

Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva

A. Garrido, M. J. Martínez¹, J. A. Ortega¹, A. Lobato¹, M. J. Rodríguez¹ and F. J. Guerrero²

Department of Gastrointestinal Medicine. ¹Family and Community Medicine. ²Department of Internal Medicine. Hospital Comarcal de Riotinto. Huelva. Spain

Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodríguez MJ, Guerrero FJ. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 687-694.

ABSTRACT

Objective: to know the different epidemiologic aspects of chronic inflammatory bowel disease (IBD) in the Northern area of the province of Huelva.

Material and methods: we carried out a retrospective (1980-1996) and prospective (1996-2003) study of all patients diagnosed with IBD in the Northern area of Huelva, with 77,856 inhabitants. The distribution of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) was analyzed, as well as sex, age and smoking habit at the time of diagnosis, familial aggregation, appendectomy rate, phenotype (anatomical site and clinical types), extraintestinal manifestations, and immunosuppressive therapy or surgical requirements.

Results: 70 patients with IBD were studied, 40 with UC and 30 with CD. Sex distribution was 39 (55.7%) males (55% with CD vs 56.6% with UC; NS) and 31 (44.3%) females (45% with CD vs 43.3% with UC; NS). Mean age at presentation was 44.7 ± 19.32 years in UC vs 32.3 ± 16.43 in CD; $p < 0.001$. Familial association was 7.1%. Previous appendectomy was referred in 2.5% of patients with UC vs 36.7% of those with CD ($p < 0.001$), and the percentage of smokers was also higher in CD 66.7% vs CU 12.5% ($p < 0.001$).

Anatomical site in UC was: proctitis, 20%; proctosigmoiditis/left colon, 42.5%; extensive colitis, 25%; and pancolitis, 12.5%; in CD was: terminal ileum, 43.3%; colon, 20%; and ileo-colon, 36.7%. The disease patterns were: inflammatory 56.7%, obstruction 26.7%, and fistulization 16.7%. Extraintestinal manifestations were diagnosed in 7.5% of patients with UC vs 16.6% patients with CD; surgery was performed in one patient with UC vs 10 with CD, and

one patient with UC required immunosuppressive treatment vs 12 with CD.

A multivariate analysis showed that younger age and smoking habit were risk factors for CD vs advanced age in UC, in which case, the smoking habit was a protective factor. The mean incidence rate of IBD starting from 1996 and expressed in cases/100,000 inhabitants/year was 5.2 for UC and 6.6 for CD.

Conclusions: the mean incidence of UC in our area was 5.2 cases/100,000/inhabitants/year, and 6.6 for CD. Patients presenting with CD are diagnosed at a significantly younger age than those with UC; the smoking habit is a risk factor for CD while it protects from UC. The characteristics of IBD in our geographical area do not differ substantially from those in other regions of Spain.

Key words: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Epidemiology. Incidence.

INTRODUCTION

IBD comprises three conditions (UC, CD, and indeterminate colitis) that are well defined in their clinical and pathologic aspects (1,2). However, its etiology and pathogenesis remain unknown, and therefore epidemiological investigation to determine disease variability and disease-related risk factors are important, in an attempt to establish the origin of the disease and the way effective treatment may be applied. At present it is thought that an interaction exists between extrinsic (environmental) and intrinsic factors (genetic predisposition) allowing the expression of this disease; epidemiological studies address all extrinsic circumstances potentially involves.

The incidence of IBD in our geographic area has increased in the last decades (3,4), and leveled out around 1980 at 10-15 cases/100,000/year (5); variations according to the different geographical areas have also been documented (6).

Classically, UC and CD are associated with high socio-cultural levels, with a higher economic capacity (7), and with urban and industrialized areas.

Recibido: 04-12-03.
Aceptado: 17-02-04.

Correspondencia: Antonio Garrido Serrano. C/ Almajarra, 1, Blq. 7, 1º B. Urb. Jard. Sta. Eufemia. 41940 Tomares. Sevilla. e-mail: agarridos@interc.org

For the time being no epidemiological studies on IBD are being carried out in our sanitary area; thus, with the present paper we want to know the distribution and variability of IBD in the Northern area of the province of Huelva, with a rural population and a poor socioeconomic level.

MATERIAL AND METHODS

This is an epidemiological, descriptive and population-based study carried out from 1980 to 2003, in a retrospective way from 1980 to 1996 and prospectively from 1996 to 2003, which includes the group of patients with IBD in the Northern area of Huelva. This geographic area has a total population of 77,856 inhabitants who exclusively depend on one hospital located in Riotinto. This sanitary area comprises three districts: a) "Andévalo": next to the county capital, with its population mainly employed in the area of services; b) "Cuenca Minera": population traditionally employed in mines and nowadays in absolute economic regression; and c) "Sierra": with a marked rural character, dedicated to agriculture and cattle raising.

Inclusion criteria: all patients diagnosed with IBD in our area were included, 40 with UC and 30 with CD, who met the diagnostic criteria established by Truelove (8) and Lennard-Jones (9), respectively. All of them are followed up in the usual way at Hospital de Riotinto on an outpatient basis or in a hospitalization regimen.

