

Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia

Phenotypes and natural history of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in a referral population in Medellín, Colombia

Fabián Juliao Baños, MD,¹ Mario Hernán Ruiz Vélez, MD,² José Fernando Flórez Arango, MD,³ Jorge Hernando Donado Gómez, MD,⁴ Juan Ignacio Marín Zuluaga, MD,⁵ Claudia Monsalve Arango, MD,⁶ Carlos Andrés Jiménez Gómez, MD,⁷ Yineth Agudelo Zapata, MD,⁸ Fernando S. Velayos, MD.⁹

¹ Jefe Sección de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Universidad de Antioquia y Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Cirujano Gastrointestinal Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Epidemiólogo Clínico. Informática y Salud Hospital Pablo Tobón Uribe. Departamento Educación Médica Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Epidemiólogo Clínico. Jefe Unidad de Investigación Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

⁵ Médico Internista Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

⁶ Médica Internista Clínica Bolivariana y Profesora Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

⁷ Médico Internista Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁸ Médica Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁹ Profesor Asistente de Gastroenterología, Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos.

Fecha recibido: 31-07-10

Fecha aceptado: 10-08-10

Resumen

La frecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal, tanto de colitis ulcerativa como enfermedad de Crohn se ha incrementado a nivel mundial y es necesario establecer la epidemiología y determinar el comportamiento clínico y endoscópico de estas entidades en nuestro medio.

Metodología: Este es un estudio observacional descriptivo, en el que se evaluaron sistemáticamente pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que consultaron al Hospital Pablo Tobón Uribe, entre agosto de 2001 y julio de 2009.

Resultados: Un total de 202 pacientes presentaba diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, con una relación de colitis ulcerativa (80,7%) y enfermedad de Crohn (15,8%) de 4,9:1, con una distribución similar por géneros. En cuanto a las manifestaciones clínicas, la colitis ulcerativa presenta más diarrea y sangrado, pero menos dolor abdominal y pérdida de peso, comparados con sujetos con enfermedad de Crohn; esta diferencia fue significativa ($p < 0,001$). El porcentaje de nuestros pacientes con manifestaciones extraintestinales (27,7%) fue similar al de otras poblaciones, con predominio del compromiso articular. Se encontró asociación significativa entre tabaquismo y enfermedad de Crohn. La distribución de la extensión de colitis ulcerativa en nuestros pacientes es 19,5% proctitis, 45% colitis izquierda y 35,5% colitis extensa. En enfermedad de Crohn, la localización más frecuente fue ileocolónica 50%, ileon terminal 18,8%, colónica 28,1% y solo 3,1% tenía compromiso del tracto digestivo superior. En cuanto a severidad, 17,2% de individuos con colitis ulcerativa son asintomáticos (S0) al ingreso al estudio, 27,8% presentan actividad leve (S1), 32,0% moderada (S2) y 23,1% severa (S4). En enfermedad de Crohn, 34,4% de los pacientes presentan comportamiento inflamatorio, 31,3% estenótico, 21,9% perianal, 6,3% penetrante, y 6,3% tienen comportamiento estenótico y perianal. La terapia biológica se utilizó solo en 7,4% de pacientes con colitis ulcerativa, y en 46,9% de pacientes con enfermedad de Crohn. La tasa de colectomía en colitis ulcerativa encontrada fue de 6,0%, y se relacionó significativamente con severidad (S3) y extensión (colitis extensa). La tasa de resecciones quirúrgicas en enfermedad de Crohn fue de 50%, y la presencia de comportamiento inflamatorio fue protector de cirugía. La tasa de mortalidad de nuestros pacientes durante el seguimiento fue de 2,4% en colitis ulcerativa y 3,0% en enfermedad de Crohn.

Conclusión: A pesar de encontrar un predominio de colitis ulcerativa, hay una tendencia a mayor detección de enfermedad de Crohn, similar a lo reportado en otros centros. En nuestro medio, la colitis ulcerativa tiene un comportamiento relativamente benigno con bajas tasa de cirugía y mortalidad. Nuestros pacientes con enfermedad de Crohn consultan con un comportamiento más severo, con altas tasas de hospitalización, cirugía y uso de terapia biológica, asociado probablemente a que asisten tardíamente a nuestro centro luego del diagnóstico inicial.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn.

Abstract

Worldwide the frequencies of inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and Crohn's disease have all increased. In our own environment it has become necessary to establish the epidemiology of these entities and to determine their clinical and endoscopic behavior.

Methodology: This is a descriptive observational study which systematically evaluated patients with inflammatory bowel disease at the Pablo Tobon Uribe Hospital between August 2001 and July 2009.

Results: Of 202 patients with diagnoses of inflammatory bowel disease 80.7% had ulcerative colitis and 15.8% had Crohn's disease. The ratio was 4.9 to 1 with similar distributions among male and female patients. Patients with ulcerative colitis presented more diarrhea and bleeding, but less abdominal pain and weight loss, than those with Crohn's disease. This difference was significant ($p < 0.001$). The percentage of our patients with extraintestinal manifestations (27.7%) was similar to other populations in which compromised articulation predominates. A significant association between smoking and Crohn's disease was found. 19.5% of our patients had proctitis, 45% had left sided colitis, and 35.5% had extensive colitis. The most common location of Crohn's disease was in the ileocolonic region (50%), while 18.8% were located in the terminal ileum, and 28.1% were in the colonic region. Only 3.1% had upper gastrointestinal tract involvement. Severity of symptoms ranged from asymptomatic or S0 (17.2%) to severe or S4 (23.1%) at study entry. 27.8% had mild activity (S1), and 32.0% had moderate activity (S2). Of the patients with Crohn's disease, 34.4% presented inflammatory (INF) behavior, 31.3% had fibrostenotic (FS) behavior, 21.9% were perianal, 6.3% had fistulizing/perforating (FP) behavior and 6.3% had fibrostenotic (FS) behavior and were perianal. Biological therapy was only used for 7.4% of the patients with ulcerative colitis and 46.9% of the patients with Crohn's disease. The colectomy rate for patients with ulcerative colitis was 6.0%. It was significantly related to severity (S3) and extension (extensive colitis). 50% of the patients with Crohn's disease had surgical resections. INF patients had surgery less often than other patients. The mortality rate of our patients during follow-up was 2.4% for ulcerative colitis patients and 3.0% for Crohn's disease patients.

Conclusion: Despite finding a predominance of ulcerative colitis, there is a tendency to increased detection of Crohn's disease similar to what has been reported in other centers. In our environment ulcerative colitis has relatively benign behavior with low surgery and low mortality rates. Crohn's disease patients present more severe behavior, and have higher rates of hospitalization, surgery and use of biological therapy. This is probably associated with delays in patients treatment after the initial diagnosis has been made.

Keywords

Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease.

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn son patologías inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, poco comunes, que afectan primordialmente el colon e intestino delgado, y cuya etiología es multifactorial. 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.

Realizar estudios epidemiológicos en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn no es fácil, debido a que los síntomas son insidiosos al inicio. El diagnóstico preciso de estas entidades muchas veces no es viable, y otras causas deben ser descartadas. Adicionalmente, muchos de estos pacientes son manejados erróneamente o diagnosticados tardíamente, ante la baja sospecha clínica que se tiene de esta entidad, por lo poco común en nuestro medio.

Históricamente, los estudios con mayor incidencia y prevalencia para colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn provienen de los países escandinavos, Reino Unido y Norte América, sin embargo, la ocurrencia de la enfermedad inflamatoria intestinal es un proceso dinámico y estos viejos dogmas podrían estar cambiando (1-5).

