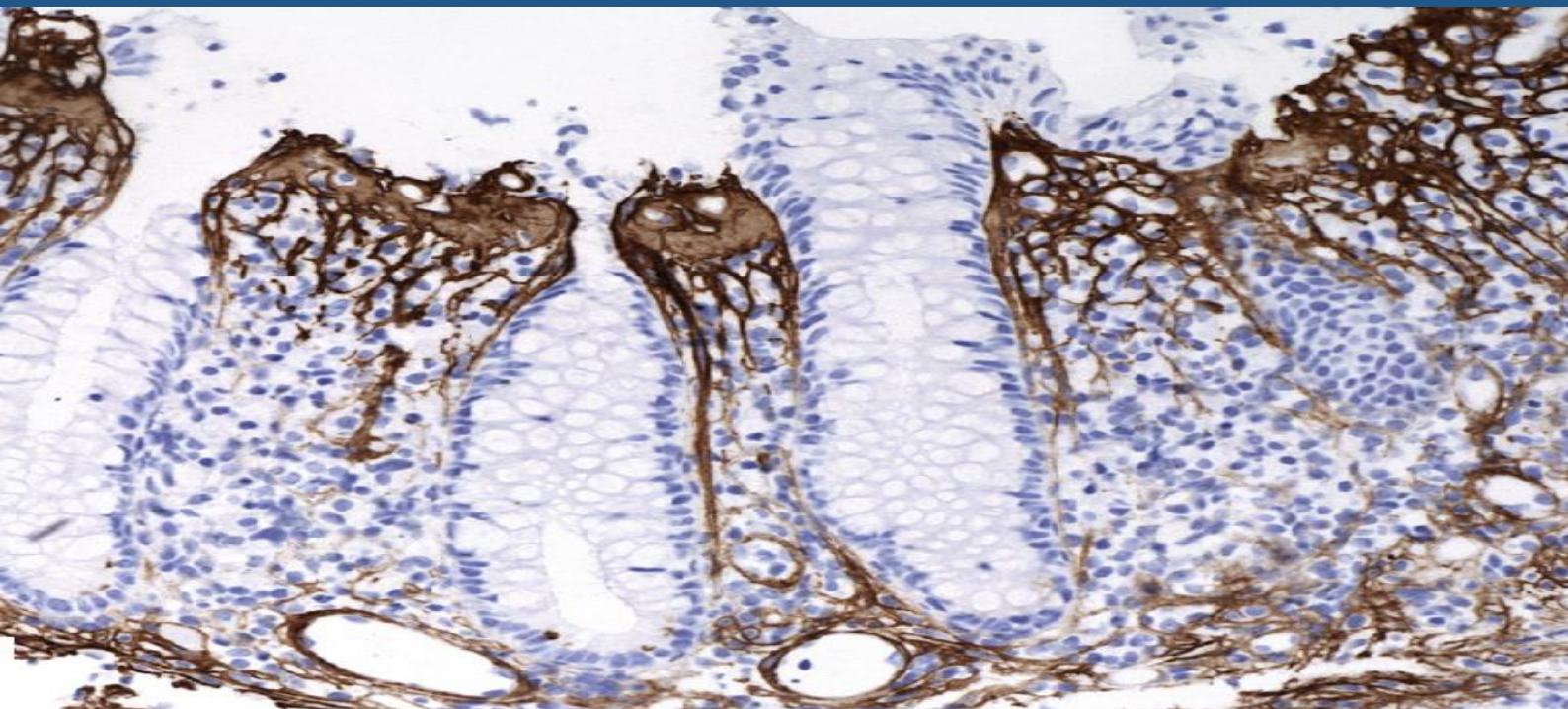


**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES
CON COLITIS MICROSCÓPICA**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL
EUKENE ROJO ALDAMA
MADRID, 2021**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



***ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
COLITIS MICROSCÓPICA***

TESIS DOCTORAL

EUKENE ROJO ALDAMA

Madrid, 2021

DIRECTORES:

Prof. Javier Pérez Gisbert

Dra. María José Casanova



El trabajo titulado “Estudio de las características epidemiológicas, clínicas y de la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con colitis microscópica”, recogido en la presente memoria, ha sido realizado por EUKENE ROJO ALDAMA bajo la dirección del Profesor Javier Pérez Gisbert, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y de la Dra. María José Casanova González, Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

Opta al grado de Doctor

EUKENE ROJO ALDAMA

VºBº Director:

Fdo.: Prof. Javier Pérez Gisbert

VºBº Co-Director:

Fdo.: Dra. María José Casanova González

AGRADECIMIENTOS

“Nuestra vida vale lo que nos ha costado en esfuerzo”

François Mauriac

A mis directores de tesis, Javier P. Gisbert y María José Casanova, por todo lo que me han enseñado y transmitido. Es un orgullo haber podido aprender de ellos, de su rigor científico, de su enorme conocimiento y generosidad. Son un ejemplo a seguir y sin ellos, nada de esto habría sido posible.

A todos mis compañeros del servicio de Aparato Digestivo del Hospital de La Princesa, quienes han sido una gran familia para mí, permitiéndome crecer, enseñándome todo lo que sé, y haciendo inolvidables estos años que he compartido con ellos durante la realización de esta Tesis Doctoral.

A Antonio Marquina, por su paciencia infinita y apoyo incondicional. Gracias por creer en mí, animarme en los momentos de desánimo y motivarme cada día para crecer y mejorar.

Finalmente, a mi familia, por haberme facilitado el camino desde que decidí estudiar medicina, y haberme acompañado siempre en este largo recorrido.

RESUMEN

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal que engloba a su vez dos subtipos histológicos: la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL). A pesar de estar descrita hace más de 30 años, la CM es una entidad infradiagnosticada en nuestro medio. En los últimos años su incidencia ha ido en aumento hasta convertirse, actualmente, en una de las causas más frecuentes de diarrea crónica acuosa, con una incidencia similar a la de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. A pesar de ello, muchos aspectos de su etiología, patogenia y tratamiento se desconocen. Un mejor conocimiento del comportamiento clínico de esta enfermedad es crucial, debido a su elevada prevalencia y al gran impacto que genera sobre la calidad de vida de los pacientes.

En ese sentido, nuestro objetivo fue conocer los factores epidemiológicos asociados a la aparición de la CM, sus características clínicas, analíticas y endoscópicas, y evaluar la eficacia a corto y largo plazo de los diferentes tratamientos recibidos en la práctica clínica para el control de la enfermedad. Con este fin realizamos un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 113 pacientes con CM, 64 de ellos con CC, 45 con CL y 4 pacientes con colitis incompleta.

Constatamos que la CM es más frecuente en mujeres de edad avanzada y se asocia con frecuencia con comorbilidades inmunomediadas y el consumo de determinados fármacos. La diarrea, la pérdida de peso y el dolor abdominal fueron los síntomas más comunes al debut de la enfermedad. El tabaco se asoció a una aparición más precoz de la enfermedad, aunque a diferencia de lo que cabría esperar, no influyó en la evolución clínica o en la respuesta al tratamiento. Las pruebas de laboratorio fueron normales en los pacientes con CM o mostraron alteraciones con escasa relevancia clínica. En cambio, hasta el 16% de los pacientes presentaron cambios en la mucosa cólica.

La mayoría (>90%) de los pacientes tratados con budesonida alcanzaron la remisión, aunque casi la mitad recidivaron posteriormente (incidencia acumulada de recidiva de 46% a los 3 años de seguimiento). Aunque existe controversia sobre si son entidades diferentes o subtipos de la misma enfermedad, tanto la CC como la CL tuvieron en nuestro estudio una presentación clínica y una respuesta a budesonida similar, aunque los pacientes con CC presentaron un curso crónico con más frecuencia (48 vs. 29%, $p=0,047$).

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CM: colitis microscópica

CC: colitis colágena

CL: colitis linfocítica

OR: odds ratio

IC: intervalo de confianza

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

IBP: inhibidor de la bomba de protones

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

SII: síndrome de intestino irritable

MCDAI: Microscopic Colitis Disease Activity Index

GOT: transaminasa glutámico oxalacética (aspartato aminotransferasa)

GPT: transaminasa glutámico pirúvica (alanina aminotransferasa)

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

FA: fosfatasa alcalina

IST: índice de saturación de transferrina

PCR: proteína C reactiva

VSG: velocidad de sedimentación globular

CEIM: Comité Ético de Investigación con Medicamentos

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

HR: hazard ratio

5-ASA: 5-aminosalicilatos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN.....	15
	Introducción.....	16
	Epidemiología y prevalencia.....	16
	Manifestaciones clínicas.....	19
	Patogenia.....	21
	Diagnóstico.....	23
	Tratamiento.....	25
II.	OBJETIVOS.....	28
	Objetivo primario.....	29
	Objetivo secundario.....	29
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
	Diseño y población del estudio.....	31
	Criterios de inclusión y de exclusión.....	31
	Sistema de recogida de datos.....	31
	Variables y definiciones.....	32
	Aspectos éticos.....	34
	Análisis estadístico.....	34
IV.	RESULTADOS.....	36
	Población del estudio.....	37
	Características epidemiológicas.....	37
	Características clínicas.....	40
	Características analíticas.....	44
	Análisis de la respuesta al tratamiento.....	47
	Tratamiento con budesonida.....	48
	Tratamiento con loperamida.....	49