Patients were identified in the retrospective study by reviewing endoscopies, the Unit of Gastroenterology, and the general records in our hospital, and in the prospective study by means of the detection of incident cases. In all patients a clinical follow-up was carried out to the closing of the study.

Demographic data were analyzed for all cases in a protocolized way: sex, age at the time of diagnosis, and district the patient originates from; members affected in the same family were also analyzed to calculate the percentage of familial association, as well as the rate of previous appendectomy and smokers at the time of diagnosis.

In UC, involvement extent was estimated according to the most recent and deeply penetrating endoscopic exploration, with the following definitions: proctitis with involvement of 15 cm from the anal margin; proctosigmoiditis with involvement of the rectum and sigmoid; left colitis with alterations distal to the splenic flexure; extensive colitis up to the hepatic flexure; and pancolitis with lesions throughout the entire colon. Extraintestinal manifestations as well as the requirements for immunosuppressive agents and/or surgical therapy were also evaluated.

Anatomical site in CD was subdivided as follows: terminal ileitis, ileocolic, colon, and other. For disease behavior the classification by Lennard-Jones (10) –inflammatory, fibrostenotic, and fistulizing types– was used. Extraintestinal manifestations as well as the requirements for immunosuppressive or biologic agents and/or surgical therapy were also evaluated.

The incidence rate (number of new cases every year/100,000 inhabitants) was calculated.

Statistical analysis: the statistical study was made using an R-SIGMA program. Results were expressed as mean \pm standard deviation or as percentage, both with a 95% confidence interval. The chi-square test was used for the analysis of qualitative variables.

In the two logistic multivariate regression analyses, 5 variables of clinical interest were included (age, sex, region, cigarette smoking, and previous appendectomy), taking as a dependent variable the presence of CD *versus* UC, or *vice versa*, according to cases. Regions lacking statistical significance in the multivariate analysis were not included in the tables. Age was considered a continuous variable, and the rest dicotomic variables.

All values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Seventy patients fulfilled the diagnostic criteria of IBD in our area: 40 (57%) with UC and 30 (43%) with CD. The mean incidence of IBD starting from 1996 and expressed in cases/100,000 inhabitants/year was 5.2 for UC and 6.6 for CD.

Table I shows the general characteristics of patients in our sample, and highlights the younger age at diagnosis of those with CD, as well as their higher percentage of previous appendectomies and smokers. The male/female ratio (22 men/18 women in UC and 17 men/13 women in CD) and extraintestinal manifestations were similar between CD and UC, although the indication of immunosuppressive or biologic therapy, as well as of surgical procedures, was lower in patients with UC.

Table I. Clinical features of patients (n = 70)

Variables	UC (n=40)	CD (n=30)	p
Age (years)	44.7 (38.5-50.9)	32.3 (13.1-42.4)	< 0.001*
Males	55 (38.7-70.4)	56.6 (37.7-74)	ns
Familial association	5 (1.3-8.6)	10 (3.4-14.1)	ns
Smokers	12.5 (4.7-27.6)	66.7 (47.1-82.1)	< 0.01*
Appendectomy	2.5 (0.13-14.7)	36.7 (20.5-56.1)	< 0.01*
Extra. man.	7.5 (2-21.5)	16.5 (6.3-35.5)	ns
Imm. biol. ther.	2.5 (0.13-14.7)	40 (23.2-59.2)	< 0.001*
Surgery	2.5 (0.13-14.7)	33 (17.9-52.9)	< 0.01*

Extra. man.: extraintestinal manifestations; Imm. biol. ther.: immunosuppressive or biologic therapy. Results reported as mean and 95% confidence interval. *Chi-square test.

Anatomical sites, expressed as percentage with 95% CI, were for UC as follows: proctitis 20% (9.6-36.1), proctosigmoiditis/left colitis 42.5% (27.4-59), extensive colitis 25% (13.2-41.5), and pancolitis 12.5% (4.7-27.6); in CD, 43.3% (26-62.3) had terminal ileum involvement, 20% (8.4-39.1) colic involvement, and 36.7% (20.5-56.1) colon and small bowel involvement, with the disease being inflammatory in

56.7% (37.7-74) of patients, fibrostenotic in 26.7% (13-46.2) of patients and fistulizing in 16.7% (6.3-34.5) of patients.

Previous appendicectomy was more frequent among patients with CD and fistulizing disease (80%; 95% CI 29.9-98.9) that among those with fibrostenotic disease (25%; 95% CI 4.5-64.4) or inflammatory disease (29%; 95% CI 11.4-56; $p < 0.02$; odds ratio = 16.7).

As for the region of origin, table II shows a lower incidence of CD in the "Sierra" district.

Table II. IBD percentage with respect to district

	UC (n=40)	CD (n=30)
Andévalo	20 (9.6-36.1)	33 (17.9-52.9)
Cuenca Minera	32.5 (19.1-49.2)	56.7 (37.7-74)
Sierra	47.5 (31.8-63.7)	10 (2.6-27.7)

Results reported as mean and 95% confidence interval.

