



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de esófago de Barrett: estudio observacional en una clínica de gastroenterología

J.L. Herrera Elizondo, R. Monreal Robles, D. García Compean,
E.I. González Moreno, O.D. Borjas Almaguer, H.J. Maldonado Garza
y J.A. González González*

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 29 de noviembre de 2016; aceptado el 12 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Metaplasia intestinal;
Adenocarcinoma;
Reflujo
gastroesofágico;
Hernia hiatal;
Endoscopia

Resumen

Introducción y objetivos: El esófago de Barrett es una condición que predispone al adenocarcinoma esofágico. Nuestro objetivo fue establecer la prevalencia de esófago de Barrett en nuestro centro, así como los factores asociados a esta condición.

Material y métodos: Evaluamos retrospectivamente los reportes de 500 endoscopias superiores de pacientes ambulatorios de nuestro Servicio de Gastroenterología entre noviembre del 2014 y abril del 2016. Se determinó la prevalencia de esófago de Barrett y se analizaron los datos demográficos, clínicos y endoscópicos asociados a esta patología.

Resultados: La prevalencia de esófago de Barrett fue del 1.8%. La edad media en los pacientes con esófago de Barrett fue de 58.7 años (rango: 45-70), con predominancia del sexo masculino (66%). En el subgrupo de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico (n = 125) la prevalencia de esófago de Barrett fue del 7.2%. En el análisis multivariado los factores asociados a esófago de Barrett de forma independiente fueron: síntomas de reflujo gastroesofágico (p = 0.005) y hernia hiatal (p = 0.006).

Conclusión: La prevalencia global de esófago de Barrett es del 1.8% en nuestra población, con una prevalencia del 7.2% en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico.

© 2017 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/>).

* Autor para correspondencia. Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460 Monterrey, México. Teléfono: 81 83 33 36 64.

Correo electrónico: alberto.gonzalez@uanl.edu.mx (J.A. González González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.01.006>

0375-0906/© 2017 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

Intestinal metaplasia;
Adenocarcinoma;
Gastroesophageal
reflux;
Hiatal hernia;
Endoscopy

Prevalence of Barrett's esophagus: An observational study from a gastroenterology clinic**Abstract**

Introduction and aims: Barrett's esophagus is a condition that predisposes to esophageal adenocarcinoma. Our aim was to establish the prevalence of Barrett's esophagus at our center, as well as determine its associated factors.

Materials and methods: We retrospectively assessed the endoscopic reports of 500 outpatients seen at our Gastroenterology Service from November 2014 to April 2016. We determined the prevalence of Barrett's esophagus and analyzed the demographic, clinical, and endoscopic findings associated with that pathology.

Results: The prevalence of Barrett's esophagus was 1.8%. The mean age of the patients with Barrett's esophagus was 58.7 years (range: 45-70) and there was a predominance of men (66%). In the subgroup of patients with symptoms of gastroesophageal reflux (n = 125), Barrett's esophagus prevalence was 7.2%. In the multivariate analysis, the factors that were independently associated with Barrett's esophagus were gastroesophageal reflux (P=.005) and hiatal hernia (P=.006).

Conclusions: The overall prevalence of Barrett's esophagus was 1.8% in our population, with a prevalence of 7.2% in patients that had symptoms of gastroesophageal reflux.

© 2017 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

El esófago de Barrett (EB) es una consecuencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) crónica que predispone al desarrollo de adenocarcinoma esofágico (ACE)¹⁻⁴. El EB se define como la presencia de metaplasia columnar de por lo menos 1 cm que sustituye al epitelio escamoso estratificado normal del esófago distal². El incremento en la incidencia de ACE en las últimas décadas^{5,6}, así como su mal pronóstico con supervivencia de 5 años < 15%⁷, ha motivado la implementación de programas de cribado con el objetivo de detectar el ACE en etapas tempranas y mejorar la supervivencia^{8,9}.

