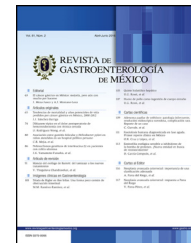




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

A. Larrosa-Haro^{a,*}, L. Abundis-Castro^b, M.B. Contreras^c, M.J. Gallo^d,
L. Peña-Quintana^e, C.H. Targa Ferreira^f, P.A. Nacif^g, R. Vázquez-Frías^h, S. Bravoⁱ,
A.B. Muñoz-Urribarri^j, M. Mejía-Castro^k, M. Orsi^d, J. Amil-Díaz^l, V. Busoni^d,
J. Cohen-Sabban^d, F.J. Martín-Capri^m, R. Zablachⁿ, M.G. Rodríguez-Guerrero^ñ
y V.L. Sdepanian^o

^a Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

^b Banco de Leche Humana, Secretaría de Salud del Estado de Sonora, Sonora, México

^c Servicio de Atención Médica Integral para la Comunidad Juan P. Garrahan, Hospital de Pediatría, Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepatointestinal Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^e Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Materno Infantil, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^f Departamento de Pediatría, Universidad Federal de Ciencias, Porto Alegre, Brasil

^g Servicio de Gastroenterología, Centro Hospitalario Pereira Rossel (CHPR), Montevideo, Uruguay

^h Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

ⁱ Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario (Santa Fe), Argentina

^j Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

^k Centro de Gastroenterología Endoscopia y Nutrición Pediátrica, Managua, Nicaragua

^l Departamento de Pediatría Médica, Hospital de Sao Joao, Oporto, Portugal

^m Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona), España

ⁿ Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador

^ñ Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital de Niños José Manuel de los Ríos, Caracas, Venezuela

^o Departamento de Pediatría, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Recibido el 29 de enero de 2020; aceptado el 25 de julio de 2020

* Autor para correspondencia. Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Clínicas de la Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Universidad de Guadalajara. Salvador Quevedo y Zubieta 750, Sector Libertad, Guadalajara Jalisco, México. CP 44240. Teléfono + 52 (33) 3618 9667.

Correo electrónico: alfredo.larrosa@academicos.udg.mx (A. Larrosa-Haro).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.07.010>

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/>).

Cómo citar este artículo: Larrosa-Haro A, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana. . . . Revista de Gastroenterología de México. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.07.010>

PALABRAS CLAVE

Enfermedad intestinal inflamatoria;
Colitis ulcerativa;
Enfermedad de Crohn;
América Latina;
Niños y adolescentes

Resumen:

Introducción y objetivos: El objetivo primario fue explorar la tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria pediátrica en América Latina; los secundarios, obtener una visión general del enfoque diagnóstico/terapéutico de miembros de la SLAGHNP y explorar la relación entre la frecuencia de casos y los años del período evaluado.

Material y métodos: Se realizó una encuesta en línea a pediatras gastroenterólogos de América Latina con la plataforma SurveyMonkey. Se preguntó la frecuencia anual de pacientes nuevos de 2005 a 2016, su variedad, los segmentos del tubo digestivo afectados, los métodos de diagnóstico y el tratamiento utilizado. Se evaluó la correlación entre la frecuencia anual y los años de estudio.

Resultados: Se estudió a 607 pacientes; el diagnóstico de colitis ulcerativa se realizó en 475 (78.3%), de enfermedad de Crohn en 104 (17.1%) y de enfermedad intestinal inflamatoria no clasificable en 28 (4.6%). La tendencia de colitis ulcerativa tuvo un incremento lineal con coeficiente de correlación significativo entre la frecuencia de casos nuevos y el año de estudio; 67.6% tuvieron pancolitis. Los métodos de diagnóstico incluyeron datos clínicos, endoscopia y biopsias en más del 99% de los casos; los estudios de imagen se indicaron de manera selectiva. Los esquemas farmacológicos se circunscribieron a derivados del ácido 5-aminosalicílico, azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximab y adalimumab.

Conclusiones: La enfermedad intestinal inflamatoria pediátrica en América Latina parece incrementarse en el período estudiado con predominio de formas moderadas o graves de colitis ulcerativa; esta tendencia lineal puede indicar la posibilidad predictiva de incremento gradual en la próxima década, lo que es probable que tenga implicaciones epidemiológicas y clínicas. © 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;
Latin America;
Children and adolescents

Epidemiologic trend of pediatric inflammatory bowel disease in Latin America: The Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN) Working Group

Abstract

Introduction and objectives: The primary aim was to explore the epidemiologic trend of pediatric inflammatory bowel disease in Latin America, and the secondary aims were to obtain an overview of the diagnostic/therapeutic focus of the members of the LASPGHAN and examine the relation of case frequency to year, during the study period.

