

CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL A PARTIR DEL ESTUDIO DE SU INCIDENCIA

(DEPARTAMENTO DE SALUD 6 DE VALENCIA).

-Autora: Laura Martín Moraleda
-Línia de recerca del Departament de Medicina: ASPECTES TERAPÈUTICS
I FISIOPATOLÒGICS DE LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL
HUMANA (COLITIS ULCEROSA I
MALALTIA DE CROHN).
-Director del treball: Dr Gassull Duro.

**CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL A PARTIR DEL ESTUDIO DE SU INCIDENCIA**

	<i>1</i>
Document d'autorització per a introduir els Treballs dels alumnes a dipòsits digitals de la UAB i del CBUC	4
Document d'autorització per a introduir els Treballs dels alumnes a dipòsits digitals de la UAB i del CBUC	5
CERTIFICADO DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
MATERIAL Y MÉTODO	12
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIÓN	36
BIBLIOGRAFÍA	37



Universitat Autònoma de Barcelona

Document d'autorització per a introduir els Treballs dels alumnes a dipòsits digitals de la UAB i del CBUC

Nom i Cognoms de l'Autor:

DNI o Passaport:

Com a únic titular dels drets de propietat intel·lectual del treball (títol):

Autoritzo a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i al Consorci de Biblioteques Universitàries de Catalunya (CBUC) a dipositar aquest treball al *Dipòsit de la Recerca de Catalunya (RecerCat)* o qualsevol altre creat per la UAB o el CBUC amb les finalitats de facilitar la preservació i la difusió de la recerca i la investigació universitària.

Per tant, autoritzo a la UAB, i al CBUC a realitzar els actes que siguin necessaris per tal d'introduir el treball als esmentats dipòsits, així com per preservar-lo i donar-li accés mitjançant comunicació pública. Aquestes institucions no estan obligades a reproduir el treball en els mateixos formats o resolucions en què serà dipositat originàriament. La cessió de l'exercici dels drets necessaris per tal de realitzar totes aquestes accions es fa amb caràcter de no exclusivitat, és a dir, sóc lliure de publicar-lo a qualsevol altre lloc.

Declaro que no vulnero cap dret de tercers ja sigui de propietat intel·lectual, industrial, secret comercial o qualsevol altre, en subscriure aquesta autorització, ni en relació al contingut d'aquest treball, de manera que exonero la UAB i el CBUC de qualsevol obligació o responsabilitat davant qualsevol acció legal que es pugui suscitar derivada del treball dipositat.

Finalment declaro que accepto que des del repositori es doni accés al treball mitjançant una llicència *Creative Commons*, "Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 2.5 Espanya" amb la qual es permet copiar, distribuir i comunicar públicament l'obra sempre que se'n citin l'autor original i la institució i no se'n faci cap ús comercial ni obra derivada.

Signatura

Lloc i Data: _____



Universitat Autònoma de Barcelona

Document d'autorització per a introduir els Treballs dels alumnes a dipòsits digitals de la UAB i del CBUC

Nom i Cognoms de l'Autor:

DNI o Passaport:

Com a únic titular dels drets de propietat intel·lectual del treball (títol):

Autoritzo a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i al Consorci de Biblioteques Universitàries de Catalunya (CBUC) a dipositar aquest treball al *Dipòsit de la Recerca de Catalunya (RecerCat)* o qualsevol altre creat per la UAB o el CBUC amb les finalitats de facilitar la preservació i la difusió de la recerca i la investigació universitària.

Per tant, autoritzo a la UAB, i al CBUC a realitzar els actes que siguin necessaris per tal d'introduir el treball als esmentats dipòsits, així com per preservar-lo i donar-li accés mitjançant comunicació pública. Aquestes institucions no estan obligades a reproduir el treball en els mateixos formats o resolucions en què serà dipositat originàriament. La cessió de l'exercici dels drets necessaris per tal de realitzar totes aquestes accions es fa amb caràcter de no exclusivitat, és a dir, sóc lliure de publicar-lo a qualsevol altre lloc.

Declaro que no vulnero cap dret de tercers ja sigui de propietat intel·lectual, industrial, secret comercial o qualsevol altre, en subscriure aquesta autorització, ni en relació al contingut d'aquest treball, de manera que exonero la UAB i el CBUC de qualsevol obligació o responsabilitat davant qualsevol acció legal que es pugui suscitar derivada del treball dipositat.

Finalment declaro que accepto que des del repositori es doni accés al treball mitjançant una llicència *Creative Commons*, "Reconeixement–NoComercial–SenseObraDerivada 2.5 Espanya" amb la qual es permet copiar, distribuir i comunicar públicament l'obra sempre que se'n citin l'autor original i la institució i no se'n faci cap ús comercial ni obra derivada.

Signatura

Lloc i Data: _____

CERTIFICADO DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

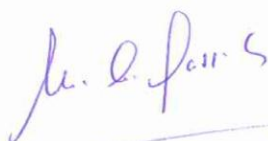
Annex 1 CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Miquel Àngel Gassull Duro, Director Científic del Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol i Consultor Emèrit de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat *CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL A PARTIR DEL ESTUDIO DE SU INCIDENCIA*, ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Laura Martín Moraleda** trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny.

Barcelona, vint d'abril de dos mil onze.



Signat
Miquel Àngel Gassull Duro

**CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL A PARTIR DEL ESTUDIO DE SU INCIDENCIA
(DEPARTAMENTO DE SALUD 6 DE VALENCIA).**

RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Enfermedad de Crohn, EC; Colitis Ulcerosa, CU; Colitis inclasificable CI) es una entidad que cambia con el paso de los tiempos. Ha sufrido variaciones en cuanto a su incidencia que permite estudiar mejor los factores fisiopatológicos implicados.

El interés emergente que ofrece esta enfermedad es en parte a que la causa no está aclarada aún.

Gracias a las variaciones de incidencia a nivel mundial, se ha podido profundizar más en la fisiopatología para poder diseñar tratamientos mejor dirigidos.

Por este motivo se ha realizado un estudio observacional retrospectivo acerca de los casos diagnosticados de EII en el Departamento de salud 6 de Valencia relacionando resultados con los obtenidos en el resto de España, Europa y otros países mundiales.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado un aumento en la frecuencia de la EII, en la que la participación de unos factores genéticos predisponentes (mutaciones en gen NOD2/CARD 15, polimorfismo del TLR, HLA DRB1*1502 y DRB1*0103) y otros ambientales (tabaquismo, medicamentos, estatus social, estrés, microorganismos, dieta, apendicectomía y permeabilidad intestinal) influyen en la génesis de la enfermedad.

Desde que se describió la enfermedad, hubo un aumento de la incidencia cambiando la población afecta (al inicio se diagnosticaba en el Norte de Europa y Norteamérica, actualmente existen más casos en Europa del Este y Asia). Este aumento es real, no solo debido a los distintos sistemas de salud y a la distinta concienciación médica. Se han descrito variantes genéticas asociados a determinadas etnias: HLA-B5_DR2 en japoneses con CU, NOD2/CARD 15 descritas en occidentales y no así en japoneses o chinos, HLA DRB1*1502 y DRB1*0103 asociados a CU en población judía y no judía.

