



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: resultados de un registro nacional



F. Juliao-Baños^{a,*}, F. Puentes^b, R. López^c, M.A. Saffon^d, G. Reyes^e, V. Parra^f, M.T. Galiano^g, M. Barraza^h, J. Molanoⁱ, E. Álvarez^j, R. Corrales^k, L.E. Vargas^l, F. Gil^e, P. Álvarez^m, L. Limasⁿ, R. Prieto^o, P. Yance^p, F. Díaz^q, J. Bareño^r
y Grupo del Registro Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

^a Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Unidad de Cirugía Gastrointestinal, Cirujanos Unidos, Manizales, Colombia

^c Unidad de Gastroenterología y Patología, Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia

^d Unidad de Gastroenterología, Instituto Gastroclínico, Medellín, Colombia

^e Unidad de Gastroenterología, Clínica Colombia, Bogotá, Colombia

^f Unidad de Gastroenterología, Gastroadvanced, Bogotá-Medellín, Colombia

^g Unidad de Gastroenterología, MTG Servimed SAS, Bogotá, Colombia

^h Unidad de Gastroenterología, Endodigestivos, Pereira, Colombia

ⁱ Unidad de Gastroenterología, Emdiagnóstica SAS, Bogotá, Colombia

^j Unidad de Gastroenterología, IMAT, Montería, Colombia

^k Unidad de Gastroenterología, Clínica Intermedios, Montería, Colombia

^l Unidad de Gastroenterología, Clínica La Misericordia, Barranquilla, Colombia

^m Unidad de Gastroenterología, Clínica La Carolina, Bogotá, Colombia

ⁿ Unidad de Cirugía Gastrointestinal, LIMEQ, Tunja, Colombia

^o Unidad de Gastroenterología, Hospital Central de la Policía, Bogotá, Colombia

^p Unidad de Gastroenterología, Gastrosalud, Santa Marta, Colombia

^q Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia

^r Centro de Epidemiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 19 de enero de 2020; aceptado el 14 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 26 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Colitis ulcerativa;
Enfermedad de Crohn

Resumen

Objetivo: Determinar las características clínicas, sociodemográficas y tratamiento de la EII en un registro de la población colombiana.

Metodología: Estudio observacional descriptivo, analítico, multicéntrico, de corte transversal de una cohorte nacional de pacientes con EII en 17 centros de nueve ciudades del país.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fabianjuliao@hotmail.com (F. Juliao-Baños).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.05.005>

0375-0906/© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resultados: Se documentaron 2,291 pacientes con EII, 1,813 (79.1%) con CU, 456 (19.9%) con EC y 22 con EII no clasificable (0.9%). La razón CU/EC es de 3.9:1. 18.5% de los pacientes con CU y 47.3% con EC han recibido terapia biológica. Los pacientes con CU extensa presentaban mayor uso de terapia biológica (OR = 2.78; IC 95%: 2.10-3.65; P = 0.000), mayor tasa de cirugía (OR = 5.4; IC 95%: 3.5-8.3; P = 0.000) y mayor frecuencia de hospitalización (OR = 4.34; IC 95%: 3.47-5.44; P = 0.000). Los pacientes con CU severa presentaban mayor uso de terapia biológica (OR = 5.04; IC 95%: 3.75-6.78; P = 0.000), mayor tasa de cirugía (OR = 8.64; IC 95%: 5.4-13.78; P = 0.000) y mayor frecuencia de hospitalización (OR = 28.45; IC 95%: 19.9-40.7; P = 0.000). Los pacientes con EC inflamatorio (B1) presentaban menor frecuencia de hospitalización (OR = 0.12; IC 95%: 0.07-0.19; P = 0.000), menor tasa de cirugía (OR = 0.08; IC 95%: 0.043-0.15; P = 0.000) y menor uso de terapia biológica (OR = 0.26; IC 95%: 0.17-0.41; P = 0.000).

Conclusión: En nuestro país existe un predominio de CU sobre EC (3.9:1), como ocurre en otros países de Latinoamérica. Los pacientes con CU extensa y severa y con EC de comportamiento no inflamatorio (B2, B3) tienen peor pronóstico.

© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease

Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: Results of a national register

Abstract

Aim: To determine the clinical, sociodemographic, and treatment characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in a Colombian population register.

Methods: A descriptive, analytic, observational, cross-sectional, multicenter study on patients with IBD from 17 hospital centers in 9 Colombian cities was conducted.

Results: A total of 2,291 patients with IBD were documented, 1,813 (79.1%) of whom presented with ulcerative colitis (UC), 456 (19.9%) with Crohn's disease (CD), and 22 with IBD unclassified (0.9%). The UC/CD ratio was 3.9:1. A total of 18.5% of the patients with UC and 47.3% with CD received biologic therapy. Patients with extensive UC had greater biologic therapy use (OR = 2.78, 95% CI: 2.10-3.65, p = 0.000), a higher surgery rate (OR = 5.4, 95% CI: 3.5-8.3, p = 0.000), and greater frequency of hospitalization (OR = 4.34, 95% CI: 3.47-5.44, p = 0.000). Patients with severe UC had greater biologic therapy use (OR = 5.04, 95% CI: 3.75-6.78, p = 0.000), a higher surgery rate (OR = 8.64, 95% CI: 5.4-13.78, p = 0.000), and greater frequency of hospitalization (OR = 28.45, 95% CI: 19.9-40.7, p = 0.000). CD patients with inflammatory disease behavior (B1) presented with a lower frequency of hospitalization (OR = 0.12, 95% CI: 0.07-0.19, p = 0.000), a lower surgery rate (OR = 0.08, 95% CI: 0.043-0.15, p = 0.000), and less biologic therapy use (OR = 0.26, 95% CI: 0.17-0.41, p = 0.000).

