

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica

Beatriz Sicilia,¹ Raquel Vicente,² Fernando Gomollón³

¹ Médico adjunto del Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel. España.

² Médico adjunto del Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

³ Médico adjunto del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina. IACS. CIBERehd.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:135-145

Resumen

La incidencia y consecuentemente la prevalencia de las enfermedades Inflamatorias intestinales (EII) ha aumentado en las últimas décadas. Pueden debutar a cualquier edad sin predominio claro de sexo y con porcentajes similares a los de la población general en términos de mortalidad en su evolución natural, pero con una mayor incidencia de cáncer colorrectal relacionado claramente con la inflamación crónica y la duración de la enfermedad. Muy probablemente las EII sean enfermedades poligénicas que comparten genes que aumentarían la susceptibilidad de padecerlas y por el contrario se asocian a genes específicos para cada una de ellas (EC y CU). Entre los factores de riesgo ambientales que alterarían la respuesta inmune originando los diferentes fenotipos que conocemos de ambas enfermedades es el tabaco el que mayor significación tiene, con un comportamiento diferente en ambas enfermedades, aunque también se han descrito asociaciones con la apendicectomía, los anticonceptivos, las infecciones, la dieta, la higiene en la infancia y la toma de antiinflamatorios no esteroideos.

Palabras claves: epidemiología, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, factores de riesgo, historia natural.

Epidemiology of inflammatory bowel disease: controversies in classical epidemiology

Summary

Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) have shown a dramatic increase in last decades. Diagnosis can be made at any age, no sex predominance is apparent, and while mortality rates are si-

milar to in general population, higher rates of colorectal cancer are evident in most studies, probably as a consequence of long-term chronic inflammation. Probably, IBD are polygenic diseases sharing genes of susceptibility for both of them (Ulcerative colitis and Crohn disease), but with other specific different genes for each one. Among environmental risk factors described, smoking is the most important, with different behaviour in both diseases, though there have been described other associated risk factors like appendectomy, oral contraceptives, infections, diet, childhood hygiene, and non-steroidal anti-inflammatory intake.

Key words: epidemiology, ulcerative colitis, Crohn's disease, risk factors, natural history

El estudio epidemiológico de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) ¹ permite estimar la importancia que tienen las mismas dentro de la comunidad, la forma en la que cambia su incidencia prevalencia a lo largo del tiempo y la asociación o no con distintos factores ambientales que modifican su historia natural actuando como "factores de riesgo" o bien como "factores protectores", siendo estos tres objetivos necesarios para poder abordar de forma completa tanto desde un punto de vista individual como colectivo todos los aspectos de las EII.

La realización de estudios epidemiológicos de las EII presenta serias dificultades debido a diversos factores en su historia natural como son su comienzo insidioso que retrasa su diagnóstico incluso meses, la existencia de proctitis aislada, muchas veces considerada como entidad diferenciada, así como la existencia de cierto número de casos en los que es difícil determinar el diagnóstico diferencial entre Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC). Al no existir criterios diagnósticos universales aceptados, el estudio comparativo de los diferentes estudios epidemiológicos en las distintas áreas geográficas

Correspondencia: Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Avenida Gómez Laguna s/n.

Zaragoza 50009. España.

E-mail: fgomollon@gmail.com

cas es complejo y responsable, al menos en parte, de la variabilidad de datos disponibles hasta el momento. Por otro lado, existe la complicación añadida de ser una enfermedad relativamente poco frecuente que requiere un gran esfuerzo para recoger el suficiente número de casos en orden a extrapolar conclusiones sobre su etiología, historia natural y eficacia en los distintos tipos de tratamientos a utilizar.

Clásicamente la incidencia de las EII presentaba un gradiente Norte-Sur.² Veremos en esta revisión cómo la incidencia y prevalencia de estas enfermedades ha aumentado significativamente a lo largo de las últimas décadas a escala mundial. Clásicamente, existía una distribución bimodal en edad, una mayor mortalidad a largo plazo de estos pacientes, así como una mayor incidencia de cáncer colorectal CCR tan sólo en pacientes con CU y no en EC. Veremos cómo no está clara esta distribución por edad y sexo, con una mortalidad global similar a la población general y un aumento en la incidencia de CCR en los pacientes con CU, pero también en los pacientes con EC. Por último, veremos qué es lo que ha cambiado en los factores de riesgo tanto ambientales como genéticos asociados descritos en la literatura.

1. Epidemiología descriptiva

1.1. Incidencia

Actualmente y basados en los datos epidemiológicos disponibles, observamos un aumento de la incidencia de las enfermedades alérgicas y autoinmunes en los países desarrollados a lo largo de las últimas 3 décadas, asociado a un descenso en la incidencia de muchas enfermedades infecciosas como resultado de las vacunaciones o simplemente atribuido a una mayor higiene y una mejora en las condiciones socioeconómicas.³ Las enfermedades inflamatorias intestinales no son una excepción a esta tendencia y presentan un aumento en las tasas de incidencia y, por lo tanto, de su prevalencia.