Es importante mencionar los factores microbianos ya que la flora de estos pacientes presenta una menor diversidad y es inestable con respecto a los pacientes sanos. Juegan un importante papel los receptores de reconocimiento o TLR que se encuentran en las células dendríticas y se emplean para el reconocimiento de bacterias y también las defensinas (sustancias secretadas por las células de Paneth halladas en las criptas de intestino delgado).

Otro hecho relevante es que existe una producción exagerada de anticuerpos, tanto en mucosa como a nivel sistémico, con diferencias en ambas entidades (los ASCA son más frecuentes en EC que en CU, mayor reactividad de linfocitos T productores de sustancias proinflamatorias en EC que en CU).

Es de vital importancia conocer las diferencias de incidencia globales para así, partiendo de una base, conocer los diferentes mecanismos fisiopatogénicos implicados y optimizar líneas de tratamiento encaminadas a dianas concretas.

Por ese motivo y con el fin de establecer si las diferencias geográficas juegan un importante papel como se pensaba hasta ahora, se ha estudiado la incidencia actual de esta entidad en el Área de Salud 6 de Valencia durante tres años consecutivos (2007-2009) para así analizar las variables epidemiológicas básicas relacionadas y compararlas con el resto de datos obtenidos a nivel nacional e internacional así como conocer la incidencia actual de la EII en nuestra área de salud para poder planificar mejor los recursos.

Para conocer los factores fisiopatológicos y repercusiones clínicas, sociales, médicas y económicas de estas entidades es preciso la realización de estudios epidemiológicos. Y más concretamente es necesario conocer las frecuencias de la enfermedad en distintas poblaciones para racionalizar la atención médica ya que el coste sanitario-social es muy elevado, teniendo en cuenta los gastos directos e indirectos:

-gastos directos: sanitarios (ingresos, terapia biológica, técnicas empleadas)

-gastos indirectos: laborales (bajas, afecta a personas jóvenes activas), psicológicos (también directos por enfermedades depresivas).

Existen limitaciones en el estudio epidemiológico de estas enfermedades que no deben obviarse, como lo son: casos infradiagnosticados o infravalorados (se tiende a estudiar los más graves), confusión inicial en el diagnóstico (EC vS CU), diferentes sistemas sanitarios, afecciones no identificadas (infecciones)⁷². A pesar de ello numerosos estudios internacionales han observado tendencias temporales y geográficas distintas, como lo es la diferencia de incidencia (en los últimos años dudosa) entre áreas más septentrionales como ya se comentará más adelante, es importante mencionar las áreas con cifras mayores de incidencia: América del Norte, Norte de Europa, Inglaterra y Australia.⁷³ También se han descrito diferencias étnicas (mayores tasas de incidencia de CU en población judía).

A grandes rasgos se ha observado un aumento de la incidencia desde la mitad del siglo XX hasta ahora, probablemente relacionado con un arsenal técnico más sofisticado y por factores ambientales hasta ahora desconocidos.

En general la incidencia de CU se mantiene estable mientras que se ha estudiado un aumento de incidencia en EC en las últimas décadas pero menor que en la CU.

En general el riesgo para EC es mayor en mujeres, más frecuentemente diagnosticada entre personas de 15 a 30 años. Mayor afectación ileal en jóvenes y mayor colónica y distal en pacientes más mayores.⁷

En zonas de alta incidencia, la colitis ulcerosa es más frecuente en varones y la enfermedad de Crohn es más frecuente en mujeres, al revés sucede en países con una incidencia inferior.⁷²

La CU puede aparecer a cualquier edad, si bien es más frecuente en pacientes de 30 años con segundo máximo entre los 60 y 70 años. No existen diferencias de sexo y la afectación más frecuente al inicio de la enfermedad es la recto-sigma.⁷²

Distintos estudios demuestran un aumento de la tasa de enfermedad inflamatoria intestinal en España (ver más adelante).

El incremento de incidencia de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en países desarrollados en años recientes implica el desarrollo de nuevas alternativas diagnóstico-terapéuticas e impone más controles evolutivos y, en consecuencia, un elevado coste sanitario y social.

MATERIAL Y MÉTODO

El Hospital Arnau de Vilanova de Valencia atiende al departamento sanitario 6 con una población actual 307.203 (Hombres: 152.412,Mujeres: 154.791) a fecha 31/12/2010.

Grupos de edad	Hombres	Mujeres
15-19	8.224	7.681
20-24	8.601	8.369
25-29	10730	10.638
30-34	14.430	14.029
35-39	14.158	13.582
40-44	13.169	12.547
45-49	11.422	11.330
50-54	9.994	9.838
55-59	8.203	8.255
60-64	7.304	7.487
65-69	5952	6.322
70-74	2.684	5.333
75-79	4.119	5.304
80-84	2613	4.194
>85	1.815	4.178

Municipios que atiende (en total 16):

- Ademuz
- Benaguasil
- Bétera
- Burjassot
- Liria
- Chelva
- Godella
- La Pobla de Vallbona
- L'Eliaana

- Moncada
- Paterna
- Pedralba
- Titaguas
- Valencia (Benimamet)
- Vilamarxant
- Villar del Arzobispo

Dado que no existen hallazgos epidemiológicos de esta área hemos querido averiguar su incidencia mediante la realización de un estudio descriptivo observacional retrospectivo que incluya casos nuevos de pacientes diagnosticados desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2009.

Para ello utilizamos la historia clínica y los registros informatizados de Endoscopias y Anatomía Patológica, considerando a ésta como principal criterio desechando aquéllos informes dudosos y teniendo en cuenta como fecha de caso nuevo aquélla que figuraba en el informe de las biopsias.

Los datos obtenidos de la población han sido a través del registro SIP, en cuanto a población atendida en urgencias y consultas externas especializadas (sin incluir aquéllas en Atención Primaria) y población hospitalizada. Analizamos de forma estratificada la incidencia de Enfermedad de Crohn (EC), Colitis ulcerosa (CU), y Colitis Inclasificable (CI),

diagnosticadas por criterios estándar, tanto de forma global como por sexos, así como la sintomatología de inicio y localización anatómica.

Se ha realizado un análisis estratificado en función de la anatomía patológica de las siguientes variables mediante el programa informático SPSS, versión 15:

- Edad al diagnóstico y grupos de edad (Clasificación de Montreal).
- Fecha de diagnóstico
- Sintomatología: dolor abdominal, rectorragia, diarrea, fiebre, manifestaciones extraintestinales, enfermedad perianal, pérdida de peso.
- Distancia alcanzada en la colonoscopia.
- Extensión.

Para calcular la incidencia bruta empleamos la fórmula de la Incidencia Acumulada Anual , es decir, el número de casos nuevos dividido por el total de la población en riesgo, multiplicado por 100.000 y dividido por los años de estudio, expresado en casos por 100.000 habitantes años.

Obtuvimos los datos poblacionales europeos en cuanto a distribución por sexo y edad (descartando la población pediátrica) a través de la Oficina Europea de Estadística (Eurostat) para calcular la incidencia estandarizada por sexo y edad frente a dicha población de referencia.

