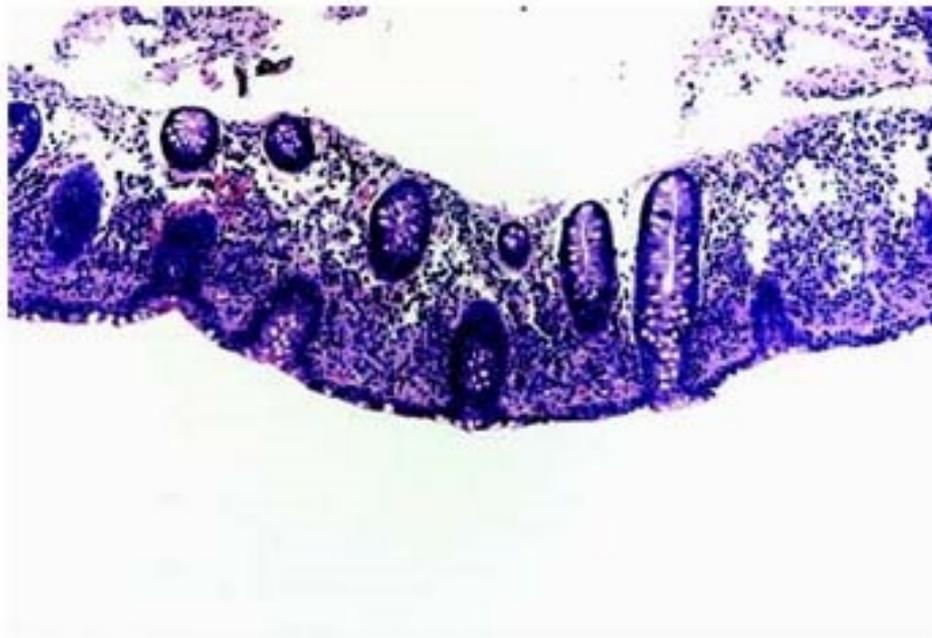


# NUEVOS RETOS DIAGNÓSTICOS EN COLITIS MICROSCÓPICA

Trabajo de fin de grado.



Autor: María Vega Blanco. Promoción curso 2010-2016.

Tutor: Luis Fernández Salazar.



## **NUEVOS RETOS DIAGNÓSTICOS EN COLITIS MICROSCÓPICA:**

### Abreviaturas:

CM: colitis microscópica.

CC: colitis colágena.

CL: colitis linfocítica.

EC: enfermedad de Crohn.

CU: colitis ulcerosa.

EC: enfermedad celíaca

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

AP: anatomía patológica.

**RESUMEN:** ***Introducción:*** La CM es una forma de EII caracterizada por diarrea crónica, colonoscopia normal y hallazgos histológicos característicos. Su etiología es desconocida, existen factores de riesgo, como el consumo de tabaco o determinados fármacos, implicados en su etiopatogenia. ***Objetivos:*** 1. Describir las características clínicas de los pacientes con CM diagnosticados en el HCU de Valladolid desde 2005 hasta la actualidad. 2. Establecer los factores predictores de la necesidad de tratamiento con budesonida. ***Material y Métodos:*** Se trata de un estudio transversal y retrospectivo. Se han analizado las siguientes variables en los pacientes con diagnóstico de CM: edad, sexo, tipo de CM, factores de