Las observaciones generales en el norte de Europa y América determinan que la incidencia de la CU aumentó substancialmente en los inicios y tercio medio del siglo XX, estabilizándose posteriormente, mientras que la incidencia de la EC ha estado aumentando desde la mitad del siglo XX.⁴ En el mundo occidental se observó un marcado aumento de la incidencia tanto en EC como en la CU durante los años sesenta y setenta después de alcanzar una meseta entre 7 y 12 nuevos casos /10⁵ habitantes/año, respectivamente. En la actualidad las tasas tienden a estabilizarse en áreas de alta incidencia como en el

norte de Europa y América, mientras que continúan subiendo en áreas de baja incidencia como Europa del sur, Asia y países subdesarrollados.⁵

Sin embargo, lo cierto es que también disponemos de escasos datos fiables para establecer estas comparaciones. Pocos estudios se repiten en las mismas áreas y con las mismas premisas en iguales poblaciones en tiempos consecutivos diferentes o con vigilancia a largo plazo. En muchos casos, las tasas se infieren de forma indirecta a través de estudios realizados con registros de ingresos hospitalarios y estudios de mortalidad. Incluso se ha demostrado que en estudios de reevaluación del diagnóstico en la CU nada menos que un 12% de los pacientes tuvieron que ser reclasificados.⁶

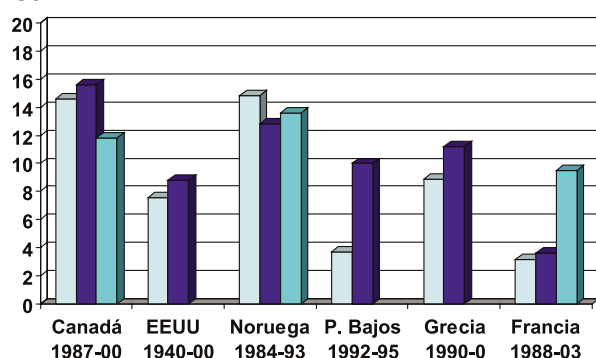
En Canadá y Estados Unidos, y aunque la metodología es retrospectiva, la recolección de datos incidentes es exhaustiva y fundada en una base de datos creada específicamente para recoger todos los casos incidentes de enfermedad inflamatoria intestinal. La ventaja que tienen estos estudios es poder observar cómo varía a lo largo del tiempo la incidencia de estas enfermedades ya que son datos recogidos con la misma metodología y fácilmente comparables. El grupo estadounidense ha publicado 3 estudios que recogen la incidencia de CU y EC desde 1940 hasta 2000, describiendo un aumento desde 1940, permaneciendo sus cifras estables unos 30 años y comenzando un aumento sobre todo a expensas de la EC (incremento del 31%) a partir de 1991, manteniéndose la CU estable e incluso decreciendo (7%).⁷⁻⁹ El grupo canadiense ha publicado también 3 estudios^{4,10,11} que reflejan la mayor incidencia de EC publicada nunca y descrita ya desde 1987, manteniéndose estable hasta la actualidad. Las tasas de incidencia de CU también son altas, pero similares a otros países europeos (Islandia, Dinamarca) y también permanece estable. En América Central el único estudio prospectivo y poblacional publicado en 2004¹² refleja unas tasas de incidencia de CU y EC de 12,53 y 5,89 respectivamente, similares a las tasas de incidencia de los países nórdicos, así como a las publicadas en los más recientes estudios europeos.

Analizando la evolución de las tasas de incidencia de los estudios prospectivos realizados en los países europeos¹³⁻³⁵ vemos que en la mayoría de ellos tanto las tasas de CU como de EC han ido aumentando a lo largo de los años. En lo referente a la CU, vemos cómo los estudios poblacionales realizados tanto en Francia,¹³⁻¹⁵ Grecia^{16,18} Países Bajos^{19,20} y España²²⁻³⁰ muestran un incremento progresivo a lo largo del

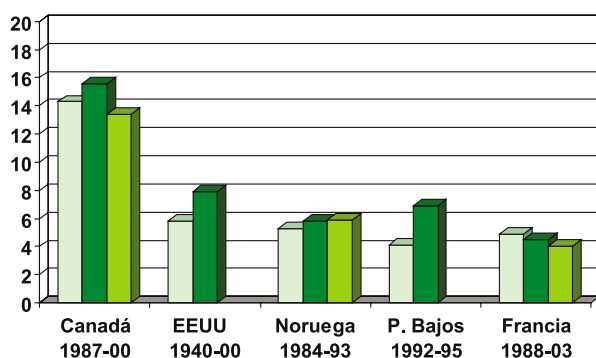
tiempo. En Noruega se mantiene estable e incluso en descenso, pero con cifras elevadas (14,8-13,6/100.000 hab/año).³¹⁻³³ Respecto a la EC, observamos lo mismo,^{17,19-29,34,35} excepto en Francia, donde la evolución parece ser la contraria, aunque con pocas diferencias entre los estudios (4,9-4,05/100.000 hab/año).¹³⁻¹⁵

En el Figura 1 se muestran los estudios prospectivos y poblacionales realizados en las mismas áreas en períodos de tiempo diferentes, pudiendo observarse las diferencias de tasas de incidencia en el tiempo.