La prevalencia de EB es variable, según la población y la definición utilizada. En la población general, la prevalencia de EB es del 1.6%¹⁰, mientras que en la población con síntomas gastrointestinales se reportó desde el 2.4%¹¹ al 4.4%¹². En México, estudios realizados hace más de una década reportaron una prevalencia del 0.26%¹³ al 9.2%¹⁴. Un estudio reciente de un centro de referencia en endoscopia en la Ciudad de México reportó una prevalencia de EB del 0.96%¹⁵. Sin embargo, estos estudios tienen una variación importante en su metodología para obtener biopsias. Por tanto, es necesario conocer la epidemiología de esta entidad basado en las definiciones de las guías actuales y recomendaciones², para así establecer un plan de cribado y monitorización en nuestra población.

En este estudio observacional y descriptivo, nuestro objetivo principal fue determinar la prevalencia de EB en una población de pacientes ambulatorios atendidos en nuestra Clínica de Gastroenterología e identificar los factores de riesgo asociados con esta entidad.

Materiales y métodos

Llevamos a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo, revisando los registros médicos de pacientes vistos en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología en el Hospital Universitario «Dr. José E. González» que se sometieron a endoscopia gastrointestinal superior entre noviembre del 2014 y abril del 2016. Se recolectó la información respecto a la edad, el sexo, la indicación endoscópica y los diagnósticos del estudio endoscópico de los pacientes. Todos los pacientes fueron sometidos a endoscopia de alta resolución con el endoscopio FUJI-EG-590ZW (Tokio, Japón).

Los casos con sospecha de EB se identificaron mediante la presencia de una mucosa color salmón de más de 1 cm proximal a la unión gastroesofágica observada durante el estudio endoscópico. La unión gastroesofágica se definió como la región anatómica donde la extensión distal del esófago entra en contacto con el pliegue gástrico proximal². El diagnóstico definitivo de EB se basó en la presencia de los hallazgos endoscópicos compatibles con el epitelio columnar en el esófago distal y se confirmó por la presencia de metaplasia intestinal especializada en las biopsias. Finalmente, el EB se caracterizó como segmento corto (< 3 cm) o segmento largo (\geq 3 cm)¹⁶.

Se obtuvieron biopsias en todos los casos con sospecha de EB, de acuerdo con el protocolo de Seattle¹⁷. También obtuvimos biopsias de las áreas con sospecha de displasia, siguiendo las guías actuales². El diagnóstico definitivo de EB se confirmó sobre la base de los reportes histopatológicos. El mismo patólogo gastrointestinal analizó las muestras histopatológicas. En los casos de EB con displasia de cualquier grado, se consultó a un segundo patólogo para el diagnóstico definitivo.

Además, se determinó la presencia de esofagitis, la cual se calificó utilizando la clasificación de Los Ángeles¹⁸. Se estableció endoscópicamente la presencia de una hernia hiatal al observar la discordancia entre el pinzamiento diafragmático y la unión gastroesofágica¹⁹. La presencia de síntomas de reflujo gastroesofágico se definió como acidez y regurgitación dentro de los últimos 3 meses.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics Versión 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.). Analizamos las características basales de los pacientes a través de estadística descriptiva (valores absolutos, porcentajes, promedios y desviación estándar). Determinamos la distribución de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En los análisis comparativos, utilizamos la prueba de la χ^2 para las variables categóricas y la prueba de la t de Student para las variables continuas. Se realizó un análisis multivariado para determinar las variables asociadas independientemente con el riesgo de EB. Determinamos la razón de momios y el intervalo de confianza del 95% de las variables de interés. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

Analizamos a un total de 500 pacientes, de los cuales 312 eran mujeres (62.4%) y 188 eran hombres (37.6%), con una edad promedio de 54 ± 16.5 años. Las indicaciones principales para la endoscopia gastrointestinal superior fueron dispepsia en 131 pacientes (26.2%), síntomas de reflujo gastroesofágico en 125 (25%), anemia inexplicable en 62 (12.4%), disfagia en 52 (10.4%) y pérdida de peso en 45 (9%).