	Tratamiento con 5-ASA.....	50
	Tratamiento con esteroides sistémicos.....	51
	Primera recidiva	52
	Segunda recidiva.....	54
	Evolución de la respuesta global al tratamiento con budesonida.....	55
V.	DISCUSIÓN.....	59
	Características epidemiológicas.....	60
	Características clínicas.....	63
	Características analíticas.....	67
	Respuesta al tratamiento.....	69
	Limitaciones y fortalezas del estudio.....	72
VI.	CONCLUSIONES.....	74
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	76
VIII.	ANEXOS.....	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación entre las características epidemiológicas de la colitis colágena y la colitis linfocítica.....	39
Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades inmunomediadas en pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica.....	40
Tabla 3. Comparación entre los síntomas al diagnóstico en pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica.....	41
Tabla 4. Síntomas al diagnóstico de la colitis microscópica y curso clínico según la exposición al tabaco.....	42
Tabla 5. Comparación entre los principales hallazgos en la mucosa cólica en pacientes con colitis colágena y colitis linfocítica.....	43
Tabla 6. Comparación entre las características analíticas en pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica.....	46
Tabla 7. Comparación entre la eficacia y los efectos adversos de los diferentes tratamientos recibidos al debut de colitis microscópica.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la enfermedad según el sexo y por grupos de edad.....	37
Figura 2. Tipo de tratamiento recibido al debut de la enfermedad.....	48
Figura 3. Tasas de remisión al debut de la enfermedad en función de los diferentes tratamientos recibidos.....	48
Figura 4. Tiempo libre de recurrencia en pacientes con colitis microscópica que alcanzaron la remisión clínica con budesonida.....	56
Figura 5. Comparación entre el tiempo libre de recurrencia clínica en función del subtipo de colitis microscópica (colágena vs. linfocítica) tras alcanzar la remisión con budesonida.....	58

I. INTRODUCCIÓN

Introducción

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal que engloba a su vez dos subtipos histológicos: la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL). Ambos subtipos se caracterizan por la aparición de diarrea crónica acuosa, con un aspecto endoscópico normal de la mucosa cólica y cambios inflamatorios en el estudio histológico que permiten el diagnóstico.

El término "colitis colágena" fue acuñado en 1976 por Lindström en un paciente con diarrea crónica cuyas biopsias cólicas revelaron un engrosamiento de la capa colágena subepitelial, similar a lo observado en pacientes con esprúe colágeno¹. Poco después, en 1989, Lazenby *et al.* definían por primera vez las características histológicas propias de la CL². En 1993, un grupo de investigación francés y otro estadounidense sugirieron el uso de CM como un término genérico para cualquier tipo de colitis con alteraciones histológicas en ausencia de hallazgos endoscópicos o radiológicos^{3,4}.

A pesar de estar descrita hace más de 30 años y contar con un tratamiento eficaz, la CM es una entidad infradiagnosticada en nuestro medio debido a la falta de conciencia sobre esta enfermedad entre los médicos. En los últimos años la incidencia de CM ha aumentado y actualmente es una de las causas más frecuentes de diarrea crónica acuosa. No obstante, su etiología y patogenia todavía se desconocen. Un mejor conocimiento del comportamiento clínico de esta enfermedad es crucial, debido a su relevante prevalencia y al gran impacto que genera sobre la calidad de vida de los pacientes.

Epidemiología y prevalencia

Los estudios epidemiológicos sobre la CM se han realizado principalmente en Europa, América del Norte y Canadá. Sin embargo, series de casos y cohortes de otros países indican que la CM es una enfermedad de distribución mundial⁵. La incidencia en

países del norte de Europa y Norteamérica oscila entre 1 y 16 casos por 100.000 habitantes-año para la CL, y entre 1 y 11 casos por 100.000 habitantes-año para la CC⁶⁻¹³. En España, la tasa de incidencia de CL varía según los estudios de 2,2 a 16 casos por 100.000 habitantes-año, mientras que esta cifra es inferior a 1-2,6 casos para la CC^{6, 10, 14}. Se ha sugerido la existencia de un gradiente norte-sur en la incidencia de esta enfermedad, aunque este supuesto no ha sido confirmado¹⁴. De hecho, un estudio que evaluó la incidencia de CM en Francia entre 2005 y 2007 encontró una tasa de 5,3 por 100.000 habitantes-año para la CC, superior a la publicada previamente en países del sur de Europa y similar a la de otros países del norte¹⁵.

Los estudios epidemiológicos que han evaluado la evolución de la incidencia de CM en el tiempo muestran un aumento de la misma en los dos subtipos en las últimas décadas^{14, 16-18}. Este hecho podría deberse tanto a un aumento real como a un mayor reconocimiento de esta entidad. En el estudio epidemiológico francés mencionado anteriormente la incidencia anual de CM fue de 7,9/100.000, mientras que la de enfermedad de Crohn para el mismo periodo de tiempo (2005-2007) fue de 7,4/100.000 habitantes y de 4,9/100.000 para la colitis ulcerosa¹⁵. Se han observado resultados similares en otros estudios poblacionales que sugieren que la incidencia de CM es actualmente similar a la de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa¹⁶.

Esta enfermedad es uno de los diagnósticos más frecuentes en pacientes con diarrea crónica acuosa. La frecuencia de CM en pacientes sometidos a una colonoscopia para el estudio de diarrea crónica no sanguinolenta es del 9-13,7%. Esta cifra aumenta hasta un 20% en varones mayores de 70 años y mujeres mayores de 50 años^{10, 16, 19, 20}.

De forma consistente en todos los estudios se observa un predominio de esta enfermedad por el sexo femenino, que es menos pronunciado en la CL¹⁷. La incidencia en mujeres es de 2 a 8 veces superior a los varones^{14, 16, 21}. Se desconoce la razón por la

cual el sexo femenino parece asociarse a la CC y no tanto a la CL, aunque se ha sugerido una posible influencia hormonal en el metabolismo del colágeno¹⁷. Típicamente, la enfermedad afecta a pacientes de edad avanzada, con una edad media al diagnóstico de 61 años²². El riesgo de aparición de la CM aumenta con la edad, siendo el pico máximo de incidencia en algunos estudios >70 años e incluso >80 años^{6, 14, 16, 17}. Se ha sugerido que la edad contribuye más que el sexo al riesgo de CC (odds ratio -OR- 8,3 para edad \geq 65 años y OR 2,8 para sexo femenino)⁸ y que la edad \geq 65 años aumenta el riesgo de desarrollar ambos subtipos hasta 4 veces¹². No obstante, en pacientes jóvenes con diarrea crónica se debe descartar también la existencia de CM, puesto que un 25% de pacientes con CM tienen menos de 45 años²¹. La aparición en la infancia no es habitual, aunque se han publicado algunos casos²³.

Aunque la patogenia no se conoce por completo, es probable que sea multifactorial. El tabaco se asocia a un mayor riesgo de padecer CM (OR 2,99, intervalo de confianza -IC- 95%: 2,15–4,15)²⁴ y a una aparición más precoz de la misma. En pacientes fumadores, la enfermedad puede aparecer hasta 10 años antes que en no fumadores²⁵. Los pacientes exfumadores también presentan mayor riesgo de padecer CM respecto a los no fumadores (OR 1,63, IC 95%: 1,37–1,94)²⁴.

La presencia de enfermedades inmunomediadas es más frecuente en pacientes con CC y CL. Entre otras, la artritis reumatoide, la psoriasis, las enfermedades tiroideas y la diabetes mellitus se han asociado a un mayor riesgo de padecer esta enfermedad²². En la mayoría de casos, el diagnóstico de estas enfermedades inmunomediadas precede al de la CM. La asociación de la CM con la enfermedad celiaca es de especial relevancia clínica. Hasta un tercio de los pacientes celíacos tienen cambios histológicos en el colon consistentes con CM. Por otro lado, la prevalencia de enfermedad celiaca en sujetos con CM varía del 2 al 9%. En estos casos, el estudio mediante serología presenta menor

sensibilidad, por lo que se recomienda la toma de biopsias duodenales en pacientes con CM y sospecha de enfermedad celiaca asociada²⁶.

Diversos estudios, la mayoría retrospectivos, han asociado la exposición a determinados fármacos con el desarrollo de esta patología. No obstante, esta asociación es controvertida, dado que muchos de los fármacos cuyo uso se ha relacionado con la inducción de CM pueden ser, al mismo tiempo, causantes de diarrea farmacológica. Estudios de casos y controles han demostrado asociación de la CM con el uso, entre otros, de acarbosa, ticlopidina, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la bomba de protones (IBP) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No obstante, en la mayoría de casos no se ha podido establecer una relación causa-efecto. Algunos fármacos podrían ser agentes causales directos o simplemente precipitar la aparición de la enfermedad en pacientes predispuestos. Un meta-análisis reciente de estudios retrospectivos concluye que el uso de AINE (OR 1,50, IC 95%: 1,14–1,96) y estatinas (OR 1,31, IC 95%: 1,05–1,62) se asocia a un ligero aumento del riesgo de padecer CM, mientras que el consumo de IBP (OR 2,68, IC 95%: 1,73–4,17) e ISRS (OR 2,41, IC 95%: 1,64–3,53) se asocia a un riesgo muy superior¹³.