Materials and methods: Latin American pediatric gastroenterologists participated in an online survey, conducted through the SurveyMonkey platform, that investigated the yearly frequency of new inflammatory bowel disease patients within the time frame of 2005 to 2016, their disease variety, the gastrointestinal segments affected, and the diagnostic and treatment methods utilized. The correlation of new case frequency with each study year was evaluated.

Results: A total of 607 patients were studied. The diagnoses were ulcerative colitis in 475 (78.3%) cases, Crohn's disease in 104 (17.1%), and inflammatory bowel disease D unclassified in 28 (4.6%). The trend in ulcerative colitis was a lineal increase in the frequency of new cases related to each study year, with a significant correlation coefficient. Pancolitis was found in 67.6% of the patients. The diagnostic methods included clinical data, endoscopy, and biopsies in more than 99% of the cases, and imaging studies were indicated selectively. Drug regimens were limited to 5-aminosalicylic acid derivatives, azathioprine, 6-mercaptopurine, infliximab, and adalimumab.

Conclusions: Pediatric inflammatory bowel disease in Latin America appears to have increased during the years included in the study period, with a predominance of moderate or severe ulcerative colitis. That lineal trend suggests the predictive likelihood of a gradual increase in the coming years, with possible epidemiologic and clinical implications.

© 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

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por un proceso inflamatorio intestinal crónico asociado a factores genéticos, desencadenantes ambientales y respuesta inflamatoria aberrante^{1,2}. Sus variedades sindrómicas son la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC); la EII no clasificada (EIINC) es un subgrupo que no puede caracterizarse como CU ni EC³⁻⁵. La incidencia de EII ha aumentado progresivamente en las últimas décadas, sobre todo en la población urbana de los países occidentales desarrollados con una tendencia migratoria oeste-este y norte-sur⁶⁻⁹.

La percepción de los pediatras gastroenterólogos en América Latina es que la incidencia de la EII ha seguido un curso similar a la de los países occidentales del hemisferio norte, aunque con un retraso de algunas décadas. Sin embargo, la información publicada sobre la epidemiología de la EII en niños y adolescentes en América Latina es escasa o inexistente¹⁰⁻¹³. En este contexto, el objetivo primario de este trabajo fue explorar la tendencia epidemiológica de la EII en América Latina y los secundarios, evaluar la relación entre la frecuencia de casos y los años de los períodos estudiados y obtener una visión panorámica del enfoque diagnóstico y terapéutico de pediatras gastroenterólogos miembros de la SLAGHNP (tabla 1).

Material y métodos

Diseño

Se diseñó una encuesta *ad hoc* para aplicación en línea que fue enviada a los miembros activos de la SLAGHNP en agosto de 2016, noviembre de 2016 y junio de 2017 por medio de la

plataforma SurveyMonkey; los datos obtenidos fueron de los socios que decidieron contestar la encuesta, no se aplicaron técnicas de muestreo ni cálculo del tamaño de muestra. La información solicitada abarcó el período comprendido entre 2005 y 2016. Se tuvo cuidado de que no hubiera duplicación de datos.

Encuesta

Se identificó el nombre del pediatra gastroenterólogo encuestado y el país de origen; se solicitó incluir pacientes con EII de 2 a 16 años de edad. El instrumento incluyó 14 ítems, 13 de los cuales permitían la captura de un valor numérico de frecuencia; en 4 de ellos se incluyó una opción extra de respuesta abierta. El contenido conceptual de la encuesta se incluyó en un documento PDF como *material suplementario* que puede ser consultado en línea (anexo 1); estos reactivos fueron capturados en la plataforma SurveyMonkey y enviados a los socios de la SLAGHNP por correo electrónico junto con una invitación a participar. Los resultados de cada encuesta fueron importados de la página de la plataforma al programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para su análisis. En las variables 2 a 8 se preguntó el número anual de pacientes nuevos atendidos con CU, EC y EIINC en los años referidos. En la variable 9 se preguntó sobre los métodos de diagnóstico, únicos o combinados (datos clínicos, endoscopia, biopsia y estudios de imagen) empleados para el diagnóstico de la EII. No se preguntaron los criterios de diagnóstico clínico, endoscópico ni histológico utilizados para establecer el diagnóstico. Las variables 10 a 12 se refirieron a las opciones de tratamiento médico, único o combinado, con corticosteroides intravenosos u orales, derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), infliximab y adalimumab empleados en cada una de las variedades de EII; se dejó un ítem abierto para identificar otros fármacos o agentes biológicos. Las variables 13 y 14 se refirieron a los segmentos afectados del tracto gastrointestinal en los casos con diagnóstico de CU y EC.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva y analítica; la correlación lineal entre los años de estudio como una variable ordinal (x) y la frecuencia de casos por año como una variable discreta (y) se exploró con los coeficientes *rho* de Spearman y tau-b de Kendall.