Los diagnósticos endoscópicos principales fueron: gastritis en 296 (59.2%), hernia hiatal en 83 (16.6%), duodenitis en 40 (8%), esofagitis en 38 (7.6%) (grado A: 23; grado B: 8; grado C: 2; grado D: 5), úlcera gástrica en 17 (3.4%), várices esofágicas en 11 (2.2%) y úlcera duodenal en 9 (1.8%). Dos pacientes presentaron un tumor esofágico con un diagnóstico histopatológico de ACE y carcinoma pobremente diferenciado.

Basado en los hallazgos endoscópicos, 15 pacientes (3%) se clasificaron como EB probable. De esos 15 pacientes, 9 se confirmaron histológicamente como EB (metaplasia intestinal especializada con la presencia de células calciformes), conllevando una prevalencia total del 1.8%. De los 9 casos de EB, 6 se clasificaron como segmento largo y 3 como segmento corto. Únicamente un caso de los 9 pacientes con EB presentó displasia de alto grado (11.1%).

La edad promedio de los pacientes con EB fue de 58.7 ± 7.5 años y hubo una predominancia de hombres (66%). El análisis por edad y sexo mostró que el EB fue más prevalente en hombres mayores a los 50 años de edad (fig. 1). Asimismo, la prevalencia de EB en el subgrupo de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico ($n = 125$) fue del 7.2%.

En el análisis univariado, la presencia de síntomas de reflujo gastroesofágico ($p < 0.001$) y hernia hiatal ($p < 0.001$) se asoció al EB (tabla 1). En el análisis multivariado, los

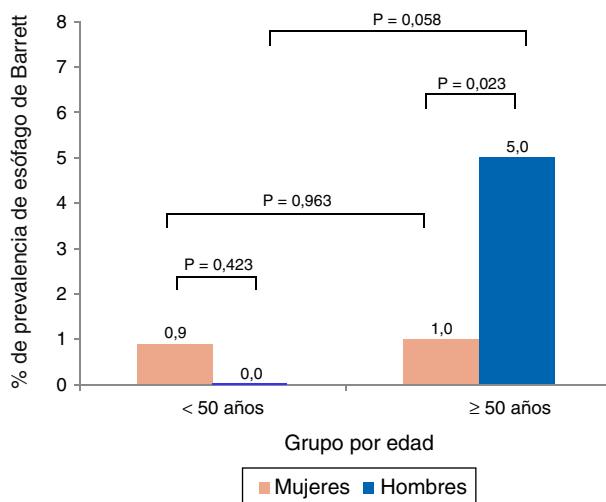


Figura 1 Distribución por edad y sexo en el esófago de Barrett.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con esófago de Barrett

Características	EB (n = 9) n (%)	Sin EB (n = 491) n (%)	p
Edad > 50 años	8 (88.9)	315 (64.2)	0.124
Sexo (masculino)	6 (66.7)	182 (37.1)	0.069
Síntomas ERGE	9 (100)	116 (23.6)	< 0.001
Hernia hiatal, n (%)	6 (66.7)	77 (15.7)	< 0.001
Esofagitis, n (%)	0 (0)	41 (8.4)	0.366

EB: esófago de Barrett; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tabla 2 Variables del análisis multivariado asociadas con el esófago de Barrett

Variable	RM	IC del 95%	p
Síntomas de ERGE	20.09	2.44-165.18	0.005
Hernia hiatal	7.58	1.79-32.11	0.006

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

síntomas de reflujo gastroesofágico y hernia hiatal permanecieron asociados, independientemente con la presencia de EB (tabla 2).

Discusión

La actual prevalencia reportada de EB es variable, dependiendo de la población y la definición empleada^{2,20}. La prevalencia que se observó en la población de nuestra Clínica de Gastroenterología fue del 1.8%. En la última década, nuestro estudio es el único que reporta sobre la prevalencia de EB en la población del noreste de México y encontramos que estaba de acuerdo con la prevalencia reportada a nivel mundial¹⁰.