Conclusion: In Colombia, there is a predominance of UC over CD (3.9:1), as occurs in other Latin American countries. Patients with extensive UC, severe UC, or CD with noninflammatory disease behavior (B2, B3) have a worse prognosis.

© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivo

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende dos entidades, colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), las cuales son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, poco comunes, que afectan primordialmente el colon e intestino delgado. Su curso clínico se caracteriza por presentar múltiples recaídas y, durante los últimos años, se ha detectado un aumento en la frecuencia de aparición a nivel mundial^{1,2}. La causa de la enfermedad no se conoce, pero resulta de una interacción compleja entre el genotipo del huésped, la microbiota intestinal y

factores ambientales, que desencadenan una alteración en la respuesta inmunológica intestinal³. Históricamente, los estudios con mayor prevalencia de EII provienen de los países escandinavos, Reino Unido y Norteamérica. La EII afecta aproximadamente a cinco millones de personas en el mundo, entre ellos 1.4 millones en Estados Unidos y cerca de tres millones de personas en Europa⁴. En una revisión sistemática de estudios epidemiológicos en EII se encontró una prevalencia en CU de 4.9-505 por 100,000 en Europa, 37.5-248.6 por 100,000 en Norteamérica y 4.9-168.3 por 100,000 habitantes en Asia. La prevalencia de EC encontrada en Europa fue de 0.6-322 por 100,000, 16.7-318.5 por 100,000

en Norteamérica y 0.88-67.9 por 100,000 habitantes en Asia. Se demostró un incremento en la incidencia con el tiempo en 75% de los estudios en EC y en 60% de los estudios de CU⁵. En una más reciente revisión sistemática con 147 estudios se reportaron altas tasas de prevalencia para CU y EC en Europa (505 por 100,000 habitantes para CU en Noruega) y Norteamérica (286 por 100,000 para CU en Estados Unidos), las cuales se han mantenido estables⁶. Sin embargo, estudios poblacionales desde 1990 han demostrado un incremento en la incidencia y prevalencia en países en vía de desarrollo en Asia y Suramérica, incluyendo Brasil y México⁶⁻⁹. Recientemente se determinó la prevalencia e incidencia de CU y EC en Colombia a través de la información obtenida de cubos de datos del Sistema Integral de Información de Protección Social (SISPRO) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Para el año 2017, la prevalencia de CU en nuestro país en población adulta es 58.1/100,000 y la de EC es 8.9/100,000, la incidencia de CU es de 6.3/100,000 personas/año y la de EC es 0.74/100,000 personas/año¹⁰.

En nuestro país existen datos epidemiológicos del comportamiento de la EII en centros de referencia locales. En 1991 se publicó una serie de 108 casos de EII, 98 de CU y 10 con EC, diagnosticados entre 1968 y 1990 en Bogotá (Colombia)¹¹. En el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín (Colombia) se publicaron, en 2010, las características epidemiológicas de 202 pacientes con EII diagnosticados entre 2001 y 2009, distribuidos en 80.7% con CU, 15.8% EC y 3.5% con EII no clasificable, para una razón CU/EC de 5.1:1¹².

Recientemente fue publicada la experiencia en la Clínica Universitaria Colombia, en Bogotá, con 165 pacientes, 75.8% con CU y 24.2% con EC, con una razón CU/EC de 3.1:1¹³. Sin embargo, desconocemos datos unificados que involucren varias regiones del país, por lo que decidimos reunir experiencias y realizar este estudio multicéntrico para determinar las características epidemiológicas, fenotípicas, clínicas y tratamiento actual de nuestros pacientes colombianos con EII, teniendo en cuenta el incremento global en la frecuencia de esta enfermedad, la disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos (endoscópicos, radiológicos, serológicos, biomarcadores fecales) y la posibilidad de utilizar nuevos tratamientos médicos en nuestro país.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Observacional, analítico, multicéntrico, de corte transversal de una cohorte nacional.

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes con EII que asistieron por urgencias, hospitalizados o por la consulta externa de EII de los siguientes centros hospitalarios de referencia de nueve ciudades diferentes de Colombia. Los siguientes fueron los centros de referencia que participaron con la respectiva ciudad de procedencia y entre paréntesis el número de pacientes que aportaron al registro nacional: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín (741); Cirujanos Unidos, Manizales (426); Fundación Santa Fe, Bogotá (329); Instituto Gastroclínico, Medellín (167); Clínica Colombia,

Bogotá (151); Gastroadvanced, Bogotá y Medellín (115); MTG Servimed SAS, Bogotá (101); Endodigestivos, Pereira (91); Emdiagnóstica SAS, Bogotá (71); IMAT, Montería (64); Clínica Intermedio, Montería (46); Clínica La Misericordia, Barranquilla (41); Clínica La Carolina, Bogotá (23); LIMEQ, Tunja (14); Hospital Central de la Policía, Bogotá (11); Gastro-salud, Santa Marta (10); Hospital Universitario del Caribe, Cartagena (6). En total fueron 2,407 pacientes, pero se eliminaron 116 pacientes de la base de datos por doble registro. Un alto porcentaje de los pacientes incluidos en el registro provienen de la región andina y de la costa atlántica del país.

Se documentó el primer paciente con EII en agosto de 2001 y el último paciente se incluyó en julio de 2019. Se tomaron los diagnósticos de CU y EC en las historias clínicas, teniendo en cuenta los siguientes códigos: K50.0, EC de intestino delgado; K50.1, EC de intestino grueso; K50.8, EC de intestinos delgado y grueso; K50.9, EC no especificada; K51.9, CU no especificada; K51.8, otros tipos de colitis ulcerativas.

