugues LE. Clinical classification of perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-932.
- Hinojosa J, Primo J, Lledó S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Sagunto. *Rev Esp Enferm Ap Digest* 1990; 78: 283-287.
- Solá Lamoglia R, García-Pugués AM, Monés Xiol J, Badosa Gallart C, Badosa Gallart J, Casellas F et al. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal en Cataluña (Barcelona y Girona). *Rev Esp Enferm Ap Digest* 1992; 81: 7-14.
- Brullet E, Rue M, Monserrat A, Gil M, Malet A, Mas P et al. Estudio epidemiológico descriptivo de la colitis ulcerosa en un hospital comunitario (1985-1989). *Med Clin Barc* 1991; 97: 45-49.
- Maté Jiménez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 27-31.
- Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Cloufent J et al. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 651-656.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Result of the European Collaborative Study on inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 39: 690-697.
- Gower Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994; 35: 1433-1438.
- Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-1256.
- Latour P, Belaiche J, Louis E, Fontaine F, Deflandre J, Loly J et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Liege (Belgium). *La Societe de Gastroenterologie Liegeoise. Acta Gastroenterol Belg* 1996; 59: 3-6.
- Shivananda S, Peña AS, Nap M, Weterman IT, Mayberry JF, Ruitenberg EJ et al. Epidemiology of Crohn's disease in regio Leiden, The Netherlands. A population based study from 1979-1983. *Gastroenterology* 1987; 93: 966-974.
- Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Oussomoustakaki M, Gourtsoyannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 599-603.
- Tragnone A, Corrao G, Miglio F, Caprilli R, Lanfranchi GA and Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1044-1052.
- Gower-Rousseau C, Grandbastien B, Cortot A, Colombel JF. Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a «Belgian-French exception?» *Acta Gastroenterol Belg* 1996; 59: 2.
- Cella Lanau J, López Zaborras J, Gomollón García F, Sáinz Samitier R. Enfermedad inflamatoria intestinal en Aragón: un diagnóstico cada vez más frecuente. *Rev Esp Enferm Ap Digest* 1995; 87: 363-367.
- Kildebo S, Nordgaard K, Aronson O, Breckan R, Buhol PG, Jorde R et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 890-896.
- Tysk C, Järnerot G. Ulcerative proctocolitis in Örebro, Sweden. A retrospective epidemiologic study, 1963-1987. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 945-950.
- Monferrer Guardiola R, Martín Jiménez JA, Pedraza Sanz RG, Moreno Sánchez I, Soler Bahillo E, Hinojosa del Val J. Incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en el Área de Salud 02 de Castellón (1992-1996). *Rev Esp Enferm Digest* 1999; 91: 33-39.

25. Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund G, Florén C-H, Fork F-T, Janzon L et al. Ulcerative colitis and indeterminate colitis in the City of Malmö, Sweden. A 25-year incidence study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 38-43.
26. Gasche C, Schölmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ et al. The Vienna Classification of Crohn's disease. Consensus of the international Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, 1998; 35-42.
27. Radhakrishnan S, Zubaidi G, Daniel M, Sachdev GK, Mohan AN. Ulcerative colitis in Oman. A prospective study of the incidence and disease pattern from 1987 to 1994. *Digestion* 1997; 58: 266-270.
28. Pera A, Bellando P, Caldeiro D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 181-185.
29. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1121-1127.
30. Van Gossum A, Adler M, De Reuck M, Devis G, Fiasse R, Vanheuverzwijn R et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Brussels' area (1992-1993). *Acta Gastroenterol Belg* 1996; 59: 7-9.
31. Heresbach D. Anticipation in Crohn's disease may be influenced by gender and ethnicity of the transmitting parent. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2368-2372.
32. Grandbastien B. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut* 1998; 42: 170-174.
33. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
34. Comes MC, Gower Rousseau C, Colombel JF, Belaïche J, Van Kruiningen HJ, Nuttens MC et al. Inflammatory bowel disease in married couples: 10 cases in nord Pas de Calais region on France and Liege country of Belgium. *Gut* 1994; 35: 1316-1318.
35. Tavela Veloso F, Fraga J, Carvalho J. Inflammatory bowel disease in Oporto. A prospective hospital study. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 32-35.
36. Meuci G, Vecchi M, Torgano G, Arrigonia T, Prada A, Rocca F et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in Northern Italy. A multicenter study. *Gastroenterology* 1992; 103: 504-519.
37. Bayless TM, Tokayer A, Polito II JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterol* 1996; 111: 573-579.
38. Monsén U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 302-306.
39. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, Pallone F, Peña AS, Prantera C et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's Disease. *Gastroenterol Int* 1992; 5: 141-154.
40. Lennard-Jones JE, Shivananda S, and the RC-IBD Study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the North and the South of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 353-359.
41. Hiwatashi N, Yao T, Watanabe H, Hosoda S, Kobayashi K, Saito T et al. Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan. *Gastroenterology* 1995; 30: 13-16.
42. Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 103: 954-960.
43. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE et al. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996; 110: 1339-1345.
44. Weterman IT, Biemond I, Peña AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years experience in Leiden University Hospital. *Gut* 1990; 31: 1387-1390.
45. Brostrom O, Monsen U, Nordenwall B, Sorstad J, Hellers G. Prognosis and mortality of ulcerative colitis in Stockholm County, 1955-1979. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 907-913.
46. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1716-1723.
47. Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, Mayberry JF. Mortality in patients with ulcerative colitis in Leicestershire, 1972-1989. An epidemiological study. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 538-541.
48. Saro Gismera C, Lacort Fernández L, Argüelles Fernández G, Anton Magarzo JL, Suárez González A, García López R et al. Mortalidad y causas de muerte en enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Gijón. Asturias. *Rev Esp Enferm Digest* 1999; 91: 199-203.