Figura 1. Estudios seriados en el tiempo
CU



EC



1.2. Prevalencia

Los estudios publicados hasta el momento son escasos, pero basados en ellos podemos estimar que la prevalencia es aproximadamente 10-14 veces la incidencia de CU y 10-20 veces la incidencia de EC. Los datos más elevados documentados hasta ahora de prevalencia de CU y EC son los hallados en Olmsted (Minnesotta)^{7,8} con cifras muy superiores a la incidencia media: 23 veces superior a la incidencia de la CU y 18 veces superior a la incidencia de

la EC. En la Tabla 1 vemos reflejados los datos más recientes en cuanto a prevalencia de CU y EC en Europa, EE.UU y Canadá.^{7,8,10,11,25,36-44}

Tabla 1. Prevalencia de EII (100.000 habitantes/año).

Autores	Estudio	Región	CU	EC	Año
Bernstein(10)	Poblacional	Canadá	169.7	198.5	1994
Loftus(7)	Poblacional	EEUU	116	104	1991
Trallori (36)	Poblacional	Italia	121	40	1992
Rubin (40)	Poblacional	Reino Unido	268	156	1995
Daiss (42)	Poblacional	Alemania	24.8	54.6	1984
Torres EA (43)	Poblacional	Latino America	62.2	41.4	1996
Saro C (25)	Poblacional	España	109.96	87.45	1997
Sood A (37)	Poblacional	India	44.3	---	1999
Bernstein (11)	Poblacional	Canadá	249	319	2000
Loftus (8)	Poblacional	Olmsted	214	174	2001
Lakatos (38)	Poblacional	Hungría	142.6	52.9	2001
Lapidus (41)	Poblacional	Estocolmo	---	213	2002
Gearry (39)	Poblacional	Canterbury	145	155.2	2005
Stone MA (44)	Poblacional	Reino Unido	396*		2003

* Cifra total de EII

1.3. Edad, sexo y diferencias étnicas

Las EII clásicamente han seguido una distribución bimodal respecto a la edad de incidencia con un pico de incidencia en la segunda-tercera década seguido de un segundo pico de incidencia, aunque menor, en las últimas décadas de la vida. En una revisión sistemática basada en un estudio de cohortes poblacional de EC en Norte América,⁴⁵ la edad media de diagnóstico mantuvo un rango entre 33.4 a 45 años, con una edad media de diagnóstico de 29.5 años. La media y mediana edad al diagnóstico de CU son en general 5-10 años posteriores a las medias y medianas asociadas con la EC.^{8,46}

Respecto a los datos referidos al sexo, los resultados son controvertidos. En el estudio europeo,² así como en el estudio de Brullet,²² se ha descrito una mayor incidencia en varones; mientras que otros estudios no lo confirman.^{24,25}

Existen importantes diferencias étnicas tanto en la incidencia y la prevalencia de las EII, evidenciándose el porcentaje más alto de incidencia descrito entre las personas de raza blanca y el porcentaje más bajo entre los asiáticos. Estudios realizados en poblaciones emigrantes sugieren que esas diferencias

raciales están más relacionadas con el estilo de vida y las influencias ambientales que con verdaderas diferencias genéticas.⁴⁷⁻⁴⁹ No obstante, y por el contrario, se ha descrito una prevalencia estable y 2-4 veces mayor que en ninguna otra etnia entre los judíos, independientemente del área geográfica donde ésta se ha estudiado.⁵⁰

1.4. Mortalidad

Clásicamente se ha descrito un aumento en la mortalidad de los pacientes afectados con EII con significación estadística tanto para la CU como para la EC.⁵¹ Sin embargo, estudios más recientes documentan una mortalidad que va disminuyendo^{52,53} e incluso que no difiere de la población control.⁸

Tan sólo hay publicados tres artículos prospectivos que reflejen cifras de mortalidad.⁵⁴⁻⁵⁶ En ninguno de los tres se observa un aumento de mortalidad entre los pacientes con CU, pero por el contrario, sí describen en los dos últimos^{55,56} un aumento en la mortalidad de los pacientes con EC más significativo en los pacientes mayores de 40 años, sin diferencias para ambos sexos, con una tendencia al aumento de riesgo en afectación colónica y con el patrón inflamatorio al diagnóstico, aunque sin diferencias significativas.⁵⁶ La mayor incidencia de fumadores entre esta subpoblación de pacientes con EC podría contribuir en parte a la mayor mortalidad descrita.