Existen muy pocas publicaciones en Latinoamérica y en Colombia, que describan la epidemiología de individuos

con enfermedad inflamatoria intestinal. En Colombia, se publicó un estudio en 1991, con 108 casos de enfermedad inflamatoria intestinal, 98 con colitis ulcerativa y 10 con enfermedad de Crohn, diagnosticados entre 1968 y 1990 en dos centros en Bogotá, y se encontró predominio del sexo femenino en colitis ulcerativa (55,1%) y del sexo masculino (60%) en enfermedad de Crohn (20). En 1999 se publicó un estudio documentando la incidencia en la comunidad de Colón en Panamá la cual fue de 1,2 por 100.000 habitantes/año, donde curiosamente no se detectaron casos de enfermedad de Crohn, y en la comunidad de Partido General de Pueyrredón en Argentina, la cual fue de 2,2 por 100.000 habitantes, con solo un caso de enfermedad de Crohn, durante un seguimiento de 7 años (1987-1993); estas tasas de incidencia son mucho más bajas que las reportadas en población hispana en Estados Unidos, lo que supone que factores ambientales pueden estar implicados en la aparición de esta entidad (17). Un estudio chileno más reciente, comparó las características clínicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de dos centros, y encontró un predominio de colitis ulcerativa (76%) sobre enfermedad de Crohn (24%) en proporción 3,2:1, en 238 pacientes (18).

Con este estudio pretendemos describir el fenotipo de la enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro centro, su

comportamiento clínico, sus características endoscópicas y nuestra experiencia en el manejo de esta entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área de estudio

El Hospital Pablo Tobón Uribe se encuentra en la ciudad de Medellín, es un hospital de alta complejidad, cubre un gran porcentaje de la población de la ciudad y es centro de referencia de patologías de difícil manejo como la enfermedad inflamatoria intestinal. Desde el año 2001, creamos la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal debido a un interés especial en esta patología y con el objetivo de atender solo pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn en ese espacio, y lo convertimos en centro de referencia en la ciudad para el manejo de estas entidades.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de enfermedad de Crohn, nos basamos en la presencia de 2 ó más de los siguientes criterios (8):

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 fistulas.
4. Evidencia histológica de inflamación focal o transmural o granulomas epiteliales con células gigantes.

Adicionalmente, estamos utilizando marcadores serológicos como pANCA y ASCAs. La localización y el comportamiento de la enfermedad de Crohn se determinan según la clasificación de Montreal (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn.

	Montreal
Edad diagnóstico	A1: menor de 16 años A2: entre 17 y 40 años A3: mayor de 40 años
Localización	L1: ileal L2: colónico L3: ileocolónico L4: digestivo superior aislado
Comportamiento	B1: no estenosante, ni penetrante B2: estenosante B3: penetrante P: enfermedad perianal

Los criterios diagnósticos definitivos de colitis ulcerativa se basan en la presencia de tres de los siguientes cuatro criterios (12), después de exclusión de patología infecciosa, isquémica y neoplásica. Los criterios fueron:

1. Historia típica con diarrea y/o sangrado y/o moco en las deposiciones por más de 6 semanas o en episodios repetidos.
2. Hallazgos típicos en colonoscopia con mucosa granulosa, friable, con o sin ulceraciones.
3. Hallazgos histológicos compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal dado por inflamación aguda o crónica, con criptitis y distorsión de criptas, asociado a infiltrado linfoplasmocitario, sin granulomas.
4. No sospecha de enfermedad de Crohn por estudios radiológicos de intestino delgado, ileocolonoscopia o biopsias. La severidad y la extensión de la colitis ulcerativa, se determinaron por la primera colonoscopia al diagnóstico, y se definió según la clasificación de Montreal (tablas 2 y 3).

Tabla 2. Clasificación de Montreal: extensión de colitis ulcerativa.

Extensión de colitis ulcerativa	Anatomía
E1 Proctitis ulcerativa	Limitado a recto (15 cms), distal unión rectosigmoides
E2 Colitis izquierda	Compromiso distal al ángulo esplénico
E3 Colitis extensa	Se extiende proximal al ángulo esplénico

Tabla 3. Clasificación de Montreal: severidad de colitis ulcerativa.

Severidad de colitis ulcerativa	Definición
S0 Remisión clínica	Asintomático
S1 Leve	< 4 deposiciones/día, VSG normal
S2 Moderada	4-6 deposiciones/día, toxicidad leve
S3 Severa	> 6 deposiciones/día, con sangre FC > 90 por minuto, T° > 37,5 °C Hb < 10,5 g/dl, VSG > 30 mm/hora

Los pacientes que, a pesar de hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos, histológicos y serológicos, no cumplan los criterios establecidos previamente para colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, se denominaron sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable, según el consenso de Montreal y publicaciones recientes (6, 19).

Se definió como recaída a un incremento en los síntomas relacionados a su enfermedad inflamatoria intestinal, que requirieron consulta médica y que condujo a un aumento en la dosis del tratamiento médico que venía recibiendo el paciente, o a la introducción de una nueva medicación, o cirugía (11).

Se denominó fumador activo al individuo que fuma al menos 1 cigarrillo al día al momento del diagnóstico y que continúa fumando durante el seguimiento, y ex tabaquismo a aquellos pacientes que habían dejado de fumar antes del diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal. En cuanto a los antecedentes familiares, solo se tuvieron en cuenta familiares de primero y segundo grado de consanguinidad. Se consideraron manifestaciones extraintestinales, la presencia de: artropatía periférica, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlceras orales, epiescleritis, uveítis anterior, sacroilitis, espondilitis anquilosante, colangitis esclerosante primaria y complicaciones trombóticas asociadas. Se documentó la realización de apendicectomía antes del diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal y durante el seguimiento.

Los patrones de actividad de Crohn y colitis ulcerativa se definieron según parámetros preestablecidos (8, 12) de la siguiente forma:

1. Actividad inicial y disminución de la actividad durante el seguimiento.
2. Incremento en la severidad de síntomas durante el seguimiento.
3. Actividad clínica permanente.
4. Curso intermitente con periodos de recaídas y de remisión.

Tipo de estudio

Observacional descriptivo.

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que asistieron por urgencias, hospitalizados o por la consulta externa de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Pablo Tobón Uribe desde agosto de 2001 hasta julio del 2009. Se revisaron los diagnósticos de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn en las historias clínicas, y se obtuvieron datos de todos los pacientes que tuvieran dichos diagnósticos revisando las mismas, y por entrevistas personales o telefónicas directas a los pacientes. El diagnóstico final lo determinó un gastroenterólogo clínico con experiencia en el diagnóstico y manejo de EII, basado en los criterios diagnósticos aceptados internacionalmente y señalados anteriormente; los pacientes que no cumplían criterios estrictos para enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, se asignaron como colitis no clasificable.

Recolección de datos

En una base de datos con formato SPSS, se recolectaron los siguientes datos de cada paciente para el análisis:

1. Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o colitis no clasificable).
2. Edad actual y edad al diagnóstico, para determinar duración de la enfermedad.
3. Género del paciente.
4. Tiempo de inicio de síntomas, tiempo del diagnóstico, y tiempo entre inicio de síntomas y consulta a nuestra institución.
5. Manifestaciones clínicas predominantes.
6. Presencia de manifestaciones extraintestinales.
7. Número de hospitalizaciones.
8. Extensión anatómica y severidad de la enfermedad inflamatoria intestinal al momento del diagnóstico.
9. Modalidades de tratamiento para el manejo de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.
10. Patrón de comportamiento clínico.
11. Tabaquismo o ex tabaquismo.
12. Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal.
13. Necesidad de cirugía durante el seguimiento.
14. Porcentaje de recaída de la enfermedad.
15. Utilización de esteroides, inmunosupresores y terapia biológica.
16. Dependencia de esteroides.
17. Número de recaídas.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas y pruebas de significancia estadística mediante Chi cuadrado, curvas de supervivencia y ANOVA.