riesgo, síntomas al diagnóstico, tiempo de evolución hasta el diagnóstico; procedencia de la toma de biopsias que fueron diagnósticas, tratamiento, respuesta clínica al mismo, y seguimiento. Se han comparado las variables de los pacientes que requirieron tratamiento con budesonida frente a los que no; se ha calculado el OR de la variable dependiente "tratamiento con budesonida" calculando su IC del 95% mediante un análisis de regresión logística binario. **Resultados:** Se diagnosticaron veintiún pacientes con CM desde octubre de 2005, 6 (29%) tenían CC y 15 (71%) CL. Nueve pacientes (43%) son hombres y 12 (57%) mujeres. La edad al diagnóstico fue 72 (15) años. Cinco (21%) tenían historia de tabaquismo, 8 (33%) tomaban IBP, 6 (25%) ISRS y 2 (8%) AINES. Todos presentaron diarrea, 5 (24%) presentaron dolor abdominal y 9 (43%) pérdida de peso. El tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de 4 (4) meses en 11 de los 21 pacientes. En el 85% de los casos se especificaba la procedencia de las diferentes biopsias en la colonoscopia, la mayoría procedían de colon ascendente, donde fueron diagnósticas en un porcentaje mayor. Diecisiete (85%) pacientes recibieron tratamiento médico, 4 recibieron budesonida. El tiempo de seguimiento tras el diagnóstico fue de 24 (38) meses. A 5 (23%) pacientes se les realizó una colonoscopia de control tras 25 (22'5) meses y en 3 de ellos persistían los hallazgos histológicos de CM. El tratamiento con AINES se asoció al tratamiento con budesonida ( $p$  0,029). La variables "número de fármacos" y "factores de riesgo" creada a partir de la conjunción de tratamiento con IBP, ISRS y AINES y el tabaco fueron variables predictoras del tratamiento con budesonida con un OR de 11, 89 ( $p$  0,047) y 8,67 ( $p$  0,049) respectivamente. **Conclusiones:** La CM se ha diagnosticado con poca frecuencia en el HCU de Valladolid. Las características de los pacientes son superponibles a las descritas en otras series. El consumo de IBP, ISRS y AINES junto al tabaco es un factor de riesgo de tratamiento con budesonida.

## **INTRODUCCIÓN:**

El término Colitis microscópica (CM) se refiere a una forma de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con curso crónico y recidivante caracterizada por diarrea crónica, colonoscopia normal y hallazgos histopatológicos

característicos en el examen de la biopsia<sup>i</sup>. Se subdivide en colitis colágena (CC) y colitis linfocítica (CL). Las manifestaciones histológicas de la primera se caracterizan por un engrosamiento de la banda colágena subepitelial y la segunda presenta inflamación linfocítica intraepitelial, en su mayoría linfocitos T CD8, pero sin engrosamiento del colágeno<sup>ii</sup>. No se sabe si estas condiciones son diferentes o corresponden a variantes de una misma enfermedad.

En Europa, la CC y CL tienen una incidencia de 1 a 3 casos cada 100000 personas y año y una prevalencia de 10 a 16 casos cada 100000 personas. La incidencia puede llegar a los 20 casos cada 100000 personas de más de 65 años<sup>iii</sup>. La CM también es entre 2 y 8 veces más frecuente en mujeres respecto a varones<sup>iv</sup>. En España la prevalencia es menor que en América del Norte y países al norte de Europa y puede considerarse una enfermedad rara. Se requieren más estudios para valorar la existencia de un gradiente Norte-Sur.

La etiología es desconocida. En la CM la función de la barrera epitelial parece estar comprometida y existen datos que apoyan la existencia de factores genéticos implicados. Además otros estudios la han asociado al consumo de algunos medicamentos<sup>v</sup> como IBP, AINES, ISRS y otros factores.

Se sugiere que los antígenos lumbinales están implicados en la patogenia de la CM, pero no hay evidencia de que la autoinmunidad influya decisivamente. Parece que existen aspectos inmunológicos específicos, como el perfil de citocinas, la expansión de determinados tipos linfocitarios y la ausencia de reclutamiento de linfocitos periféricos<sup>vi</sup>.

El síntoma guía de la CM es una diarrea crónica acuosa no sanguinolenta<sup>vii</sup> y así se diagnostica en el 4 al 29% de los pacientes estudiados por diarrea acuosa crónica o intermitente y colonoscopia normal en los que se ha excluido otras causas de la misma.

Muchos pacientes tienen dolor abdominal o pérdida moderada de peso. Puede haber leucocitos en la materia fecal pero la presencia de fiebre

elevada, vómitos o hematoquecia deben hacer dudar del diagnóstico. La esteatorrea también apuntaría más a otro tipo de diagnóstico como la enfermedad celíaca. La CM no se asocia con mayor riesgo de cáncer colónico, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

Los pacientes con CM pueden presentar artralgias y otras enfermedades autoinmunes. Además, algunos pacientes tienen VSG elevada y marcadores autoinmunes, como los ANA positivos. También existe asociación entre la CM y la enfermedad celíaca.