1.5. Cáncer colorrectal

La existencia de un patrón inflamatorio extenso (pancolitis)⁵⁷ con actividad difícilmente controlable con medicación y la duración de la enfermedad⁵⁸ parecen ser las características que se asocian significativamente al desarrollo del cáncer colónico, siendo su patrón anatomopatológico más frecuente el de tumores poco diferenciados y/o mucinosos. En un meta-análisis⁵⁹ de 116 estudios revisados de la literatura para calcular la incidencia de cáncer de colon en los pacientes con CU, se estimó una tasa de 3.7% (95% CI 3.2-4.2%); de estos 116 estudios, con probabilidades acumuladas de 2% a los 10 años, 8% a los 20 años y 18% a los 30 años.

Contrariamente a lo descrito previamente, parece que la afectación colónica de los pacientes con EC presenta un mayor riesgo de desarrollo de CCR según los últimos estudios publicados en los que al igual que en los pacientes con CU es la inflamación mantenida el principal factor de riesgo en estos pacientes con riesgos relativos que varían entre 2,5 y 5,6.^{56,60,61}

2. Factores de riesgo

Muchos han sido hasta ahora los factores ambientales relacionados con las enfermedades inflamatorias intestinales, permaneciendo actualmente sin aclarar el mecanismo fisiopatológico de cada uno de ellos. Algunos de estos factores se comportan de manera totalmente diferente en la CU y en la EC, reforzando la hipótesis de que ambas entidades, aunque compartiendo algunas características clínicas y fisiopatológicas, son probablemente entidades heterogéneas. De los factores asociados estudiados, son los factores genéticos y el tabaco los que presentan una asociación significativa con el debut y la historia natural de estas enfermedades. También se han descrito otros factores como los agentes infecciosos y la dieta, la apendicectomía y la toma de anticonceptivos orales.^{62,63} Resumimos en la Tabla 2 el papel de los diferentes factores ambientales estudiados y las EII por separado.

Tabla 2. Asociación de los diferentes factores de riesgo con la CU y EC.

Factores de riesgo	CU	EC
Tabaco		
Fumador	F. protector	F de riesgo
Exfumador	F. de riesgo	F. protector
No fumador	F. de riesgo	F. protector
Apendicectomía	F. protector	F. protector???
Anticonceptivos orales	-----	-----
Predisposición genética	↑↑	↑
Dieta	Falta evidencia	Falta evidencia
Hábito higiénico	-----	F riesgo??
Infecciones	Asociación clara Etiología?	Asociación clara Etiología?
AINES	Controvertido	Controvertido

2.1. Predisposición genética

Estudios en gemelos

Entre los estudios europeos más amplios realizados, se destacan los dos estudios suecos,^{64,65} el estudio danés⁶⁶ y el inglés⁶⁷ en los que se describe una concordancia genética de entre 20-50% para gemelos homocigotos con EC, mientras que en gemelos dicigóticos con los mismos factores ambientales la concordancia desciende al 10%. Más recientemente el análisis de la cohorte sueca⁶⁵ aporta evidencia de que incluso los diferentes fenotipos podrían estar tam-

bién genéticamente determinados. Respecto a los pacientes con CU, también existe concordancia pero más débil que en los pacientes con EC, estimándose en un 16% para los gemelos homocigóticos y 4% para los dicigóticos.⁶⁴⁻⁶⁷ En la misma línea la concordancia en los fenotipos también es más débil.

En resumen, existe una mayor concordancia en los gemelos, sobre todo homocigóticos, para desarrollar un tipo determinado de EII, pero esta concordancia, en el mejor de los casos, no alcanza el 50%, traduciendo un importante papel de los factores de riesgo ambientales.

Estudios en familiares

La asociación familiar en las EII se ha documentado en numerosos estudios, describiendo porcentajes de antecedentes familiares de EC en el caso de un paciente con EC de 2-14% y antecedente familiar de cualquier tipo de EII de 5%. Por otra parte, la probabilidad de tener un antecedente familiar con CU de un paciente con CU es de 7-11% y de cualquier tipo de EII 8-14%,⁶⁸⁻⁷⁶ lo que apoya la existencia de genes comunes para ambas enfermedades. No obstante, estos estudios tienen sesgos tales como: el análisis de pacientes hospitalizados (no todos son estudios poblacionales), algunos de ellos sólo analizan familiares de primer grado y presentan diferentes periodos de seguimiento.