A multivariate logistical regression analysis showed that factors associated with UC included older age, non-smoking status, and origin in the "Sierra" district, while younger age, smoking status, and origin in the "Cuenca Minera" district were associated with CD (Tables III and IV).

Table III. Factors associated with UC in sample patients. Multivariate logistical regression analysis (n=70)

Variables	Regression coefficient	Odds ratio	95% CI	p
Age	0.052	1.05	1-1.1	< 0.02
Smokers	2.476	0.08	0.02-0.41	< 0.01
Sierra	2.097	8.1	1.5-44	< 0.02

Table IV. Factors associated with CD in sample patients. Multivariate logistical regression analysis (n=70)

Variables	Regression coefficient	Odds ratio	95% CI	p
Age	0.055	0.95	0.91-0.99	< 0.02
Smokers	2.630	14.3	3.1-66.6	< 0.01
Cuenca Minera	1.560	4.8	1.12-2.01	< 0.04

The univariate analysis of all patients in the sample showed similar results, but contrary to the multivariate analysis, found that previous appendicectomy was a protective factor for UC (OR = 0.05, coefficient 3.070, $p < 0.01$), while it was a risk factor in patients with CD (OR = 20, coefficient 3.070, $p < 0.01$); this fact lost value in the multivariate analysis due to the size of the sample and the confounding factor of smoking status.

One patient in our series died during the study as a consequence of fatal infectious mononucleosis; he was a 25 year-old male with Crohn's ileitis who was receiving immunosuppressive treatment with azathioprine (11).

The prevalence of IBD in the last year of the study was 95 cases/100.000 inhabitants.

DISCUSSION

Numerous epidemiological studies have been published on IBD; nevertheless, information regarding the incidence of IBD in Spain is still scarce. A systematic review shows a progressive increase in UC incidence –ranging from 0.6 to 8 cases/100,000 inhabitants/year with a mean value of 3.8– and in CD –ranging from 0.4 to 5.5 cases/100,000 inhabitants/year with a mean value of 0.9– (12). This study reported an increased association with urban life and more economically developed geographic regions.

Our data, coming from a region located in Southern Europe that has a marked rural character and poor economic development, are similar to those described for other geographical areas (13-19), indicating that differences are not significant according to geographical regions; therefore, IBD incidence rates in developing countries will probably be equal to those of developed countries in a near future, and the so-called North-South gradient, which was documented by the European epidemiological collaborative study (20), in which four Spanish healthcare areas participated (Vigo, Sabadell, Mallorca, and Motril), will disappear, although whether this effect was due to the technological development of medicine, which allows a better diagnosis of patients with chronic diarrhea, and an easier access of the population to quality medicine, or to factors such as industrialization, variations in dietary habits, etc., was not elucidated.

As in our paper, most Spanish studies do not find differences in the distribution of the disease regarding sex (21-23), but the diagnosis of CD is made at a younger age, with a peak incidence of diagnosis at 15-40 years, and a mean age of 33,53 years (17,18), similar to patients in our series.

Disease behavior and anatomical site in patients with IBD varies much among individuals; in our area, the involvement distal to the splenic flexure is prevalent, and CD shows an inflammatory behavior in approximately half of cases, results that are similar to those of other compared series.

Another conclusion of this paper that appears broadly accepted in the scientific literature is that the smoking habit is one of the more notable environmental factors in CD, with at least a two-fold risk increase among smokers *versus* non-smokers, and up to a five-fold increase in smoking women (24). It also has a deleterious effect on the development of the disease and its outcome, thus worsening prognosis (25). Similarly, the duration of the smoking habit, as well as the number of cigarettes smoked, has been associated with CD localization and clinical course. There is a predilection for the small intestine in heavy smokers, who also have a higher frequency of fistula and abscess, and an increased risk of surgical procedures after 5-10 years (26). Likewise, there are increased risks of endoscopic and clinical recurrence, and need of a second surgical procedure (27). Because of that we must inform of these risks to patients in an attempt to persuade them to give up smoking.

On the other hand, a higher frequency among non-smokers has been reported in UC (28) as in our study, where smoking cigarettes was a protective factor; other authors have also described a beneficial effect of smoking on UC (29). However, therapeutic studies using oral nicotine or nicotine patches have not reported the expected beneficial results, as the role of the smoker's anxiety in the triggering of disease activity is usually overlooked. Because of these reasons, and keeping in mind the deleterious effects of tobacco on health (risk factor for malignant neoplasms, respiratory or cardiovascular diseases, etc.), start smoking or renew a smoking habit should not be recommended to patients with UC.

With respect to the relationship between appendicectomy and IBD, Rutgeerts et al. (30) pointed out that appendicectomy is a protective factor for UC. Later studies come to similar conclusions, thus establishing the hypothesis that the appendix may represent a risk factor for UC because of its role on the intestinal immune system (31).