Como ya se ha dicho la mucosa colónica es normal en la colonoscopia o las anomalías detectadas son inespecíficas como el eritema o el edema. Para establecer el diagnóstico es obligada la toma de biopsias. En el caso de la CL se vería linfocitosis intraepitelial con más de 10 linfocitos por cada 100 células epiteliales e infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia y a menudo, una lesión en la superficie del epitelio. En la CC la banda colágena subepitelial está anormalmente engrosada, pero los signos inflamatorios son inespecíficos.

Las guías recomiendan la toma de biopsias de cada uno de los segmentos del colon explorado (colon ascendente, transverso, descendente y sigma) por separado indicándose la localización de la que proceden las biopsias y tomar un mínimo de 2 biopsias de cada segmento explorado<sup>viii</sup>.

El examen de las biopsias con HE y otras tinciones convencionales es suficiente para establecer un diagnóstico de CM en la mayoría de los casos. Las técnicas convencionales pueden ser insuficientes en casos dudosos. Para estas situaciones se pueden emplear técnicas de inmunohistoquímica: anti-CD3 para cuantificar los linfocitos intraepiteliales o tenascina para evaluar la banda de colágeno subepitelial.

La primera opción de tratamiento consiste en suspender fármacos asociados con la enfermedad, AINES, IBP, ISRS, o bien sustituirlos por otros. <sup>ix</sup>El tratamiento con antidiarréicos como la loperamida o espasmolíticos serían una segunda opción. El tratamiento específico

indicado en las guías es la budesonida<sup>x</sup> en pauta corta. Se recomienda frente a la utilización de mesalazina.

La evolución clínica de la CM es benigna e intermitente en la mayoría de los casos, teniendo en general la CL un curso más leve. La diarrea se mantiene de forma continua únicamente en el 10-15% de los casos.

### **OBJETIVOS:**

- 1- Describir las características clínicas de los pacientes con CM diagnosticada en el HCU de Valladolid.
- 2- Establecer los factores predictores de la necesidad de tratamiento con budesonida.

### **MÉTODOS:**

Se trata de un trabajo transversal retrospectivo a partir de una base de datos anonimizada del servicio de Aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en la que se incluía los pacientes con diagnóstico de CM desde octubre de 2005.

Las variables analizadas han sido: edad, sexo; dentro de la sintomatología al debut de la enfermedad si hay presencia de diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso; tiempo de evolución en la primera consulta hasta el diagnóstico; factores de riesgo como la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas, toma de fármacos como AINES, IBP o ISRS, historia de tabaquismo previo; si el paciente contaba con colonoscopia previa a la del diagnóstico, procedencia de la toma de biopsias que permitió el diagnóstico, tipo de CM, tratamiento indicado, respuesta clínica, si se realizó colonoscopia de control y el seguimiento.

Las variables discontinuas se han expresado en frecuencias absolutas y relativas y las continuas con mediana y rango intercuartílico. Se han comparado las variables de los pacientes que requirieron tratamiento con budesonida frente a aquellos pacientes que en el momento de realizar el estudio no la habían recibido.

Las comparaciones se han realizado con la prueba de chi cuadrado con corrección de Fisher en caso de variables cualitativas y prueba de la linealidad en caso de variables ordinales, y con pruebas de U Mann Whitney en caso de variables continuas. Además se ha calculado el OR para la variable dependiente "tratamiento con budesonida" calculando su IC del 95% mediante un análisis de regresión logística binario para las variables que demostraron asociación estadística. Se ha considerado el valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS para Windows y para la representación de algunos gráficos el programa GraphPad Prism.

El comité de ética e investigación del HCUV autorizó la realización del estudio.

