

Enfermedad inflamatoria intestinal a partir de una experiencia local

DANIELA SIMIAN^{1,a}, CAMILA ESTAY², JAIME LUBASCHER³, RAÚL ACUÑA³, UDO KRONBERG², CAROLINA FIGUEROA³, JAVIER BRAHM³, GUILLERMO SILVA³, FRANCISCO LÓPEZ-KÖSTNER², CLAUDIO WAINSTEIN², ANDRÉS LARACH², JORGE LARACH², RODRIGO QUERA³

¹Subdirección de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes.

²Unidad de Coloproctología, Clínica Las Condes.

³Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

^aEnfermera.

Recibido el 2 de enero de 2014, aceptado el 30 de julio de 2014.

Correspondencia a:

Rodrigo Quera

Lo Fontecilla 441, Las Condes

Teléfono: 26103265

rquera@clc.cl

Inflammatory bowel disease. Experience in 316 patients

Background: The incidence and prevalence of Inflammatory Bowel Disease (IBD) has increased. **Aim:** To determine demographic and clinical characteristics of patients with IBD in a Chilean private hospital. **Patients and Methods:** Review of a prospective registry of patients with IBD, started on 2012. It includes clinical, imaging, endoscopic and pathological information of patients. **Results:** Data of 316 patients with IBD, aged 16 to 86 years (56% females), were analyzed. Ulcerative Colitis (UC), Crohn's and non-classifiable IBD were diagnosed in 230, 77 and 9 patients, respectively. The disease was diagnosed in 82% of patients in the period between 2002 and 2012. There was a peak in the diagnosis of both UC and CD between 20 and 39 years of age, without gender differences. The disease switched from UC to CD in six patients. In four, there was a change in disease behavior. Thirty eight patients were treated with biological therapy. The median lapse between the diagnosis and the use of biological therapy was 1 year in patients diagnosed after 2007, compared with 5.5 years among those patients diagnosed before 2007 ($p = 0.001$). There was a trend towards a higher requirement of surgery until 2006. Subsequently there was a stabilization of the requirement, concomitant with the incorporation of biological therapy. **Conclusions:** An adequate registry of IBD patients is necessary to improve demographic and clinical characteristics. A national registry is needed to assess the epidemiological changes of IBD in Chile.

(Rev Med Chile 2014; 142: 1006-1013)

Key words: Colitis Ulcerative; Crohn Disease; Inflammatory Bowel Disease; Trends.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está conformada por un espectro de patologías crónicas, usualmente progresivas, dentro de las cuales se encuentran la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la EII no clasificable. Su etiología es aún desconocida, pero se cree que la combinación de los cambios ambientales, las variaciones genéticas, las alteraciones de la microbiota intestinal y de la respuesta inmune de estos pacientes podrían influir en conjunto en la etiopatogénesis de esta enfermedad^{1,2}.

La EII representa un importante problema de salud pública, ya que afecta principalmente a personas jóvenes que se encuentran en una etapa personal y profesional activa, aunque también puede presentarse en los extremos de la vida (población pediátrica y adultos mayores). En el último tiempo se ha descrito un aumento de la prevalencia e incidencia de la EII en el mundo, principalmente en países industrializados³ y junto con ello, se ha visto un aumento de estas enfermedades en países donde su frecuencia era muy

baja⁴⁻⁷. Dentro de las causas posibles del aumento de la incidencia se encuentran los cambios en los estilos de vida y factores ambientales, que incluyen la industrialización de los países, cambios en la higiene, dieta occidentalizada, crecimiento económico y transición de una comunidad rural a una urbana^{6,8}. Asimismo, otro factor a considerar es la mejoría en las herramientas diagnósticas, utilizándose actualmente estudios endoscópicos, histológicos, imagenológicos y score clínicos para su diagnóstico³.

La mayor prevalencia de EII a nivel mundial fue descrita en Canadá (248/100.000 habitantes para CU y 319/100.000 habitantes para EC) y Europa (505/100.000 habitantes para CU en Noruega), por el contrario Asia presenta la menor prevalencia de EII (0,1-6,3/100.000 habitantes)³. En países en vías de desarrollo de América Central y Sudamérica existen escasos estudios epidemiológicos^{3,9-13}, en los cuales también se ha descrito un aumento de la incidencia de estas patologías. En nuestro país no hay estudios de incidencia ni prevalencia, sin embargo, existen dos publicaciones que sugirieron un aumento de los casos de EC y CU a nivel local^{12,14}.