As for the smoking habit, the opposite has been described in CD, with a positive relationship between appendicectomy and CD (32). However, in their wide case-control study, Russel et al. (31) demonstrated that previous appendicectomy in this disease was probably due to a false appendicitis diagnosis in misdiagnosed CD.

Because of that, further studies are necessary to clarify the relationship between appendicectomy and IBD. In our study we have found a higher percentage of appendicectomy in patients diagnosed with CD in comparison with those with UC. This association was especially marked in patients in the fistulizing group. This association was statistically significant in the univariate analysis but of less value in the multivariate analysis. This is due to the effect of the smoking habit and the small number of patients. If this number had been higher, this percentage would have maintained statistical significance as an independent risk factor for CD. Thus, these results need to be confirmed by new studies including a greater number of cases.

In this study, we also found a percentage of family association in IBD similar to that in other series in our environment, as well as a higher morbidity in CD compared with UC that is based on the increased requirements these patients have regarding immunosuppressive and biologic therapies and/or surgical procedures. Nevertheless, mortality among our patients during follow-up has been practically nil—with the exception of the complication pointed out in the results (11)—which translates into an excellent lifelong prognosis for these patients.

In conclusion, with this study we tried to communicate our results and experience regarding IBD in our sanitary area, highlighting the uniformity of distribution of the disease in connection with types and sex, and with incidence rates similar to those in other more urban, more economically developed regions. Our study, we also show an incidence of UC below that of CD in spite of the rural character of our area. Therefore, the North-South gradient is not really so important, which has deeply relevant epidemiological implications; since it makes mandatory a restatement of geographical situation as an epidemiological factor, despite it is accepted by many authors.

REFERENCES

1. Evans JG, Acheson ED. An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in the Oxford area. *Gut* 1965; 6: 311-24.
2. Price Ashley B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease "Colitis Indeterminate". *J Clin Pathol* 1978; 31: 567-77.
3. Cella Lanau J, López Zaborras J, Gomollón García F, Sáinz Samitier R. Enfermedad inflamatoria en Aragón: un diagnóstico cada vez más frecuente. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 363-7.
4. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 651-6.
5. Maté Jiménez J, Pajares García JM. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: distribución geográfica y factores ambientales. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 86: 533-9.
6. Sonnenberg A, Mc Carty D, Jacobsen S. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 143-9.
7. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut* 1990; 31: 1037-42.
8. Truelove SC, Witts C. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
9. Lennard-Jones JE. Regional enteritis (Crohn's disease): definition and diagnosis. *Skandia International Symposia. Regional Enteritis*. Estocolmo: Nordiska Bolchandeln's Forlag, 1970. p. 108-9.
10. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 2-4.
11. Garrido Serrano A, Pérez Martín F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Muñoz J, Palomo S. Mononucleosis infecciosa mortal durante el tratamiento con azatioprina en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 7-8.
12. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-14.
13. Ruiz Ochoa V. Estudio epidemiológico de la Enfermedad de Crohn en Galicia en el periodo 1976 a 1983. *Rev Esp Enferm Dig* 1984; 66: 273-9.
14. Pajares García JM, Rodríguez Muñoz S, Maté Jiménez J. Prevalencia de la Enfermedad de Crohn en la zona central de España. Estudio epidemiológico colaborativo de la asociación Castellana de Aparato Digestivo. *Rev Esp Enferm Dig* 1987; 71: 313-7.
15. Martínez Salmerón JF, Rodrigo Moreno M, De Teresa J, Nogueras F, García Montero M, de Sola C et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the province of Granada, Spain; a retrospective study from 1979-1988. *Gut* 1993; 34: 1207-9.
16. Hinojosa J, Princo J, Lledó S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Sagunto. *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78: 283-7.
17. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 651-6.
18. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Arguelles Fernández G, Antón Magarzo J, Navascues CA, García López R, et al. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. Asturias. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 228-35.
19. Pozzati L, Cabanillas A. Estudio hospitalario de incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en el Área Sanitaria de Mérida. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 9: 541-4.
20. 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? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-7.
21. Solá Lamoglia R, García-Pugues AM, Monés Xiol J, Badosa Gallart C, Badosa Gallart J, Casellas F et al. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Cataluña (Barcelona y Girona). *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 81: 7-14.
22. 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: 45-9.

23. 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.
24. Rhodes J, Thomas GAO. Smoking: Good or bad for Crohn's disease? *Gastroenterology* 1994; 106: 807-10.
25. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's Disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1121-7.
26. Lindberg F, Varnesot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33: 779-82.
27. Cosner J, Carbonell F, Blaugerie L, Quintrec Y, Gendre GP. Effects of cigarette smoking on the long term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-31.
28. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982; 284: 706.
29. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-54.
30. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1251-3.
31. Russel MG, Dorant E, Brummer RJM, Van de Kruijjs M, Murin J, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. *Gastroenterology* 1997; 113: 377-82.
32. Gent AE, Hellier DM, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343: 766-7.

Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en la zona norte de Huelva

A. Garrido, M. J. Martínez¹, J. A. Ortega¹, A. Lobato¹, M. J. Rodríguez¹ y F. J. Guerrero²

Unidad de Digestivo. ¹Medicina Familiar y Comunitaria. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Riotinto. Huelva

RESUMEN

Objetivo: conocer los distintos aspectos epidemiológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la zona norte de la provincia de Huelva.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo (1980-1996) y prospectivo (1996-2003) sobre los pacientes diagnosticados de EII en la zona norte de Huelva con 77.856 habitantes. Se ha analizado la distribución de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), sexo, edad y hábito tabáquico en el momento del diagnóstico, agregación familiar, antecedentes de apendicetomía, fenotipo (extensión y tipos clínicos), manifestaciones extraintestinales y necesidad de tratamiento inmunosupresor y/o quirúrgico.

Resultados: se estudiaron 70 pacientes con EII, 40 con CU y 30 con EC. Un total de 39 (55,7%) eran varones (55% en EC frente a 56,6% en CU; NS) y 31 (44,3%) mujeres (45% en EC frente a 43,3% en CU; NS). La media de edad en el momento de diagnóstico fue de 44,7±19,32 para CU frente a 32,3±16,43 para EC (p<0,001). La asociación familiar fue del 7,1%. Referían apendicetomía previa el 2,5% de los pacientes con CU frente a 36,7% de los pacientes con EC (p < 0,001), igualmente el hábito tabáquico era más frecuente en la EC 66,7% que en la CU 12,5% (p < 0,001).

La extensión de la CU fue: proctitis 20%; proctosigmoiditis/colitis izquierda 42,5%; colitis extensa 25% y pancolitis 12,5%; en la EC, el 43,3% presentaba afección de íleon terminal, el 20% afección del colon y el 36,7% afección de colon e intestino delgado. El patrón fue inflamatorio en el 56,7% de los pacientes, estenosante en el 26,7% y fistulizante en el 16,7%. Se presentaron manifestaciones extraintestinales en el 7,5% de los pacientes con CU,

1 caso precisó cirugía y 1 tratamiento inmunosupresor; el 16,8% de los pacientes con EC presentaron manifestaciones extraintestinales, 10 precisaron cirugía y 12 tratamiento inmunosupresor o biológico.

El análisis de regresión logística multivariante mostró que la menor edad y el hábito tabáquico fueron factores de riesgo para EC, frente a mayor edad en CU, en la que además el tabaco se mostró como factor de protección.

La tasa de incidencia media de EII a partir de 1996 y expresada en casos/100.000 habitantes/año fue de 5,2 para CU y 6,6 para EC.

Conclusiones: la tasa media de incidencia en nuestro medio es de 5,2 casos/100.000/habitantes/año para CU y 6,6 para EC. Los pacientes afectados de EC se diagnostican a una edad significativamente menor que aquellos con CU; el hábito tabáquico es un factor de riesgo para la EC mientras que protege de la CU. Las características de la EII en nuestro medio no difieren sustancialmente de las de otras regiones de España.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Epidemiología. Incidencia.

INTRODUCCIÓN

La EII comprende tres entidades (CU, EC y colitis indeterminada) bien definidas en sus aspectos clínico-patológicos (1,2); sin embargo su etiopatogenia permanece desconocida, y de ahí la importancia de la investigación epidemiológica en

esta enfermedad, capaz de documentar la variabilidad de la enfermedad y las causas de la misma, para finalmente poder establecer el origen de la enfermedad y así aplicar un tratamiento eficaz. En la actualidad se piensa que existe una interacción entre factores extrínsecos (medioambientales) e intrínsecos (inducidos genéticamente), que permiten que la enfermedad se exprese. La epidemiología estudia todas las posibles circunstancias extrínsecas implicadas.

La incidencia de la EII en nuestro medio ha ido en constante aumento en las últimas décadas (3,4), estabilizándose desde los años 80 entre 10-15 casos/100.000/año (5), y también se ha documentado variaciones según las diversas áreas geográficas (6).

Clásicamente, la CU y la EC son enfermedades asociadas a niveles socioculturales elevados, con mayor capacidad económica (7) y áreas urbanas e industrializadas.

Hasta la fecha no hay estudios epidemiológicos sobre EII realizados en nuestra área sanitaria, por lo que con el presente trabajo pretendemos conocer la distribución de la EII y su variabilidad en la zona norte de la provincia de Huelva, de marcado carácter rural y nivel socioeconómico medio-bajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo y poblacional, realizado desde 1980 a 2003, en forma retrospectiva desde 1980 a 1996 y prospectivamente desde 1996 a 2003, que abarca el conjunto de enfermos diagnosticados de EII del Área Sanitaria Norte de Huelva con una población total de 77.856 habitantes, que dependen exclusivamente de un único centro hospitalario, situado en la población de Riotinto. Dicha área sanitaria comprende tres comarcas: a) *Andévalo*: próximo a la capital de la provincia con población que está empleada principalmente en el sector servicios; b) *Cuenca Minera*: tradicionalmente empleada en minería y hoy día en franca regresión económica; y c) *Sierra*: de marcado carácter rural, dedicada a la agricultura y ganadería.