Resultados

Se recibieron encuestas de socios de 9 países (Argentina, Bolivia, Brasil, El Salvador, México, Nicaragua, Perú, Uruguay y Venezuela). La muestra consistió en 607 pacientes recolectados por 14 pediatras gastroenterólogos: Argentina 316, México 164, Uruguay 43, Brasil 33, Bolivia 20, Perú 14, Venezuela 10, Nicaragua 4 y El Salvador 3. Debido a que España y Portugal son miembros de la SLAGHNP, se recibieron datos de 77 pacientes con EII de la península ibérica; sin embargo, no se incluyeron en el análisis porque el universo seleccionado para esta encuesta fue América Latina.

Tabla 1 Frecuencia anual de enfermedad intestinal inflamatoria de 2005 a 2016 en 607 pacientes pediátricos latinoamericanos atendidos por miembros de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Año	CU (n = 475)		EC (n = 104)		EIINC (n = 28)	
	n	%*	n	%*	n	%*
2005	14	2.3	5	0.8	0	0
2006	10	3.9	7	1.9	2	0.3
2007	16	6.6	11	3.7	0	0.3
2008	21	10.0	7	4.9	1	0.5
2009	26	14.3	7	6.1	0	0.5
2010	36	20.6	5	6.9	3	1.0
2011	43	27.3	4	7.6	5	1.8
2012	51	35.7	8	8.9	1	2.0
2013	58	45.3	7	10.0	3	2.5
2014	64	55.8	12	12.0	6	3.4
2015	64	66.4	14	14.3	3	3.9
2016	72	78.3	17	17.1	4	4.6

CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn; EIINC: enfermedad intestinal inflamatoria no clasificable.

* Porcentaje acumulado con relación al número total de pacientes estudiados (N = 607).

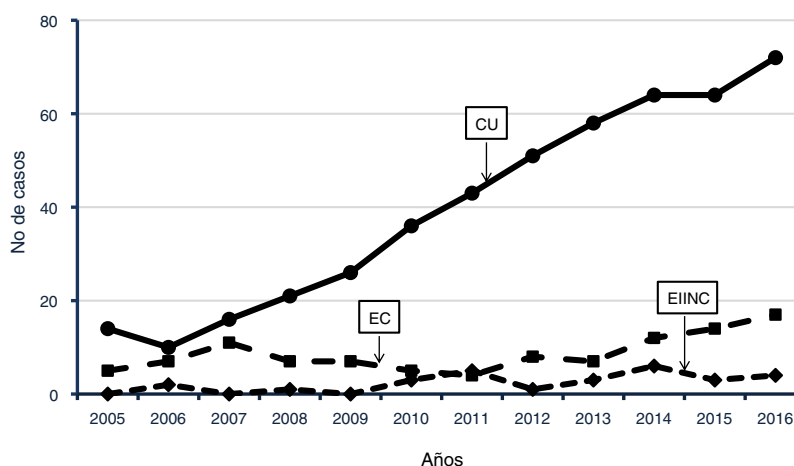


Figura 1 Frecuencia de colitis ulcerativa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EIINC) en 607 niños de 9 países de América Latina atendidos de 2005 a 2016 por pediatras gastroenterólogos miembros de la SLAGHNP.

CU: coeficientes de correlación entre los años de estudio y la frecuencia de casos por año, $\rho=0.991$ ($p<0.001$) y $r=0.962$ ($p<0.001$), Spearman y la tau-b de Kendall. EC: coeficientes de correlación $\rho=0.572$ ($p=0.052$) y $r=0.420$ ($p=0.067$).