Aspectos éticos

El protocolo de este estudio se sometió al comité de ética del Hospital Pablo Tobón Uribe, donde fue aprobado. No fue necesaria la realización de consentimiento informado por no implicar intervención adicional en los pacientes y no manejar información sensible. Se garantizó la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

Este es un estudio observacional descriptivo, donde se evaluaron sistemáticamente 229 historias, de las cuales 202 cumplían los criterios diagnósticos de enfermedad intestinal inflamatoria. Se excluyeron 27 pacientes del estudio (11,1%), 11 estaban mal rotulados como enfermedad inflamatoria intestinal y presentaban otro tipo de diagnóstico (6 síndrome de intestino irritable, 3 constipación y 2 con incontinencia fecal), en 10 de ellos no se pudieron obtener

datos y 6 pacientes tenían otro tipo de colitis (3 colitis eosinofílica, 2 colitis isquémica y 1 colitis por citomegalovirus).

Características epidemiológicas

El tipo de enfermedad inflamatoria intestinal más frecuente fue la colitis ulcerativa (80,7%), seguida por la enfermedad de Crohn (15,8%) y la enfermedad intestinal inflamatoria no clasificable (3,5%) (figura 1). La relación colitis ulcerativa con enfermedad de Crohn fue de 4,9:1. Del total de pacientes, 114 (56,4%) corresponden a mujeres y 88 (43,6%) a hombres, para una relación total de 1,2:1. La proporción mujer-hombre en colitis ulcerativa es de 1,3:1,0; mientras que en enfermedad de Crohn la relación es inversa 1,0:1,2. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. La edad media de aparición de síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal es de 37,62 años, con un tiempo promedio para establecer el diagnóstico de 9,71 meses, siendo en promedio 9,2 meses para colitis ulcerativa y 13,2 meses para enfermedad de Crohn. La edad media al diagnóstico de los diferentes tipos de enfermedad inflamatoria intestinal fue de 38,46 años, con un rango de 2 a 77 años. La mediana para el diagnóstico fue de 37 años y el 50% de los pacientes fueron diagnosticados entre los 27 y los 49 años. Analizando la enfermedad de Crohn en cuanto a edad al momento del diagnóstico, el mayor porcentaje (50%) se encuentran en A3 (> 40 años), según la clasificación de Montreal. A1 corresponde solo el 3,1% y A2 al 46,9% (figura 2).

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes con colitis ulcerativa fue de 40,2 meses (Rango: 1-96 meses), para enfermedad de Crohn 38,0 meses (Rango: 2-156

meses) y para enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable 26,0 meses (Rango: 3-60). No hubo diferencia significativa entre los grupos.

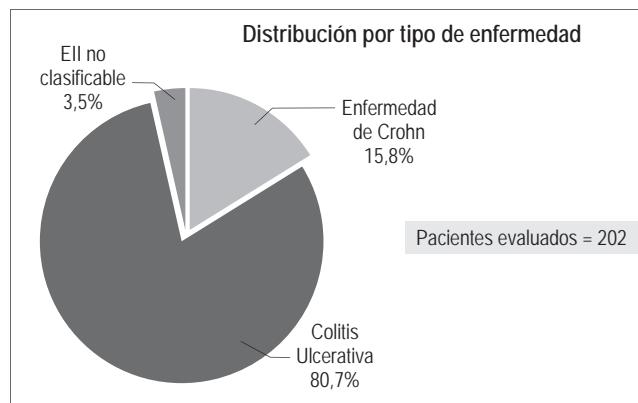


Figura 1. Distribución por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.

Factores de riesgo

Se analizaron factores de riesgo como tabaquismo, apendicectomía o historia familiar de EII. Hay una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,26$) que muestra una mayor proporción de pacientes fumadores (activos e inactivos) (47,8%) en el grupo con enfermedad de Crohn, comparado con colitis (25,1%) y enfermedad inflamatoria intestinal no especificada (24,6%). Al analizar más detalladamente el comportamiento de ser fumador activo o haber fumado, se encuentra que hay una razón de disparidad (OR) igual a 2,297 ($p = 0,031$) en el grupo de Crohn comparado con los otros dos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal simultáneamente.

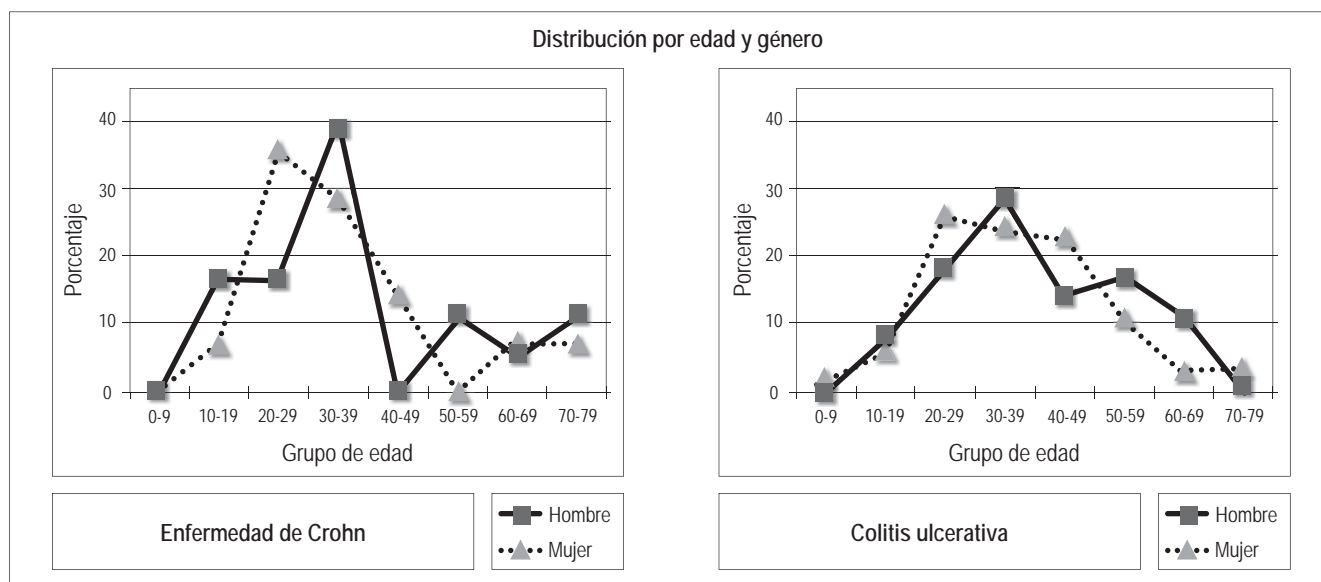
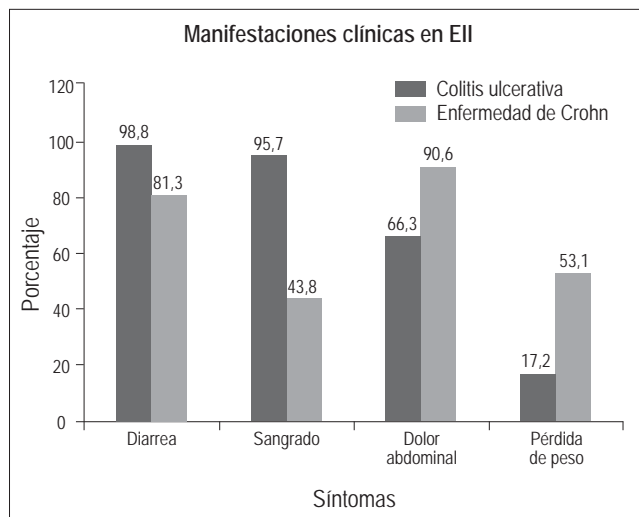


Figura 2. Distribución por edad y género de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

A solo 4 pacientes (2,4%) de 163 con colitis ulcerativa y 2 pacientes (6,0%) con enfermedad de Crohn, se les realizó apendicectomía antes del diagnóstico y durante el seguimiento, lo cual es un número muy pequeño para establecer asociación o influencia en el curso de la enfermedad. Lo mismo sucede con la historia familiar donde solo un paciente con enfermedad de Crohn (3,0%) y 5 (3,0%) con colitis ulcerativa presentaban antecedentes familiares en 1º y 2º grado de consanguinidad.