La Población total europea en 2008 era de: 497.670.577 .Mujeres por cada 100 hombres: 104.9 (48% hombres y 52 % mujeres): mujeres 258.788.700, hombres 238.881.877

Edad	Hombres	mujeres
15-19	15.385.438	14.633.738
20-24	16.263.424	15.686.773
25-29	17.208.745	16.754.901
30-34	17.716.963	17.272.046
35-39	18.774.785	18.414.423
40-44	19.090.199	18.866.084
45-49	17.975.579	18.090.277
50-54	16.652.812	17.123.688
55-59	15.520.695	16.292.281
60-64	12.979.536	13.999.808
65-69	11.297.421	12.900.678
70-74	9.443.574	11.774.800
75-79	7.258.094	10.316.123
>80	7.271.704	14.641.003

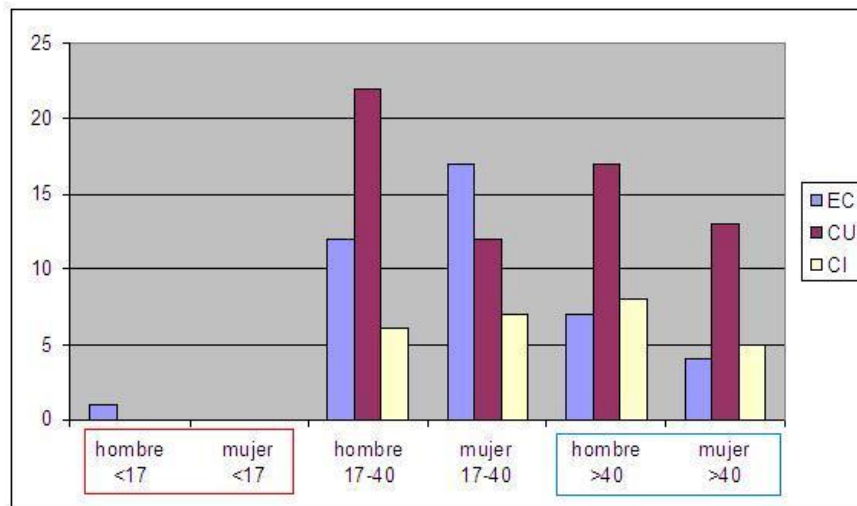
RESULTADOS

Se diagnosticaron 131 nuevos casos de EII (64 CU, 41 EC, 26 CI). El grupo de edad más frecuente, en función de la clasificación de Montreal, era el comprendido entre 17-40 años con las siguientes frecuencias: 70.7 % para EC, 53.1 para CU y 60 % para CI. Calculamos una incidencia global de 4.45 casos para EC, 6.84 para CU y 2.82 para CI por 100.000 habitantes/año.

La incidencia estandarizada a la población europea, ajustada a sexo y edad fue de: 3.89 para EC, 6.635 para CU y de 2.845 para CI.

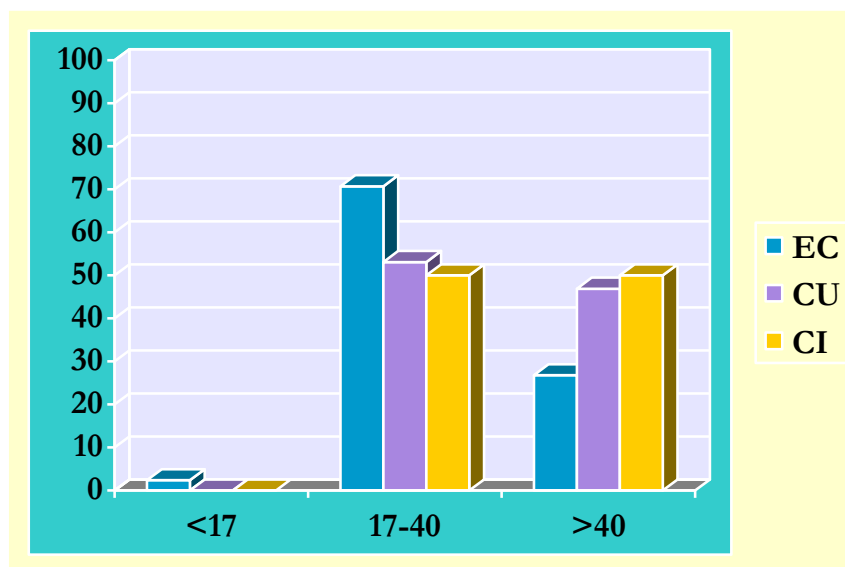
grupos edad

AP			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Enf Crohn	Valid	<16	1	2,4	2,4	2,4
		17-40	29	70,7	70,7	73,2
		>40	11	26,8	26,8	100,0
		Total	41	100,0	100,0	
CU	Valid	17-40	34	53,1	53,1	53,1
		>40	30	46,9	46,9	100,0
		Total	64	100,0	100,0	
C.indeterminada	Valid	17-40	13	50,0	50,0	50,0
		>40	13	50,0	50,0	100,0
		Total	26	100,0	100,0	



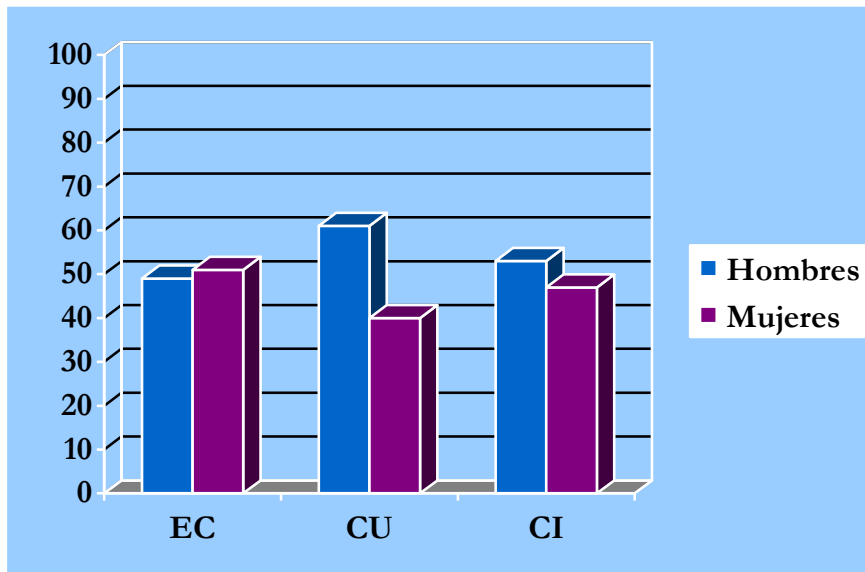
En este gráfico se puede observar claramente los dos picos de edad de afectación para CU siendo más frecuente en hombres, y en EC un pico más acentuado para el grupo comprendido entre 17-40 años con predominancia de mujeres.

La edad media al diagnóstico para EC fue de 36.02 ± 2.58 , para CU de 42.08 ± 2.17 y para CI de 42.65 ± 3.34 . El grupo de edad más frecuente (17-40 años) presentaba las siguientes frecuencias: 70.7% para EC, 52.4% en CU y 50% en CI.