Manifestaciones clínicas

La CM cursa en brotes de diarrea acuosa (de hasta 6-8 deposiciones diarias), que pueden ser de aparición nocturna y acompañarse de dolor abdominal, pérdida de peso, incontinencia y urgencia defecatoria. A pesar de la notable pérdida de fluidos, el riesgo de deshidratación grave o alteraciones hidroelectrolíticas es bajo. Los brotes de actividad van intercalados con periodos de remisión de duración variable^{11, 27}. Ambos subtipos tienen una forma de presentación y una respuesta al tratamiento similar, aunque en

algunos estudios la CL parece tener un curso clínico más leve y mayor tendencia a la remisión espontánea²⁸.

El dolor abdominal es un síntoma frecuente en pacientes con CM y está presente hasta en un 50% de ellos¹¹. En estos casos el diagnóstico diferencial con un síndrome de intestino irritable (SII) puede ser difícil. Ambas entidades son una causa frecuente de diarrea crónica y dolor abdominal, y no se acompañan generalmente de alteraciones en la colonoscopia. Varios estudios coinciden en que existe un solapamiento considerable entre los síntomas propios de la CM y aquellos que constituyen los criterios diagnósticos de SII. De hecho, hasta un tercio de los pacientes con CM pueden cumplir criterios diagnósticos de SII y casi un 29% cumplir criterios de diarrea funcional²⁹. Por tanto, es fundamental sospechar y descartar esta entidad en pacientes con diarrea crónica, ya que los pacientes con CM se beneficiarán de un tratamiento eficaz que puede mejorar notablemente su calidad de vida.

La pérdida de peso puede ocurrir durante los periodos de actividad de la enfermedad y afecta al 50% de los pacientes¹¹. Se desconoce si este hecho puede ser debido simplemente a la pérdida de fluidos o ser consecuencia de una reducción voluntaria de la ingesta para reducir el número de deposiciones. En aquellos casos con pérdida significativa de peso debe descartarse una enfermedad celiaca concomitante.

La mortalidad y el riesgo de cáncer colorrectal no están aumentados en esta entidad, siendo el curso clínico habitualmente recidivante pero benigno³⁰. Las complicaciones son raras, aunque se han publicado casos excepcionales de perforación intestinal tanto espontánea como tras la colonoscopia, lo que podría estar en relación con la presencia de desgarros en la mucosa cólica³¹. A pesar de ser una enfermedad benigna, la calidad de vida de los pacientes puede verse afectada de forma importante³². Los estudios que han evaluado la calidad de vida en pacientes con CM han demostrado que la

consistencia de las heces (y no tanto la frecuencia de las mismas) es el principal factor determinante de los cambios en la calidad de vida³³.

El inicio de la enfermedad es generalmente progresivo, aunque en un 40% de casos puede ser brusco²¹. Como se ha comentado, en la mayoría de casos la enfermedad presenta un curso crónico intermitente, aunque hasta un 60% de los pacientes puede tener un único brote de enfermedad³⁴ y un 10-15% un curso crónico continuo²².

Patogenia

La etiología es desconocida, aunque se cree que puede ser consecuencia de una respuesta inmune de la mucosa cólica a antígenos o contenido luminal en sujetos genéticamente predispuestos, potenciado por la existencia de disfunciones en la barrera epitelial. Esta hipótesis se sustenta en estudios en los que pacientes sometidos a una ileostomía con exclusión del tránsito intestinal muestran una resolución de la inflamación cólica. Al mismo tiempo, la reconstrucción del tránsito induce la reaparición de las características histológicas propias de la CM³⁵. Este mecanismo explicaría por qué determinados fármacos podrían estar relacionados con el debut de la enfermedad. No obstante, un gran estudio poblacional no logró identificar asociación de la CM con la ingesta de ningún componente dietético específico³⁶.

La disfunción de la barrera epitelial se cree que puede jugar un papel importante en la patogenia de la CM. Esta disfunción incrementaría la permeabilidad intestinal a antígenos y bacterias intestinales, potenciando así la inflamación intestinal y el paso de fluidos y electrolitos. Estudios *in vitro* han observado una disminución en la expresión de e-cadherina, claudina 4 y otras proteínas de adhesión celular que forman parte de las uniones estrechas de la barrera intestinal²⁷. Estas alteraciones parecen persistir a pesar de un tratamiento eficaz con budesonida³⁷. Un estudio reciente ha demostrado una menor

expresión de acuoporina 8 en pacientes con CC activa, que se corrige y normaliza con el tratamiento con budesonida y persiste en pacientes refractarios³⁸.

Hasta la fecha, hay pocos estudios que hayan evaluado el papel de la microbiota intestinal en la aparición de la CM y han incluido un número muy reducido de pacientes. En uno de ellos, se encontraron concentraciones disminuidas de *Akkermansia muciniphila* en las muestras fecales de 10 pacientes con enfermedad activa³⁹. Un análisis longitudinal de la microbiota fecal durante las fases de actividad clínica y remisión realizado en 11 pacientes, constató una disbiosis similar a la observada en la enfermedad inflamatoria intestinal clásica⁴⁰. Actualmente se desconoce si estos cambios en la microbiota intestinal son características patogénicas primarias de la CM, cofactores, o simplemente fenómenos secundarios a la activación inflamatoria, a la exposición a tóxicos (tabaco, fármacos) o a la diarrea. En esa misma línea, otros autores han demostrado que determinadas infecciones gastrointestinales, particularmente por *Campylobacter* y *Clostridioides difficile*, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar CM^{41, 42}.

Los estudios que han evaluado la posible asociación de la CM con el complejo mayor de histocompatibilidad muestran resultados controvertidos. Aunque se han comunicado casos familiares, la evidencia de un componente genético dentro de la etiología de la CM es muy escasa.

La predilección de la CM por el sexo femenino podría sugerir un origen inmunomediado, al ser este tipo de trastornos más prevalentes en mujeres de forma habitual. No obstante, no existe evidencia firme de que la autoinmunidad juegue un papel patogénico importante en su desarrollo a pesar de su frecuente asociación con comorbilidades inmunomediadas. Asimismo, no se han identificado autoanticuerpos sensibles o específicos para la CM²².

Varios estudios han evaluado el papel de las sales biliares en la CM dado que los pacientes con malabsorción de las mismas (tras resección intestinal, por ejemplo) presentan diarrea, y la infusión de sales biliares en el colon induce una colitis similar a la observada en la CL en animales⁴³. Un estudio español encontró una prevalencia de malabsorción de sales biliares del 43% en pacientes con CM. En este estudio, el 86% de los pacientes con malabsorción respondieron al tratamiento con resincolestiramina⁴⁴. No obstante, otros estudios han mostrado resultados contradictorios. A día de hoy no existen pruebas concluyentes de su participación etiopatogénica en la CM.

El mecanismo causante de la diarrea no está claro, aunque los datos disponibles sugieren un origen mixto, con implicación de mecanismos secretor, osmótico e inflamatorio^{45, 46}.

A pesar de toda la investigación realizada hasta la fecha sobre los mecanismos subyacentes de la CM, dado el pequeño número de pacientes en muchos de estos estudios, así como los resultados contradictorios, es difícil sacar conclusiones firmes con respecto a la fisiopatología de esta enfermedad.

Diagnóstico

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico varía entre los estudios, pudiéndose retrasar hasta 12-24 meses debido a su similitud con un cuadro funcional⁴⁷.

A día de hoy no existen marcadores bioquímicos o fecales que se hayan asociado a la CM y sean de utilidad en el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad^{48, 49}. Así, en este momento, el diagnóstico se basa en la combinación de una presentación clínica y una histología cólica compatibles. Por tanto, a un paciente con diarrea crónica acuosa se le debe realizar idealmente una colonoscopia completa con intubación del íleon

terminal. En la CM la apariencia del colon es normal, pero ocasionalmente se pueden visualizar cambios leves de la mucosa como eritema, edema, desgarros mucosos o cambios del patrón vascular. Estos hallazgos endoscópicos son inespecíficos y se desconoce su prevalencia real, aunque se están describiendo cada vez con más frecuencia en pacientes con CM⁴⁸.

Ambos subtipos muestran un infiltrado inflamatorio difuso en la lámina propia, así como cambios degenerativos en el epitelio de superficie (aplanamiento, pérdida de mucina...). Según el Consenso Europeo en Histopatología de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, el hallazgo histológico indispensable para el diagnóstico de CL es el aumento de linfocitos intraepiteliales con un mínimo de 20 por cada 100 células epiteliales (normal <5%), aunque en la mayor parte de los casos se supera ampliamente este recuento. El recuento de linfocitos debe hacerse en secciones bien orientadas y en los espacios entre las criptas. Según este mismo consenso, el diagnóstico de CC requiere de la presencia de un depósito irregular de colágeno formando una banda inmediatamente por debajo del epitelio de la superficie de la mucosa con un grosor igual o superior a 10 μm (normal <3 μm). Puede haber linfocitos intraepiteliales, pero menos abundantes que en la CL. Ocasionalmente pueden verse cambios propios de la enfermedad inflamatoria intestinal como criptitis y metaplasia de las células de Paneth⁵⁰. Ni el grosor de la capa colágena ni el grado de infiltración linfocítica se han correlacionado con la gravedad de los síntomas o la respuesta clínica al tratamiento. De hecho, se ha sugerido que la inflamación a nivel de la lámina propia podría ser el factor más determinante de la intensidad de los síntomas^{51, 52}.