Manifestaciones clínicas

En cuanto a la presentación clínica, el síntoma más frecuente fue la diarrea (96%), seguido por el sangrado, dolor abdominal y pérdida de peso. La enfermedad de Crohn se caracteriza por tener menor incidencia de diarrea y sangrado, y mayor pérdida de peso comparado con las otras formas de presentación de la enfermedad; estas diferencias fueron significativas ($p < 0,001$). La colitis ulcerativa presenta una más baja proporción de dolor abdominal que las otras dos, diferencia también significativa (figura 3).



La colitis ulcerativa presenta más diarrea ($p < 0,001$) y sangrado ($p < 0,001$). La enfermedad de Crohn se manifiesta más con dolor abdominal ($p = 0,015$) y pérdida de peso ($p < 0,001$).

Figura 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

El patrón clínico más frecuente en enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa fue el intermitente (62,5% y 76,1% respectivamente). No se presentaron pacientes con activación tardía de la enfermedad. 15,9% de los pacientes con colitis ulcerativa presentaron solo un episodio de actividad y luego entraron en remisión durante el seguimiento del estudio, mientras que en la enfermedad de Crohn este porcentaje fue de 21,8% (figura 4).

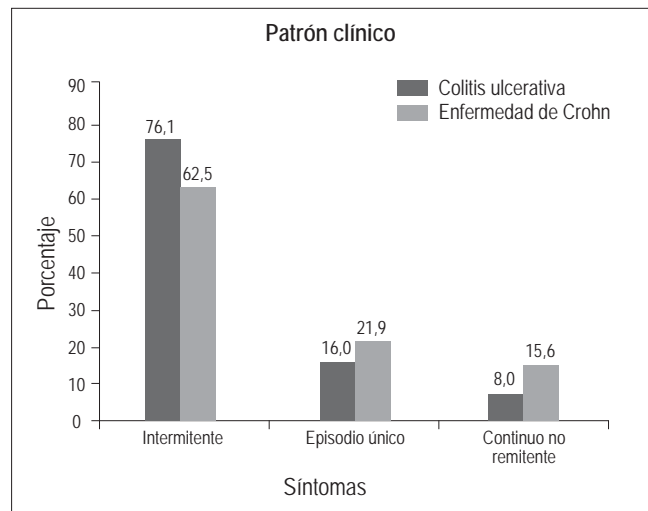


Figura 4. Patrón clínico predominante en colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

El porcentaje de pacientes con colitis ulcerativa que presentaron recaídas fue de 76,1% (124 pacientes), de estos 52,4% recayeron en el primer año, 39,5% entre 1 y 5 años y 8,1% posterior a 5 años. Los pacientes menores de 40 años tienen más recaídas durante el primer año (62,2%), comparados con pacientes mayores de 40 años (38,0%), $p = 0,03$. Los pacientes con más de 5 recaídas presentan mayor extensión de la colitis ulcerativa, comparados con aquellos que presentan menos de 5 recaídas ($p = 0,02$). Para enfermedad de Crohn, el porcentaje de pacientes que presentaron recaídas fue de 68,7% (22 pacientes), de estos 72,7% recayeron en el primer año, 18,2% entre 1 y 5 años y 9,1% posterior a 5 años.

Manifestaciones extraintestinales

El porcentaje de pacientes en todos los tipos de enfermedad inflamatoria intestinal que presentaron manifestaciones extraintestinales fue 27,7%, no hubo diferencias significativas entre los diferentes tipos de enfermedad. En colitis ulcerativa el porcentaje fue de 25,8% y enfermedad de Crohn 40,6%. La manifestación extraintestinal más frecuente se presentó en las articulaciones (20,3%), siendo en colitis ulcerativa 18,4% y en enfermedad de Crohn 31,3%. Las manifestaciones en hígado, piel, ojos, trombosis o linfomas se presentaron en menos del 2% de los casos para cada una.

Características anatómicas y comportamiento clínico

En cuanto a la distribución endoscópica de la colitis ulcerativa, 19,5% presentaban proctitis, 45% colitis izquierda y 35,5% colitis extensa, al momento del diagnóstico (figura

5). Según la clasificación de Montreal, la severidad de los pacientes al ingreso al estudio fue: asintomáticos (S0) 17,2%, actividad leve (S1) 27,8%, moderada (S2) 32% y severa (S3) 23,1% (figura 6). En enfermedad de Crohn, la localización anatómica fue la siguiente: íleon terminal 18,8%, colónica 28,1%, ileocolónica 50% y tracto digestivo superior 3,1% (figura 5). El comportamiento según la clasificación de Montreal al momento del diagnóstico fue: inflamatorio 34,4%, estenosante 31,3%, penetrante 6,3% y perianal 21,9%. En 6,3% fueron tanto estenótico como perianal (figura 7).

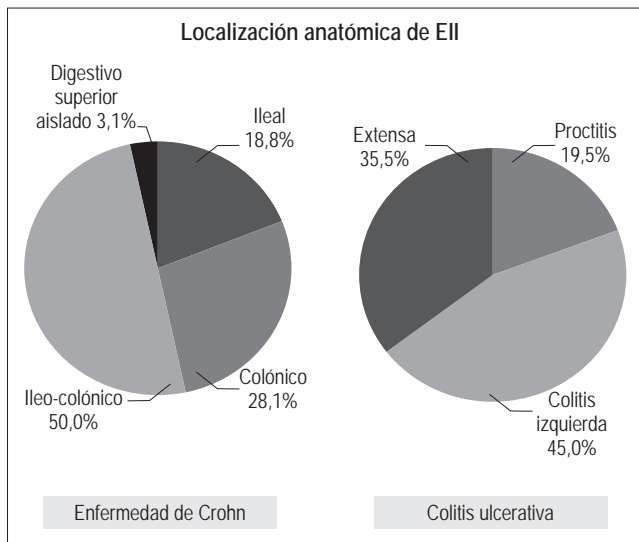


Figura 5. Distribución anatómica de paciente con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

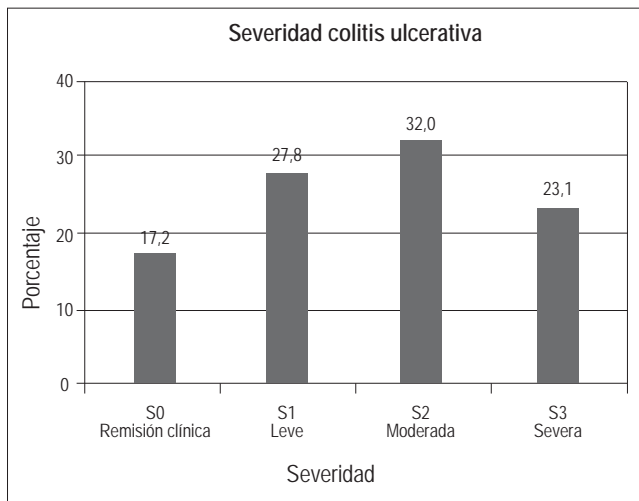


Figura 6. Severidad de colitis ulcerativa al diagnóstico, según la clasificación de Montreal.