## **RESULTADOS:**

Se ha diagnosticado a veintiún pacientes con CM desde octubre de 2005, 6 (29%) tenía CC y 15 (71%) CL, que fue el tipo predominante. Nueve pacientes (43%) eran hombres y 12 (57%) mujeres. La edad al diagnóstico fue 72 (15) años (gráfico 1).

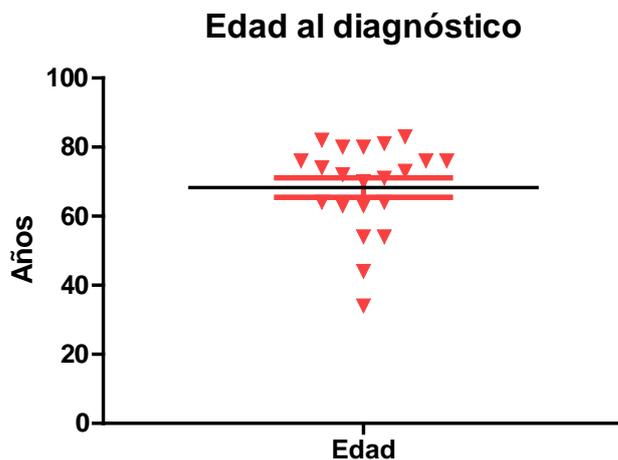


Gráfico 1. Edad al diagnóstico.

En cuanto a los factores de riesgo, 5 (21%) tenía historia de tabaquismo, 8 (33%) tomaba IBP, 6 (25%) ISRS y 2 (8%) tomaban AINES (gráfico 2).

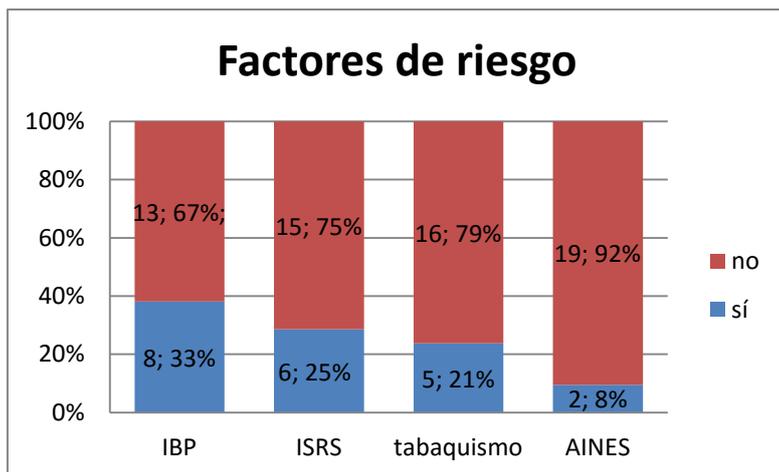


Gráfico 2. Factores de riesgo para el desarrollo de CM.

El síntoma guía fue la presencia de diarrea que presentaban todos los pacientes. Además 5 (24%) presentaron dolor abdominal y 9 (43%) pérdida de peso (gráfico 3). Tres pacientes (13%) presentaban otra enfermedad autoinmune, como la EC, la enfermedad de Dupuytren o el reumatismo palindrómico.

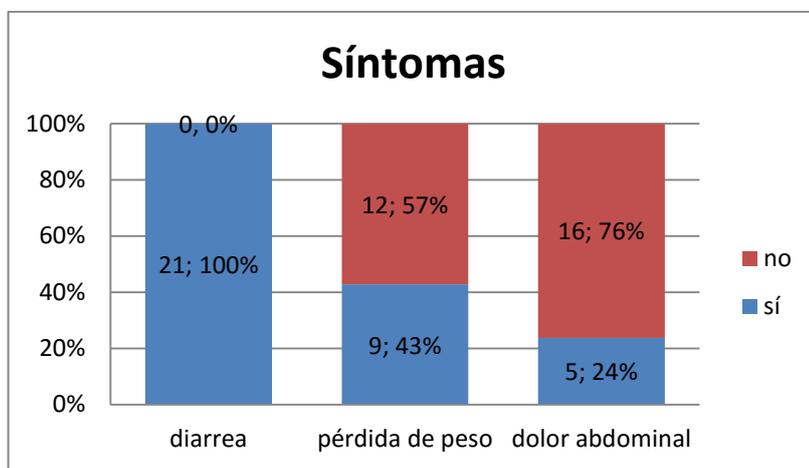


Gráfico 3. Síntomas de la CM.

El tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de 4 (4) meses en 11 de los 21 pacientes. Cinco (24%) de los pacientes tenían recogida una colonoscopia previa sin toma de biopsias.

En el 85% de los casos se especificaba la procedencia de las diferentes biopsias en la colonoscopia. De estos en el 72% de los casos las biopsias procedían del colon ascendente y eran diagnósticas en el 75 % de los casos; en el 38% de los casos las biopsias procedían de colon transverso y eran diagnósticas en el 60% de los casos; en el 38% de los casos las biopsias procedían del colon descendente y fueron diagnósticas en el 44% de los casos; en el 24 % de los casos las biopsias procedían de sigma y fueron diagnósticas en el 50% de los casos y, finalmente en el 33% las biopsias procedían del recto y fueron diagnósticas en el 58% de los casos. (gráfico 4).

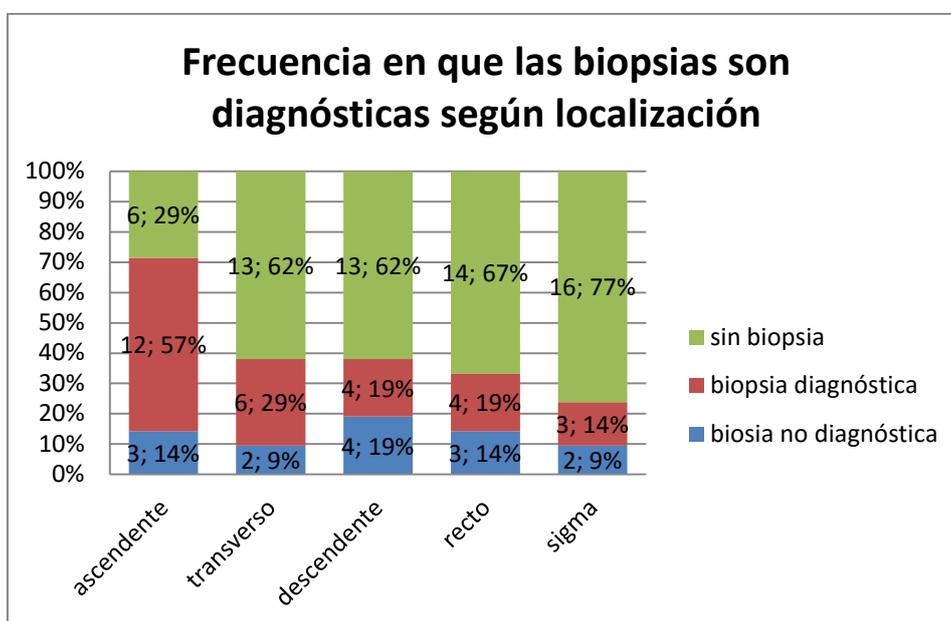


Gráfico 4. Frecuencia en que las biopsias son diagnósticas según localización.

Se detectaron anomalías inespecíficas, edema y/o eritema, de la mucosa del colon en la colonoscopia en 3 (14%) pacientes.

Diecisiete (85%) pacientes recibieron tratamiento médico: 7 (27%) con mesalazina, 4 (16%) con budesonida y 11 (42%) otros tratamientos, dentro de los cuales destaca principalmente loperamida (gráfico 5).