En el 2008, Fan y Snyder realizaron un estudio retrospectivo en los Estados Unidos que evaluó los registros médicos y reportes endoscópicos de 4,500 pacientes. Reportaron una

prevalencia de EB del 4.4% y del 1.5% en aquellos con y sin síntomas de reflujo gastroesofágico, respectivamente¹². En México, la prevalencia de EB no es clara. Los datos que se reportaron hace más de una década varían ampliamente, con una prevalencia del 0.26¹³ al 9.2%¹⁴. En el estudio llevado a cabo por Pena Alfaro et al.¹³, el cual consideraba al EB como la presencia de metaplasia intestinal con células caliciformes, no especificaron qué tipo de protocolo de biopsia se utilizó. Trujillo-Benavides et al.¹⁴ basaron sus resultados en una población pequeña (n=109) y la metodología con la cual obtuvieron las biopsias fue también variable. Bernal-Mendez et al.¹⁵ presentaron un resumen en la *Digestive Disease Week* en el 2015. Revisaron 43,639 endoscopias de un centro de referencia de la Ciudad de México durante un periodo de 10 años, identificando a 420 pacientes con diagnóstico histológico de EB (9.6 casos/1,000 endoscopias), pero tampoco especificaron el protocolo de biopsia utilizado.

Hay controversia en cuanto al diagnóstico de EB, dado que la definición utilizada en Gran Bretaña²⁰ establece solamente la presencia de metaplasia como una condición para el diagnóstico de EB, contrario a las guías norteamericanas, en las cuales se requiere de la presencia de metaplasia intestinal con células caliciformes para realizar el diagnóstico².

Los síntomas de reflujo gastroesofágico se han identificado como el factor de riesgo principal asociado con el EB (RM: 12, IC del 95%: 7.64-18.7)²¹, con una alta prevalencia en la población mexicana (19.6-40%), comparado con reportes en los Estados Unidos (18.1-27.8%) y Europa (8.8-25.9%)²². En nuestro estudio, el 25% de los pacientes presentaron síntomas de reflujo gastroesofágico, el cual también fue el factor de riesgo principal asociado a EB (RM: 20.09, IC del 95%: 2.44-165.18). La prevalencia de EB en los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico fue del 7.2%.

En relación con la ERGE, se ha observado que los pacientes con EB de segmento corto no presentan síntomas de reflujo gastroesofágico. Asimismo, hasta un 40% de pacientes con ACE no reportan un historial previo de ERGE²³. Un estudio que utilizó la impedancia esofágica demostró un incremento en los episodios de reflujo con y sin acidez en los pacientes con EB de segmento corto y largo, comparado con individuos sanos²⁴. En nuestro estudio, el 100% de los pacientes con EB de segmento corto y largo presentaron síntomas de reflujo. Sin embargo, un metaanálisis evaluando a 26 estudios mostró una asociación sintomática significativa con EB en aquellos pacientes con EB de segmento largo (RM: 4.92, IC del 95%: 2.01-12.0, p=0.30), pero no en aquellos con EB de segmento corto (RM: 1.15, IC del 95%: 0.763-1.73, p=0.84)²⁵. En este aspecto, la exposición a la acidez en la parte más distal del esófago es una teoría propuesta para explicar el desarrollo de EB de segmento corto, un fenómeno demostrado en individuos sanos que no presentan evidencia endoscópica de esofagitis o de hernia hiatal²⁶.

Las guías clínicas actuales recomiendan el cribado de los pacientes con ERGE crónica y factores de riesgo adicionales, como la obesidad, tabaquismo, edad > 50 años, sexo masculino, etc.². A lo largo de las últimas décadas, se ha implementado un plan de cribado y monitorización en los pacientes con ERGE en búsqueda de EB, con el propósito principal de prevenir la muerte por ACE, a través de la detección de neoplasia en etapa temprana²⁷. Sin embargo, la calidad de la evidencia disponible sobre la efectividad

de esta estrategia no es contundente^{8,9}. Por otra parte, el incremento en la incidencia de ACE en las últimas décadas²⁸, la baja incidencia de ACE en pacientes con EB sin displasia reportada en estudios recientes²⁹, así como la baja frecuencia de EB (< 10%) en los pacientes con ACE^{30,31}, levantan dudas sobre la rentabilidad de las estrategias de cribado y monitorización actuales.