El porcentaje de pacientes con colitis ulcerativa que requirió hospitalización fue de 42,9%, 75,0% en enfermedad de

Crohn y 28,6% en enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada; esta diferencia fue significativa ($p < 0,002$) (figura 8). Según la extensión, la proporción de pacientes con colitis ulcerativa que requirieron hospitalización fue de 60%, con colitis izquierda 40,8% y proctitis 15,2%, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (figura 9). La tasa de hospitalización se relacionó con el uso de esteroides para colitis ulcerativa (94,3%) ($p < 0,001$) y enfermedad de Crohn (95,8%) ($p < 0,039$). También se relacionó la tasa de hospitalización con el uso de terapia biológica. En colitis ulcerativa 91,7% de los pacientes que usaron biológicos requirieron hospitalización ($p < 0,001$) y para enfermedad de Crohn este valor fue de 93,3% ($p < 0,041$).

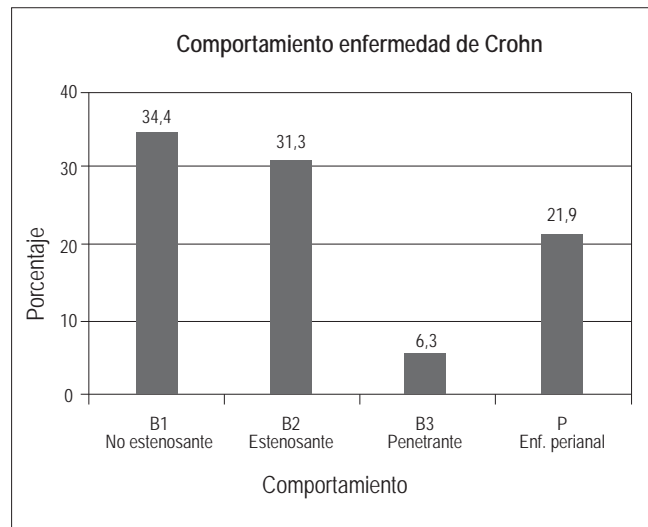
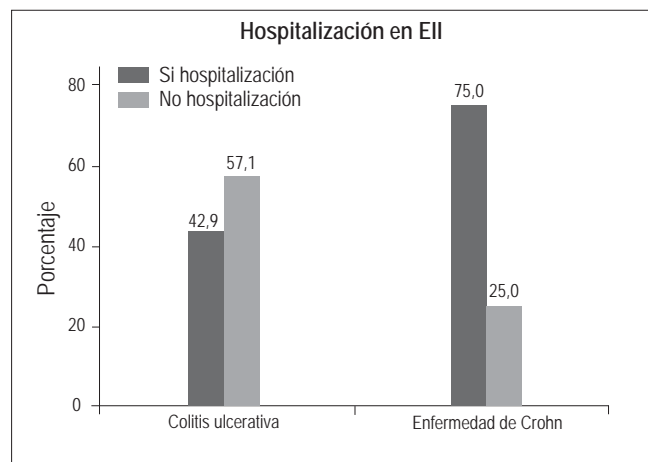


Figura 7. Comportamiento de la enfermedad de Crohn al diagnóstico según la clasificación de Montreal.



El porcentaje de pacientes con colitis ulcerativa que requirieron hospitalización fue inferior a pacientes con E. Crohn ($p < 0,002$).

Figura 8. Proporción de pacientes que requirieron hospitalización con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

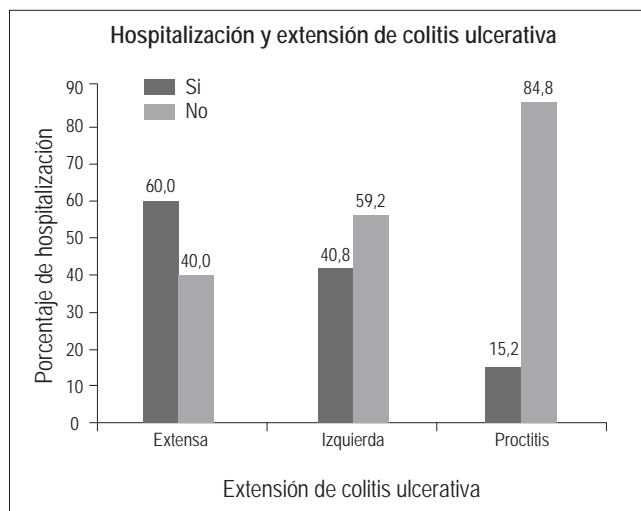


Figura 9. Relación entre tasa de hospitalización y extensión de colitis ulcerativa.

Tratamiento médico

En cuanto al tratamiento médico, el uso de 5-ASA tuvo una preferencia mayor (88,3%) para los pacientes con colitis ulcerativa. Las diferencias de proporciones son estadísticamente significativas, comparado con enfermedad de Crohn y EII no clasificable ($p < 0,001$). La vía de administración en general fue oral (93,3%). En cuanto al uso de las diferentes formas de presentación de 5-ASA en colitis ulcerativa, se utilizó 5-ASA oral en 93,2% y tópico en 6,8%, en cuanto a la extensión, los pacientes con proctitis recibieron tratamiento tópico en solo 24,1% de los casos. La gran mayoría (73,8%) de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha recibido esteroides. La proporción que ha recibido esteroides durante el curso de la enfermedad en colitis ulcerativa es 71,8%, 87,5% de los individuos con enfermedad de Crohn y 57,1% con enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable; 31,6% de los pacientes con colitis ulcerativa requieren de solo un ciclo de esteroides, y 39,3% de los individuos con enfermedad de Crohn. De otra parte, 14,5% de los pacientes con colitis ulcerativa son dependientes de esteroides y 14,3% con enfermedad de Crohn, durante el seguimiento. El uso de AZT es 27% en colitis ulcerativa y 40% para enfermedad de Crohn, y no se logra determinar una diferencia estadística entre los diferentes tipos de enfermedad inflamatoria intestinal con respecto al uso de este medicamento.

La terapia biológica se utilizó en 13,4% de los pacientes con EII. El uso de esta se concentró en la enfermedad de Crohn, en casi la mitad, (46,9%), mientras que se utilizó en solo 7,4% de los individuos con colitis ulcerativa ($p < 0,001$) (figura 10). El biológico más usado fue Infiximab (77,8%). En colitis ulcerativa solo los pacientes con enfer-

medad severa (S3) recibieron terapia biológica ($p < 0,001$) y no hubo diferencia significativa con la extensión de la enfermedad. Los pacientes con colitis ulcerativa en terapia biológica requirieron cirugía en 25% de los casos, mientras que la tasa de colectomía en pacientes sin terapia biológica es de solo 4,6% ($p: 0,028$). Para enfermedad de Crohn, los pacientes en terapia biológica requirieron cirugía en 73,3%, mientras que los que no recibían dicho tratamiento solo 29,4% ($p: 0,016$).