SEXO

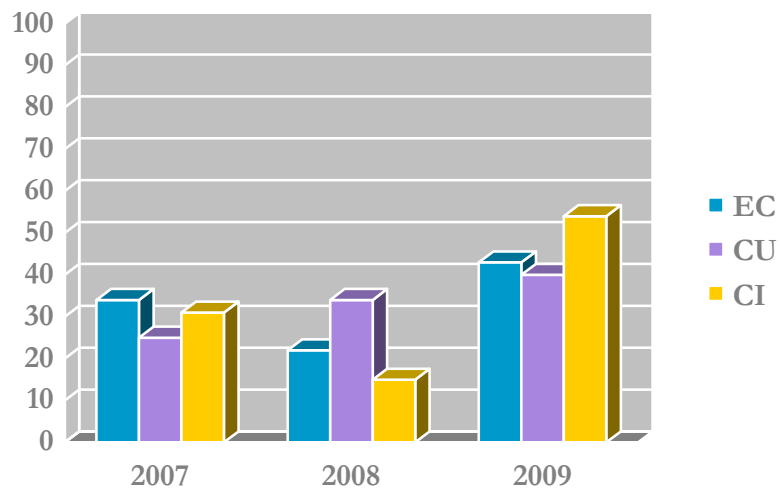
AP			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Enf Crohn	Valid	hombre	20	48,8	48,8	48,8
		mujer	21	51,2	51,2	100,0
		Total	41	100,0	100,0	
CU	Valid	hombre	39	60,9	60,9	60,9
		mujer	25	39,1	39,1	100,0
		Total	64	100,0	100,0	
C.indeterminada	Valid	hombre	14	53,8	53,8	53,8
		mujer	12	46,2	46,2	100,0
		Total	26	100,0	100,0	



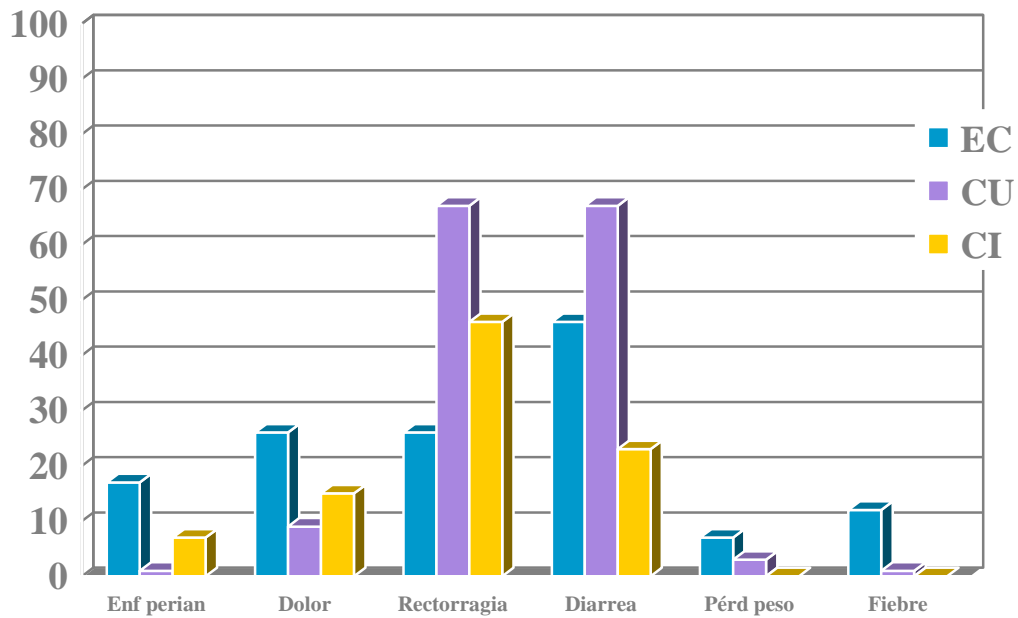
Tanto CU como CI se diagnosticaron predominantemente en hombres (60.9% y 53.8%), no así en EC (48.8%), como se observará en otros estudios más detallados a continuación.^{23,33}

diagnostico

AP			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Enf Crohn	Valid	2007	14	34,1	34,1	34,1
		2008	9	22,0	22,0	56,1
		2009	18	43,9	43,9	100,0
		Total	41	100,0	100,0	
CU	Valid	2007	16	25,0	25,0	25,0
		2008	22	34,4	34,4	59,4
		2009	26	40,6	40,6	100,0
		Total	64	100,0	100,0	
C.indeterminada	Valid	2007	8	30,8	30,8	30,8
		2008	4	15,4	15,4	46,2
		2009	14	53,8	53,8	100,0
		Total	26	100,0	100,0	



En el año 2009 se diagnosticaron un 43.9 % de los casos de EC, un 40.6 % para CU y un 53.8% para CI.



En EC las manifestaciones clínicas más frecuentes al debut fueron: diarrea (46.3%), dolor abdominal (26.8%) y rectorragia (26.8). En CU predominaban diarrea (66.7%) y rectorragia (66.7%).

En EC la afectación colónica fue la más frecuente (58.5%), seguida de la ileocolónica (26,9%), y la ileal pura (14.6%), lográndose ileoscopia en el 41.5% de estos pacientes. Se detectó afectación perianal en el 17.1 % de los casos. En la CU la colitis izquierda se observa en el 39% de los casos, pancolitis en el 34% y proctitis en el 27%. La afectación más frecuente en la CI era recto-sigma (25%).

DISCUSIÓN

Surge un planteamiento acerca de si la IBD es una enfermedad propia de los tiempos modernos ²⁸ ya que se han observado distintas tendencias en cuanto a la incidencia en alza.

Al hilo de esta cuestión, se gesta una teoría en la que el aumento de la incidencia de EC en las sociedades industrializadas son consecuencia del progreso⁶⁶ . La EC es una forma de enfermedad autoinmune en la que predomina la Th1, reduciéndose la respuesta Th2. Una fuerte respuesta Th2 es característica de las enfermedades parasitarias entéricas, ahora erradicadas en la sociedad industrializada, esto permite aceptar la hipótesis de higiene que sugiere que la relación inversa entre EC y el nivel de industrialización es de hecho causal, la ausencia de infecciones parasitarias causan una disminución de las citoquinas dependientes de Th2 permitiendo elevar las citoquinas dependientes de Th1 y por último, el desarrollo de Th1 espontáneo en enfermedades como EC.

La tasa de incidencia de EC oscila entre 0.4-5.5 con un valor medio de 1.9. En Colitis Ulcerosa entre 2-8 con valor medio de 3,8. Hay 400 millones de europeos, de los cuales 850.000 presentan EC y 1.000.000 CU. Es importante conocer las tasas de morbi-mortalidad porque dotan a los estudios de mayor interés a la hora de planificar los recursos. No tenemos apenas estudios pediátricos. ⁸

Cómo se ha comentado anteriormente, en nuestro estudio se ha obtenido incidencia global de 4.45 casos para EC, 6.84 para CU y 2.82 para CI por 100.000 habitantes/año, con unas tasas estandarizadas de 3.89 para EC, 6.635 para CU y de 2.845 para CI.

Cifras similares a otras obtenidas a nivel nacional, menores que las obtenidas en el Norte de España y más próximas a las del Sur.