Criterios diagnósticos

Las recientes guías de la ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) para el diagnóstico de CU y EC describen que no existe un «patrón de oro» para el diagnóstico de CU y EC, y que este debe ser establecido por hallazgos clínicos, laboratorios, imágenes, endoscópicos e histopatológicos. No recomienda el uso de pruebas genéticas ni serológicas para el diagnóstico^{14,15}. Para este estudio se utilizaron los siguientes criterios diagnósticos para CU¹⁶, los cuales se basan en la presencia de tres de los siguientes cuatro criterios, después de exclusión de patología infecciosa, isquémica y neoplásica: 1) Historia típica con diarrea y/o sangrado y/o moco en las deposiciones por más de seis semanas o en episodios repetidos. 2) Hallazgos típicos en colonoscopia con mucosa granular, friable, con o sin ulceraciones. 3) Hallazgos histológicos compatibles con EII dado por inflamación aguda o crónica, con criptitis y distorsión de criptas, asociado a infiltrado linfoplasmocitario, sin granulomas. 4) Sin sospecha de EC por estudios radiológicos de intestino delgado, ileocolonoscopía o biopsias. La severidad de la CU se definió por la clasificación de Truelove y Witts¹⁷ y la extensión se determinó por los hallazgos en colonoscopia y se definieron según la clasificación de Montreal¹⁸.

Para el diagnóstico de EC nos basamos en la presencia de dos o más de los siguientes criterios: 1) Síntomas típicos que incluyan dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso por más de seis semanas. 2) Apariencia macroscópica en endoscopia o en cirugía de lesiones segmentarias, discontinuas o en parches, con o sin compromiso rectal, tipo ulceraciones aftosas, fisuras o lesiones penetrantes o estenosantes. 3) Evidencia radiológica de estenosis en intestino delgado, colitis segmentaria o presencia de fístulas. 4) Evidencia histológica de inflamación focal o transmural o granulomas epiteliales con células gigantes¹⁹. La localización y el comportamiento de EC se determinaron según la clasificación de Montreal¹⁸.

Los pacientes que, a pesar de los hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos, histológicos y serológicos, no cumplan los criterios establecidos previamente para CU y EC, se denominaron sujetos con EII no clasificable^{18,20}. En

caso de duda o no cumplir criterios diagnósticos de EII, se excluyeron del registro.

Recolección de datos

Se construyó una base de datos con formato Excel, se recolectaron los siguientes datos de cada paciente para el análisis: 1) Tipo de EII (CU, EC y EII no clasificable). 2) Edad al diagnóstico. 3) Sexo del paciente. 4) Extensión anatómica de CU. 5) Mayor grado de actividad de la enfermedad en CU. 6) Localización de la EC. 7) Comportamiento de la EC. 8) Tratamiento médico acumulado (5-ASA, esteroides, inmunosupresores, terapia biológica). 9) Tratamiento quirúrgico. 10) Frecuencia de hospitalización. 11) Mortalidad.

Análisis estadístico

Se realizó inicialmente un análisis univariado en donde se emplearon frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y para variables cuantitativas se utilizaron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (P25-75) previa verificación del supuesto de normalidad.

Se dicotomizaron las variables cuantitativas y se decidió hacer una comparación de proporciones; se utilizó la prueba chi cuadrada de independencia y se estimó el *Odds Ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%. En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de significación estadística cuando el valor $p < 0.05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS (licencia U. CES) y Epidat versión 3.1.