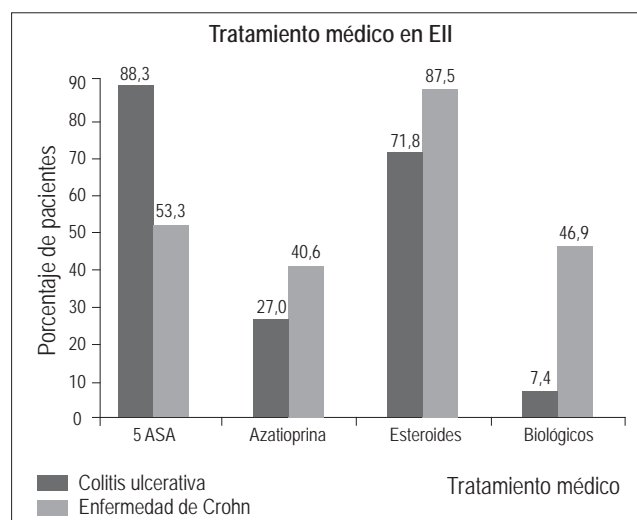


Figura 10. Comparación entre el tratamiento médico acumulado utilizado en colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

Tratamiento quirúrgico

Con respecto a la necesidad de cirugía encontramos que es relativamente baja (12,9%) como opción terapéutica. Hay una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) que muestra una proporción diferente en la necesidad de cirugía en los pacientes con enfermedad de Crohn hasta en 50% de los casos, comparados con colitis ulcerativa (6,0%) (figura 11). En nuestro estudio, solo 10 (6,0%) de 163 pacientes con colitis ulcerativa requirieron colectomía durante el seguimiento, 5 por refractariedad al tratamiento, 3 por displasia y 2 pacientes por perforación colónica.

En colitis ulcerativa, la condición severa (S3) se asocia con mayor porcentaje de colectomía. En este grupo, el porcentaje de cirugía llega a 20% de los casos, cuando en las otras clasificaciones es menor del 5% ($p < 0,001$) (figura 12). Cuando se relaciona la extensión de la colitis ulcerativa al ingreso con la intervención quirúrgica, se encuentran también diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$). La colitis extensa requiere cirugía en el 15% de los casos, mientras que la colitis izquierda no la requieren y la proctitis solo en un caso (3%) (figura 13).

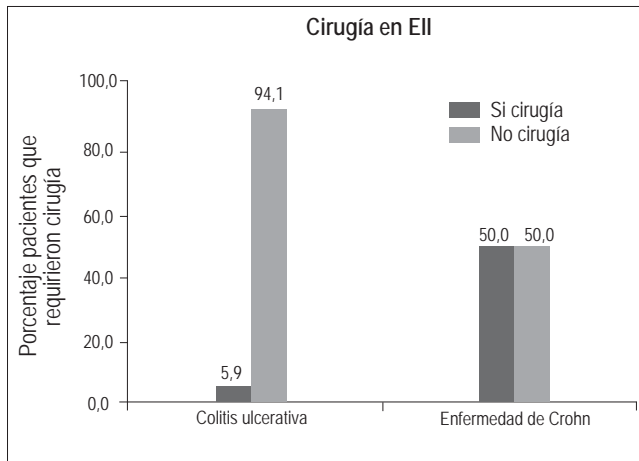
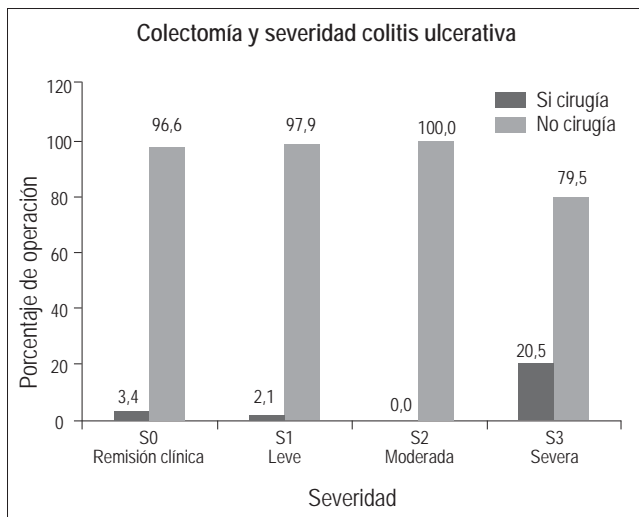


Figura 11. Tasa de cirugía en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.



La condición severa (S3) se asocia con mayor tasa de colectomía ($p < 0,001$).

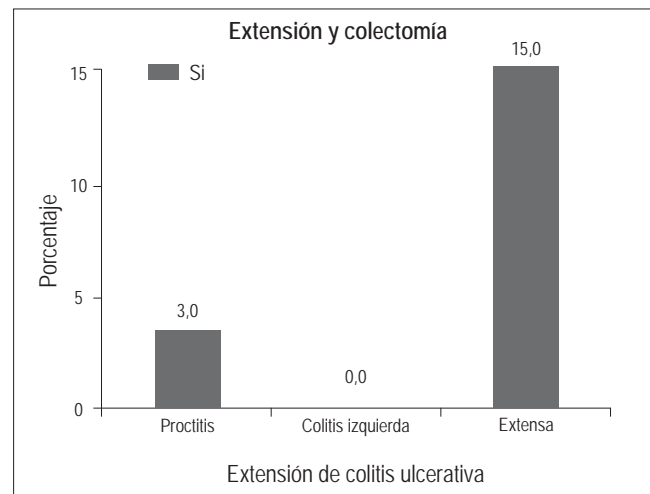
Figura 12. Relación entre tasa de colectomía y severidad de colitis ulcerativa.

La localización de la enfermedad y la edad al diagnóstico no son factores relacionados con la necesidad de tratamiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Crohn. En este grupo fue importante el comportamiento de la enfermedad al ingreso para la necesidad de cirugía ($p = 0,001$). El comportamiento inflamatorio no requirió cirugía, mientras que la presentación estenosante, penetrante y perianal sí en 70%, 100% y 100% de los casos, respectivamente (figura 14).

Mortalidad

La mortalidad de los pacientes en seguimiento de su enfermedad inflamatoria intestinal es de 2,5%. No hay predis-

posición por condición clínica para esto. Solo 4 pacientes (2,5%) con colitis ulcerativa fallecieron durante el seguimiento, 2 de ellos relacionados con la actividad de la enfermedad, un paciente requirió manejo con colectomía por displasia, luego presentó pouchitis, pioderma gangrenoso, dependencia a esteroides, necesitó terapia biológica y falleció de sepsis. Otro paciente falleció de cáncer de vía biliar asociado a colangitis esclerosante primaria. Un tercer individuo falleció de cáncer de páncreas, y el último paciente murió de complicaciones de diabetes mellitus. Solo un paciente (3,1%) con enfermedad de Crohn falleció durante el seguimiento, por sepsis posterior a cirugía.



La extensión de la colitis ulcerativa se relacionó en forma estadísticamente significativa ($p=0,001$) con la tasa de colectomía.

Figura 13. Relación entre extensión y tasa de colectomía en colitis ulcerativa.

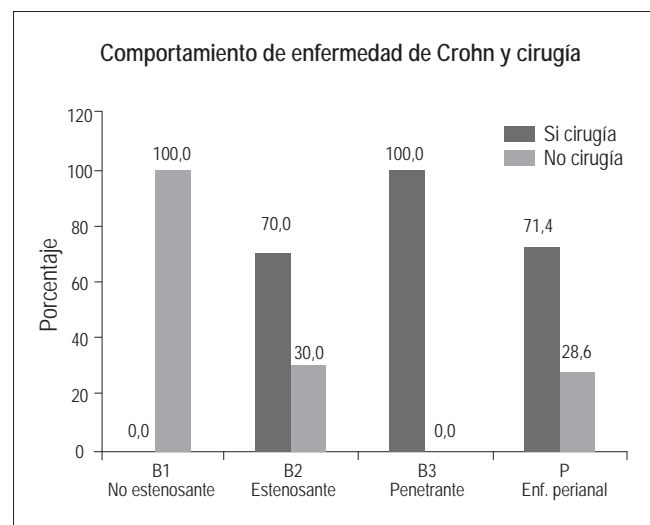


Figura 14. Relación entre tasa de cirugía y tipo de comportamiento de enfermedad de Crohn, según la clasificación de Montreal.