Existe controversia acerca de la localización y número idóneo de biopsias que deben tomarse para realizar el diagnóstico. La inflamación y el grosor de la capa colágena no son siempre uniformes a lo largo del colon y tanto la inflamación en la CL como el

engrosamiento colágeno en la CC podrían ser más acentuados en el colon derecho que en el izquierdo⁵³. Concretamente, en un estudio con un número reducido de pacientes, la sigmoidoscopia aislada habría pasado por alto el diagnóstico de CC en el 40% de los pacientes⁵⁴. En otro estudio similar, las biopsias limitadas al recto y recto-sigma habrían sido insuficientes para el diagnóstico en el 73% y 29% de casos respectivamente⁵⁵. No obstante, otros estudios sugieren que la mayoría de pacientes con CM se pueden identificar a partir de muestras del colon distal⁵⁶. Todo esto apoya la estrategia diagnóstica de toma de biopsias de diferentes segmentos del colon. El Grupo Español de Colitis Microscópica recomienda la toma de al menos 2 biopsias por segmento cólico (colon ascendente, transverso, descendente y sigma). El íleon terminal puede estar afectado en pacientes con CM y mostrar incremento de linfocitos y atrofia vellositaria, aunque la toma rutinaria de biopsias a este nivel no se recomienda²².

Algunos autores han propuesto el término CM “incompleta” para describir aquellos pacientes con una presentación clínica similar a la CM clásica pero que no llegan a cumplir los criterios histológicos de la CC o CL. Algunos de estos pacientes responden al tratamiento para la CM, lo que sugiere que esta definición ampliada podría ser apropiada, aunque se requieren más estudios⁵.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la CM es alcanzar la remisión clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En ausencia de biomarcadores validados, el impacto sobre la calidad de vida se ha utilizado como marcador indirecto de actividad de la enfermedad. Los pacientes con menos de 3 deposiciones diarias y menos de una líquida presentan una mínima o nula afectación de su calidad de vida, por lo que esta definición se ha propuesto como criterio de remisión clínica³³. Recientemente, el *Microscopic Colitis*

Disease Activity Index (MCDAI), basado en el número de deposiciones líquidas, la presencia de deposiciones nocturnas, el dolor abdominal, la pérdida de peso, la urgencia y la incontinencia fecal, se ha propuesto como una nueva herramienta para valorar la actividad⁵⁷.

En el manejo inicial del paciente con CM debe recomendarse el cese del hábito tabáquico y de cualquier medicación posiblemente asociada²². La budesonida oral es el único tratamiento que ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados y, por tanto, es de elección en los pacientes con CM, tanto para inducir la remisión como para el mantenimiento de la misma^{5, 58}. En el año 2011 se llevó a cabo un meta-análisis comparando la eficacia del tratamiento con 9 mg de budesonida durante 6-8 semanas frente a placebo para inducir la remisión en pacientes con CM. Se incluyeron tres ensayos clínicos evaluando la eficacia de budesonida en pacientes con CC. Un 76% de los pacientes con CC tratados con budesonida alcanzaron la remisión clínica frente a un 16% de los pacientes tratados con placebo. En el grupo de pacientes con CL tratados con 9 mg de budesonida durante 6-8 semanas, un 88% alcanzó la remisión clínica frente al 44% de los pacientes tratados con placebo⁵⁹.

Una nueva revisión sistemática más reciente ha confirmado las tasas de remisión clínica descritas previamente, así como la eficacia de la budesonida en la mejoría del dolor abdominal, índices histológicos y calidad de vida⁶⁰.

No obstante, la tasa de recaídas tras su suspensión es elevada (70-80%). No existen marcadores bioquímicos que nos permitan predecir la gravedad de la CM y ayuden a definir la duración óptima del tratamiento. Tampoco los criterios histológicos permiten predecir con exactitud el curso clínico de la enfermedad⁶¹. La mayoría de pacientes que recidivan responden a una nueva pauta de inducción con 9 mg durante 6-8 semanas⁶². No

obstante, los pacientes con dos o más recidivas se benefician de tratamiento de mantenimiento a la menor dosis eficaz (≤ 6 mg diarios)⁶³.

El tratamiento con budesonida también ha demostrado ser útil en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CC que previamente han respondido a dicho tratamiento. Hasta un 76% de los pacientes con CC que inician tratamiento de mantenimiento con budesonida se mantienen en remisión clínica a las 24 semanas⁶³. La eficacia de este tratamiento para mantener la remisión en pacientes con CL todavía no ha sido estudiada. A día de hoy se desconoce la duración óptima del tratamiento de mantenimiento y si este puede suspenderse en algún momento.

Otros fármacos (mesalazina, loperamida, resincolestiramina, etc.) se han utilizado tradicionalmente en la práctica clínica para el tratamiento de esta enfermedad con una respuesta variable⁶¹. No existe evidencia que apoye la eficacia de estos fármacos en la CM, a pesar de que muchos de ellos siguen utilizándose en la actualidad.

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes no responden a la budesonida⁶⁴. Antes de considerar a un paciente como no respondedor al tratamiento, han de descartarse otras causas de diarrea crónica tales como enfermedad celíaca y malabsorción de sales biliares, por su frecuente asociación con la CM. Actualmente no hay alternativas a la budesonida con suficiente evidencia y las recomendaciones sobre el resto de tratamientos se basan en series de casos y estudios no controlados. Aunque la evidencia es limitada, el uso de fármacos inmunosupresores podría ser de utilidad en pacientes que no responden a la budesonida, presentan intolerancia a la misma o precisan dosis demasiado elevadas (>6 mg) para mantener la remisión⁶⁵.

Es evidente que se precisan más estudios que nos permitan conocer mejor el comportamiento de esta enfermedad y mejorar su manejo terapéutico.

II. OBJETIVOS

Objetivo primario

1. Estudiar las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes con CM.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la eficacia de los distintos tratamientos recibidos por los pacientes con CM.
2. Analizar, en concreto, la respuesta clínica del tratamiento con budesonida en pacientes con CM.
3. Determinar la tasa de recidiva clínica en pacientes con CM que alcanzaron la remisión, tras la suspensión del tratamiento con budesonida.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, en el que se han analizado las características demográficas y clínicas de una cohorte de pacientes con CM, así como la eficacia de los diferentes tratamientos recibidos en la práctica clínica para el control de la enfermedad. Se incluyeron pacientes diagnosticados de CM (CC o CL) atendidos en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario de La Princesa desde el 1 de enero de 2010 hasta el 30 de junio de 2018.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterio de inclusión

- Pacientes varones o mujeres, mayores de 18 años, diagnosticados de CL o CC.

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo historial médico no pudo ser revisado por no estar disponible.

3. Sistema de recogida de datos

Los datos de los pacientes se obtuvieron de forma retrospectiva por un único investigador mediante la revisión de las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluidos. De ellas se recogieron datos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad (tipo, edad, sexo, hábito tabáquico, cirugías previas, antecedentes familiares, síntomas al diagnóstico, curso clínico), información sobre consumo de fármacos e información acerca de enfermedades previas que pudieran estar relacionadas con la aparición de la CM (patología tiroidea, celiaquía y otras enfermedades inmunomediadas).

Con respecto a la evolución clínica de estos pacientes, se obtuvo información sobre los diferentes tratamientos recibidos en la práctica clínica (pautas y dosis) tanto para el control del brote de la CM como para el mantenimiento de la remisión. Se recopiló la respuesta clínica alcanzada con los diferentes tratamientos (parcial, total, nula), la tasa de efectos secundarios y el número de brotes de la enfermedad. En los pacientes que alcanzaron la remisión clínica con budesonida, se determinó, además, la tasa de recidiva clínica tras la suspensión del tratamiento.

De la analítica realizada de forma rutinaria para el control de la enfermedad se recopilaron los parámetros bioquímicos que podrían relacionarse con la actividad. Se revisaron las pruebas complementarias realizadas para el diagnóstico de la CM (colonoscopia y biopsias) y se documentaron los hallazgos. Todas las variables se incluyeron en el cuaderno de recogida de datos (Anexo I).

4. Variables y definiciones

- **Actividad de la enfermedad:** se consideró en los pacientes con 3 o más deposiciones diarias o al menos una deposición líquida diaria durante al menos una semana³³.
- **Remisión:** se consideró remisión clínica la presencia de menos de 3 deposiciones diarias y menos de una líquida diaria³³.
- **Recidiva:** en los pacientes que alcanzaron la remisión, se consideró recidiva la reaparición de 3 o más deposiciones diarias o al menos una deposición líquida diaria durante al menos una semana³³.
- **Curso crónico intermitente:** dos o más brotes de actividad clínica, con un tiempo mínimo de 6 meses entre cada brote.