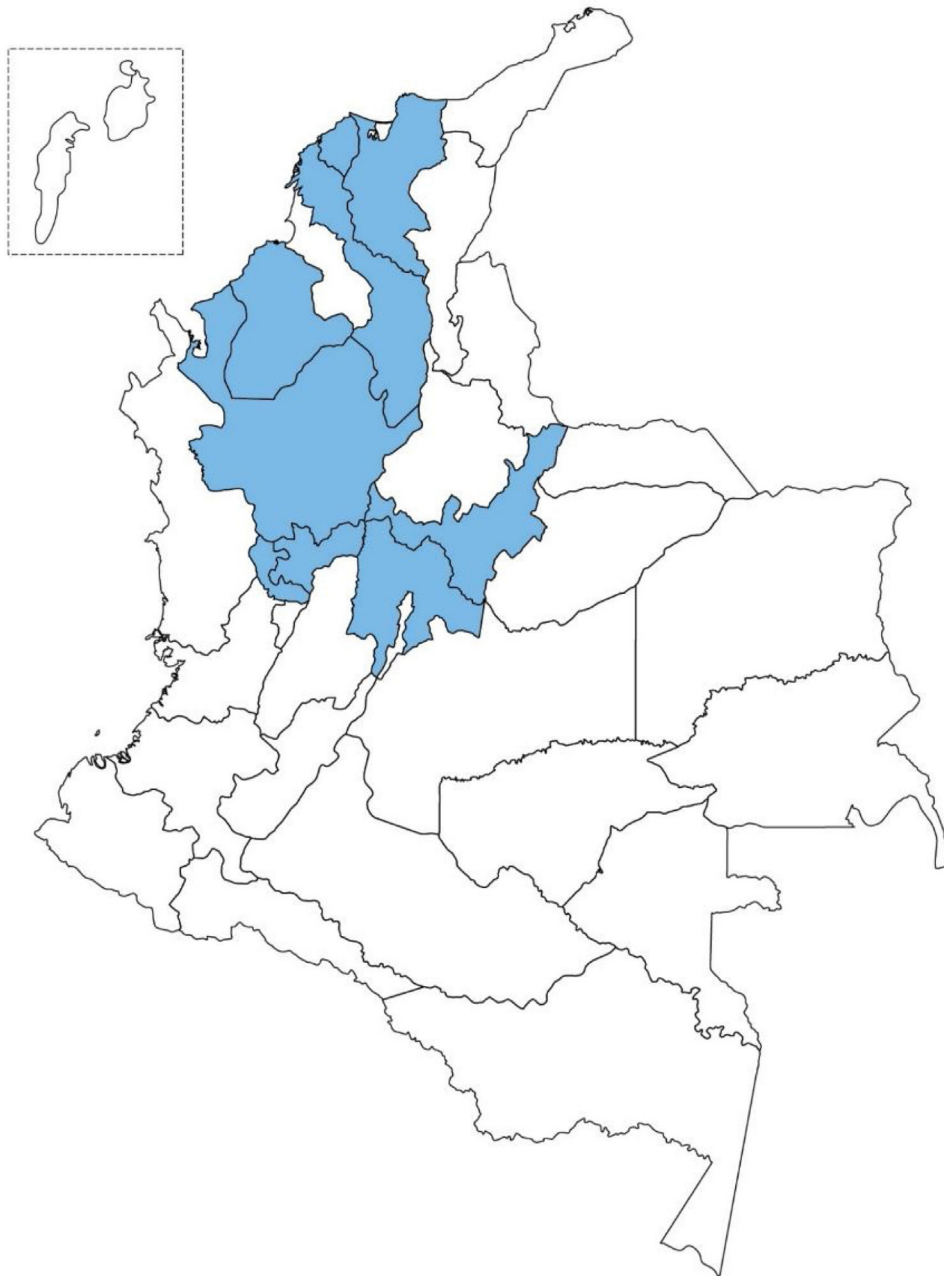


Figura 1 Regiones participantes en el Registro Nacional de EII.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas

EII (n): 2,291	CU: n: 1,813 (79.1%)	EC: n: 456 (19.9%)	P0.000
Edad promedio al diagnóstico: años (DE)	42.7 (16.2)	45.7 (17.5)	0.033
Razón por sexo (mujer:hombre)	1.1:1	1.4:1	0.053
Hospitalización	689 (38.2%)	269 (59.3%)	0.000
Cirugía	121 (6.7%)	126 (27.6%)	0.000
Mortalidad	10 (0.7%)	13 (2.2%)	0.015

Es una investigación sin riesgo, ya que se trabajó solo con la información enviada por los investigadores desde su práctica clínica, en donde se garantizó la confidencialidad y privacidad de la información recogida.

Consideraciones éticas

Los investigadores del proyecto se adhirieron a los principios internacionales de la declaración de Helsinki, versión 2013, en Fortaleza, Brasil y a la resolución 008430 de 1993 del Ministerio Nacional de Salud de Colombia. Según esta última resolución, es una investigación sin riesgo, ya que se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se garantizó la confidencialidad y privacidad de la información recogida.

Resultados

Características epidemiológicas

Este es un estudio observacional, descriptivo, analítico, multicéntrico, de corte transversal de una cohorte nacional, donde se incluyeron sistemáticamente 2,291 pacientes que cumplían criterios diagnósticos de EII en 17 diferentes centros de nueve ciudades del país (fig. 1), de los cuales 1,813 (79.1%) presentan diagnóstico de CU, 456 (19.9%) de EC y 22 (0.9%) de EII no clasificable; la razón CU:EC fue de 3.9:1 (fig. 2). Existe un predominio de mujeres sobre hombres tanto en CU (1.1:1) como en EC (1.4:1). La edad promedio al diagnóstico en EC es de 45.7 años (rango: 9-90) y en CU es 42.7 años (rango: 6-93); esta diferencia fue signifi-

cativa (P = 0.033). En la tabla 1 se resumen características demográficas y clínicas de los pacientes.

Características anatómicas y comportamiento clínico

Según la clasificación de Montreal, la distribución endoscópica de CU fue la siguiente: 557 pacientes (30.7%) presentaban proctitis, 648 (35.7%) colitis izquierda y 608 (33.5%) colitis extensa (fig. 3). En cuanto a la actividad de CU, 306 (16.8%) estaban en remisión (S0) durante el seguimiento en el respectivo centro, 480 (26.5%) cursan con actividad leve (S1), 473 (26.1%) moderada (S2) y 554 (30.6%) con actividad severa (S3). Los pacientes < 40 años con CU presentaban más colitis severa comparados con aquellos ≥ 40 años, (OR = 1.34; IC 95%: 1.04-1.73; P = 0.024); esta diferencia fue significativa. No hubo diferencia significativa comparando extensión de CU y edad < o ≥ 40 años.

En EC, la localización anatómica encontrada fue ileal en 212 (46.5%) pacientes, colónica en 91 (20.0%), ileocolónica en 145 (31.7%) y tracto digestivo superior aislado en ocho (1.8%) pacientes (fig. 3). El comportamiento de EC según la clasificación de Montreal fue inflamatorio en 201 (44.0%) pacientes, estenosante en 155 (34.0%) y penetrante en 55 (12.1%) pacientes. Cuarenta y cinco (9.8%) individuos con EC presentaron compromiso fistulizante perianal. No hubo diferencia significativa comparando localización de EC y edad < o ≥ 40 años.

Tratamiento médico

En cuanto al tratamiento médico acumulado en CU, 93.6% han recibido manejo con medicamentos 5-ASA, 32.5% con azatioprina, 5.4% esteroides y 18.5% de los pacientes se manejó con terapia biológica. El medicamento biológico más utilizado en CU de primera línea es infliximab (54.8%). En EC, 60.5% han recibido medicamentos 5-ASA, 49.4% azatioprina, 61.4% esteroides y 47.3% de los pacientes se manejó con terapia biológica. El medicamento biológico más utilizado en EC de primera línea es adalimumab (56.6%). Los pacientes con EC recibieron más esteroides (OR = 1.44; IC 95%: 1.15-1.80; P = 0.001), azatioprina (OR = 2.12; IC 95%: 1.71-2.63; P = 0.000) y terapia biológica (OR = 3.93; IC 95%: 3.14-4.93; P: 0.000), comparados con los individuos con CU; estas diferencias fueron significativas (fig. 4).