DISCUSIÓN

Este estudio de un solo centro de referencia en Medellín (Colombia), evalúa el fenotipo y la historia natural de nuestros pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal teniendo en cuenta estándares internacionales.

La proporción de pacientes con colitis ulcerativa (80,7%) y enfermedad de Crohn (15,8%) de nuestro estudio es similar a la encontrada en otro estudio latinoamericano chileno (76% y 24%, respectivamente) (18), y estamos diagnosticando más pacientes con enfermedad de Crohn, comparado con los resultados obtenidos previamente en un estudio de dos centros en Bogotá (Colombia) hace 18 años (90,7% colitis ulcerativa y 9,3% enfermedad de Crohn) (20). Otros estudios con mayor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal como el grupo IBSEN noruego (8, 12), reportan 61,5% de paciente con colitis ulcerativa, 28,1% con enfermedad de Crohn y 10,5% de colitis indeterminada o no clasificada, en nuestra serie la proporción de este último diagnóstico fue de 3,5%. El estudio multicéntrico europeo (EC-IBD), encontró una proporción de 62,6% con colitis ulcerativa, 32,0% con enfermedad de Crohn y 7,4% con colitis no clasificable (7, 11). Un estudio holandés más reciente (9), encontró una proporción menor de colitis ulcerativa (53,0%), comparado con enfermedad de Crohn (40,1%) y colitis indeterminada (6,8%), lo que confirma la tendencia mundial a diagnosticar más casos de enfermedad de Crohn en nuestras poblaciones de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Un estudio en Reino Unido determinó un retraso promedio en el diagnóstico de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de 11 meses, siendo más corto para colitis ulcerativa que para enfermedad de Crohn (21). En Chile se encontró un promedio de 13 meses desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de colitis ulcerativa y de 17 meses para la enfermedad de Crohn (18). En nuestro medio, el tiempo entre aparición de síntomas y diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal fue de 9,7 meses, siendo de 9,2 meses para colitis ulcerativa y 13,2 meses para enfermedad de Crohn, cifras similares a las comentadas previamente.

La edad promedio de diagnóstico en nuestra serie fue 37,3 años lo cual es similar a la reportada en Holanda (34,0 años), Chile (39 años) y Olmsted Minnesota (29,5 años). La edad promedio de diagnóstico de colitis ulcerativa en nuestra serie fue de 38,5 años, lo cual es similar a la reportada en Dinamarca (34 años), Hong Kong (40,6 años), Chile (30 años) y Holanda (42 años) (10, 13, 18).

La localización anatómica de la enfermedad de Crohn más frecuente en nuestro estudio fue ileocolónica 50%, y solo 3,1% de los pacientes tenían compromiso del tracto digestivo superior, muy similar a lo encontrado en otros países. El estudio multicéntrico europeo (EC-IBD) encontró 14,8%

localizado en íleon terminal, 42,1% en colon, 37,4% con compromiso ileocolónico y 5,5% con compromiso digestivo superior (13). Otro estudio holandés encontró compromiso de íleon terminal 31%, colónica 27%, ileocolónica 31% y tracto digestivo superior en 5% de los casos. El grupo IBSEN de Noruega reportó 27,0% de localización en íleon terminal, 48,5% solo en colon, 22,7% ileocolónico y 1,6% digestivo superior (8). En Chile se encontró 37% de localización ileal, 47% de localización colónica, 19% ileocolónica y 4% con compromiso digestivo superior (esófago) (18).

En cuanto a la distribución de la extensión de colitis ulcerativa, los hallazgos encontrados fueron 19,5% proctitis, 45% colitis izquierda y 35,5% colitis extensa al momento del diagnóstico. El estudio noruego del grupo IBSEN encontró proctitis en 32,9%, colitis izquierda en 35% y colitis extensa en 32,1%. El grupo de Hong Kong encontró proctitis en 38,4%, 26% colitis izquierda y 35,6% colitis extensa (13). El estudio multicéntrico europeo (EC-IBD) encontró proctitis en 30,1%, colitis izquierda en 44,8% y colitis extensa en 25,0%, y el estudio holandés reseñado anteriormente (9) encontró 38% de proctitis, 43% de colitis izquierda y solo 13% de colitis extensa. En Chile, la distribución encontrada fue proctitis 21%, proctosigmoiditis 30%, colitis izquierda 21% y pancolitis 28% (18). El porcentaje relativamente bajo de pacientes con proctitis en nuestro estudio puede estar asociado a la aplicación estricta de la clasificación de Montreal, donde no existe el grupo de proctosigmoiditis, y solo se incluye como proctitis a pacientes con compromiso de recto y con una extensión máxima de 15 cms; si el compromiso era mayor, los pacientes se clasificaban como colitis izquierda.

El comportamiento de la enfermedad de Crohn al momento del ingreso a nuestro estudio fue inflamatorio en solo 34,4%, inferior a lo reportado en la literatura. En el estudio multicéntrico europeo (EC-IBD), el comportamiento de la enfermedad de Crohn al momento del diagnóstico fue inflamatorio en 73,7%, estenosante 15,9%, penetrante 8,3%, y la combinación estenosante y penetrante 8,3% (7). En el estudio holandés, 76% de los pacientes presentaba comportamiento inflamatorio, 14% estenosante, 7% penetrante, y 3% estenosante y penetrante, al diagnóstico (9). 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 diagnóstico (8). Lo anterior puede explicarse debido a que nosotros establecimos el comportamiento de la enfermedad en el momento de ingreso a nuestra consulta, y no en el momento del diagnóstico, y el tiempo promedio entre el inicio de síntomas y la consulta a nuestro grupo fue muy prolongado (tabla 4).

En cuanto a las manifestaciones extraintestinales, nuestro estudio encontró que estaban presentes en 27,7% de los pacientes, con predominio de las manifestaciones articulares, similar a lo reportado en el estudio chileno donde

Tabla 4. Comparación del tipo de comportamiento según la clasificación de Montreal, de pacientes con E. Crohn al diagnóstico, en diferentes centros.

Tipo de comportamiento	Inflamatorio	Estenosante	Penetrante	Estenosante y penetrante	Perianal
EC-IBD (1)	73,7%	15,9%	8,3%	1,9%	—
IBSEN (2)	62%	27%	11%	3%	—
Holanda (3)	76%	14%	10%	—	—
HPTU	34,4%	31,3%	6,3%	6,3%	21,9%

Fuente: Wolters FL, et al. Gut 2006; 55: 1124-1130; IBSEN Group. Clin Gastroenterol Hep 2007; 5: 1430-1438; Romberg-Camps MJL, et al. Am J Gastroenterol 2009; 104: 371-383.

estaban presente en 20% de los pacientes, siendo más frecuentes también las manifestaciones articulares (18). En Hong Kong, 13,7% de los pacientes con colitis ulcerativa presentaron manifestaciones extraintestinales (13). En Holanda, 15% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentaban manifestaciones extraintestinales y 7% de los pacientes con colitis ulcerativa (9).