El diagnóstico de CU se realizó en 475 pacientes (78.3%), de EC en 104 (17.1%) y de EIINC en 28 (4.6%). La razón CU:EC fue 4.6:1. En el período estudiado la frecuencia anual de CU aumentó 5.1 veces, mientras que la de EC aumentó 3.4 veces; la EIINC apareció esporádicamente de 2005 a 2010 y tuvo un ligero incremento en 2011. En la **figura 1** se presenta la frecuencia anual de las variedades de EII investigadas categorizada por años de 2005 a 2016. Los porcentajes se presentan como porcentaje acumulado por variedad de EII y año; se calcularon como porcentaje de la muestra total ($N=607$). En el grupo con CU se observó una correlación entre los años de estudio y la frecuencia de casos por año, que mostró un coeficiente de correlación de 0.991 ($p<0.001$) y 0.962 ($p<0.001$) con las pruebas ρ de Spearman y la tau-b de Kendall, respectivamente; los valores de R^2 fueron 0.98 y 0.92. Los coeficientes de correlación con ambas pruebas para el grupo con EC fueron 0.572 ($p=0.052$) y 0.420 ($p=0.067$), respectivamente. Los métodos de diagnóstico utilizados en los 607 pacientes evaluados fueron colonoscopia en todos (100%), ileoscopia en 65 (10.7%) y endoscopia alta en 182 pacientes (30%). En 603/607 casos (99.3%) se realizaron biopsias múltiples en los segmentos explorados; en 4 casos con datos endoscópicos compatibles con CU no se tomaron biopsias y se utilizó la respuesta al esquema farmacológico de inducción de remisión como prueba diagnóstica. Los estudios de imagen se obtuvieron en 374 pacientes con CU (78.7%), en 101 con EC (97.1%) y en todos los casos con EIINC.

En el grupo de pacientes con CU, 321 (67.6%) tenían pancolitis, 86 (18.1%) colitis izquierda y 68 (14.3%) proctosigmoiditis. En los pacientes con EC, 62 (59.6%) tenían participación del colon, 24 (23.1%) del recto y del periné y 20 (19.2%) del intestino delgado; de las 65 ileoscopias realizadas, 39 correspondieron a pacientes con EC; de ellas, en 10 casos se identificó participación inflamatoria del íleon terminal. En el grupo con EC se identificó participación del tracto digestivo superior en 19 pacientes; en la encuesta no se preguntó el segmento específico del tubo digestivo superior afectado.

En los pacientes con CU la frecuencia de la indicación de esteroides orales fue de 428 (90.1%); de azatioprina 297 (62.5%); de derivados 5-ASA 267 (56.2%); de corticosteroides intravenosos 190 (40%); de infliximab 111 (23.4%) y de adalimumab 94 (19.8%). En 98% de los casos el uso de esteroides intravenosos fue seguido por esteroides orales. La tendencia en el tratamiento de la CU fue la inducción de remisión con corticosteroides orales o intravenosos y el mantenimiento con azatioprina/6-MP; aproximadamente la mitad de los casos con CU recibieron, además, derivados de 5-ASA.

En pacientes con EC, el tratamiento farmacológico fue corticosteroides orales en 58 (55.8%); derivados de 5-ASA en 46 (44.2%); infliximab en 45 (43.3%); azatioprina en 42 (40.4%); adalimumab en 25 (24%); corticosteroides intravenosos en 19 (18%) y 6-MP en 13 (12.5%). Los corticosteroides se usaron con mayor frecuencia para la inducción de la remisión en EC que en CU. Se prescribieron proporciones similares de azatioprina/6-MP, derivados 5-ASA y agentes biológicos para el mantenimiento en ambas variedades de EII.

Discusión

El presente estudio no tuvo un diseño poblacional, no se realizó un muestreo aleatorizado, la información enviada por los pediatras gastroenterólogos en relación con los pacientes atendidos en sus respectivos países fue obtenida de sus expedientes clínicos o bases de datos de manera retrospectiva (lo que pudo implicar un sesgo de información) y los datos analizados fueron solo de 9 de los países de América Latina.