- **Curso crónico continuo:** persistencia de actividad clínica durante al menos 6 meses.
- **Único brote:** pacientes que tras un primer brote permanecieron en remisión clínica con o sin tratamiento de mantenimiento durante el seguimiento.
- **Retraso diagnóstico:** tiempo entre el inicio de los síntomas y la fecha de realización de la colonoscopia diagnóstica.
- **Anemia:** se consideró que un paciente presentaba anemia si en la analítica realizada un mes previo o posterior a la consulta los valores de hemoglobina eran menores de:
 - Varones: <13 g/dL
 - Mujeres: <12 g/dL
- **Límites normales de los parámetros analíticos:**
 - Plaquetas: 150-450 miles/mm³
 - Leucocitos: 4-10 miles/mm³
 - Creatinina: 0,7-1,2 mg/dL
 - GOT (transaminasa glutámico oxalacética): 4-40 U/L
 - GPT (transaminasa glutámico pirúvica): 5-41 U/L
 - GGT (gamma glutamil transpeptidasa): 10-71 U/L
 - FA (fosfatasa alcalina): 40-130 U/L
 - Hierro: 33-193 ug/dL
 - Transferrina: 200-360 mg/dL
 - IST (índice de saturación de transferrina): 15-50%
 - Ferritina: 15-150 ng/dL
 - Albúmina: 3,5-5,2 g/dL

PCR (proteína C reactiva): 0,00-0,50 mg/dL

VSG (velocidad de sedimentación globular): 0-25

5. Aspectos éticos

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación clínica en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus sucesivas actualizaciones, y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y recomendaciones del Ministerio de Sanidad. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, España). En el Anexo II se adjunta una copia de dicha aprobación.

El tratamiento de los datos de los sujetos participantes en el estudio se ha ajustado siguiendo lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Los pacientes incluidos fueron registrados mediante un código numérico, sin incluir datos de carácter personal que permitieran su identificación. Recibieron información verbal y por escrito de los objetivos y requerimientos del estudio y de su total libertad para retirarse en cualquier momento. Asimismo, se les entregó un documento de consentimiento informado (ver el modelo del mismo en el Anexo III).

6. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las principales características epidemiológicas, clínicas y analíticas, tanto en el conjunto global de pacientes (con CM), como en los diferentes subgrupos: pacientes con CC y pacientes con CL. Asimismo, se realizó un análisis descriptivo de los diferentes tratamientos recibidos al debut de la

enfermedad (fármacos y pautas) y se analizaron las tasas de remisión clínica alcanzadas con cada uno de ellos. En las variables cualitativas se calcularon los diferentes porcentajes y sus respectivos IC al 95%. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), dependiendo de si las variables seguían o no una distribución normal.

Se procedió a la comparación de las características epidemiológicas, clínicas y analíticas entre ambos subgrupos (CC y CL), así como la respuesta a los diferentes tratamientos, con el fin de identificar diferencias entre ambos subtipos. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de chi-cuadrado o el test de Fisher (este último en caso de presentar un bajo tamaño muestral). Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la *t* de Student o el test de Mann Whitney en el caso de variables que no seguían una distribución normal.

Se realizó un estudio de regresión logística binaria para identificar predictores de recidiva clínica de la enfermedad. En los pacientes que recibieron budesonida, se evaluó la eficacia y el tiempo hasta la recidiva mediante un análisis de Kaplan-Meier; para la comparación entre las distintas curvas de supervivencia se empleó el test de log-rank. En los pacientes que alcanzaron la remisión con budesonida, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión de Cox para identificar factores de riesgo de recurrencia clínica. Los resultados se expresan como hazard ratio (HR) con su IC al 95%. Se consideró la significación estadística para una $p < 0,05$.

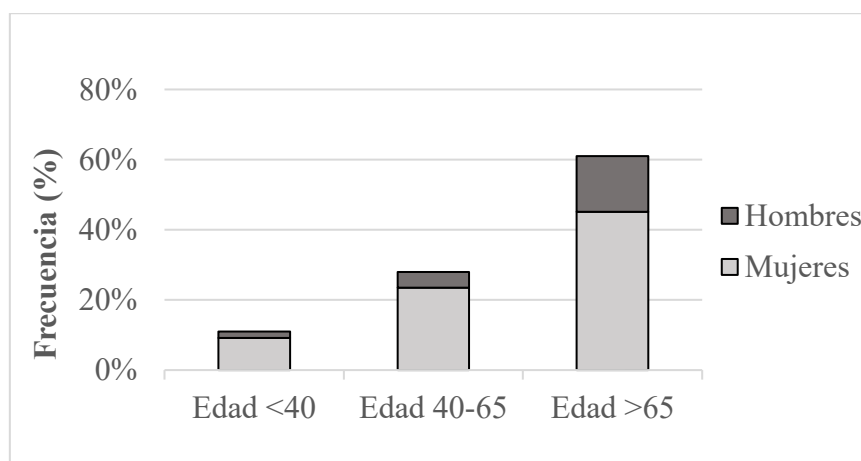
IV. RESULTADOS

1. Población del estudio

1.1. Características epidemiológicas

Se incluyeron un total de 113 pacientes diagnosticados de CM con una mediana de seguimiento de 23 meses (RIC 10-39). Del total, 88 eran mujeres (78%) y 25 varones (22%), con una ratio hombre-mujer de 3,5:1. En cuanto al tipo de CM, 64 pacientes padecían CC (57%), 45 pacientes padecían CL (40%) y 4 pacientes colitis incompleta (3%). La edad media al diagnóstico fue de 65 ± 16 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (68 ± 17 años y 64 ± 16 años, respectivamente). Sesenta y nueve pacientes (61%) tenían más de 65 años al diagnóstico, 32 pacientes (28%) tenían una edad comprendida entre 40 y 65 años y 12 pacientes (11%) tenían menos de 40 años. En la figura 1 se muestra la distribución de la enfermedad por grupos de edad y sexo.

Figura 1. Distribución de la enfermedad según el sexo y por grupos de edad.



Cincuenta pacientes (44%) presentaban historia de tabaquismo (25% fumadores activos y 19% exfumadores). La frecuencia de exposición al tabaco fue mayor en hombres que en mujeres de forma significativa (68 vs. 38%; $p=0,007$). En los pacientes fumadores,

la edad media al diagnóstico de CM fue una década menor que en aquellos no fumadores (58 ± 13 años y 68 ± 17 años, respectivamente; $p=0,002$). No hubo diferencias entre la edad media al diagnóstico de CM entre pacientes exfumadores y no fumadores (67 ± 16 años y 68 ± 17 años, respectivamente).

Treinta y cinco pacientes (31%) estaban diagnosticados de depresión, 3 pacientes (3%) tenían antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal y 22 pacientes (20%) presentaban antecedentes personales de patología oncológica (uno de ellos cáncer colorrectal). Dos pacientes tenían antecedentes de resección intestinal previa.

Al diagnóstico, un 43% de los pacientes con CM recibía tratamiento con IBP, un 34% con estatinas, un 29% con AINE, un 25% con ISRS y un 20% con betabloqueantes.

El análisis univariante no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con CC y CL en relación al sexo, la edad media al diagnóstico de la enfermedad, los antecedentes familiares, la frecuencia de comorbilidades médicas o la frecuencia de exposición a fármacos. El número de pacientes con historia de tabaquismo fue mayor en el grupo de CL (56% vs. 39%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,08$). En la tabla 1 se detallan las características epidemiológicas por subtipo de CM en el grupo de estudio.

Tabla 1. Comparación entre las características epidemiológicas de la colitis colágena y colitis linfocítica.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS				
Característica	CM=113 n (%)	CC=64 n (%)	CL=45 n (%)	P
Sexo femenino	88 (78%)	50 (78%)	34 (76%)	p = 0,75
Edad media (años)	65 ± 16	63 ± 18	67 ± 14	p = 0,46
Historia de tabaquismo	50 (44%)	25 (39%)	25 (56%)	p = 0,08
Antecedentes familiares de EII	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	p = 0,56
Comorbilidad autoinmune	54 (48%)	32 (50%)	21 (47%)	p = 0,73
Neoplasia	22 (20%)	13 (20%)	9 (20%)	p = 0,96
Depresión	35 (31%)	17 (27%)	15 (33%)	p = 0,44
IBP	49 (43%)	28 (44%)	19 (42%)	p = 0,87
Estatinas	38 (34%)	22 (34%)	16 (36%)	p = 0,89
AINE	33 (29%)	20 (31%)	12 (27%)	p = 0,60
ISRS	28 (25%)	15 (23%)	11 (25%)	p = 0,85
Beta-bloqueante	23 (20%)	12 (19%)	10 (22%)	p = 0,65
Bifosfonatos	8 (7%)	6 (9%)	2 (4%)	p = 0,46

CM: colitis microscópica, CC: colitis colágena, CL: colitis linfocítica, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IBP: inhibidor de la bomba de protones, AINE: antiinflamatorio no esteroideo, ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

La presencia de al menos una enfermedad inmunomediada se detectó en 54 pacientes (48%), siendo las comorbilidades más frecuentes la patología tiroidea (19%), el asma (10%), la diabetes mellitus tipo 1 (5%) y la celiaquía (4%). No se encontraron diferencias clínicamente relevantes entre la frecuencia de comorbilidades médicas de pacientes con CC y CL. En la tabla 2 se muestran las principales patologías inmunomediadas asociadas a la CM.