Criterios de inclusión: se han incluido todos los pacientes diagnosticados de EII, 40 con CU y 30 con EC en nuestro medio, que cumplen los criterios diagnósticos descritos por Truelove (8) y Lennard-Jones (9), respectivamente. Todos ellos son controlados de manera habitual en el Hospital de Riotinto, bien en régimen ambulatorio o en módulo de hospitalización, de edad superior a los 14 años en el momento del cierre de este estudio.

Los pacientes fueron identificados en el estudio retrospectivo mediante la revisión de los archivos de endoscopia, consulta externa de Aparato Digestivo y los archivos generales del hospital, y en el estudio prospectivo mediante la detección de casos incidentes. En todos los enfermos se realizó un seguimiento clínico hasta el cierre del estudio.

De forma protocolizada en todos los casos se recogieron datos de filiación: sexo, edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad y región de procedencia del paciente; también se recogieron antecedentes de la totalidad de familiares afectados para calcular el porcentaje de asociación familiar, así como antecedentes personales de apendicectomía y hábito tabáquico en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la CU se aplicó la extensión que correspondía a la exploración endoscópica más reciente y con mayor profundidad de penetración, de acuerdo a los siguientes criterios: proctitis cuando estaban afectados los 15 cm proximales al margen anal, proctosigmoiditis con afección de recto y sigma, colitis izquierda con alteraciones hasta ángulo esplénico, colitis extensa hasta el ángulo hepático y pancolitis cuando todo el colon presentaba lesiones. Además se tuvo en cuenta la presencia o no de manifestaciones extraintestinales, así como la necesidad de tratamiento inmunosupresor y/o cirugía.

En cuanto a la EC la extensión se subdividió en: ileítis, ileocolitis, colitis y otras. Como patrón clínico se utilizó la clasificación de Lennard-Jones (10) en inflamatorio, estenosante y fistulizante. De igual forma se recogió la presencia o no de manifestaciones extraintestinales, y la necesidad de tratamiento inmunosupresor, biológico o quirúrgico.

Se estableció la tasa de incidencia, es decir, el número de casos nuevos producidos cada año, por cada 100.000 habitantes.

Análisis estadístico: el estudio estadístico se realizó en el programa RSGMA. Los resultados globales de la muestra se expresaron como media con desviación estándar o porcentaje, ambos con intervalo de confianza del 95%. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado.

En los dos análisis de regresión logística multivariante se incluyeron 5 variables predictoras de interés clínico (edad, sexo, región de procedencia, consumo de cigarrillos y apendicectomía previa), tomando como variable dependiente la presencia de EC frente a CU o a la inversa, según los casos. Las regiones que no presentaron significación estadística en el modelo multivariante no se incluyeron en las tablas. La edad se tomó como variable continua y el resto como variables dicotómicas. El nivel de significación estadística se estableció para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el área estudiada 70 enfermos cumplen los criterios diagnósticos de EII: 40 (57%) CU y 30 (43%) EC. La tasa de incidencia media bruta de EII a partir de 1996 y expresada en casos/100.000 habitantes/año fue de 5,2 para CU y 6,6 para EC.

La tabla I muestra las características generales de los pacientes de la muestra, destacando una menor edad en el momento del diagnóstico de aquellos con EC, así como mayor porcentaje de apendicectomía previa y hábito tabáquico. La relación hombres/mujeres (22 varones/18 mujeres en CU y 17 varones/13 mujeres en EC) y las manifestaciones extraintestinales fueron similares entre EC y CU, si bien esta última precisó menos necesidad de tratamiento inmunosupresor y/o biológico así como de cirugía.

La extensión de la enfermedad, expresada en porcentaje con IC del 95% fue para la CU: en la proctitis del 20% (9,6-36,1), en la proctosigmoiditis/colitis izquierda del 42,5% (27,4-59), en la colitis extensa del 25% (13,2-41,5) y en la pancolitis del 12,5% (4,7-27,6); en la EC, el 43,3% (26-62,3)

Tabla I. Características generales de la muestra (n=70)

Variables	CU (n=40)	EC (n=30)	p
Edad (años)	44,7 (38,5-50,9)	32,3 (13,1-42,4)	< 0,001*
Hombres	55 (38,7-70,4)	56,6 (37,7-74)	ns
Asociación familiar	5 (1,3-8,6)	10 (3,4-14,1)	ns
Tabaquismo	12,5 (4,7-27,6)	66,7 (47,1-82,1)	< 0,01*
Apendicectomía	2,5 (0,13-14,7)	36,7 (20,5-56,1)	< 0,01*
Man. extra.	7,5 (2-21,5)	16,5 (6,3-35,5)	ns
Tto. inm. biol.	2,5 (0,13-14,7)	40 (23,2-59,2)	< 0,001*
Cirugía	2,5 (0,13-14,7)	33 (17,9-52,9)	< 0,01*

Man. Extra.: manifestaciones extraintestinales; Tto. inm. biol.: necesidad de tratamiento inmunosupresor y/o biológico. Resultados expresados en porcentajes e intervalo de confianza del 95%. *Test de Chi cuadrado.

presentaba afección de íleon terminal, el 20% (8,4-39,1), afección del colon y el 36,7% (20,5-56,1), afección de colon e intestino delgado. El patrón clínico era inflamatorio en el 56,7% (37,7-74) de los pacientes, estenosante en el 26,7% (13-46,2) de los pacientes y fistulizante en el 16,7% (6,3-34,5) de los pacientes.