Las tasas de incidencia publicadas en España más elevadas son las observadas en:

-Galicia, en un área sanitaria de la ciudad de Vigo, con 187959 habitantes, obtenido una tasa de incidencia media para EC de 10.5 casos /100.000 habitantes / año. ¹

-Área asistencial de Navarra con una población de 569.628 habitantes, siendo la tasa de incidencia cruda para 11.75 y para EC 6.62. ²

-Área de salud IV de Oviedo, abarca una población de 312.324 pacientes. Con una tasa de incidencia para CU de 9.1% y de 7.5% para EC. ⁵

-Área sanitaria V de Gijón con 225.798 habitantes, con una incidencia para Cu 9.36, 6.08 para CD y 0.77 para CI. ⁷

Y las más inferiores observadas son las siguientes:

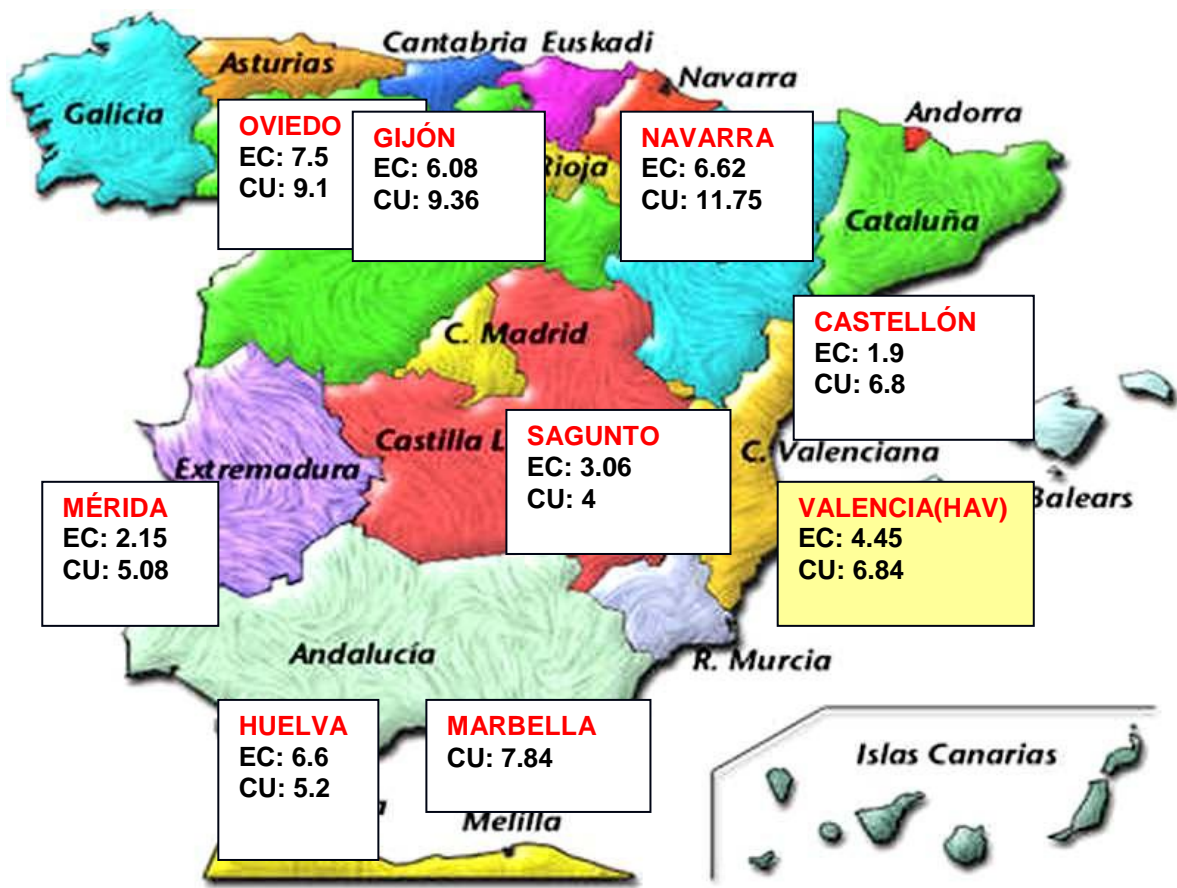
-Área del Hospital de costa del Sol con una población de 210.384 habitantes, obteniéndose una incidencia cruda de 7,84 para Colitis ulcerosa, que es la más alta que la encontrada en otros estudios de la comunidad de Andalucía.³

-Área del Norte de la provincia de Huelva, con 77.856 habitantes, hallándose una tasa de incidencia para CU de 5.2 y para EC 6.6⁴

-Estudio retrospectivo en Castellón (1992-1996), las incidencias fueron de 6.8 para CU y de 1.9 para EC.

-Área sanitaria de Mérida con 158.407, donde la tasa de incidencia ajustada a sexo y edad para CU era de 5.08 % y para EC de 2.15.⁶

-Estudio realizado en Sagunto, 1983-1989 la incidencia de CU fue de 4 ± 2.15 , para EC 3.06 ± 1.76 .⁶⁹



En cuanto a la extensión, similar a nuestro estudio, la afectación colónica ha sido la más frecuente observada en EC, siendo descrita en los estudios realizados en Oviedo⁵ y Gijón⁷ y para la CU la colitis izquierda predominaba, como en los realizados en Huelva,⁴ Oviedo⁵ y Mérida⁶. En general, la preferencia masculina era la clave^{2,4}, siendo más jóvenes los diagnosticados con EC que CU^{4,6}.

La incidencia en países desarrollados de CU es aproximadamente de 10-20/100000 personas año, la de EC es de aproximadamente 5-10 /100000 habitantes/año, comparada con países asiáticos, en ellos es infrecuente.

Las diferencias geográficas podrían deberse a diferencias en los criterios de clasificación, en el diseño del estudio y a los distintos recursos diagnósticos. Además, los estudios prospectivos son más homogéneos.

En el mundo occidental ha habido un claro aumento de la incidencia en ambas CU y EC durante los sesenta y setenta con meseta entre 7 y 12 nuevos casos respectivamente. Tienden a estabilizarse en áreas donde la incidencia es más alta como en el Norte de Europa y América, mientras que en áreas con incidencias más bajas como en el sur de Europa, Asia y países en desarrollo¹⁶ continúan subiendo. Las altas cifras de incidencia se han demostrado en países del Norte y Oeste de Europa así como en Norte América donde las cifras más bajas se encuentran en África, Suramérica, y Asia. La incidencia de CU varía entre 0.5 y 11 en el mundo.

A continuación se expresan las cifras más altas estudiadas, como en Canterbury, Nueva Zelanda⁵⁷, donde la incidencia para EC y CU era de 16.5 y de 7.6, en EC son más frecuentemente afectados las mujeres y más jóvenes que en la CU. En Canadá en el periodo 1998-2000 en un estudio retrospectivo se obtuvieron unas incidencias por año de 11.8 para CU y de 13,4 para EC con una incidencia ajustada a sexo y edad de 15.4 para ambos. En cambio fueron detectadas incidencias de 20 para EC y de 19 para CU en la costa este de la provincia de Nueva Escocia.²⁹ En Olmsted (USA) durante los periodos 1940-2000 se obtuvieron en otro estudio retrospectivo las siguientes incidencias para CU 8.8 y para EC 7.9.³⁰

Se han observado diferencias este y oeste⁵⁴. La EII es muy frecuente en países desarrollados. Muchos estudios en China han demostrado que en el caso de la CU es más frecuente en hombres que en mujeres, con ratio 1.34:1, no habiendo diferencias en países desarrollados. En países desarrollados, esta última entidad, es más frecuente en personas más jóvenes con doble pico: 15-30 y 50-70, en China sobre los 40, sin segundo pico. En países desarrollados se ha visto que el 40-50 % de pacientes tienen afecto recto y recto-sigma, 30-40% el colon izquierdo y el 20-49-6% pancolitis, en países asiáticos la localización más frecuente es colon izquierdo y la proporción de pancolitis fue más baja que en países desarrollados. El síntoma más frecuente en ambos es la diarrea. En cuanto a la EC, la predominancia por el sexo femenino es mayor en países desarrollados no siendo así en los orientales, siendo la ratio: 1.67:1. En China, la edad al diagnóstico fue de 37.7 ±20.5 años,

mientras que en países desarrollados hay dos picos, a los 25-30 años y a los 60-65. Las manifestaciones clínicas son similares. En países desarrollados la afectación de intestino delgado, colon o ambos fue del 30%, 15 % y 50% respectivamente, mientras que en China fue de 53.8 %, 26.9% y 19.2% respectivamente.