Los pacientes < 40 años con CU (OR = 1.69; IC 95%: 1.29-2.21; P = 0.000) y EC (OR = 2.19; IC 95%: 1.38-3.44; P = 0.001)

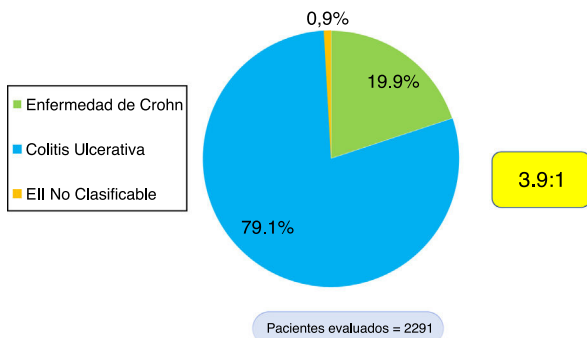


Figura 2 Distribución por tipo de EII.

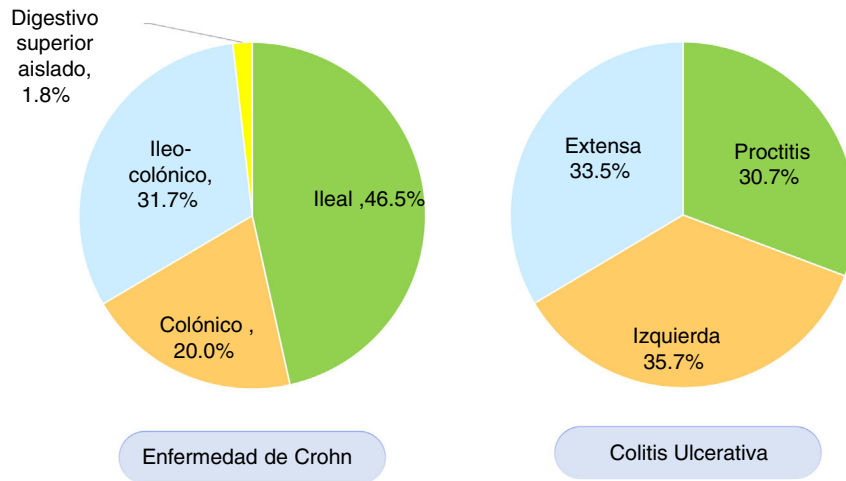


Figura 3 Localización anatómica EC-CU.

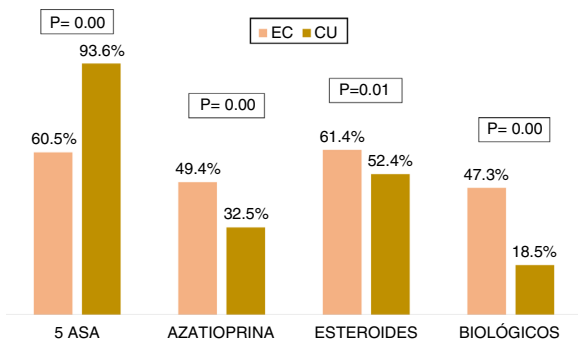


Figura 4 Tratamiento médico EC-CU.

presentaban mayor uso de terapia biológica comparados con aquellos ≥ 40 años; estas diferencias fueron significativas.

Los pacientes con CU extensa presentaban mayor uso de terapia biológica (OR = 2.78; IC 95%: 2.10-3.65; P = 0.000) comparados con CU no extensa (colitis izquierda y proctitis). Los pacientes con CU con actividad severa presentaban mayor uso de terapia biológica (OR = 5.04; IC 95%: 3.75-6.78; P = 0.000), comparados con CU no severa (moderada y leve); esta diferencia fue significativa.

Por otra parte, los pacientes con EC inflamatorio (B1) presentaban menor uso de terapia biológica (OR = 0.26; IC 95%: 0.17-0.41; P = 0.000), comparados con EC no inflamatorio (B2 y B3); esta diferencia fue significativa. No se encontró diferencia significativa entre uso de terapia biológica y localización de la EC (L1, L2, L3).

Tratamiento quirúrgico

En cuanto al tratamiento quirúrgico, 126 (27.6%) pacientes con EC han requerido manejo quirúrgico y 121 (6.7%) con CU; esta diferencia fue significativa (OR = 5.30; IC 95%: 3.99-7.03 P = 0.000). Los pacientes con CU < 40 años, presentaban menos tasa de colectomía comparados con aquellos ≥ 40 años, (OR = 0.50; IC 95%: 0.31-0.82; P = 0.005). Los sujetos con CU extensa (OR = 5.40; IC 95%: 3.5-8.3; P = 0.000) y actividad severa (OR = 8.64; IC 95%: 5.4-13.78; P = 0.000)

requirieron más colectomía que los pacientes con colitis no extensa y sin actividad severa; estas diferencias fueron significativas. Por otra parte, los pacientes con EC inflamatorio (B1), presentaban menor tasa de cirugía (OR = 0.08; IC 95%: 0.043-0.15; P = 0.000), comparados con EC no inflamatorio. No se encontró diferencia significativa entre frecuencia de cirugía y localización de EC (L1, L2, L3).

Hospitalización

269 (59.3%) pacientes con EC requirieron hospitalización y 689 (38.2%) individuos con CU; esta diferencia fue significativa (OR = 2.36; IC 95%: 1.91-2.91; P = 0.005). Los pacientes < 40 años con CU (OR = 1.27; IC 95%: 1.02-1.56; P = 0.030) y EC (OR = 1.77; IC 95%: 1.13-2.78; P = 0.001) presentaron mayor frecuencia de hospitalización.

Los pacientes con CU extensa (OR = 4.34; IC 95%: 3.47-5.44; P = 0.000) y actividad severa (OR = 28.45; IC 95%: 19.9-40.7; P = 0.000), presentaban mayor frecuencia de hospitalización comparados con CU no extensa y actividad no severa; estas diferencias fueron significativas. Los pacientes con EC inflamatorio (B1), presentaban menor frecuencia de hospitalización (OR = 0.12; IC 95%: 0.07-0.19; P = 0.000), comparados con EC no inflamatorio. No se encontró diferencia significativa entre frecuencia de hospitalización y localización de EC (L1, L2, L3).