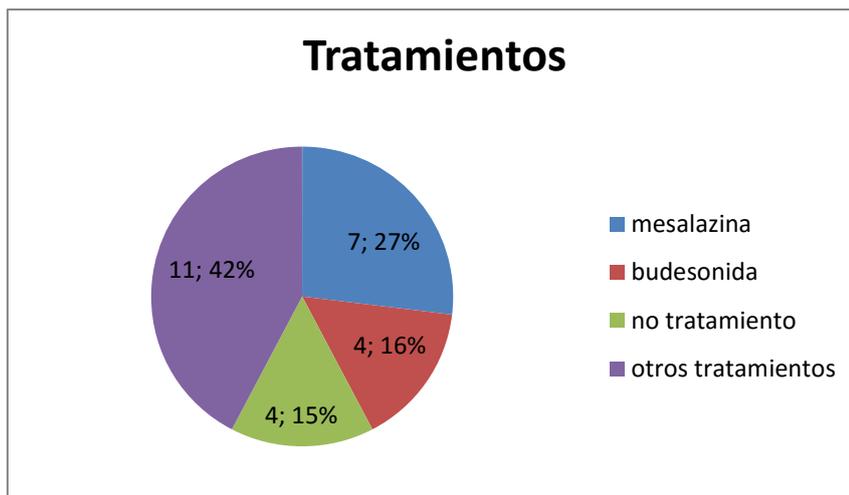


Gráfico 5. Diferentes tratamientos empleados.

El tiempo de seguimiento tras el diagnóstico fue de 24 (38) meses. A 5 (23%) pacientes se les realizó una colonoscopia de control tras 25 (22'5) meses y en 3 de ellos persistía la CM. Cabe señalar que en el momento del estudio, 2 de los 21 pacientes habían fallecido, 25 y 28 meses tras el diagnóstico respectivamente.

En las Tablas 1 y 2 se reflejan las diferencias encontradas en función de si los pacientes recibieron o no tratamiento con budesonida. Las diferencias más llamativas encontradas son en cuanto a los meses con diarrea antes del diagnóstico, la presencia de anomalías inespecíficas en la colonoscopia, el hábito tabáquico y el tratamiento con algún fármaco (IBP, ISRS o AINEs) en el momento del diagnóstico de CM, siendo en el caso de los AINEs la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,029$ ).

	Budesonida	Mediana y rango	p
Edad al diagnóstico	No	76 (19)	NS
	Sí	71 (8)	
Meses de evolución con diarrea	No	3,5 (6)	NS
	Sí	7 (8)	

Tabla 1. Edad al diagnóstico y meses con diarrea previos al diagnóstico en pacientes sin y con budesonida. U Mann Whitney.

		Budesonida	p
Sexo	Hombre	2/9 (22'2%)	NS
	Mujer	2/12 (16'7%)	
Tipo de colitis	CC	1/6 (16'7%)	NS
	CL	3/15 (20%)	
Anomalías mucosa en endoscopia	No	3/18 (16'7%)	NS
	Sí	1/3 (33%)	
Dolor abdominal	No	3/16 (18'8%)	NS
	Sí	1/5 (20%)	
Pérdida de peso	No	2/11 (18'2%)	NS
	Sí	2/9 (22'2%)	
Tabaco	No	2/16 (12'5%)	NS
	Sí	2/5 (40%)	
Toma de IBP	No	2/13 (15'4%)	NS
	Sí	2/8 (25%)	
Toma de ISRS	No	2/15 (13'3%)	NS
	Sí	2/6 (33'3%)	
Toma de AINES	No	2/19 (10'5%)	0'02 9
	Sí	2/2 (100%)	
Tratamiento médico	No	0/8 (0%)	NS
	Sí	4/13 (30'8%)	
Tiene colonoscopia previa sin biopsias	No	3/16 (18'8%)	NS
	Sí	1/5 (20%)	

Enfermedad autoinmune	No	1/3 (33'3%)	NS
	Sí	3/18 (16'7%)	

Tabla 2. Variables cualitativas en pacientes sin y con tratamiento con budesonida. Chi cuadrado con corrección de Fisher.