Estudios de identificación de genes de susceptibilidad

Hay dos modos esenciales de estudiar las asociaciones genéticas en enfermedades multifactoriales: los estudios de clonación o ligamiento de genes y los estudios de vinculación genética. Una reciente revisión publicada recientemente en *Nature* analiza en profundidad estos estudios específicamente en la EC.⁷⁷

- Estudios de clonación de genes sospechosos llevados a cabo en 2001^{78,79} identificaron el gen CARD 15 en el cromosoma 16 (IBD1) que codifica el receptor dominio de oligomerización de nucleótidos 2 (NOD2) cuya mutación es responsable de un aumento de susceptibilidad para padecer la EC (50% de los pacientes con EC son portadores de al menos una mutación en este gen).⁸⁰ Posteriormente en el año 2004 se identificaron con esta técnica 2 nuevos *loci*: en el cromosoma 10 el *locus* 10q23 (gen DLG5)⁸¹ y en el cromosoma 5 el *locus* 5q31 (gen IBD5).⁸²
- Amplios estudios de vinculación genética evaluando todo el haplotipo realizados durante los diez últimos años han descrito al menos otras 30 señales relevantes que podrían estar relacionadas con las EII. Además de los descritos NOD2 y

IBD5, los genes IL23R en cromosoma 1, ATG16L1 en cromosoma 2 y el gen desierto en cromosoma 5p13.1 son genes fuertemente relacionados con las EII. La posible asociación con el resto de genes descritos permanece desconocida. Incluso las diferentes mutaciones descritas se asocian a diferentes fenotipos de la enfermedad, así como a diferentes factores de riesgo,⁸³ datos que apoyan los resultados realizados en gemelos. No obstante, es posible que *loci* de pequeño tamaño podrían no detectarse con este tipo de estudios de vinculación.⁸⁴

2.2. Tabaco

El tabaco es un claro factor significativo en el debut y en la evolución posterior de los pacientes con EII, con un comportamiento diferente para ambas enfermedades. En el único metaanálisis publicado hasta ahora,⁸⁵ incluyendo 13 estudios de pacientes con CU y 9 con EC, confiere al fumador un aumento de riesgo para EC y una disminución del riesgo para CU.

En un estudio caso-control publicado en GUT⁸⁶ se incluyen 242 familias con EII y 658 pacientes. De las 89 parejas de hermanos con discordancia en cuanto al tabaco en el momento del diagnóstico, 23 eran discordantes para el diagnóstico. En 21 de estos casos el diagnóstico era de EC en el fumador y por el contrario de CU en el no fumador (OR 10,4, CI 2,6-92, $p < 0,0001$), lo que muestra claramente el papel diferente que el tabaco tiene para el desarrollo de una u otra enfermedad.

Ya en 1982, Harries y col,⁸⁷ observaron que el fumar parecía proteger a los pacientes contra la CU. El hecho de no fumar aumenta el riesgo de desarrollar una CU en un 1.7 frente a los fumadores^{63,87-89} y el ex-fumador tiene incluso un mayor riesgo que el no fumador, con más número de brotes, más diarrea y necesidad de más ingresos hospitalarios;⁸⁹⁻⁹⁴ mientras que el hecho de fumar se comporta como factor protector en el desarrollo y posterior evolución clínica.⁹⁵ Recientemente estudios experimentales^{96,97} apoyan la relación existente entre el tabaco y la CU.

El riesgo estimado de un fumador para desarrollar una EC es aproximadamente el doble que el de un no fumador, con un riesgo relativo de 2 en el metaanálisis realizado por Logan en 1988⁸⁸ y de 2.4 en el realizado por Calkins en 1989;⁹¹ y el hecho de continuar fumando se convierte en un potente efecto adverso en su evolución clínica presentando estos pacientes un mayor número de brotes, más diarrea,

un elevado número de ingresos hospitalarios y una necesidad mayor de tratamiento inmunosupresor comparado con los no fumadores o los exfumadores.⁹⁸⁻¹⁰² También en la cirugía del paciente con EC el ser fumador se asocia a un mayor riesgo de recurrencia postquirúrgica,¹⁰³ siendo éste el único factor de riesgo asociado significativamente hasta el momento en los pacientes operados.

2.3. Apendicectomía

Parece claro el papel protector de la apendicectomía previa para el desarrollo de CU con un descenso de riesgo de hasta 69% en estos pacientes según muestra un metaanálisis que incluye 17 estudios caso-control,¹⁰⁴ estando en discusión su papel en los pacientes con EC. Recientemente un estudio caso-control muestra un papel protector de la apendicectomía en ambas EII con un OR ajustado por edad, tabaco y sexo de 0,23 la CU y un 0.34 para EC en pacientes menores de 20 años.¹⁰⁵

2.4. Anticonceptivos

Un metanálisis¹⁰⁶ de 16 estudios muestra un discreto aumento de riesgo para desarrollo de EC, pero no encuentran asociación con la CU. Estudios caso-control más recientes, no incluidos en el metanálisis anterior, sugieren una asociación con EC,^{107,108} más específicamente relacionados con la toma prolongada o con elevadas dosis de estrógenos.¹⁰⁷ Quizás el cambio en la concentración en estrógenos de las píldoras anticonceptivas sea el responsable de las contradicciones respecto a este factor en la EII, como se apunta en una carta publicada en Gut en 2000¹⁰⁹ y actualmente parece que el uso de estos fármacos con su actual composición no influirían en modo alguno ni en la evolución de la CU ni en la EC.