Mortalidad

Diez pacientes con EC (2.19%) y trece pacientes con CU han fallecido (0.71%); esta diferencia fue significativa (OR = 3.07; IC 95%: 1.34-7.05; P = 0.015). De los diez pacientes con EC, cinco fallecieron de complicaciones postquirúrgicas, tres por causas no relacionadas con EC y en dos pacientes no se pudo documentar la causa de muerte. En CU, tres pacientes fallecieron por complicaciones postquirúrgicas, dos por megacolon tóxico, cuatro por causas diferentes a CU y en cuatro pacientes no se pudo determinar la causa en la historia clínica.

Discusión y conclusiones

Este estudio del registro nacional se logró gracias al trabajo y motivación de diferentes centros en el país interesados en el diagnóstico y manejo de los pacientes con EII, y es un gran paso para entender la epidemiología, el comportamiento clínico y el tratamiento de los pacientes colombianos con EII. Adicionalmente, es el registro nacional con el mayor número de pacientes en Latinoamérica. Comparando con estudios colombianos previos⁸⁻¹⁰, la razón CU/EC en este registro nacional es de 3.9:1, lo que indica una mayor proporción de casos detectados de EC con respecto a CU en la última década. Este predominio de CU sobre EC es similar a lo reportado en otros países de Asia y Latinoamérica, con excepción de Brasil, donde hay predominio de EC sobre CU^{6,7}. En un estudio de 716 pacientes con EII en Chile se encontró 71% con CU, 27% con EC y 2% con EII no clasificable, para una razón CU/EC de 2.6:1²¹. En otros estudios en regiones con mayor prevalencia de EII, como el del grupo noruego IBSEN, se reporta 61.5% de pacientes con CU, 28.1% con EC y 10.5% de EII no clasificable^{16,19}. Un registro multicéntrico europeo (EC-IBD), encontró 62.6% con CU, 32.0% EC y 7.4% con EII no clasificable^{22,23}. Un estudio holandés, encontró una proporción menor de CU (53.0%), comparado con EC (40.1%) y 6.8% de EII no clasificable²⁴. Una reciente publicación de Hong Kong con un registro de 2,575 pacientes con EII entre 1981-2014, reporta 59.8% de sujetos con CU, 38.2% con EC y 2.0% con EII no clasificable, encontrando una reducción en la relación CU/EC de 8.9:1, en los años 80, a 1.03:1 en los últimos 30 años²⁵. Esto también se está presentando en Colombia, y puede ser explicado por una mayor sospecha diagnóstica de EC, con mejores tasas de intubación ileal en pacientes con diarrea crónica y anemia y, por último, un mayor acceso a métodos diagnósticos para el estudio de patologías de intestino delgado en nuestro medio, como la cápsula endoscópica y la enterografía por resonancia nuclear magnética (RNM).

La localización anatómica de los pacientes con CU en este estudio fue proctitis en 30.7%, colitis izquierda en 35.7% y colitis extensa en 33.5%. Nuestros datos son similares a los de otras series, en donde, en promedio, se distribuye la localización por tercios. En el estudio chileno previamente mencionado en 508 pacientes con CU se describe proctitis en 28%, colitis izquierda en 22% y colitis extensa en 50%²¹. En un estudio húngaro en 220 pacientes con CU se reportó proctitis en 26.8%, colitis izquierda en 50.9% y extensa en 22.3%²⁶. En el estudio del grupo noruego IBSEN se encontró proctitis en 32.9%, colitis izquierda en 35% y colitis extensa en 32.1%¹⁶. En el estudio asiático de Hong Kong se reportó proctitis en 34.5%, colitis izquierda en 32.0% y colitis extensa en 33.5%²⁵.

La localización anatómica en EC en este registro (ileal en 46.5%, colónica en 20.0%, ileocolónica en 22.0%) muestra un alto porcentaje de pacientes con compromiso ileal, comparado con otras series. En el estudio húngaro²⁶ se reportó localización ileal (20.2%), colónica (35.6%) e ileocolónica (44.2%). En el registro de Hong Kong se reportó localización ileal (24.5%), colónica (32.3%) e ileocolónica (43.1%)²⁵. En el estudio chileno se encontró localización ileal (27%), colónica (44%) e ileocolónica (28%)²¹. En otro estudio holandés se encontró compromiso de íleon terminal en 31%, colónica en 27% e ileocolónica en 31%²⁴. El grupo IBSEN de Noruega

reportó 27.0% de localización en íleon terminal, 48.5% solo en colon y 22.7% ileocolónica¹⁹.

En cuanto al comportamiento de EC en nuestro medio encontramos comportamiento inflamatorio en 53.9%, estenosante en 34.0% y penetrante en 12.1%. En 9.8% de nuestros pacientes se encontró compromiso fistulizante perianal. Estos resultados son un poco diferentes a los encontrados en países desarrollados. El grupo IBSEN de Noruega determinó que el 62.0% de sus pacientes presentaba comportamiento inflamatorio, 27.0% estenosante y 11% penetrante al momento del diagnóstico¹⁹. En el estudio holandés, 76% de los pacientes presentaba comportamiento inflamatorio, 14% estenosante y solo 7% penetrante, al diagnóstico²⁴. En el estudio de Hong Kong se determinó un 65.2% inflamatorio, 25.1% estenosante, 16.1% penetrante y 24.5% perianal²⁵. En el estudio húngaro ya señalado se presenta comportamiento inflamatorio en 64.4%, estenosante en 17.8%, penetrante en 17.8% y perianal en 11.1%, al momento del diagnóstico²⁶. En la serie de Chile en 196 pacientes con EC, 80% presentaba comportamiento inflamatorio, 10% estenosante, 9% penetrante y 28% perianal²¹. Lo anterior se podría explicar por un retraso en el diagnóstico de EC, dado por un tiempo prolongado entre el inicio de síntomas y el diagnóstico, lo cual favorece la progresión de la enfermedad, como se ha demostrado en estudios locales previos^{10,12}.