La apendicectomía previa fue mucho más frecuente dentro de los pacientes con EC y patrón clínico fistulizante (80%, IC 95% 29,9-98,9) que en aquellos con patrón estenosante (25%; IC 95% 4,5-64,4) o inflamatorio (29%; *odds ratio* = 16,7; IC 95 % 11,4-56, p<0,02).

En cuanto a la región de procedencia, la tabla II muestra como dato de interés la baja incidencia de EC en la comarca Sierra.

Tabla II. Porcentaje de EII según comarca de referencia

	CU (n=40)	EC (n=30)
Andévalo	20 (9,6-36,1)	33 (17,9-52,9)
Cuenca Minera	32,5 (19,1-49,2)	56,7 (37,7-74)
Sierra	47,5 (31,8-63,7)	10 (2,6-27,7)

Resultados expresados en porcentaje e intervalo de confianza del 95%.

En el análisis de regresión logística multivariante aparecieron como factores asociados a CU una mayor edad, el hábito no fumador y la procedencia de la región Sierra, mientras que una menor edad, el hábito tabáquico y la procedencia de la Cuenca minera se asociaron a la EC (Tablas III y IV).

Tabla III. Factores asociados a CU en los pacientes de la muestra, según regresión logística multivariante (n=70)

Variables	Coefficiente de regresión	Odds ratio	IC 95%	p
Edad	0,052	1,05	1-1,1	< 0,02
Tabaquismo	2,476	0,08	0,02-0,41	< 0,01
Sierra	2,097	8,1	1,5-44	< 0,02

Tabla IV. Factores asociados a EC en los pacientes de la muestra, según regresión logística multivariante (n=70)

Variables	Coefficiente de regresión	Odds ratio	IC 95%	p
Edad	0,055	0,95	0,91-0,99	< 0,02
Tabaquismo	2,630	14,3	3,1-66,6	< 0,01
Comarca Cuenca Minera	1,560	4,8	1,12-2,01	< 0,04

El análisis univariado de todos los pacientes de la muestra arrojó resultados similares, pero a diferencia del multivariante encontró que el antecedente de apendicectomía era factor protector frente a la CU (OR=0,05, coeficiente 3.070, p < 0,01), mientras que se constituía en factor de riesgo en los pacientes con EC (OR=20, coeficiente 3.070, p < 0,01); este antecedente perdía valor en el análisis multivariado debido al tamaño muestral y al factor colaborador del hábito tabáquico.

Sólo falleció un paciente de nuestra serie a lo largo del estudio a consecuencia de una mononucleosis de evolución fatal en un varón de 25 años, portador de una ileítis de Crohn y sometido a tratamiento inmunosupresor con azatioprina (11).

La prevalencia de la EII referida al último año del estudio fue de 95 casos/100.000 habitantes.

DISCUSIÓN

Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos en relación con la EII, no obstante la información de que disponemos en España es más limitada, donde una revisión sistemática indica un aumento progresivo en las cifras de incidencia tanto para la CU, que oscila entre 0,6-8 casos/100.000 habitantes/año con una media de 3,8, como para la EC que oscila entre 0,4-5,5 casos/100.000 habitantes/año con una media de 0,9 (12); en dicho estudio se recoge igualmente una mayor asociación con la residencia urbana y regiones geográficas de mayor desarrollo económico.

Nuestros datos, que provienen de una región situada al sur de Europa, de marcado carácter rural y pobre desarrollo económico, son similares a los procedentes de otras áreas geográficas (13-19), lo que indica que las diferencias son cada vez más discretas. Por esta razón, en un futuro próximo las tasas de EII en los países en vías de desarrollo probablemente tenderán a igualarse a las de mayor desarrollo económico. De esta forma, desaparecerá el denominado gradiente Norte-Sur, que se documentó en el estudio epidemiológico colaborativo europeo (20), en el cual participaron cuatro áreas españolas (Vigo, Sabadell, Mallorca y Motril). En este estudio quedó por dilucidar si este efecto podía ser debido al desarrollo tecnológico de la medicina que permite diagnosticar correctamente enfermos con diarrea crónica, con un mejor acceso de la población a una medicina de calidad, o bien se debe a factores como la industrialización, variaciones en los hábitos dietéticos, etc.

Al igual que en el nuestro, la mayoría de estudios españoles no encuentran diferencias en la distribución de la enfer-

edad en relación con el sexo (21-23), pero sí en cambio el diagnóstico de EC a una edad más precoz, con una frecuencia máxima de diagnóstico entre los 15-40 años, siendo su edad media de 33,53 años (17,18), similar a los pacientes de nuestra serie.