El porcentaje de pacientes libre de recaída con colitis ulcerativa durante el seguimiento en nuestro estudio fue de 15,9%. Este resultado es similar a otros estudios donde se encontró que 12% de pacientes no presentaba recaídas a 12 años de seguimiento (9), Hoie encontró 22% de individuos libres de recaídas después de 10 años de seguimiento (11), y Langholz en Dinamarca 10% a 25 años de seguimiento (10). La tasa de recaída en nuestros pacientes con colitis ulcerativa fue de 76,1% durante el seguimiento, de los cuales 52,4% recayeron en el primer año. Otros estudios han encontrado tasas de recaídas de 67%, 83% y 85% a 10 años de seguimiento, respectivamente (9, 11, 12). La edad joven ha sido relacionada con menor tiempo entre recaídas, lo cual comprobamos en nuestro estudio, y con mayor número total de recaídas (11, 14), en el grupo IBSEN se encontró que pacientes mayores de 50 años presentan disminución de recaídas clínicas y menor riesgo de cirugía (12).

La tasa de cirugía (50%) durante el seguimiento en pacientes con enfermedad de Crohn fue similar a la de otros centros. El comportamiento inflamatorio no requirió cirugía, mientras que la presentación estenosante, penetrante y perianal sí en 70%, 100% y 100% de los casos respectivamente. La localización de la enfermedad y la edad al diagnóstico no se relacionaron con la necesidad de tratamiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Crohn. El grupo de Holanda reportó una tasa idéntica acumulada de cirugía resectiva en pacientes con enfermedad de Crohn del 50% (9). En Chile, la tasa de cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn fue de 57% (18). El estudio multicéntrico europeo (EC-IBD) reportó una tasa acumulada de cirugía a 10 años de solo 31,6%, y en el grupo noruego IBSEN la tasa de cirugía encontrada fue de 13,6%, 27,0% y 37,9% a 1, 5 y 10 años de seguimiento (7, 8).

La tasa de colectomía acumulada de colitis ulcerativa en nuestro estudio durante el seguimiento es baja (6,0%), comparada con estudios de poblaciones de alta prevalencia. En Dinamarca, Langholz et al, reportaron una tasa acumulada de colectomía de 23,7%, 29,9% y 32,4%, a 10, 15 y 25 años de seguimiento (10). El estudio noruego del grupo IBSEN, encontró una tasa de colectomía a 1, 5 y 10 años de seguimiento de 3,5%, 7,6% y 9,8% (12). El estudio holandés presentó una tasa de colectomía de 8,3% a 10 años de seguimiento (9). La tasa de colectomía promedio de los dos centros chilenos fue de 18% (18), y en el estudio de Hong Kong fue de 5,5% (13). La tasa de colectomía se relacionó en forma significativa en nuestro estudio con la clasificación de severidad de la enfermedad (S3) entre los cuales el 20% requiere colectomía, y con el grupo de colitis extensa, en este grupo la tasa de colectomía fue del 15%, comparado con 0% en colitis izquierda y 3% en proctitis. Estos resultados son similares a los reportados por el grupo IBSEN donde se encontró que la tasa de colectomía en pacientes con colitis extensa fue del 19%, comparado con 8% en colitis izquierda y 5% en pacientes con proctitis a 10 años de seguimiento. Un estudio con 1.116 pacientes en Cleveland (Estados Unidos), encontró tasas más altas de colectomía según la extensión de la colitis, pacientes con pancolitis requieren cirugía en 60%, con colitis izquierda en 50% de los casos, mientras que solo 15% de individuos con proctitis necesita manejo quirúrgico (16). Todo lo anterior podría ser explicado por el uso de terapia médica más potente en los últimos años como lo demostramos en nuestro estudio, y por un manejo más conservador por parte de los gastroenterólogos que conocen las complicaciones derivadas de este tipo de cirugías, y esto se demostró en un estudio reciente de Copenhague donde la tasa de colectomía a un año disminuyó de 9% a 6% (22).

En nuestra serie, el porcentaje de pacientes con colitis ulcerativa que requirió hospitalización fue de 42,9%, y se relacionó significativamente con el uso de esteroides, terapia biológica y colitis extensa, sin poder establecer relación de causalidad. Un estudio reciente encontró que los pacientes con colitis ulcerativa en hospitalización tienen

mayor riesgo de colectomía comparados con aquellos que no requieren hospitalización (20,4% vs. 4,2%, OR: 5,37), lo mismo que pacientes expuestos a terapia biológica con infliximab (51,8% vs. 22,4%, OR: 3,1) (15).

La tasa de mortalidad en nuestro estudio durante el seguimiento, 2,4% en colitis ulcerativa y 3,0% en enfermedad de Crohn, fue inferior a la de otros centros. El estudio holandés encontró una tasa de mortalidad de 4% para enfermedad de Crohn y 7% para colitis ulcerativa durante el seguimiento (9).

En conclusión, podemos decir que, a pesar de encontrar un predominio de colitis ulcerativa en nuestro estudio, hay una tendencia a mayor detección de enfermedad de Crohn en nuestros países latinoamericanos con respecto a estudios previos. En nuestro medio, la colitis ulcerativa tiene un comportamiento relativamente benigno con bajas tasa de cirugía y mortalidad comparada con otros países de poblaciones de mayor prevalencia, donde la severidad (S3) y la colitis extensa son factores de riesgo de colectomía. En cuanto a la enfermedad de Crohn, nuestros pacientes al momento del ingreso presentaban comportamiento más severo, probablemente porque consultan tarde a nuestro centro, con mayor tiempo de evolución; por lo tanto, la tasa de cirugía fue similar a la de otras poblaciones y debido a eso requieren un mayor porcentaje de tratamiento con esteroides, inmunosupresores y terapia biológica. Por todo lo anterior no sabemos si factores genéticos o ambientales contribuyan a un comportamiento clínico diferente de nuestros pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, comparados con poblaciones europeas y de Norteamérica.

REFERENCIAS

- Bernstein CN, Blnachard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central canadian province: A population-based study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 916-24.
- Loftus Jr EV, 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: 336-43.
- Loftus Jr EV, 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: 1161-8.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory Bowel Disease: Incidence, prevalence and environmental Influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
- Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 1-20.
- J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, and J-F Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753.
- Wolters FL, Russel MG, Langholz E, Vermiere S, Moun B, et al, on behalf of the European Collaborative study Group on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1124-1130.
- Solberg IC, Vatn MH, Moun B, et al, and the IBSEN Study Group. Clinical Course in Crohn's disease: Results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hep* 2007; 5: 1430-1438.
- Romberg- Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, Wolters FL, 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: 371-383.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over year. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
- Höie O, Wolters F, Riis L, Langholz E, et al, on behalf of the European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Ulcerative colitis: Patient Characteristics may predict 10-Yr Disease recurrence in a European-Wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692-1701.
- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al, and the IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-440.
- LokKa-Ho, Hung Hiu-Gong, Ng Chi-Ho, et al. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: Experience from a single center in Hong Kong. *J Gastroenterol and Hepatol* 2008; 23: 406-410.
- Bitton A, Peppercon MA, Antonioli DA, et al. Clinical, Biological and Histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20.
- Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 176-181.
- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis: A long term follow up of 1116 patients. *Digest Dis Sci*. 1993; 38: 1137-1146.
- Linares de la Cal JA, Cantón C, Hermida C, Pérez-Miranda M, Maté-Jiménez J. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91(4): 277-86.
- Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen Ch. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1295-1304.
- Geboes K, Colombel JF, Sandborn WJ, Riddell RH, and the pathology task force of the IOIBD. Indeterminate colitis: A review of the concept-what's in a name? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 850-857.
- Argüello M, Archila PE, Sierra F, Otero W. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroent* 1991;6(4): 237-272.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995-1000.
- Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County: 2003-2005: a population study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-82.