Por otra parte, la gran mayoría de pacientes con CU reciben medicamentos 5-ASA (93.6%), pero 60.5% de los pacientes con EC han recibido tratamiento acumulado con 5-ASA, a pesar de la poca evidencia clínica que existe para su utilización en esta entidad, de acuerdo con recomendaciones internacionales¹⁵. En un estudio suizo se encontró que 59% de pacientes con EC fueron tratados con medicamentos 5-ASA²⁷. En una encuesta entre gastroenterólogos alemanes se mostró que 10-36% de ellos utilizan medicamentos 5-ASA como monoterapia para el tratamiento de EC²⁸. Por lo anterior es importante continuar con educación médica continuada en todos los niveles, para un tratamiento adecuado de nuestros pacientes con EC.

En este registro nacional, 18.5% de nuestros pacientes con CU ha recibido terapia biológica y 47.3% de los individuos con EC; estos porcentajes son altos al compararnos con otros centros. En el estudio de Hong Kong ya señalado, 15.3% de los sujetos con EC recibieron terapia biológica, comparado con solo 1.3% con CU²⁵. En el estudio COIN en Holanda reportó uso de terapia biológica en 22.7% de pacientes con EC y 4% en CU²⁹. En un estudio basado en un registro nacional en Hungría³⁰, donde estratifican por población pediátrica, adulta y ancianos, el uso de terapia biológica en EC fue 15, 9 y 2% y en CU fue 4, 3 y 1%, respectivamente. En el estudio chileno ya señalado el uso de terapia biológica en EC fue 34% y en CU 7%²¹. En un estudio danés con 48,967 pacientes con EII diagnosticados entre 1979 y 2011, el porcentaje de uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-FNT) en los primeros nueve años en EC es 23% y en CU 9%³¹. En un estudio reciente del registro nacional francés de 201,001 pacientes con EII se encontró que la probabilidad de uso de terapia anti-FNT a cinco años en EC fue de 33.8% como monoterapia y 18% como terapia combinada con inmunosupresor, en CU fue 12.9 y 7.4%, respectivamente³². Una posible explicación al alto porcentaje de utilización de terapia biológica en nuestros pacientes es que la mayoría de los sitios que par-

ticiparon en el registro nacional y que aportaron el mayor número de pacientes son centros de referencia tanto local y nacional, donde consultan pacientes refractarios a manejo convencional, con CU y EC (con estenosis y fístulas) complicadas, en los que muchas veces la siguiente opción de tratamiento es terapia biológica, por eso el porcentaje de individuos con EC con comportamiento inflamatorio (B1) es inferior comparado con otras series, como mencionamos anteriormente.

El porcentaje de pacientes con EC que requirieron manejo quirúrgico en nuestro estudio fue 27.6%, y 6.7% de nuestros pacientes con CU fueron llevados a colectomía. Nuestros pacientes con CU extensa y actividad severa presentaron mayor riesgo de colectomía, y los individuos con EC inflamatorio (B1) tuvieron menor riesgo de cirugía. Resultados similares son reportados por el grupo IBSEN, quienes encontraron que la tasa de colectomía en CU en pacientes con colitis extensa fue del 19%, comparado con 8% en colitis izquierda y 5% en pacientes con proctitis a diez años de seguimiento¹⁶. En el estudio húngaro, la probabilidad de colectomía en CU a cinco años es 5%, y de cirugía en EC fue 9.8%, 18.5% y 21.3%, después de uno, tres y cinco años de seguimiento²⁶. En el registro multicéntrico europeo (EC-IBD) se reportó una tasa acumulada de cirugía en EC a diez años de 31.6%²², y en el grupo noruego IBSEN la tasa de cirugía en EC encontrada fue de 13.6%, 27.0% y 37.9% a uno, cinco y diez años de seguimiento. El comportamiento estenosante y penetrante fueron factores de riesgo independientes para cirugía, similar a lo encontrado en nuestro registro nacional¹⁹. En una revisión sistemática basada en estudios poblacionales se encontró que el riesgo de cirugía en EC fue 16.3, 33.3 y 46.6% a uno, cinco y diez años de seguimiento, respectivamente. En CU, el riesgo de colectomía fue 4.9, 11.6 y 15.6%, a uno, cinco y diez años de seguimiento³³, respectivamente.

En CU, 38.2% de los pacientes se hospitalizaron, siendo mayor en pacientes con CU extensa, < de 40 años y con actividad severa. En una reciente revisión sistemática de 20 estudios para determinar factores de riesgo de colectomía en CU, se encontró que la colitis extensa (OR = 3.68; IC 95%: 2.39-5.69) y el antecedente de hospitalización (OR = 4.13 IC 95%: 3.23-5.27) son factores de riesgo³⁴. Por su parte, en EC 59.3% de los pacientes se hospitalizaron, con una mayor proporción en pacientes < 40 años y en comportamiento no inflamatorio (B2, B3). En una revisión de cohortes de pacientes con EC se encontró una tasa de hospitalización de 31.9% y 61.8%, a uno y diez años de seguimiento respectivamente³⁵. La frecuencia de hospitalización en el estudio chileno fue similar a la de nuestro registro, 35% en CU y 55% en EC²¹. En cuanto a mortalidad por EII en nuestro medio, 0.71% de los pacientes con CU fallecieron y 2.19% de los pacientes con EC, la cual es baja. El porcentaje de mortalidad en el estudio de Hong Kong²⁵ fue 1.2% en CU y 0.7% en EC. En el estudio holandés se encontró una tasa de mortalidad de 4% para EC y 7% en CU durante el seguimiento²⁴.