2.5. Infecciones

Existe fuerte evidencia científica que demuestra un papel importante de la flora endógena intestinal en el desarrollo de las EII, ya que experimentalmente en ratas sin flora intestinal no somos capaces de inducir una EII.¹¹⁰ No obstante, hasta el momento no existe ninguna evidencia clínica que demuestre una causa etiológica infecciosa, aunque sí parecen existir múltiples mecanismos mediante los cuales diferentes agentes infecciosos contribuyen en la patogénesis de estas enfermedades.

Se han descrito hasta el momento múltiples gérmenes que podrían estar implicados en la etiología

y/o patogenia de la EII,^{111,112} incluyendo bacterias: (*E. Coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Wolinella*, *Mycoplasma*, *Chlamidia*, variantes de *pseudomona* con pared defectuosa; micobacterias: *Mycobacterium paratuberculosis*, *avium*, *kansasii*) y virus: (*Herpes virus*, *Citomegalovirus*). Los gérmenes más estudiados han sido las micobacterias, pero ninguna de ellas ha demostrado de forma concluyente su papel patógeno en esta enfermedad. Recientemente un estudio caso-control detecta DNA específico de *Mycobacterium avium paratuberculosis* en el 33,8% de los 361 pacientes de una cohorte poblacional de EC frente a 21,5% de los 200 controles [OR 1,86: (IC 95%:1,247-2,785)].¹¹³

2.6. Dieta y factores higiénicos

En varios estudios se describe el papel de la ingesta de azúcar como factor de riesgo para desarrollo de EC o CU, así como la menor proporción de consumo de fruta, verdura y fibra en estos pacientes con EII.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Se necesitan estudios prospectivos para confirmar el papel que juega la dieta en las EII.

De acuerdo con el incremento en las tasas de incidencia de EC en los países desarrollados, los autores de un estudio publicado en 1994 analizando los diferentes factores higiénicos concluyen que la EC y no la CU es más frecuente en niños que dispusieron en su infancia de agua caliente y baños separados, datos indirectos de un mayor nivel socioeconómico.^{119,120} Recientemente en una revisión se analizan los diferentes factores etiológicos que apoyarían esta hipótesis de la higiene en el cambio de incidencia de las EII.¹²¹

2.7. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

El papel que los AINES juegan en las EII permanece en discusión. Algunos estudios han encontrado asociación entre AINES y aparición¹²² o brote¹²³ de las EII, mientras que otros estudios no demuestran asociación alguna.¹²⁰

3. Conclusiones

- La incidencia y consecuentemente la prevalencia de las EII, así como otras enfermedades de origen autoinmune y alérgicas, han aumentado en las últimas décadas asociadas a un descenso de otras muchas enfermedades de origen infeccioso.
- Muy probablemente las EII sean enfermedades poligénicas que, compartiendo genes que aumentarían la susceptibilidad de padecerlas y otros específicos para cada una de ellas (EC y CU), esta-

rían mediadas por diferentes factores de riesgo ambientales que alterarían la respuesta inmune originando los diferentes fenotipos que conocemos de ambas enfermedades.

- La EII puede debutar a cualquier edad sin predominio de sexo y con porcentajes similares a los de la población general en términos de mortalidad en su evolución natural. Presentan estos pacientes, tanto con CU como con EC de colon, una mayor incidencia de CCR comparado con la incidencia de la población general, relacionados claramente con la inflamación crónica y la duración de la enfermedad.
- Entre los factores de riesgo ambientales asociados, es el tabaco el que mayor significación tiene en la incidencia y evolución natural de ambas enfermedades y merece la pena insistir en la abstinencia del hábito tabáquico en nuestros pacientes con EC, convirtiéndose esta medida en uno de los mejores tratamientos disponibles para mejorar la evolución clínica.
- Mucho nos falta todavía por explicar en la etiopatogenia e historia natural de estas enfermedades y para conocerlos es prioritaria la realización de estudios epidemiológicos, poblacionales, con inclusión del mayor número posible de pacientes, multicéntricos, que nos posibiliten una atención correcta, preventiva y terapéutica a nuestros pacientes. Los estudios en países en transición entre el subdesarrollo y el desarrollo económico, con áreas muy diversas en su interior, serían sin duda de un enorme interés para obtener nueva información. Las especiales características de algunos países latinoamericanos indican que la realización en ese medio de estudios epidemiológicos prospectivos, bien diseñados, podría proporcionar información de gran interés.