La EII es una enfermedad crónica, que afecta la calidad de vida de los pacientes, requiriendo un tratamiento adecuado, lo que ha llevado a incorporar nuevas estrategias terapéuticas en el último tiempo, dentro de ellas se encuentran los inmunomoduladores y la terapia biológica, que podrían influir en el curso de la enfermedad manteniendo la curación de la mucosa intestinal, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes⁸.

El objetivo de este estudio es caracterizar la enfermedad inflamatoria intestinal demográfica y clínicamente a partir de un registro local.

Material y Método

Estudio descriptivo de una cohorte histórica en base a un registro de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de EII atendidos en nuestra institución. El registro fue creado en abril de 2012 e incluye pacientes con diagnóstico de EII de acuerdo a los hallazgos del cuadro clínico, endoscópico, histológico e imagenológico. El formulario se encuentra en la ficha clínica electrónica de los pacientes, y es completada por médicos gastroenterólogos y coloproctólogos al

momento de la consulta, pudiéndose actualizar la información prospectivamente en las siguientes visitas. La información del registro es descargada de manera codificada de la ficha a través de reportes mensuales, actualizándose la información en los pacientes que tienen más de una visita. En el registro se incluyeron variables demográficas, clínicas y propias de la patología, como la clasificación según extensión y fenotipo, cambio en el diagnóstico de CU a EC, cambio de fenotipo en la EC, tratamiento médico, quirúrgico y hospitalizaciones por crisis.

En la EC se utilizó la Clasificación de Montreal para definir fenotipo: B1 inflamatorio, B2 estenosante, B3 fistulizante, pudiéndose agregar una "p" a cualquiera de las anteriores, en caso de compromiso perianal. Se utilizó la misma clasificación para la extensión de la patología, dividiéndola en L1 íleon, L2 colon y L3 ileocolónica, agregando L4 si existe además compromiso gastrointestinal superior. La extensión de la CU se definió mediante Clasificación de Montreal en E1 proctitis, E2 colitis izquierda y E3 colitis extensa¹⁵.

Tanto el registro de pacientes como el estudio epidemiológico fueron aprobados por el Comité de Ética de la institución.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa R Commander. Las variables numéricas continuas se analizaron con mediana e intervalos, ya que no distribuían normal y se compararon mediante test de U Mann Whitney. Para las variables cualitativas categóricas se utilizó frecuencia relativa porcentual y para el análisis estadístico comparativo χ^2 . Se determinó significancia estadística a un valor $p < 0,05$.

Resultados

Epidemiología de pacientes con EII

Se incluyó un total de 316 pacientes con EII, 230 (73%) con diagnóstico de CU, 77 (24%) con EC y 9 (3%) con EII no clasificable. La relación CU/EC fue de 2,9/1. La mediana de edad fue 36 años (i: 16-86), 56% mujeres, con una mediana de edad de diagnóstico de 30 años (i: 5-75). Tanto en CU como en EC se observó un punto más alto en el diagnóstico entre los 20 y 29 años, sin diferencia según sexo (Figura 1). En la última década se observó un incremento sostenido en el número

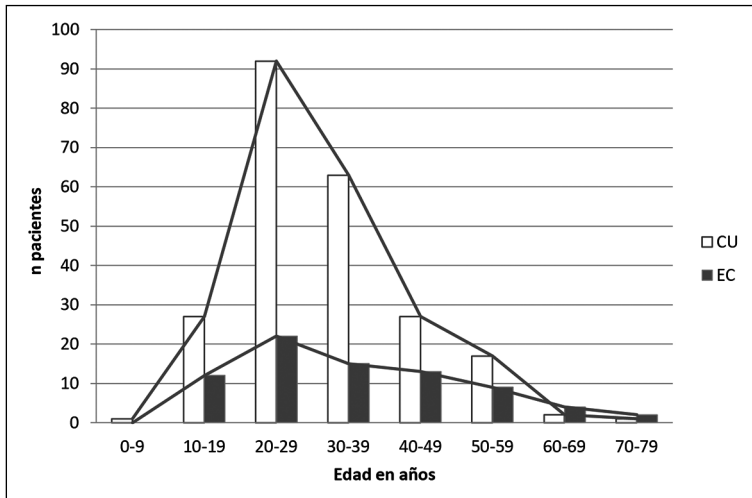


Figura 1. Edad en años al momento del diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. CU: Colitis Ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn.