Se han clasificado a los pacientes en función de la variable "número de fármacos" que recibían en el momento del diagnóstico de CM (0, 1 ó 2) y se ha comparado la frecuencia de tratamiento con budesonida siendo las frecuencias 0%, 20% y 66% hallando diferencias significativas (Chi cuadrado p 0,043 y asociación lineal p 0,019). Además se ha establecido una puntuación para cada paciente en base a los factores de riesgo exógenos (tabaco y número de fármacos), siendo la frecuencia de tratamiento con budesonida de 0% en el caso de no tabaquismo y no tratamiento médico, del 12% en caso de un punto (tabaco o un fármaco), 40% en el caso de 2 puntos (tabaco y un fármaco o dos fármacos) y de 100% en el caso de 3 puntos (tabaco y dos fármacos o tres fármacos) demostrando la existencia de asociación lineal (p 0,013).(gráficos 6 y 7)

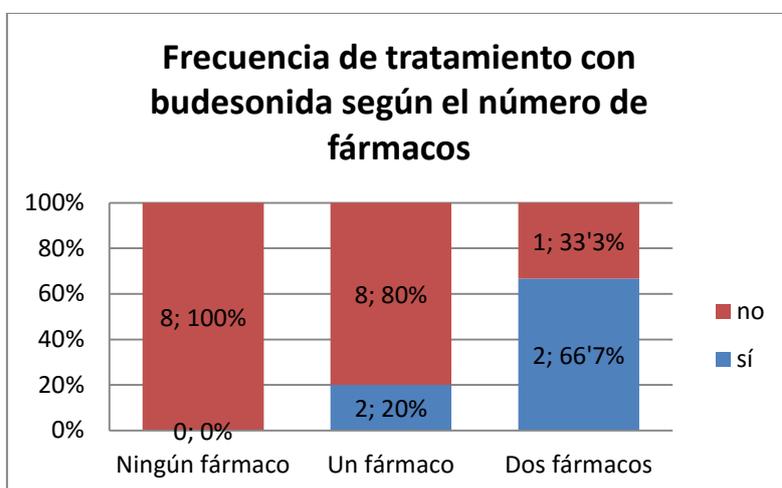


Gráfico 6. Frecuencia pacientes tratados con budesonida en función del número de fármacos. Chi cuadrado con corrección de Fisher y Asociación lineal por lineal\* (p 0'043; 0'019\*)

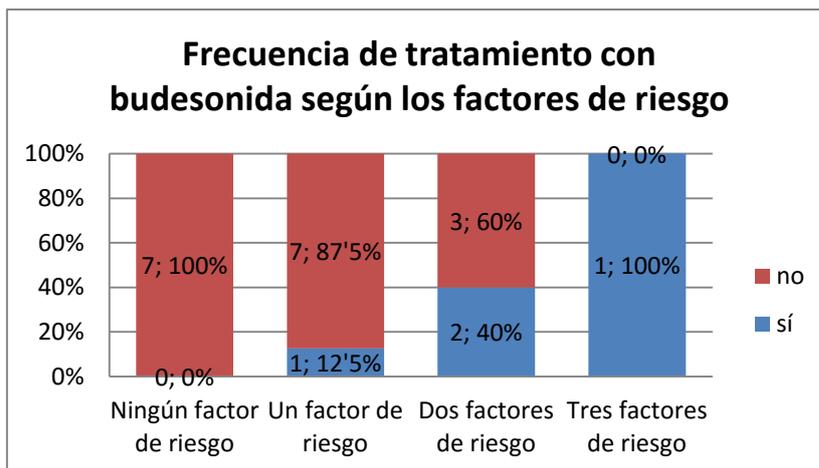


Gráfico 7. Frecuencia de pacientes tratados con budesonida en función de factores de riesgo (tabaco y número de fármacos). Chi cuadrado con corrección de Fisher y Asociación lineal por lineal\* (p 0'056; 0'013\*).

El OR de la variable “número de fármacos” (que varía de 0 a 2) fue 11,897 (IC 1,035-136,716) p 0,047 y el de la variable “factores de riesgo” (que varía de 0 a 3) fue 8'674; IC 95% (1'013-74.253) p 0'049.