Referencias

1. Sandler RS. Epidemiology of the Inflammatory Bowel Disease. In: Targan SR, Shanahan F editors. *Inflammatory Bowel Disease from bench to bedside*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1994.p5-32.
2. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. 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;39:690-697.
3. Bach JF. The effects of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl Med* 2002;347: 911-920.
4. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A and Rawsthorne P. Small area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 2001;154:328-335.
5. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
6. Moum B, Ekblom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997;40:328-332.
7. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-1168.
8. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-343.
9. Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 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.
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P and Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916-924.
11. Bernstein CN, Wajda A, Svenson L, MacKenzie A, Koe-horn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559-1568.
12. Appleyard CB, Hernandez G, Rios-Bedova CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:106-111.
13. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994;35: 1433-1438.
14. Latour P, Louis E, Belaiche J. Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61: 410-413.
15. 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;31: 1098-1103.
16. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:893-898.
17. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603.
18. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, Karamanolis G, Trigonis D, Markadas A, et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2005;11:1785-1787.

19. Van Gossum A, Adler M, De Reuck, Devis G, Fiasse R, Vanheuverzwijn R, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Brussels' area (1992-1993). *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59:7-9.
20. Russel MG, Dorant E, Volovics A, Brummer RJ, Pop P, Muris JW, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in The Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis Colon Rectum* 1998;41:33-40.
21. Ruiz Ochoa V. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Crohn en Galicia en el período de 1976 a 1983. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1984;66:273-279.
22. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin* 1998;110:651-656.
23. Gomollón F, López J, Sainz R. High incidence of inflammatory bowel disease in Aragón (Spain): a prospective population based study. *Gastroenterology* 1995;(supl)108: A865.
24. López Miguel C, Sicilia B, Sierra E, López Zaborras J, Arribas F, Gomollón F. Incidence of inflammatory bowel disease in Aragón: outcome of a prospective population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:323-328.
25. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues C, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica en Gijón. Asturias. *Gastroenterol y Hepatol* 2000;23:322-327.
26. Saro Gismera C, de la Coba, M. Lacort Fernández, A. González Bernal, A. Álvarez Álvarez, JM. Pérez-Pariente, et al. Changes in Incidence of inflammatory bowel disease during the Last 15 years: A epidemiological prospective Population-Based Study from Gijón (Spain), (1992-2006). *Gut* 2007;39(Suppl 1):A129.
27. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:111-116.
28. 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;96:687-691.
29. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahia V, Tojo R, Fuertes D, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:291-296.
30. Rivera Irigoín R, de Sola Earle C, Ubiña Aznar E, Perea-Milla E, Fernández Pérez F, Navarro Jarabo JM, et al. Incidence and clinic-epidemiological aspects of ulcerative colitis in the area of the Hospital Costa del Sol. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:7-10.
31. Haug K, Schrumpf E, Barstad S, Fluge G, Halvorsen JF. Epidemiology of Ulcerative Colitis in western Norway. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:517-522.
32. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, Breckan R, Burhol PG, Jorde R. The incidence of Ulcerative Colitis in Northern Norway from 1983-1986. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:890-896.
33. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-1993. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:362-366.
34. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-1993. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:355-361.
35. Haug K, Schrumpf E, Halvorsen JF, Fluge G, Hamre E, Hamre T, et al. Epidemiology of Crohn's Disease in western Norway. Study group of Inflammatory Bowel Disease in Western Norway. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:1271-1275.
36. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, et al. A population-based study of Inflammatory Bowel Disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996;31:892-899.
37. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS and Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003;52:1587-1590.
38. Lakatos L, Mesteer G, Erdelvi Z, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol* 2004;10:404-409.
39. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collet JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936-943.
40. Rubin GP, Hungin AS, Kelli P, Ling J. Epidemiological features of Inflammatory Bowel Disease in the North of England. *Gastroenterology* 1996;110:A1004.
41. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12:75-81.
42. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol* 1989;24:39-43.
43. Torres EA, De Jesús R, Pérez CM, Inesta M, Torres D, Morrell C, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in an insured population in Puerto Rico during 1996. *P R Health Sci J* 2003;22:253-258.
44. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:1275-1280.
45. Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60.
46. Bjornsson S, Johannsson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:31-33.
47. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 1992;33:687-693.
48. 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.

49. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:543-546.
50. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JJ. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;97:900-904.
51. Ekbom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 1992;103:954-960.
52. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;105:1716-1723.
53. Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, Mayberry JF. Mortality in patients with ulcerative colitis in Leicestershire, 1972-1989. An epidemiological study. *Dig Dis Sci* 1993;38:538-541.
54. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Clinical course during the first year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective, population-based study in south-eastern Norway, 1990-1993. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1005-1112.
55. Witte J, Shivananada J, Lennard-Jones E, Beltrami M, Politi A, Bonanomi E, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 196-person inception cohort in the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1272-1277.
56. Jess T, Loftus EC Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Maletón LJ 3rd, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut* 2006;55:1248-1254.
57. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
58. Ekbom A, Helmick ZC, Zack M, et al. Ulcerative Colitis and colorectal cancer. A population-based study. *New Eng J of Med* 1990;323:1228-1233.
59. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
60. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-359.
61. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994;35:651-655.
62. Logan R. Epidemiological overview of inflammatory bowel disease. In: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MR, Alexander-Williams J, Fazio VW, eds. *Inflammatory bowel disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997:p47-52.
63. Russel M and Stockbrugger R. Epidemiology of inflammatory bowel disease: An update. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:417-427.
64. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996.
65. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124:1767-1773.
66. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP and Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-1081.
67. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environmental factors in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *Med J* 1996;312:95-96.
68. Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:413-416.
69. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. *Gut* 1993;34:1547-1551.
70. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen I, Binder V. Familial occurrence in inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991;324:84-88.
71. Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:9-13.
72. Halme L, Turunen U, Helio T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, Jarvinen H, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:692-698.
73. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;44:91-95.
74. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeers P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603.
75. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members - potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573-579.
76. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JJ. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517-524.
77. Mathew C.G. New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nature* 2008;9:9-13.
78. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
79. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nikolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.
80. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD mutational analysis and genotype/phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:815-857.

81. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, et al. A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999;64:808-801.
82. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn's disease. *Nat Genet* 2004;36:471-475.
83. Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martínez A, Taxonera C, de la Concha EG, et al. Polimorphisms in interleukin-10 gene according to mutations of NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in spanish patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:443-448.
84. Botstein D and Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003;33:228-237.
85. Miad SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-1471.
86. Bridger S, Lee J, Bjarnason I, Lennard Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:21-25.
87. Harries AD, Jones L, Heatley RV, Rhodes J. Smoking habits and inflammatory bowel disease: effect in nutrition. *Br Med J* 1982;284:1161.
88. Logan R. Smoking and inflammatory bowel disease-an overview of recent studies. In: MacDermott RP, ed. *Inflammatory bowel disease: current status and future approach*. New York: Elsevier Science Publishers; 1988.p663-669.
89. Sicilia B, Arribas F, Nerín J, López-Miguel C, Vicente R, and Gomollón F. Risk Factors for ulcerative colitis: A population-based case-control study in Spain. *Journal of Crohn's and colitis* 2008;158-161.
90. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 1994;69:425-429.
91. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-1854.
92. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke: a case-control study. *Gut* 1990; 31:1377-1381.
93. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Risk of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;316:707-710.
94. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP and Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2113-2116.
95. Regueiro M, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. Cigarette Smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:42-47.
96. Rhodes J. Thomas GAO. Smoking good or bad for inflammatory bowel disease? *Gastroenterology* 1994;106: 807-809.
97. Galeazzi F, Blennerhassett PA, Qiu P, O'Byrne PM, Collins SM. Cigarette smoking aggravates experimental colitis in rats. *Gastroenterology* 1999;117:877-883.
98. Cosnes J, Carbonel F, Beaugerie L, LeQuintrec Y and Gendre J-P. Effects of cigarette smoking on the long term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110: 424-431.
99. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H and Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-1128.
100. Lindberg E, Järnerot G and Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localization and clinical course. *Gut* 1992;33:779-782.
101. Timmer A, Sutherland LR, Martin F and the Canadian mesalamine for remission of Crohn's disease study group. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114: 1143-1150.
102. Sicilia B, López Miguel C, Arribas F, López Zaborras J, Sierra E and Gomollón F. Environmental risk factors and Crohn's Disease: a population-based, case-control study in Spain. *Dig Liver Dis* 2001;33:762-767.
103. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-648.
104. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-176.
105. Radford Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-803.
106. Godet PG, May R, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-673.
107. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140:268-278.
108. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy—a nationwide case-control study. *Intl J Epidemiol* 1998;27:397-404.
109. Alic M. Epidemiology supports oral contraceptives as a risk factor in Crohn's disease. *Gut* 2000;46:140-142.
110. Taurog JD, Hammer RE, Montafiez S et al. Effect of germ-free state on the inflammatory bowel disease of HLA-B-27 transgenic rats. *Arthritis and Rheumatism* 1993; 36:S46 (Abstract n°45).
111. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of an adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:412-421.
112. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P and Collins MT. Population-based case-control study of seroprevalence of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004;1129-1135.
113. Bentley RW, Keenan JI, Gearry RB, Kennedy MA, Barclay ML, Roberts RL. Incidence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in a population-based cohort of patients with Crohn's disease and control subjects. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1168-1172.

114. Mayberry JF, Rhodes J, Allan R, et al. Diet in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1981;26:244-248.
115. Panza E, Franceschi S, La Vecchia C, et al. Dietary factors in the etiology of inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1987;19:205-209.
116. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992;3:47-52.
117. Reif S, Klein F, Lubin F, Farbstein M, Hallak A and Gilat T. Pre-illness dietary risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-760.
118. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-163.
119. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;343:766-767.
120. García Rodríguez LA, González Pérez A, Johansson S, and Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:309-315.
121. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:165-173.
122. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93:480-489.
123. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol and non-steroidal antiinflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035-1043.