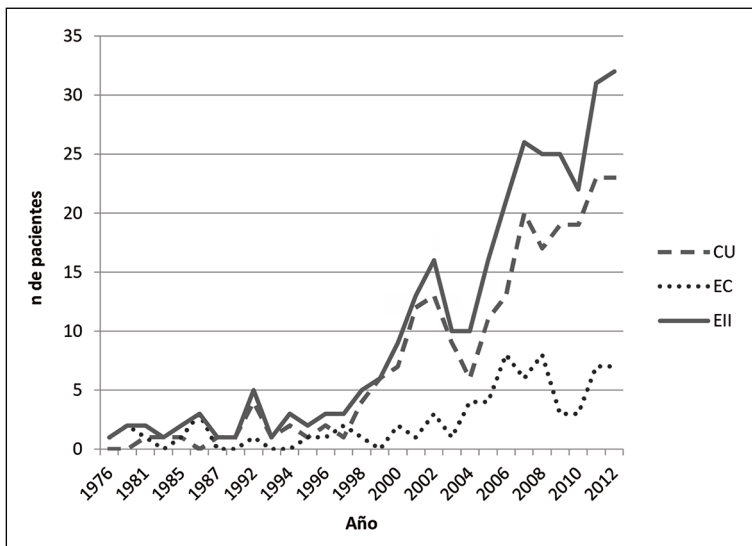


Figura 2. Frecuencia de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal distribuida por año de diagnóstico. CU: Colitis Ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

de pacientes con EII, el cual fue significativo al comparar los períodos entre 1976-1988, 1989-2000 y 2001-2012, siendo el 82% de los pacientes diagnosticados en el último período. En la Figura 2 se muestra la frecuencia de pacientes con EII distribuidos por año de diagnóstico, observándose un aumento en el diagnóstico de nuevos casos de CU y EC en el tiempo.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

Extensión y fenotipo de la EII

En relación a la extensión en CU, el 51% de los pacientes presentaba colitis extensa. En EC, la extensión se distribuyó en porcentajes similares, a excepción del compromiso gastrointestinal superior asociado, presente en 4% de los pacientes.

El fenotipo inflamatorio fue predominante en EC (80%). El fenotipo estenosante y fistulizante se presentó en 9 (12%) y 5 (7%) pacientes, respecti-

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

	CU n = 230 (%)	EC n = 77 (%)
Duración de enfermedad en años	6 (0-32)	6 (0-37)
Tabaco		
Activo	24 (10)	10 (13)
Ex fumador	21 (9)	8 (10)
Antecedentes familiares	23 (10)	7 (9)
Síntomas extraintestinales		
Articular	78 (34)	34 (44)
Dermatológico	7 (3)	3 (4)
Ocular	5 (2)	1 (1)
Otro	12 (5)	3 (4)
Hospitalizaciones por crisis	75 (33)	42 (55)

CU: Colitis Ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn.

Tabla 2. Extensión y fenotipo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal según Clasificación de Montreal

	CU n = 230 (%)	EC n = 77 (%)
Extensión CU		
E1 Proctitis	72 (31)	
E2 Colitis izquierda	40 (18)	
E3 Colitis extensa	118 (51)	
Extensión EC		
L1 Íleon		29 (38)
L2 Colon		26 (34)
L3 Ileocolónica		21 (27)
L4 Gastrointestinal superior		3 (4)
Fenotipo EC		
B1 Inflamatorio		62 (80)
B2 Estenosante		5 (7)
B3 Fistulizante		9 (12)
Perianal		23 (30)

CU: Colitis Ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn.