También encontramos distintas excepciones a esta última teoría. Un estudio de CU en el Norte de la India muestra unas incidencias altas de 6³⁴. En cambio, la incidencia ajustada en 20 años en Korea, en el Songpa-Kangdong, distrito de Seul era de 0.5 para EC y de 1.5 para CU con un incremento hasta llegar a 1.34 para EC y de 3.08 para CU durante los años 2001-2005³⁵. En Barbados en las Indias occidentales, la tasa de incidencia fue de 1 para EC y de 2 para UC³⁶.

Las ciudades del Oeste de Europa que presentaban cifras más altas de incidencia ahora son estables o algo disminuídas mientras que en áreas donde en un principio eran inferiores, como en Hungría o Croacia ahora son más frecuentes. Una de las limitaciones de los países del este es que muchos pacientes son atendidos en el sistema de salud público, permitiendo investigaciones epidemiológicas, no obteniéndose datos a partir de la sanidad privada. Se continua estudiando el papel de factores medioambientales como la higiene, la dieta o e tabaco.

La incidencia y la prevalencia están aumentando en el este de Europa³¹. Hungría tiene datos de incremento de incidencia de CU desde 1.6 hasta 11 y

para EC de 0.4 hasta 4.7, en República Checa, Polonia, Rumanía, Eslovaquia y países Bálticos tienen cifras más bajas. También se han objetivado cifras de incidencia variables, al este de Europa, como en Tuzla, región de Bosnia Herzegovina, donde la incidencia media cruda para CU fue de 5.55.⁹ En otro estudio más reciente realizado también en Bosnia,⁷¹ se obtuvo una incidencia media anual de 2.3 para EC

En Europa occidental, las cifras más altas han sido descritas en Dinamarca⁶³, con un aumento de prevalencia e incidencia, sufriendo en el caso de la CU un incremento de la incidencia en mujeres de 8.3 (1978-1982) hasta 17 (1998-2002), para hombres fue de 7.7 hasta 16.7. Para EC, la incidencia en mujeres se incrementó de 4.1 a 10.7 y para hombres de 3.2 a 8.5. Y en Estocolmo⁶⁴, donde se llevó a cabo un estudio retrospectivo que muestra una incidencia de EC de 8.3, sin diferencia entre sexos.

Estudios previos europeos sugieren que la incidencia decrece de Norte a Sur, pero esta tendencia ha encontrado estabilidad en las áreas de alta incidencia y las más bajas han ido creciendo. Todos estos cambios se podrían deber al flujo de población. Las diferencias étnicas y familiares tanto como la influencia genética podrían tener un papel importante en estas enfermedades. Destacando que se ha observado un gradiente norte-sur en el estudio de EC en Escocia⁵⁹, pero en cambio también existen estudios contradictorios, como el realizado con datos del sur de Europa⁶⁰.

Además se llevó a cabo un mapeo de la enfermedad inflamatoria intestinal al norte de Francia, encontrándose una incidencia anual de EC 6.2 y de CU 3.8, concluyendo que existe un mayor riesgo de EC en zona rural y periurbana de Pas-de-Calais y en CU aumentado en los cantones del sur y centro.¹⁰ La incidencia ajustada a sexo y edad en el sur de Alemania, región de Oberpfalz en Bavaria²³ para EC fue de 6.6 y para CU de 3.9, con pico de edad para ambas situado entre los 16-24 años, con predominio de EC en la mujer y similar en ambos sexos para CU, siendo estos datos semejantes a los obtenidos en nuestro estudio y las cifras similares a las obtenidas en el norte de Francia. . La incidencia de EC en Wales en el Reino Unido es de 7³³

Se han descrito cifras algo inferiores, como las obtenidas en una región rural del sur de Alemania, (región de Oberpfalz), con una incidencia estandarizada de 11 para IBD, siendo 6.6 para EC y de 3.9 para CU, con un pico de incidencia para ambos en 16-24 años, más predominante para EC⁴⁰. En Cardiff, Reino Unido³³, la incidencia para EC fue de 6.6, con predominio femenino, (similar a nuestro estudio) ratio 1.6.

En el Mediterráneo, la incidencia de IBD en Malta⁴⁸, para UC en hombres era de 8.16 y en mujeres de 7.59, para EC en hombres era de 0.96 y de 1.62 para mujeres, obteniéndose una similar incidencia de UC que en otras ciudades europeas pero con incidencia menor para EC, similar a la de ciudades del sur. En Córcega⁵⁶ las cifras observadas son contrarias al gradiente Norte-Sur observado, en el que la incidencia ajustada a la edad era de 4.05 para EC y de 9.5 para CU, con ratio mujer/varón 1.3 y media de edad de 29 para EC y

0.63 para CU y 44 años de edad. La incidencia anual de CU en el centro de Grecia⁶⁵ fue de 11.2, sin diferencias entre sexos, siendo similar a otras ciudades europeas situadas al Noroeste.

Es importante conocer que la EII afecta a un millón de pacientes en los EEUU¹⁶. Los ratios de incidencia son de 14.3 para CU y de 14.6 casos para EC en la población caucásica en Norte América y Europa.

Cabe destacar la variación epidemiológica entre inmigrantes, en Leicester, UK⁶¹, los inmigrantes indios presentaron cifras de EC más bajas que los nativos ingleses sin embargo la primera generación de inmigrantes nacidos en UK tuvieron datos similares a la población inglesa. De hecho, la incidencia de CU entre segunda generación de emigrantes del sur asiático fue significativamente más alta que entre los propios europeos⁶². Se ha objetivado un incremento de incidencia entre los procedentes de Bangladesh en este de Londres de Reino Unido³⁷. Similares observaciones han sido documentadas en migrantes de 13.9 a 17,2 del sur asiático en Leicestershire en Reino Unido³⁸⁻⁴³.

Se han realizado distintos estudios en Canadá y EEUU, como los siguientes:

- Se ha analizado la Epidemiología de EC en Quebec, Canadá, obteniéndose una incidencia ajustada a sexo y edad para EC de 20.2 casos, ratio mujer / hombre de 1.3 para personas entre 15-64 años y 1.77 para mayores de 65. Plantean la influencia de las causas ambientales y genéticas.²¹ En la

provincia de Manitoba en Canadá la incidencia de EC es de 14.6 frente a la de CU que es de 14.2.²⁷ En Canadá, se ha observado que para EC las edades afectas son entre 20-29 años, las mujeres tienen una incidencia más alta, para CU el pico inicial fue de 20-29 años seguido de otro en años posteriores de estudio, no diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo.