A pesar de las consideraciones anteriores, los datos presentados son consistentes, en el sentido de que indican la existencia de una tendencia lineal de incremento en la frecuencia anual de CU en los pacientes pediátricos atendidos por los miembros de la SLAGHNP a lo largo del período interrogado. Los valores de los coeficientes de correlación y las R^2 permiten especular sobre la posibilidad predictiva

de un incremento gradual de la EII en América Latina en los próximos años, particularmente de CU. Estos resultados pueden tener implicaciones epidemiológicas y de capacitación clínica en todos los niveles de atención, así como en la planeación de estudios de investigación.

Las publicaciones relacionadas con la frecuencia, prevalencia o incidencia de la EII en pacientes pediátricos en Norteamérica¹⁴⁻¹⁶ y particularmente en la Unión Europea¹⁷⁻³³, son abundantes. Existen algunas publicaciones del Medio Oriente^{33,34}, Asia³⁵⁻³⁷ y Oceanía³⁸. Los datos de la mayoría de estos trabajos apuntan en el sentido de que existe un incremento progresivo en la incidencia de EII en niños y adolescentes, particularmente de la EC.

En América Latina se ha descrito un aumento en la incidencia de EII principalmente en la población adulta de Perú, Chile y Brasil³⁹⁻⁴¹; sin embargo, la información en niños y adolescentes es escasa¹⁰⁻¹³. La tendencia observada en esta encuesta se asemeja a la observada en los países noroccidentales en las últimas 3 décadas. Una posible explicación para esta tendencia podría ser que el microbioma colectivo de los grupos de la población occidental ha sido modificado sustancialmente por cambios culturales, sociales y dietéticos, que establecieron diferencias entre los individuos de los países en desarrollo y desarrollados y que tienden a desaparecer de forma gradual⁴². Otro factor en la tendencia epidemiológica puede ser la geografía, ya que la EII se ha relacionado con una latitud más alta, falta de exposición al sol, deficiencia de vitamina D y mayor frecuencia de EII⁴³. Los datos de esta encuesta parecen mostrar un uso razonable de los estudios endoscópicos e histológicos para alcanzar un diagnóstico nosológico^{44,45}; los estudios de imagen, particularmente los del tubo digestivo alto y del intestino delgado, se utilizaron como complemento de la endoscopia y de la histología.

Una debilidad de este trabajo es que no se preguntó sobre los criterios clínicos, endoscópicos ni histológicos empleados para el diagnóstico; sin embargo, la proporción del uso de endoscopia y biopsia fue alta, prácticamente en todos los casos. Se supuso que los respondientes son pediatras gastroenterólogos certificados en sus respectivos países y miembros calificados de la SLAGHPN.

La mayoría de los pediatras gastroenterólogos encuestados tuvieron acceso a los recursos farmacológicos habituales, incluidos los agentes biológicos. La tendencia con respecto al uso de los esquemas de remisión y mantenimiento fue una mayor indicación de los esquemas tradicionales basados en corticosteroides y tiopurinas. El uso de agentes biológicos podría estar limitado por disponibilidad o costo, aunque esto no se preguntó en la encuesta; sin embargo, es conocido que en algunos países de América Latina la seguridad social no cubre este tipo de tratamiento. Es notable la alta proporción con la que se usaron corticosteroides orales o intravenosos, particularmente en EC; este hallazgo debiera conducir a discutir si reducir la prescripción de corticosteroides y promover la alimentación enteral para inducir la remisión; el empleo prolongado (por más de 12 semanas) de corticosteroides en niños con EII se ha asociado a disminución de la velocidad de crecimiento e incremento excesivo de adiposidad¹².

En resumen, los resultados de esta breve encuesta indican que la EII en la población pediátrica de algunos países

latinoamericanos parece estar aumentando en las últimas décadas, con un predominio de formas moderadas y graves de CU y que este es un problema presente en la práctica clínica cotidiana de los pediatras gastroenterólogos.

Financiación

Para la realización del presente trabajo no se contó con financiamiento externo.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran no tener conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales y que se siguieron los protocolos de cada centro de trabajo de los nueve países participantes sobre la publicación de datos de los pacientes incluidos. Los médicos colaboradores aplicaron los estándares, requisitos éticos y consentimiento informado de cada país para el diagnóstico y manejo de sus pacientes. No se solicitó consentimiento informado por escrito para esta publicación, ya que el trabajo fue retrospectivo multicéntrico y no se incluyeron datos personales, como nombre o iniciales, que permitieran la identificación de los pacientes.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rgmx.2020.07.010](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.07.010).