Conclusiones

En conclusión, en este registro nacional con el mayor número de pacientes con EII en Latinoamérica se demuestra que en nuestro país existe un predominio de CU sobre EC (3.9:1),

como ocurre en otros países Latinoamericanos⁷. El comportamiento clínico de nuestros pacientes con EC es más severo comparado con otros centros a nivel mundial. Los pacientes con EC presentan mayor tasa de cirugía y mortalidad comparados con CU. A pesar de la evidencia clínica, aún tenemos en nuestro país un alto porcentaje de utilización de medicamentos 5-ASA en EC (60.5%). Existe una alta utilización de terapia biológica en Colombia, siendo la terapia con anti-TNFs la más utilizada en nuestro medio. En CU, los pacientes < de 40 años, con CU extensa y actividad severa, son de mal pronóstico. En EC, los pacientes < 40 años y de comportamiento no inflamatorio (B2, B3, perianal), tienen peor pronóstico. Dentro de las limitaciones de este estudio consideramos que es retrospectivo, lo cual implica un sesgo de selección en la recolección de datos y, al realizarse con pacientes de centros de referencia, implica un manejo de pacientes con EII más complicados.

Contribución de autores:

Juliao-Baños F: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, recolección de datos y redacción del documento. Puentes F: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. López R: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Saffon MA: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Reyes G: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Parra V: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Galiano MT: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Barraza M: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Molano J: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Álvarez E: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Corrales R: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Vargas LE: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Gil F: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Álvarez P: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Limas L: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Prieto R: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Yance P: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Díaz F: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. Bareño J: Análisis estadístico y revisión del documento.

Financiación

Los autores declaran que no existió ningún tipo de plan de financiamiento para el desarrollo de su trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Participantes Grupo Registro Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal:

Fabián Juliao-Baños¹, Mateo Arrubla¹, Joselyn Camargo¹, Fabián Puentes², Lázaro Arango², Rocío López³, Rafael García³, Belén Mendoza³, María A. Saffon⁴, Luis F. Roldan⁴, Julio Zuleta⁴, Gustavo Reyes⁵, Viviana Parra⁶, Cristian Flórez⁶, Edilberto Nuñez⁶, María T. Galiano⁷, Marcos

Barraza⁸, Isabel C. Sanchez⁸, Jenny L. Molano⁹, Jorge I. Lizarazo⁹, Iván Cuellar⁹, Eligio Álvarez¹⁰, Rubén Corrales¹¹, Fabio Gil⁵, Luz E. Vargas¹², Patricia Álvarez¹³, Luis M. Limas¹⁴, Robín Prieto¹⁵, Hernán Ballén¹⁵, Lidsay Delgado¹⁵, Paola Yance¹⁶, Felha Díaz¹⁷.

Afiliaciones:

1. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. 2. Cirujanos Unidos. Manizales. 3. Fundación Santa Fe. Bogotá. 4. Instituto Gastroclínico. Medellín. 5. Clínica Colombia. Bogotá. 6. Gastroadvanced. Bogotá-Medellín. 7. MTG Servimed SAS. Bogotá. 8. Dr. Endodigestivos. Pereira. 9. Emdiagnóstica SAS. Bogotá. 10. IMAT. Montería. 11. Clínica Intermedios. Montería. 12. Clínica La Misericordia. Barranquilla. 13. Clínica La Carolina. Bogotá. 14. LIMEQ. Tunja. 15. Hospital Central de la Policía. Bogotá. 16. Gastrosalud. Santa Marta. 17. Hospital Universitario del Caribe. Cartagena.

Referencias

- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative Colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–70, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2).
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's Disease. *Lancet*. 2017;389:1741–55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1).
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–27, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:942–51, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390:2769–78, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0).
- Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, et al. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:304–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.030>.
- Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000534>.
- Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16291, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016291>.
- Juliao-Baños F, Damas OM, Arrubla M, et al. The Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Colombia is Increasing: Report on the National Prevalence of IBD and Description of IBD Phenotype. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-405.
- Argüello M, Archila PE, Sierra F, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroent*. 1991;6:237–72.
- Juliao F, Ruiz MH, Flórez JF, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25:240–51.
- Reyes GA, Gil FL, Carvajal GD, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2018;33:11–8.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649–70, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.
- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:431–40, <http://dx.doi.org/10.1080/00365520802600961>.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:5A–36A, <http://dx.doi.org/10.1155/2005/269076>.
- Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical Course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1430–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.002>.
- Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept-what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:850–7, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20361>.
- Simian D, Fluxá D, Flores L, et al. Inflammatory bowel disease: a descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5267–75, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i22.5267>.
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1124–30, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.084061>.
- Høie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1692–701, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01265.x>.
- Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:371–83, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.38>.
- Ng SC, Leung WK, Shi HY, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease from 1981 to 2014: results from a territory-wide population-based registry in Hong Kong. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1954–60, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000846>.
- Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2558–65, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21607>.
- Schoepfer AM, Bortolotti M, Pittet V, et al. The gap between scientific evidence and clinical practice: 5-aminosalicylates are frequently used for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:930–7, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12929>.

28. Klag T, Stange EF, Wehkamp J. Management of Crohn's disease-are guidelines transferred to clinical practice? *United European Gastroenterol J.* 2015;3:371–80, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640615580228>.
29. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut.* 2014;63:72–9, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303376>.
30. Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, et al. Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: a population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1302–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.012>.
31. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut.* 2014;63:1607–16, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305607>.
32. Kirchgerner J, Lemaitre M, Rudnichi A, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French Administrative Health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:37–49, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13835>.
33. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145:996–1006, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>.
34. Dias CC, Rodrigues PP, Da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis.* 2015;9:156–63, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016>.
35. Peyrin-Biroulet L, Loftus EVJr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:289–97, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.579>.