La forma de expresarse la enfermedad en cuanto a extensión y comportamiento clínico varía mucho de unos individuos a otros. En nuestro medio, en la CU predomina la afectación distal al ángulo esplénico y en cuanto a la EC tiene un patrón inflamatorio en aproximadamente la mitad de los casos, resultados similares a los de las otras series comparadas.

Otra conclusión que se desprende de este trabajo y que aparece ampliamente refrendada en la literatura científica, es que en la EC el tabaco es el mayor factor de riesgo extrínseco conocido. Entre fumadores el riesgo de EC es al menos al doble de los que tienen los no fumadores y entre las mujeres fumadoras es hasta cinco veces superior (24). Además, el hábito tabáquico provoca un efecto perjudicial tanto en el desarrollo de la enfermedad como en su evolución y determina un peor pronóstico (25). De igual manera se ha asociado la duración del hábito tabáquico y el número de cigarrillos consumidos con la localización y con el curso clínico de la EC. En los grandes fumadores se ha encontrado una predilección por el intestino delgado, una mayor frecuencia de fístulas y abscesos y necesidad de tratamiento quirúrgico en 5-10 años (26), un mayor riesgo en la recurrencia tras la intervención, tanto endoscópica, clínica y una mayor necesidad de reintervención (27). Por todo ello, debemos informar a los pacientes de todos estos riesgos y persuadirlos de la necesidad de abandonar este hábito.

En cambio, en la CU se ha constatado una mayor frecuencia entre la población de no fumadores (28). También en nuestro estudio se comprueba que el tabaco es un factor protector. Aunque otros autores también han descrito un efecto beneficioso del tabaco frente a la CU (29), los estudios terapéuticos con nicotina por vía oral o en forma de parches no han demostrado los resultados beneficiosos esperados, desconociéndose hasta la fecha el papel que desempeña la ansiedad del fumador como desencadenante de la enfermedad. Por todo esto, y teniendo en cuenta los innumerables efectos deletéreos que el tabaco provoca en la salud general (factor de riesgo en numerosas neoplasias, deterioro de la función pulmonar y del sistema cardiovascular, etc.), no se puede aconsejar a un paciente con CU que inicie o reanude el hábito tabáquico previamente interrumpido.

En cuanto a la relación entre apendicectomía y EII, Rutgeerts y cols. (30) concluyeron que la apendicectomía es un

factor protector frente a la CU. Estudios posteriores han llegado a conclusiones similares, por lo que se ha sugerido que el apéndice puede representar un factor de riesgo en la CU debido al papel que juega en el sistema inmunológico intestinal (31).

Al igual que en el caso del tabaco, nuevamente se ha descrito lo contrario en la EC, con una relación positiva entre apendicectomía y EC (32). No obstante, Russel y cols. en su amplio estudio caso-control demostraron que las apendicectomías realizadas en esta enfermedad probablemente se debían a un falso diagnóstico de apendicitis en EC que aún no había sido diagnosticada.

Por todo ello, se precisan más estudios que aclaren la relación entre apendicectomía y EII. En nuestro trabajo hemos encontrado un mayor porcentaje de apendicectomía en los pacientes diagnosticados de EC frente a aquellos con CU. Esto es especialmente significativo en la forma clínica fistulizante, como lo muestra el análisis univariado y menos el análisis multivariante debido al efecto del tabaco y al pequeño tamaño muestral. Si el tamaño de la muestra hubiera sido mayor, dicho porcentaje habría mantenido su significación estadística como factor de riesgo independiente para la EC. Estos resultados, no obstante, necesitan que sean confirmados por nuevos trabajos que incluyan un mayor número de casos.

En este trabajo encontramos además un porcentaje de asociación familiar de EII similar a los hallados en otras series de nuestro entorno, así como una mayor morbilidad de la EC frente a la de la CU, que se fundamenta en los mayores requerimientos de tratamiento inmunosupresor y/o biológico y quirúrgico de estos pacientes. No obstante, la mortalidad de nuestros pacientes durante el tiempo de seguimiento ha sido prácticamente nula, a excepción de la complicación reseñada en los resultados (11), lo que se traduce en un pronóstico vital excelente para estos pacientes.

En conclusión, con este estudio pretendemos aportar nuestros resultados y experiencia en la EII de nuestra área sanitaria, destacando la uniformidad de distribución de la enfermedad en relación con los tipos y sexo, con tasas de incidencia similares a otras regiones de carácter urbano y mayor desarrollo económico, incluso encontrando una tasa de incidencia de CU por debajo de la EC a pesar del ambiente rural de nuestro entorno. Así pues, la diferencia Norte-Sur no es realmente tan considerable, lo cual tiene una importante implicación epidemiológica, ya que creemos que obliga a replantear la situación geográfica como un factor epidemiológico, lo cual era hasta la actualidad un hecho aceptado mayoritariamente.