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades inmunomediadas en pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica.

	CM=113 n (%)	CC=64 n (%)	CL=45 n (%)
Patología tiroidea	21 (19%)	11 (17%)	10 (22%)
Asma	11 (10%)	7 (11%)	4 (9%)
Diabetes tipo I	6 (5%)	4 (6%)	2 (4%)
Celiaquía	5 (4%)	4 (6%)	1 (2%)
Artritis reumatoide	4 (4%)	1 (2%)	3 (7%)
Psoriasis	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)
Polimialgia reumática	3 (3%)	2 (3%)	1 (2%)
Sd. Raynaud	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Sd. Sjögren	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)

CM: colitis microscópica, CC: colitis colágena, CL: colitis linfocítica.

1.2. Características clínicas

La mediana de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico fue de 4 meses (RIC 2-7), sin diferencias por sexos. En pacientes con CC el tiempo hasta el diagnóstico fue mayor que en pacientes con CL: mediana de 5 meses (RIC 2-11) vs. 3 meses (RIC 2-6), $p=0,02$.

Los síntomas más frecuentes al debut de la CM fueron la diarrea (98%), la pérdida de peso (43%) y el dolor abdominal (31%). No hubo diferencias clínicamente relevantes entre la CC y la CL en relación a la forma de presentación de la CM. En la tabla 3 se muestran los principales síntomas al debut de la enfermedad en ambos subtipos.

Tabla 3. Comparación entre los síntomas al diagnóstico en pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica.

	CM=113 n (%)	CC=64 n (%)	CL=45 n (%)	P
Diarrea	111 (98%)	63 (98%)	44 (98%)	1
Deposiciones, media \pm DE	5 \pm 2	5 \pm 2	6 \pm 2	0,36
Pérdida de peso	48 (43%)	23 (36%)	21 (47%)	0,26
Dolor abdominal	35 (31%)	21 (33%)	12 (27%)	0,49
Urgencia defecatoria	16 (14%)	6 (9%)	10 (23%)	0,05
Fatiga	16 (14%)	10 (16%)	5 (11%)	0,50
Diarrea nocturna	13 (12%)	9 (14%)	3 (6%)	0,35
Incontinencia	12 (11%)	7 (11%)	5 (11%)	0,97
Sangre en las deposiciones	9 (8%)	3 (5%)	6 (13%)	0,15
Meteorismo	8 (7%)	4 (6%)	4 (9%)	0,71

CM: colitis microscópica, CC: colitis colágena, CL: colitis linfocítica, DE: desviación estándar.

Un 60% de los pacientes con CM presentaron un único brote de la enfermedad, un 31% un curso clínico intermitente y un 9% un curso crónico continuo. No hubo diferencias por sexos en relación al curso clínico de la CM. Los pacientes con CL presentaron un único brote de la enfermedad con más frecuencia que los pacientes con CC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (71% vs. 52%; $p=0,047$). En pacientes con CC, la enfermedad evolucionó a formas crónicas con más frecuencia que en pacientes con CL (curso crónico continuo 14% vs. 2%, y curso crónico intermitente 35% vs. 26%; $p=0,047$).

No se encontraron diferencias significativas respecto al curso clínico de la enfermedad entre pacientes con historia de tabaquismo y aquellos sin ella. En los pacientes con historia de exposición a tabaco (fumadores activos o exfumadores), la enfermedad presentó con mayor frecuencia un curso crónico (continuo o intermitente) respecto a los pacientes no fumadores (44% vs. 36%), pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,4$). En la tabla 4 se detalla la presentación clínica de la enfermedad en función de la exposición al tabaco.

Tabla 4. Síntomas al diagnóstico de colitis microscópica y curso clínico según la exposición al tabaco.

	Fumadores=28 n (%)	Exfumadores=22 n (%)	No fumadores=63 n (%)
Sexo femenino	22 (79%)	11 (50%)	55 (87%)
Diagnóstico (CC/CL)	50/50	50/50	66/34
Deposiciones, media \pm DE	6 \pm 3	5 \pm 2	5 \pm 2
Dolor abdominal	9 (32%)	6 (27%)	20 (32%)
Urgencia defecatoria	6 (21%)	5 (23%)	5 (8%)
Pérdida de peso	6 (21%)	10 (46%)	32 (51%)
Diarrea nocturna	4 (14%)	1 (5%)	8 (13%)
Incontinencia	3 (11%)	4 (18%)	5 (8%)
Sangre en las deposiciones	2 (7%)	2 (9%)	5 (8%)
Único brote	15 (58%)	9 (53%)	22 (64%)
Curso crónico continuo	4 (15%)	2 (12%)	3 (5%)
Curso crónico intermitente	7 (27%)	6 (35%)	19 (31%)

CC: colitis colágena, CL: colitis linfocítica, DE: desviación estándar.

Los hallazgos de la colonoscopia realizada para el diagnóstico de CM se analizaron en 106 de los 113 pacientes incluidos en el estudio, puesto que en siete de ellos la colonoscopia se realizó en otro centro. Ésta fue completa en el 94% de los pacientes incluidos y solo en el 34% se intubó y exploró el íleon. La colonoscopia mostró cambios en la mucosa cólica en el 16% de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes fueron: eritema (13%), edema (10%), pérdida del patrón vascular (6%) y sangrado espontáneo (5%). El 20% de los pacientes presentaba adenomas y un 23% divertículos no complicados. Los pacientes con CC presentaron con mayor frecuencia cambios en la mucosa cólica, si bien solo la presencia de edema y la pérdida del patrón vascular alcanzaron la significación estadística. En la tabla 5 se muestran los principales hallazgos de la colonoscopia al diagnóstico de CM en los pacientes con CC y CL.

Tabla 5. Comparación entre los principales hallazgos en la mucosa cólica en pacientes con colitis colágena y colitis linfocítica.

	CM=106 n (%)	CC=62 n (%)	CL=44 n (%)	P
Normal	89 (84%)	49 (79%)	40 (91%)	0,11
Eritema	14 (13%)	10 (16%)	4 (9%)	0,39
Edema	11 (10%)	11 (18%)	0 (0%)	0,003
Pérdida del patrón vascular	6 (6%)	6 (10%)	0 (0%)	0,04
Sangrado mucoso	5 (5%)	5 (8%)	0 (0%)	0,07
Hipervascularización	3 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	1
Manchas mucosas	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	0,51
Nodularidad	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	1
Laceraciones	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	1

CM: colitis microscópica, CC: colitis colágena, CL: colitis linfocítica.

Sólo en el 12% de todas las colonoscopias se tomaron biopsias por tramos, tal y como recomienda el Grupo Español de Colitis Microscópica. El número medio de biopsias por colonoscopia fue 6 ± 3 .

Se tomaron biopsias de íleon en 23 pacientes (22%), de colon derecho en 88 pacientes (83%), de colon transverso en 44 pacientes (42%), de colon descendente en 71 pacientes (67%), de sigma en 27 pacientes (15%) y de recto en 31 pacientes (29%). El 17% de las biopsias de íleon mostraron afectación secundaria a CM. Las biopsias de colon derecho mostraron cambios compatibles con el diagnóstico de CM en el 98% de los casos, las de colon transverso en el 100%, las de colon descendente en el 97%, las de sigma en el 93% y las de recto en el 84% de los casos.

El 93% de los pacientes con CC y el 97% de los pacientes con CL tenían cambios histológicos compatibles con CM en colon derecho e izquierdo simultáneamente. No obstante, en dos pacientes, las biopsias de colon derecho resultaron normales, mientras que las de colon izquierdo mostraron cambios compatibles con CC. Igualmente, en otros dos pacientes, las biopsias de colon izquierdo resultaron normales, mientras que las de colon derecho fueron diagnósticas de CC en un caso y de CL en el otro.

1.3. Características analíticas

Las características analíticas al debut de la enfermedad pudieron analizarse únicamente en 100 pacientes con CM. De ellos, el 20% presentaba anemia: un 22% de los pacientes con CC y un 14% de los pacientes con CL ($p > 0,05$). La presencia de anemia fue más frecuente en varones (27%) que en mujeres (18%), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. El 25% de los pacientes de menos de 40 años presentaron anemia, frente al 3% de los pacientes entre 40 y 65 años y al 26% entre los mayores de 65 años. Los pacientes que presentaron un curso crónico intermitente presentaron anemia

con más frecuencia que aquellos con un único brote de la enfermedad (35% vs. 12%; $p=0,01$). Los pacientes con otras comorbilidades inmunomediadas presentaron anemia con más frecuencia que los pacientes sin comorbilidades (25% vs. 15%) aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,1$). Respecto a las otras series hematológicas, 3 pacientes (3%) tenían trombocitosis y 9 pacientes (9%) leucocitosis.