- Se han descrito diferencias epidemiológicas entre EC y CU.²⁴ en Olmsted, Minnesota, donde la incidencia es de 6.9 para EC y de 8.3 para CU.²⁵⁻²⁶
- En el Norte de California ³⁹, con una población de 3.2 millones de habitantes se ha objetivado una incidencia anual para EC fue de 6.3 y para CU de 12. Se observó un aumento de incidencia en EC en mujeres (1.2 ratio), también visto en el estudio de Olmsted³⁰ en el cual la incidencia para CU y EC fue de 8.8 casos por 100.0000 y 7.9 para EC. Se observa una incidencia alta de CU más en hombres que en mujeres (ratio 1.3) similar al de Olmsted.

Otro aspecto a destacar son los estudios realizados en Asia. Tradicionalmente esta enfermedad ha afectado al mundo occidental, pero en las dos últimas décadas se han encontrado casos en Asia, reflejo de efectos ambientales entre otros. Se ha encontrado una incidencia en hospitales japoneses de 1.95 para UC²⁰. En Hong Kong la incidencia para EC es de 1 en el periodo 1999-2001⁴². En cuanto a la distribución por sexo la distribución entre asiáticos es similar para CU ⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶. Existe una predominancia masculina

para EC con un ratio de 1.67 (18-42). En contraste con los estudios occidentales, se observa similar o ligera predominancia femenina en EC²⁹. En estudios occidentales la predominancia en EC es de 20-30 años pero en CU más en 30-40 años⁴⁷, en los estudios asiáticos similar pico de edad pero similar para CU y EC¹⁸.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la IBD es más común en países del Norte de Europa y de América. Asia ha sufrido un exponencial crecimiento de IBD en naciones industrializadas, con un aumento de incidencia de CU que precede al de EC con un tiempo de 15-20 años. Hay que tener en cuenta la existencia o no de registros basados en la población, hay un mayor límite de acceso a la sanidad, los estudios diagnósticos son limitados y las enfermedades infecciosas que pueden confundir diagnóstico. El aumento de la prevalencia en Asia se debe a crecimiento de la industrialización y el diagnóstico aumentado gracias a la endoscopia flexible. También existe la “hipótesis de la higiene” donde el riesgo de padecer la enfermedad se incrementa con el aumento de la limpieza personal y del medio ambiente creando un medio demasiado limpio. También juega un importante papel los factores genéticos, contraste con occidente donde no se ha encontrado asociación con la mutación NOD 2/ CARD 15⁵¹⁻⁵²⁻⁵³. En el norte de la India en 1986 se encontró una incidencia para UC de 6.02⁵⁰. La distribución en países desarrollados es similar en ambos géneros o con discreto predominio en mujeres pero en India, Japón, Chinos la EC es más frecuente en hombres. En algunos casos en Japón²⁰, Singapur y China tiene ligero predominio masculino de CU. En un metaanálisis realizado en China, en la EC se observó

predominio masculino de 1.4:1. Más del 75 % de los pacientes entre 20-50 años con edad media de 36.9% +- 4.4. Incidencia extrapolada 0.848. ¹²

Otros estudios a mencionar, por su reducida incidencia, son los realizados en el resto del mundo, son los siguientes:

- En Brasil se estudió la epidemiología en un área con 533.508 habitantes, durante 1986-2005. Predominancia en gente joven, raza blanca y gente que vive en área urbana con un aumento de incidencia en mujeres. Incidencia en UC 4.48, EC 3.5. Similar incidencia a la observada en otros países de latinoamérica pero más baja que en otros países del sur de Europa.¹⁴
- En Puerto rico ¹⁷ la incidencia cruda era de 3 para CU y de 2 para EC. La incidencia ajustada por sexo y edad para UC en Hong Kong es de 0.4 ¹⁹ y en el Sur de Corea de 3.6³⁵. La incidencia ajustada a sexo y edad en otro estudio coreano es de 1.6 con incidencia cruda de 0.5 ³⁵⁻²⁰.
- IBD en Barbados. Periodo 1980-2005 (25 años). Población en 2000 de 270000. La incidencia ajustada a sexo y edad frente a la población mundial era de 1.85 para UC y de 0.7 para EC, la incidencia de CU en 2000-2004 es de 1.6 y para EC 0.6. Las cifras son generalmente más bajas que en Europea y norteamérica, y similares al resto de las indias este francesas (Caribe).²²

- Lima, con una incidencia de CU fue de 2.1 casos por año con una prevalencia sobre mujer (62.8) y con edad media de 45.⁶⁷
- Líbano ⁵⁵ :la incidencia anual fue de 4.1 por 100000 habitantes para CU y de 1.4 para EC.

CONCLUSIÓN

En primer lugar es importante describir los inconvenientes de nuestro estudio :

- Breve periodo de tiempo.
- Difícil de comparar con estudios prospectivos (distintos diseños, y metodología) pérdida de casos menor.

En nuestra área la incidencia de CU es más elevada que la de EC, excepto en los más jóvenes, siendo las cifras obtenidas similares a las de otras áreas geográficas españolas. En cuanto a la distribución por sexos es algo superior CU y CI en hombres, y al contrario EC, aunque muy ligeramente.

La elevada prevalencia e incidencia de EII, así como la aparición de nuevos patrones de enfermedad, hace plantearnos el desarrollo de unidades específicas de EII en los Servicios de Digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paula Costas Armada, Ricardo V. García Mayor, Alejandra Larrañaga y Paula Seguín. Prevalencia e incidencia de la Enfermedad de Crohn en Galicia Med Clin (Bar), 2008; 130 (18): 715
2. Antonio Arin Letamendia et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional Gastroenterol Hepatol, 2008; 31 (3): 111-6
3. Rivera Irigoín R et al. Incidence and clinico-epidemiological aspects of ulcerative colitis in the area of the Hospital Costa del Sol. Gastroenterol Hepatol 2007 Jan; 30 (1): 7-10
4. Garrido et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. Rev. Esp. Enferm. Dig (madrid). Vol 96. Nº 10. Pp 687-694, 2004.
5. Rodrigo L et al. A population –based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). Rev Esp Enferm Dig 2004 May; 96 (5): 296-305
6. L. Pozzati y A. Cabanillas. Estudio hospitalario de incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en el Área Sanitaria de Mérida. Gastroenterol Hepatol 2002; 25 (9): 541-4
7. C . Saro Gismara et al. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. Asturias. Gastroenterología y hepatología, vol 24. Núm 5, 2001. Pp 228-235
8. García –Paredes J. Mendoza JL. Epidemiología descriptiva de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. An. Med Interna (Madrid). Vol 20, Nº 1, pp 1-2, 2003
9. Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, Jovanovic P, Basic M. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Mar; 22 (3): 346-53
10. Declercq C et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. Inflamm Bowel Dis. 2010 May; 16 (5): 807-12.