Tabla 3. Tratamiento y cirugía de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

	CU n = 230 (%)	EC n = 77 (%)	Valor de p
Agentes biológicos	12 (5)	26 (34)	< 0,001*
Mesalazina	227 (99)	58 (75)	< 0,001*
Ciclosporina	3 (1)	1 (1)	NS
Corticoides	140 (61)	51 (66)	NS
Inmunosupresores	80 (35)	54 (70)	< 0,001*
Cirugía	22 (10)	36 (47)	< 0,001*

CU: Colitis Ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn.

vamente. El 30% de los pacientes con EC presentó enfermedad perianal (Tabla 2).

Durante la evolución de la EII, seis pacientes cambiaron su diagnóstico de CU a EC, cuatro de ellos operados previamente por crisis grave de su CU, en los que el diagnóstico de EC se realizó por el desarrollo de una fistula perianal, en una mediana de 5 años posterior a la cirugía. Por otro lado, cuatro pacientes con EC modificaron su fenotipo, tres de inflamatorio a estenosante y uno de inflamatorio a fistulizante.

Tratamiento médico de la EII

Hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento de los pacientes al comparar EC y CU (Tabla 3). Tanto en CU como en EC se utilizó predominantemente mesalazina, pero al comparar ambos grupos, el uso de inmunosupresores y terapia biológica fue significativamente mayor en pacientes con EC ($p < 0,001$).

En relación a la terapia biológica, 38 pacientes fueron tratados con esta estrategia, de los cuales 36 pacientes recibieron infliximab, un paciente con

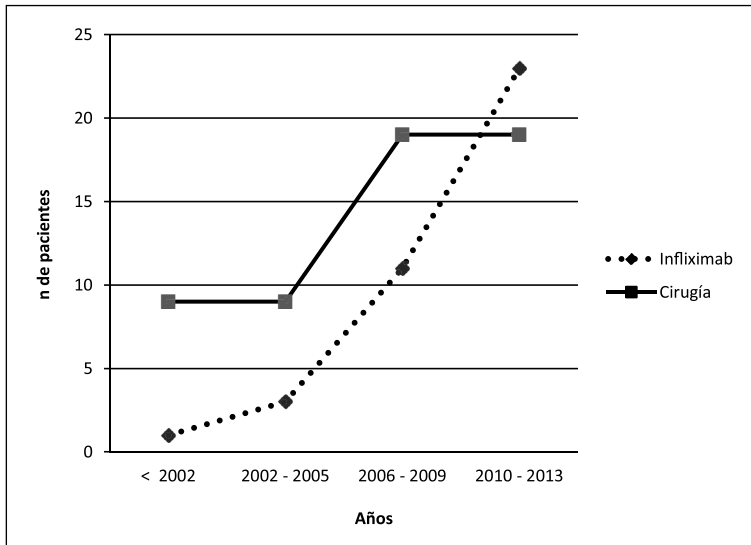


Figura 3. Relación cirugía y uso de Infiximab en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el tiempo.

EC recibió adalimumab y un paciente con EC recibió natalizumab al tener asociado el diagnóstico de esclerosis múltiple. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el uso de terapia biológica en los pacientes diagnosticados posterior al 2007 fue de un año, con diferencia significativa ($p < 0,001$) al compararlo con los pacientes diagnosticados previos a ese año (mediana 5,5 años).

Cirugía en la EII

En 9,6% de pacientes con CU se realizó resección intestinal por su EII en comparación a un 23,4% de pacientes con EC ($p = 0,001$). Por otro lado, 17 pacientes (22%) con EC se sometieron a cirugía por su enfermedad perianal.

Con respecto a la necesidad de cirugía, se observó una tendencia al alza hasta el año 2006, manteniéndose estable posteriormente, concomitante a la incorporación de la terapia biológica, como se observa en la Figura 3.