En nuestro estudio, encontramos solo a un paciente con EB con displasia de alto grado (11.1%), lo cual es más bajo que la prevalencia de displasia/cáncer en EB previamente reportada en México (15.1-19.3%)^{13,15}. Bernal-Mendez et al.¹⁵ reportaron que 81 de los 420 pacientes con EB presentaron algún grado de displasia o cáncer (11.4% con displasia de bajo grado, 4.8% con displasia de alto grado y 3.1% con cáncer esofágico). Esta información, además del conocimiento sobre la epidemiología de EB que hay en nuestro centro, podría ayudar al desarrollo de estrategias rentables para la identificación y la monitorización de pacientes con EB.

En conclusión, la prevalencia de EB en nuestra Clínica de Gastroenterología es del 1.8%, con una prevalencia del 7.2% en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico. Se requiere de estudios multicéntricos para determinar con mayor claridad la epidemiología de EB en México, después de lo cual se puede desarrollar una estrategia rentable para el cribado y la monitorización de EB.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos o animales para este estudio.

Confidencialidad de datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos del paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que no aparece información de los pacientes en este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Sergio Lozano-Rodríguez, M.D., por su ayuda en la traducción y edición del artículo.

Referencias

1. Labenz J, Koop H, Tannapfel A, et al. The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:224–34.
2. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:30–50.
3. Kendall BJ, Thrift AP. Unravelling the Riddle of gastroesophageal reflux disease, obesity, and Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:2273–5.
4. Rameez MH, Mayberry JF. Epidemiology and risk factors for Barrett's oesophagus. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76:138–41.

5. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049–53.
6. Hur C, Miller M, Kong CY, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer*. 2013;119:1149–58.
7. Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA, et al. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: A glimmer of hope. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1627–33.
8. Fountoulakis A, Zafirellis KD, Dolan K, et al. Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2004;91:997–1003.
9. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: A population-based study. *Gastroenterology*. 2002;122:633–40.
10. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129:1825–31.
11. Veldhuyzen van Zanten SJ, Thomson AB, Barkun AN, et al. The prevalence of Barrett's oesophagus in a cohort of 1040 Canadian primary care patients with uninvestigated dyspepsia undergoing prompt endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:595–9.
12. Fan X, Snyder N. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: Role of race, age, and gender. *Dig Dis Sci*. 2009;54:572–7.
13. Pena Alfaro NG, Manrique MA, Chavez Garcia MA, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in non-selected patients submitted to esophagogastroduodenoscopy and associated risk factors. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005;70:20–4.
14. Trujillo-Benavides OE, Baltazar-Montufar P, Angeles-Garay U, et al. Association between symptomatic gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005;70:14–9.
15. Bernal-Mendez AR, Tellez-Avila FI, Briseño FD, et al. Sa1893 clinical and endoscopic differences between patients with Barrett's esophagus without dysplasia and dysplasia/esophageal adenocarcinoma in Latin American population. *Gastroenterology*. 2015;148:S348–9.
16. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371:836–45.
17. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105:40–50.
18. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172–80.
19. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:601–16.
20. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63:7–42.
21. Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ, et al. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: Results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1585–94.
22. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernandez MV, Remes-Troche JM, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: Recommendations of the Asociacion Mexicana de Gastroenterologia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:208–22.
23. Chak A, Faulx A, Eng C, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer*. 2006;107:2160–6.
24. Savarino E, Zentilin P, Frazzoni M, et al. Characteristics of gastro-esophageal reflux episodes in Barrett's esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:1061–280.
25. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1730–7.
26. Fletcher J, Wirz A, Henry E, et al. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: Evidence of short segment reflux. *Gut*. 2004;53:168–73.
27. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: A clinical review. *JAMA*. 2013;310:627–36.
28. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: Are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1468–70.
29. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:220–7.
30. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: A systematic review. *Gastroenterology*. 2002;122:26–33.
31. Bhat SK, McManus DT, Coleman HG, et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: A population-based study. *Gut*. 2015;64:20–5.