### **DISCUSIÓN:**

La serie descrita de pacientes con CM es superponible a otras publicadas, en cuanto al porcentaje de casos de CL, superior al de CC, edad (la edad superior a 65 años conlleva un riesgo de padecer CM entre 5 y 22 veces superior al que presentan los pacientes con una edad inferior), predominio del sexo femenino, enfermedades autoinmunes y otros factores de riesgo asociados como la toma de algunos fármacos y/o el hábito tabáquico.

Las guías clínicas recomiendan la toma de al menos dos biopsias de cada segmento del colon. Estas recoemndaciones solo se han cumplio parcialmente aunque hay considerar que la serie incluye pacientes diagnosticados desde 2005. . En ningún caso se han tomado biopsias de todos los segmentos del colon, pero en los segmentos de los cuales se tienen biospias sí se han tomado al menos dos y, por otra parte, sí se especificó la procedencia de las biopsias en el 86% de los casos.El segmento más biopsiado fue el colon ascendente en el 71% de los casos y fue también el más rentable puesto que permitió el diagnóstico de CM en

el 75%. (Por tanto es aquí donde más frecuentemente se toman biopsias y también donde son diagnósticas de CM en un porcentaje mayor). La indicación de colonoscopia con biopsias de control no está establecida en práctica clínica, en nuestra serie cuentan con ella el 23% de los pacientes, de los cuales en el 60% persisten los hallazgos microscópicos. La mayoría refieren resolución del cuadro, aunque esto puede ser porque el curso de la CM es intermitente.

Existen ciertos factores de riesgo de CM como el ser fumador, el tratamiento con IBP, , ISRS, , oAINES, que influyen en el desarrollo de la CM. No hemos encontrado trabajos en los que se analicen los factores predictores de formas más graves de CM que son las que requerirían tratamiento con budesonida. Según nuestros resultados, la mayor duración de los síntomas hasta el diagnóstico, la presencia de anomalías sutiles en la mucosa del colon, el tabaco y los fármacos podrían inducir formas más graves y necesidad de budesonida. Solo hemos encontrado la toma de AINES asociada estadísticamente con el tratamiento con budesonida. . Pero creando variables ordinales en función del número de fármacos de riesgo y añadiendo el consumo de tabaco sí comprobamos como estos factores exógenos predicen la necesidad de tratamiento con budesonida con OR de 11 y 8. No tenemos constancia de estos hallazgos por otros autores.

El hecho de que los pacientes sean añosos, las guías sean nuevas y la CM sea aún una enfermedad poco conocida lleva a que probablemente la enfermedad esté siendo infradiagnosticada. Un mejor conocimiento de este tipo de colitis y el cumplimiento de las recomendaciones en cuanto a la necesidad de toma reglada de biopsias llevará a un mayor número de diagnósticos. Este es un trabajo retrospectivo con pocos pacientes, lo cual constituye una limitación importante, por tanto el posible efecto predictor de formas más graves de CM de los tratamientos médicos y el tabaquismo tendrá que ser confirmado con estudios prospectivos más amplios.

### **CRONOGRAMA:**

Revisión de literatura (de septiembre a noviembre de 2015), diseño de base de datos (noviembre de 2015), obtención de datos (diciembre de 2015), análisis estadístico (enero de 2016), redacción de memoria (febrero y marzo de 2016) y preparación de póster (abril de 2016).

---

## **Bibliografía:**

- <sup>i</sup> Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
- <sup>ii</sup> Jawahari A, Talbot JC. Microscopic and collagenous colitis. *Histopathology*. 1996;29:101–110.
- <sup>iii</sup> Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):838-42.
- <sup>iv</sup> Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjoberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2821-6.
- <sup>v</sup> Giardiello FM, Hansen FC, 3rd, Lazenby AJ, Hellman DB, Milligan FD, Bayless TM, et al. Collagenous colitis in setting of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci*. 1990;35(2):257-60.
- <sup>vi</sup> Jarnerot G, Bohr J, Tysk C, Eriksson S. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut*. 1996;38(1):154-5.
- <sup>vii</sup> Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CR. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(1):48-53.
- <sup>viii</sup> Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(3):318-26.
- <sup>ix</sup> Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjoberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2821-6.
- <sup>x</sup> Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(10):881-90.