Discusión

Nuestro estudio confirma una tendencia al aumento del número de pacientes con EII como lo publicado en la literatura¹⁶, con aproximadamente 12 pacientes diagnosticados en la década 1980-89, llegando a 240 pacientes diagnosticados con CU o EC en los últimos 10 años. Esto se destaca al com-

pararlo con las dos publicaciones a nivel nacional en relación a la epidemiología de EII, ya que Figueroa et al (2005)¹⁴ no muestran una tendencia en el aumento de la patología, sino que sólo compara 2 poblaciones en dos periodos de tiempo diferentes y por otro lado, el estudio de Quintana et al (2012)¹² analiza sólo pacientes con EC y hasta el año 2004. A pesar de que en nuestro estudio no fue posible determinar la incidencia ni prevalencia de EII en nuestro país, por el número de pacientes incluidos como también por el área geográfica donde fue realizado, sí permitió constatar un aumento de los casos de EII, y junto con ello, caracterizar a nuestros pacientes y compararlos con otros estudios a nivel mundial. El aumento de pacientes en nuestra población se podría explicar en parte por la industrialización, los cambios en los estilos de vida y las mejores técnicas en el diagnóstico de EII a nivel local.

En nuestra cohorte se observó una predominancia de CU en relación a EC de 3/1, diferencia que aún es mayor a la descrita por estudios recientes, que tienden a acercarse a una relación de 1/1^{4,9,17,18}. Tanto la CU como la EC fue levemente mayor en mujeres, como lo descrito por otras series^{9,10,13} y la mediana de edad de diagnóstico fue de 30 años, con 61% de los pacientes diagnosticados entre los 20 y 39 años, sin un 2º punto alto a mayor edad, similar a los últimos estudios publicados^{4,5,16,19,20}.

En relación a la extensión en CU, observamos un alto porcentaje de colitis extensa (51%), que difiere a lo señalado por otros estudios, donde el porcentaje es entre 20 y 40%^{5,7,16,18,21}. Incluso el trabajo publicado en nuestro país el año 2005, reporta 28% de colitis extensa en los pacientes con CU¹⁴. Nuestro estudio fue realizado en un centro de referencia de pacientes refractarios y de difícil tratamiento, lo cual podría explicar el alto porcentaje de colitis extensa en nuestra población, similar a lo reportado por Al Fadda et al, en un reciente estudio en Arabia Saudita²².

En concordancia con otros estudios, el fenotipo inflamatorio fue el más frecuente en 80% de nuestros pacientes^{4,12,16,18}. Durante la evolución de la enfermedad, se observó un cambio en el fenotipo de 4 pacientes con EC (5%) que inicialmente presentaban fenotipo inflamatorio. Este cambio fue menor al observado por otros estudios que reportan entre 31% y 60% de progresión a una enfermedad más severa²³⁻²⁵, lo que se podría explicar por ser un estudio retrospectivo, con corto período de seguimiento³. Otro factor que podría explicar que el cambio de fenotipo sea menor, es que los pacientes tratados desde su diagnóstico en nuestra institución, tienen tratamiento “*step-up* acelerado”, por lo que podría haber menos cambio de fenotipo al ser tratados de manera más agresiva desde el inicio^{26,27}.

Durante la evolución de la EII, se observó que 6 pacientes (2,6%) con diagnóstico inicial de CU, desarrollaron fístulas perianales o compromiso ileal, cambiando su diagnóstico a EC, el cual fue confirmado por histología e imágenes. Aunque en la literatura se habla de porcentajes entre 5 y 10% de cambio de diagnóstico después de 25 años de evolución de enfermedad²⁸, nuestro porcentaje fue menor, similar a lo publicado recientemente por Oukaa-Kchaou A. con 3,6%⁷. Sin embargo, nuestros datos pueden estar sesgados, dado que nuestro estudio no evalúa a los pacientes con EII durante un período de tiempo prolongado.

En relación al tratamiento de la EII, la mesalazina fue el medicamento más utilizado tanto en CU como en EC (99% y 75%, respectivamente). Pese a que en EC el uso de mesalazina es menos efectivo que en CU, 75% de los pacientes había recibido este medicamento previo a su evaluación en nuestra institución, confirmando la necesidad de mantener una educación continua del equipo médico que atiende a estos pacientes. Por otro

lado, y según las últimas guías clínicas, el uso de inmunosupresores y agentes biológicos fue significativamente mayor en EC que en CU.