Referencias

1. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-74. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31805563f3>.
2. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, et al. Mechanisms of pediatric inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:31-64. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112151>.
3. Kirschner BS. Indeterminate colitis/inflammatory bowel disease unclassified. En: Guandalini S, Dhawan A, Branski D, editores. *Textbook of pediatric gastroenterology hepatology and nutrition.* Suiza: Springer, Cham; 2016. p. 341-6.
4. Fuller MK. Pediatric inflammatory bowel disease: Special considerations. *Surg Clin North Am.* 2019;99:1177-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>.
5. Mahdi BM. A review of inflammatory bowel disease unclassified-indeterminate colitis. *J Gastroenterol Hepatol Res.* 2012;1:241-6.
6. Lashner BA. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24:467-74.

7. Bernstein CN. Review article: Changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:911–9, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14338>.
8. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, et al. The Faroese IBD study: Incidence of inflammatory bowel diseases across 54 years of population-based data. *J Crohns Colitis.* 2016;10:934–42, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw050>.
9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39:690–7, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.39.5.690>.
10. Vicentín R, Wagener M, Pais AB, et al. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:533–40, <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.533>.
11. Magallanes-Oropeza AA, Larrosa-Haro A, Bojórquez Ramos MC, et al. Incremento en la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños del noroccidente de México: transición epidemiológica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;73 Supl 2:97.
12. Magallanes-Oropeza AA, Larrosa-Haro A, Lizárraga-Corona E. Estado nutricional y velocidad de crecimiento en niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74 Supl 2:69.
13. 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>.
14. Benchimol EI, Fotinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:423–39, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21349>.
15. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003;143:525–31, [http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00444-X](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00444-X).
16. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1120–34, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.97>.
17. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: A continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1133–42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x>.
18. Jakobsen C, Wewer V, Urne F, et al. Incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Danish children: Still rising or levelling out? *J Crohns Colitis.* 2008;2:152–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2008.01.006>.
19. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:73–80, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.22980>.
20. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:296–305, <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082004000500002>.
21. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:437–44, <http://dx.doi.org/10.1080/00365520500320094>.
22. Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D, et al. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4090–101, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.4090>.
23. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, et al. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis.* 2014;46:405–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.12.013>.
24. Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence trends and geographical variability of pediatric inflammatory bowel disease in Slovenia: A nationwide study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:921730, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/921730>.
25. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, et al. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1439–47, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200112000-00007>.
26. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100:350–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90202-V](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(91)90202-V).
27. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: Data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1246–52, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20470>.
28. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion.* 2009;79:121–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000209382>.
29. Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, et al. Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:555–61, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21695>.
30. Ott C, Obermeier F, Thieler S, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of southern Germany: A prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:917–23, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f97b33>.
31. Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:302–7, <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200403000-00014>.
32. De Greef E, Mahachie JM, Hoffman I, et al. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e588–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.016>.
33. Ahmida A, Al-Shaikhi S. Childhood inflammatory bowel disease in Libya: Epidemiological and clinical features. *Libyan J Med.* 2009;4:70–7, <http://dx.doi.org/10.4176/081210>.
34. Odes HS, Locker C, Neumann L, et al. Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1859–62.
35. El Mouzan MI, Saadah O, Al-Saleem K, et al. Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: A multicenter national study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1085–90, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.000000000000048>.
36. Wang XQ, Zhang Y, Xu CD, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: A multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:423–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e328286f9f2>.
37. Yang SK, Hong WS, Min YI, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:1037–42, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02252.x>.
38. Lopez RN, Evans HM, Appleton L, et al. Prospective incidence of paediatric inflammatory bowel disease in New Zealand in 2015: Results from the paediatric

- inflammatory bowel disease in New Zealand (PINZ) study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:e122-6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001806>.
39. Paredes-Méndez J, Otoyá-Moreno G, Rivas-Plata ALM, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36:209-18.
40. Simian D, Fluxá D, Flores L, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *W J Gastroenterol.* 2016;22:5267-75, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i22.5267>.
41. Victoria CR, Yukie-Sasaki L, de Carvalho Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Mid-Western of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009;46:20-5, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032009000100009>.
42. De Fillippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:14691-6, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1005963107>.
43. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012;61:1686-92, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301574>.
44. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care-an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:257-91, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>.
45. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 2: Acute severe colitis. An evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:292-310, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>.