Once pacientes (11%) presentaban deterioro de la función renal; todos ellos tenían más de 65 años. El perfil hepático resultó normal en la mayoría de los pacientes; solo el 3% presentaron elevación de GOT, el 6% elevación de GPT, el 11% elevación de GGT y el 4% elevación de FA.

Se detectó hipoalbuminemia en el 9% de los pacientes. En relación al perfil férrico, el 6% de los pacientes tenía niveles bajo de hierro en sangre, 17% niveles bajos de transferrina y 11% niveles bajos de saturación de transferrina.

Respecto a la elevación de reactantes de fase aguda, el 34% de los pacientes presentaba una ferritina por encima de rangos normales, un 33% tenía una PCR elevada y un 33% presentaba elevación de la VSG.

De forma consistente los pacientes con CC presentaron mayor repercusión analítica que los pacientes con CL, aunque solo la elevación de la PCR resultó estadísticamente significativa. En la tabla 6 se detallan las diferencias entre los parámetros analíticos de los pacientes con CC y CL.

Tabla 6. Comparación entre las características analíticas en pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica.

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS				
Característica	CM (n=100)	CC (n=59)	CL (n=41)	P
Anemia (%)	20	22	14	0,29
Trombocitosis (%)	3	6	0	0,24
Leucocitosis (%)	9	11	7	0,50
Fracaso renal (%)	11	14	9	0,48
Hipoalbuminemia (%)	9	14	5	0,15
Déficit de hierro (%)	6	11	0	0,11
Déficit de transferrina (%)	17	19	15	1
IST bajo (%)	11	12	10	1
Hiperferritinemia (%)	34	38	33	0,73
Elevación de PCR (%)	33	50	17	0,006
Elevación de VSG (%)	33	35	35	0,97

CM: colitis microscópica, CC: colitis colágena, CL: colitis linfocítica.

Anemia: valores de hemoglobina <13 g/dL en varones y <12 g/dL en mujeres.

Valores normales: Plaquetas 150-450 miles/mm³; Leucocitos 4-10 miles/mm³; Creatinina 0,7-1,2 mg/dL;

Albúmina 3,5-5,2 g/dL; Hierro 33-193 ug/dL; Transferrina 200-360 mg/dL; IST (índice de saturación de

transferrina) 15-50%; Ferritina 15-150 ng/dL; PCR (proteína C reactiva) 0,00-0,50 mg/dL; VSG (velocidad de sedimentación globular) 0-25.

2. Análisis de la respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se evaluó en 104 de los 113 pacientes incluidos en el estudio, puesto que nueve de ellos abandonaron el seguimiento hospitalario. De los pacientes evaluados, 31 (30%) alcanzaron la remisión clínica de forma espontánea al debut de la enfermedad: 29% de los pacientes con CC y 31% de los pacientes con CL. De los pacientes evaluados que no remitieron espontáneamente, 55 pacientes (75%) recibieron tratamiento con budesonida, 27 pacientes (37%) recibieron tratamiento con loperamida, 20 pacientes (27%) recibieron tratamiento con 5-aminosalicilatos (5-ASA) y 5 pacientes (7%) recibieron corticoides sistémicos. De los pacientes tratados con budesonida, 29 recibieron budesonida en primera línea y 26 pacientes en segunda línea (18 pacientes tras fracaso a loperamida y 8 pacientes tras fracaso a mesalazina). Las tasas de remisión fueron del 93% con budesonida, 7% con loperamida, 45% con 5-ASA y 100% con corticoides sistémicos (60% desarrollaron corticodependencia).

Durante el curso de la enfermedad, dos pacientes recibieron tratamiento con tiopurinas y ambos alcanzaron la remisión clínica. Uno de ellos había desarrollado previamente corticodependencia a esteroides sistémicos. El otro paciente había presentado varios brotes con respuesta parcial a budesonida y presentaba mal control sintomático a pesar de dosis elevadas de budesonida de mantenimiento (9 mg).

Figura 2. Tipo de tratamiento recibido al debut de la enfermedad.

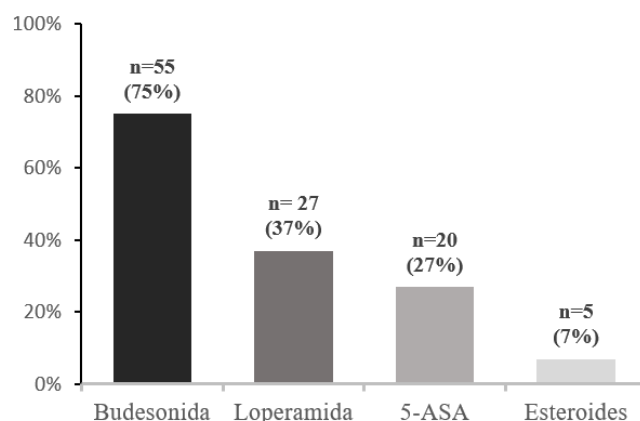
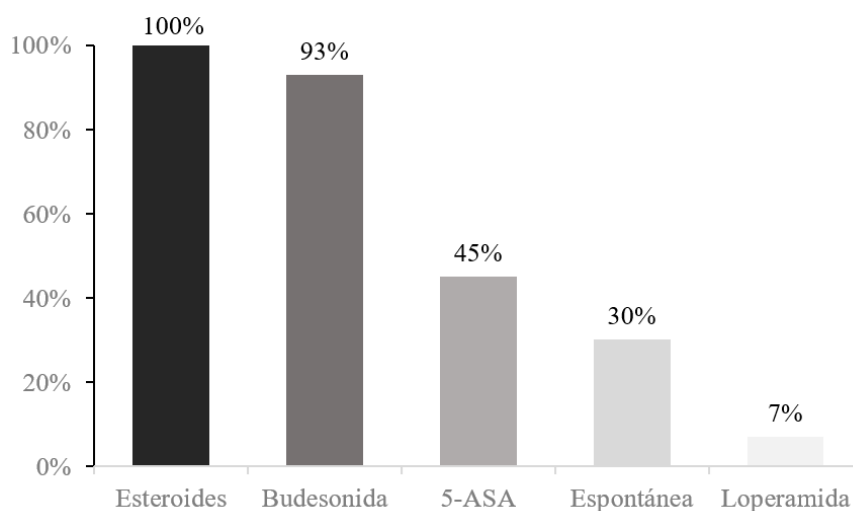


Figura 3. Tasas de remisión al debut de la enfermedad en función de los diferentes tratamientos recibidos.



2.1. Tratamiento con budesonida al debut de CM

Un total de 55 pacientes (75%) recibieron tratamiento con budesonida al debut de la enfermedad (28 pacientes con CC y 27 con CL). De ellos, el 93% (IC 95%=82-98) alcanzó la remisión, el 5% presentó una respuesta parcial y el 2% no respondió al

tratamiento. No hubo diferencias en la tasa de remisión clínica alcanzada con budesonida entre pacientes con CC y CL (93% en ambos). Casi la mitad de los pacientes (49%) recibieron una pauta de budesonida consistente en 9 mg durante 1 mes, seguido de 6 mg durante 1 mes y 3 mg durante otro mes. La segunda pauta más prescrita (11%) fue budesonida 9 mg durante 1 mes, seguido de 6 mg durante 2 semanas, y 3 mg durante 2 semanas más. El resto de los pacientes tratados con budesonida (40%) recibieron otras pautas con dosis e intervalos diferentes en cada caso (se identificaron más de 10 pautas diferentes en la población de estudio).

De los pacientes tratados con budesonida al debut, 18% precisaron tratamiento de mantenimiento por imposibilidad para suspender el fármaco. De estos, la mitad mantuvo la remisión con 3 mg diarios, el 40% precisó 6 mg diarios para mantener la remisión y el 10% precisó dosis de 9 mg de budesonida diarios. Los pacientes con CC precisaron iniciar tratamiento de mantenimiento con más frecuencia que los pacientes con CL (29% vs. 7%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,078$).

Solo 3 pacientes (5%) presentaron efectos adversos con budesonida, obligando a la suspensión del fármaco en todos los casos. Dichos efectos adversos fueron miopatía esteroidea, glaucoma, distensión abdominal y estreñimiento.

2.2. Tratamiento con loperamida al debut de CM

Un total de 27 pacientes (37%) recibieron tratamiento con loperamida al debut de la enfermedad (20 pacientes con CC, 6 pacientes con CL y un paciente con colitis incompleta). De ellos, el 7% alcanzó la remisión, el 26% presentó una respuesta parcial y el 67% no respondió al tratamiento. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la tasa de remisión clínica alcanzada con loperamida entre pacientes con CC y CL (5% y

0% respectivamente). De los pacientes tratados con loperamida al debut, 15% iniciaron tratamiento de mantenimiento por imposibilidad para suspender el fármaco.

Dos pacientes (7%) presentaron efectos adversos que obligaron a la suspensión del fármaco en ambos casos. Dichos efectos adversos fueron estreñimiento y una reacción urticariforme.