Infliximab como terapia biológica para la EII fue aprobado por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos de Norteamérica el año 1998 para EC y 2006 para CU, y desde su incorporación en nuestra institución su uso ha ido en aumento, concordante con las nuevas guías de tratamiento “*step-up* acelerado”, utilizando este medicamento como primera línea en muchos pacientes. En nuestra serie, el uso de infliximab en CU fue similar a lo reportado por otros países^{21,22,29}, sin embargo, su uso en EC (34%) es considerablemente mayor a lo observado en reportes de Arabia Saudita, Israel y algunos europeos, con cifras entre 2 y 10%^{21,29}. Esto puede ser, en parte, explicado por el tipo de centro donde fue realizado este estudio, hospital terciario con mayor acceso a terapia biológica.

Con respecto a la cirugía en la EII, la necesidad de resección intestinal fue significativamente mayor en pacientes con EC, al compararlos con CU, lo que concuerda con otros estudios a nivel mundial²². Rungoe, en un estudio realizado en Dinamarca, concluye que el aumento en el uso de nuevas terapias como inmunomoduladores y terapia biológica en el tratamiento de la EII es paralelo a la disminución de las cirugías observadas por causa de esta patología³⁰. Cosnes et al. agregan además que estos medicamentos se deben utilizar tempranamente, pudiendo disminuir el riesgo de cirugía en EC¹⁶. Esto podría explicar la estabilidad en la necesidad de cirugía observada en nuestro estudio a partir del año 2006, momento en el cual aumentó el uso de terapia biológica en nuestra población.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Es retrospectivo en los pacientes diagnosticados previo al inicio del registro de EII, lo que puede implicar un sesgo de selección. Por otro lado, fue realizado en un centro único y terciario, lo que podría sesgar los resultados por el tipo de paciente que se atiende en nuestra institución y los medicamentos utilizados para su tratamiento.

A pesar de lo anterior, se puede concluir que un adecuado registro de pacientes con EII permite la caracterización demográfica y clínica de ellos. Sin lugar a dudas se abre la necesidad de realizar un registro a nivel nacional, que permita determinar los verdaderos cambios epidemiológicos de la EII en Chile, y con ello definir estrategias terapéuticas

individualizadas para mejorar la evolución de los pacientes y consecuentemente su calidad de vida.

Referencias

- Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis* 2010; 11: 266-76.
- Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Med Chile* 2008; 136: 367-75.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
- Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-65.
- Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, Hauer AC, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 58-69.
- Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 357-62.
- Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Bibani N, Elloumi H, Kochlef A, Kharrat J. Epidemiological evolution of epidemiology of the inflammatory bowel diseases in a hospital of Tunis. *Tunis Med* 2013; 91: 70-3.
- Romberg-Camps MJ, Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, Dagnelie PC, Limonard CB, Kester AD, et al. Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 115-24.
- Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 20-5.
- Yepes I, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalence and demographic characteristics of inflammatory bowel disease in Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 106-9.
- Appleyard CB, Hernández G, Rios-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 106-11.
- Quintana C, Galleguillos L, Benavides E, Quintana JC, Zúñiga A, Duarte I, et al. Clinical diagnostic clues in Crohn's disease: a 41-year experience. *ISRN Gastroenterol* 2012; 285475.
- 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: 277-86.
- Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1295-304.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.
- Arin A, Borda F, Burusco MJ, Prieto C, Martínez A, Elizalde I, et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 111-6.
- Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1148-53.
- Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013; 45: 89-94.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1559-68.
- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2013; apr 20. [Epub ahead of print].
- Fadda MA, Peedikayil MC, Kagevi I, Kahtani KA, Ben AA, Al HI, et al. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital-based clinical study of 312 patients. *Ann Saudi Med* 2012; 32: 276-82.
- Lakatos PL, Czeglédi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3504-10.

24. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2217-26.
25. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
26. Ordás I, Feagan B, Sandborn W. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011; 60: 1754-63.
27. Ghazi L, Patil S, Rustgi A, Flasar M, Razeghi S, Cross R. Step up versus early biologic therapy for crohn's disease in clinical practice. *Inflammatory Bowel Dis* 2013; 19: 1397-403.
28. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
29. Zvidi I, Fraser GM, Niv Y, Birkenfeld S. The prevalence of inflammatory bowel disease in an Israeli Arab population. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e159-63.
30. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2013; sep 20 [Epub ahead of print].