11. Michel P, St-Onge L, Lowe AM, Bigras-Poulin M, Brassard P. Geographical variation of Crohn's disease residual incidence in the Province of Quebec, Canada. *Int J Health Geogr.* 2010 May 12; 9: 22
12. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Shi XH, Guo ZR. Prevalence and incidence rates of Crohn's disease in mainland China: a meta-analysis of 55 years of research. *J Dig Dis.* 2010 Jun; 11 (3): 161-6
13. Steed H, Walsh S, Reynolds N. Crohn's disease incidence in NHS Tayside. *Scott Med J.* 2010 Aug; 55 (3): 22-5
14. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009 Jan-Mar; 46 (1): 20-5
15. Jason K. Hou, MD, Hashem EI –Serag MD, MPH and Seilvi Thiramurthi, MD, MS. Distribution and Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Asians, Hispanics, and African Americans: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol 104; August 2009, pp 2100-2109
16. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17
17. Appleyard CB, Hernández G, Ríos-Bedoya. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Disease* 2004; 10: 106-11
18. Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory Bowel Dis 2001; 7: 260-70
19. Lok KH, Hung HG, Ng CH et al. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: experience from a single center in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 406-10
20. Morita N, Toki S, Hirohashi T et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995;30 (Suppl 8): 1-4
21. Lowe Am, Roy PO, B-Poulin M et al. Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*, 2009 Mar; 15 (3): 429-35.

22. Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis*, 2008 Oct; 14 (10): 1419-24
23. Claudia Ott, Florian Obermeier, Sabine Thieler et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008, 20: 917-923.
24. John K. Marshall, MD, MSc. Are the epidemiological differences between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis?. *Inflamm Bowel Dis*, Vol 14, Number S2, A Clinician's Guide to IBD.
25. Loftus EV, Silverstein F, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gastroenterology* , 1998; 114: 1161-1168.
26. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000; 46: 336-343.
27. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population based study. *AM J Epidemiol.* 1990; 149: 916-924
28. Cristina Saro Gismera, Beatriz Sicilia Alandén. Inflammatory bowel diseases: A disease (s) of modern times? Is incidence still increasing?. *World J Gastroenterol* 2008 September 28; 14 (36): 5491-5498.
29. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study, *AM J Gastroenterol* 2006; 101: 1559-1568.
30. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 254-261
31. L Lakatos, P L Lakatos. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe?. *Postgrad Med J* 2006; 82: 332-337, doi: 10.1136/pgmj.2005.042416
32. Sobia Ali, MD and Cyrus P. Tamboli, MD, FRCPC. Advances in Epidemiology and Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Current Gastroenterology Reports* 2008, 10: 576-584.

33. Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, et al: The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 27:211-219
34. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003, 52:1587-1590.
35. Yang SK, Yun S, Kim JH et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14:542-549.
36. Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory Bowel Disease: incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14: 1419-1424.
37. Tsironi E, Feaking RM, Probert CS, et al. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladesh in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 1749-1755.
38. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 2918-2922.
39. Lisa J. Herrinton, Ph.D., Liyan Liu, M.D., M.P.H., James D. Lewis, M.D., M.S.C.E., Patricia M. Griffin, M.D., and James Allison, M.D. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California Managed Care Organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1998-2006.
40. Ott C, Obermeier F, Thieler S et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Sep; 20 (9): 917-23.
41. Kelvin T. Thia, Edward V. Loftus, JR, William J. Sandborn and Suk-Kyyun Yang. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3167-3182.
42. Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 646-51
43. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, et al. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 1992; 33: 687-93
44. Yoshida Y, Murata Y. Inflammatory bowel disease in Japan: Studies of epidemiology and etiopathogenesis. *Med Clin North Am* 1990; 74:67-90.
45. Duphare H, Misra SC, Patnaik PK, et al. Spectrum of ulcerative colitis in north India. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:23-6

46. Yang SK, Hong WS, Min YI, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1037-42.
47. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:1-20.
48. Cachia E, Calleja N, Aakeroy R, Degaetano J, Vassallo M. Incidence of inflammatory bowel disease in Malta between 1993 and 2005: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*, 2008 Apr; 14 (4): 550-3
49. Ajit Sood, Vandana Midha. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Review. *Indian Journal of Gastroenterology* 2007 Vol 26 Nov-Dec, pp 285-89
50. Khosla SN, Girdhar NK, Lal S, Mishra DS: Epidemiology of ulcerative colitis and select general population of northern India. *J Assoc Physicians India* 1986; 34: 405-7
51. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogino Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 86-91
52. Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, Huse K, Frenzel H, Stoll M, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD 15 mutations in two ethnically divergent populations. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 6-16
53. Guo QS, Xia B, Jiang Y, Qu Y, Li J, NOD₂ 3020insC frame shift mutation is not associated with inflammatory bowel disease in Chinese patients of Han nationality. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1069-71
54. Yu Fang WANG, Hu Zhang & Qin Oliyong. Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences. *Journal of Digestive Diseases* 2007; 8; 121-127
55. Abdul-Baki H, Elhadj I, et al. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease in Lebanon. *Inflamm Bowel Dis*, 2007 Apr; 13 (4): 475-80.
56. Abakar-Mahamat A, Filippi J, Pradier C, Dozol A, Hébuterne X. Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007 Dec; 31 (12): 1098-103
57. Geary RB et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*, 2006 Oct; 12 (10): 936-43.
58. Charles N. Bernstein, M.D. , et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101:1559-1568

59. Armitage EL, et al. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: Association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004; 127: 1051-7
60. Ekblom A. The epidemiology of IBD; A lot of data but little knowledge. How shall we proceed? *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (suppl 1): S 32-4
61. Probert CSJ et al. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: An epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire, *GUT* 1993; 34: 1547-51
62. Carr I, Mayberry JF. The effects of immigration on ulcerative colitis. A three year prospective study among Europeans and first and second generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2918-22
63. Jacobsen BA et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006 Jun; 18 (6): 601-6
64. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 7; 12 (19): 75-81
65. Ladas SD et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: a prospective study. *World J Gastroenterol*, 2005 Mar 28; 11 (12): 1785-7
66. Ron W Wells MSc, Michael G Blennerhassett PhD. The increasing prevalence of Crohn's disease in industrialized societies: The price of Progress? *Can J Gastroenterol* Vol 19 No 2 February 2005
67. Calderón AV, Velarde OF, Yoshidaira MY, Barahona ER. Clinical and epidemiological profile of ulcerative colitis in a hospital in Lima. *Rev Gastroenterol Peru*, 2004 Apr-jun; 24 (2): 135-42
68. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. GETECCU. Miguel Ángel Gassull, Fernando Gomollón, Joaquín Hinojosa, Antoni Obrador. Págs 29-50.
69. Hinojosa J, Primo J, Lledó S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidence of inflammatory bowel disease in Sagunto. *Rev Esp Enferm Dig*. 1990 Nov; 78 (5): 283-7
70. Monferrer Guardiola R et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the 02 health area of Castellon (1992-1996). *Rev Esp Enferm Dig*. 1999 Jan; 91 (1): 33-46
71. Pavlovic-Calic N, Slakic NN, Gegic A, Smajic M, Alibegovic E. Crohn's disease in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina: a 12-year study (1995-2006). *Int J Colorectal Dis*. 2008 Oct; 23 (10): 957-64, Epub 2008 Jun 12

72. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Sleisenger y Fordtran. 8ª Edición. Volumen 2. Pág 2459-2548.
73. Enfermedad Inflamatoria Intestinal, III edición. Miguel Ángel Gassull, Fernando Gomollón, Joaquín Hinojosa, Antoni Obrador. Pág 29-58.