2.3. Tratamiento con 5-ASA al debut de CM

Un total de 20 pacientes (27%) recibieron tratamiento con 5-ASA vía oral al debut de la enfermedad (13 pacientes con CC, 5 pacientes con CL y 2 pacientes con colitis incompleta). De ellos, el 45% alcanzó la remisión, 15% presentó una respuesta parcial y el 40% no respondió al tratamiento. Los pacientes con CC presentaron una tasa de respuesta a mesalazina más alta que los pacientes con CL. Concretamente un 46% de los pacientes con CC alcanzaron la remisión con mesalazina, un 23% tuvieron respuesta parcial y un 31% no respondieron al fármaco. Los mismos porcentajes para pacientes con CL fueron 20%, 0% y 80% respectivamente. De los pacientes tratados con 5-ASA al debut, 30% precisaron tratamiento de mantenimiento por imposibilidad para suspender el fármaco. Los pacientes con CC precisaron iniciar tratamiento de mantenimiento con más frecuencia que los pacientes con CL (39% vs. 0%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,12$).

Tres pacientes (15%) presentaron efectos adversos, obligando a la suspensión del fármaco en todos los casos. Dichos efectos adversos fueron empeoramiento de la diarrea en dos pacientes y la alteración del perfil hepático en otro.

2.4. Tratamiento con esteroides sistémicos al debut de CM

Cinco pacientes (7%) recibieron tratamiento con esteroides sistémicos (4 pacientes con CC y 1 paciente con CL). Todos ellos respondieron y alcanzaron la remisión clínica. No obstante, tres pacientes (60%) desarrollaron corticodependencia. Ningún paciente presentó efectos adversos con este tratamiento.

En la tabla 7 se muestra la respuesta clínica alcanzada con los diferentes tratamientos recibidos al debut de CM, así como la tasa de efectos adversos con cada uno de ellos.

Tabla 7. Comparación entre la eficacia y efectos adversos de los diferentes tratamientos recibidos al debut de colitis microscópica.

TRATAMIENTO AL DEBUT						
Fármaco	N.º pacientes n (%)	Remisión n (%)	Respuesta parcial n (%)	No respuesta n (%)	Recidiva n (%)	Efectos adversos n (%)
Budesonida	55 (75%)	51 (93%)	3 (5%)	1 (2%)	20 (39%)	3 (5%)
Loperamida	27 (37%)	2 (7%)	7 (26%)	18 (67%)	2 (100%)	2 (7%)
Mesalazina	20 (27%)	9 (45%)	3 (15%)	8 (40%)	3 (33%)	3 (15%)
Esteroides	5 (7%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)

2.5. Primera recidiva de la CM

De los 104 pacientes analizados, treinta y cinco (34%) presentaron una primera recidiva de la enfermedad tras haber alcanzado la remisión. La tasa de recidiva fue de 35% en pacientes con CC y de 31% en pacientes con CL. No hubo diferencias en relación al sexo ni a la historia de tabaquismo. La tasa de recidiva fue del 23% tras haber alcanzado la remisión espontánea al debut de CM, del 39% tras haber alcanzado la remisión con budesonida, del 33% con mesalazina, del 100% con loperamida y del 20% con esteroides sistémicos.

A) Análisis en función del tratamiento recibido al debut de CM:

- De los 51 pacientes que habían alcanzado la remisión con budesonida al debut de la CM, 20 (39%) recidivaron: 11 pacientes con CC y 9 con CL. No hubo diferencias en la tasa de recidiva entre pacientes con CC y CL (42 vs. 36%). Uno de los pacientes que recidivó, recibió tratamiento con mesalazina y alcanzó la remisión. El resto (19 pacientes, 95%) recibieron budesonida, De ellos, el 95% alcanzó la remisión y un 5% presentó una respuesta parcial.
- De los 2 pacientes que habían alcanzado la remisión con loperamida al debut, ambos (100%) recidivaron. En los dos casos se inició tratamiento nuevamente con loperamida; uno de ellos alcanzó la remisión y el otro tuvo una respuesta parcial.
- De los 9 pacientes que alcanzaron la remisión con mesalazina al debut, tres (33%) recidivaron. Dos de ellos (67%) respondieron a la budesonida y el 33% a la mesalazina.

- De los 5 pacientes que recibieron esteroides sistémicos, uno de ellos recidivó (20%). Se instauró un nuevo ciclo de esteroides sistémicos con buena respuesta.
- De los 31 pacientes que presentaron remisión espontánea de la enfermedad al debut, 7 de ellos (27%) recidivaron. El 43% alcanzó la remisión con budesonida, el 14% alcanzó la remisión con mesalazina y el 43% alcanzó nuevamente la remisión de forma espontánea.
- Los 2 pacientes restantes que recidivaron habían recibido tratamiento con budesonida y loperamida respectivamente al debut de la CM con respuesta parcial, sin haber llegado a alcanzar la remisión. En el primer caso se instauró un nuevo ciclo de budesonida con buen control sintomático. En el segundo caso se pautó tratamiento con loperamida, consiguiendo una respuesta parcial.

B) Análisis del tratamiento recibido para la recidiva:

- De todos los pacientes que presentaron una primera recidiva, 25 de ellos recibieron tratamiento con budesonida y el 96% alcanzó la remisión. La tasa de remisión con budesonida fue del 92% en los pacientes con CC y del 100% de los pacientes con CL. La pauta más frecuente (36%) fue budesonida 9 mg durante 1 mes, seguido de 6 mg durante otro mes y 3 mg durante un último mes. Doce pacientes (48%) iniciaron tratamiento de mantenimiento por imposibilidad para suspender el fármaco: el 75% precisó dosis de 3 mg para mantener la remisión, el 17% precisó dosis de 6 mg de mantenimiento y el 8% precisó dosis de 9 mg.

- De todos los pacientes que presentaron una primera recidiva, 6 pacientes recibieron mesalazina. De ellos, el 67% alcanzó la remisión y el 50% precisó iniciar tratamiento de mantenimiento por imposibilidad para suspender el fármaco.
- Un total de 5 pacientes recibieron tratamiento con loperamida, y de ellos el 40% alcanzó la remisión.
- Tres pacientes presentaron una remisión espontánea.

C) Factores predictores de recidiva:

Se realizó una regresión logística binaria para tratar de identificar factores predictores de recidiva clínica. El sexo, la edad al diagnóstico (mayor o menor de 50 años), la historia de tabaquismo o la presencia de comorbilidades inmunomediadas no se asociaron con la tasa de recurrencia clínica de la CC o CL. Los pacientes que alcanzaron la remisión clínica con tratamiento farmacológico recidivaron con más frecuencia que aquellos que alcanzaron la remisión de forma espontánea (38% vs. 23%), si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,11$).

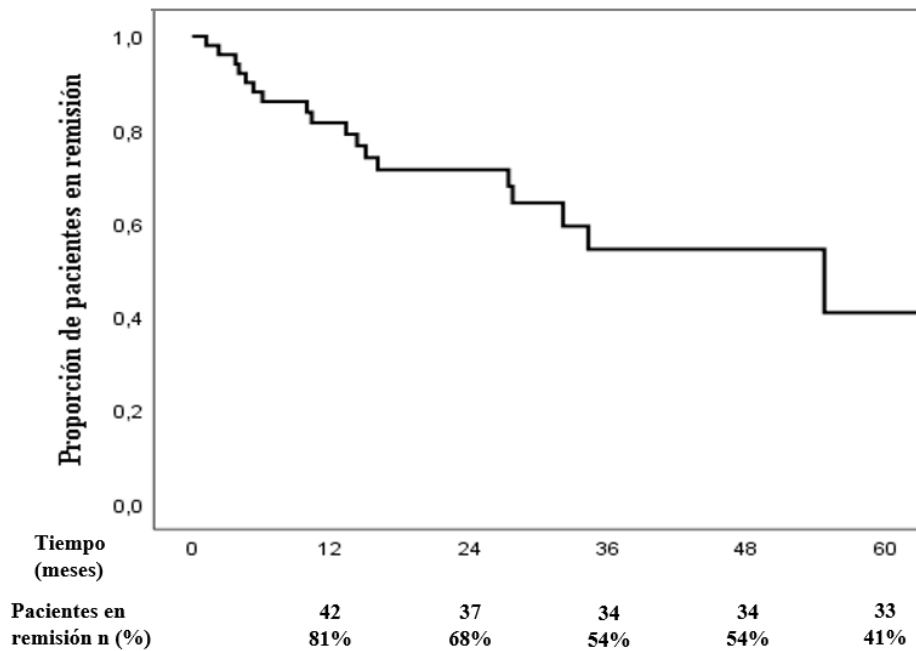
2.6. Segunda recidiva de la CM

Once pacientes (11%) presentaron una segunda recidiva de la enfermedad: 14% de los pacientes con CC y 7% de los pacientes con CL. De los pacientes con una segunda recidiva, 5 pacientes (45%) alcanzaron la remisión de forma espontánea. El resto recibió tratamiento con budesonida y todos ellos (100%) alcanzaron la remisión clínica. De los seis pacientes que recibieron budesonida, cuatro precisaron tratamiento de mantenimiento por imposibilidad para suspender el fármaco, la mitad de ellos a dosis de 3 mg diarios y la otra mitad a dosis de 6 mg diarios.

2.7. Evolución de la respuesta global al tratamiento con budesonida

Al debut de la CM, 55 pacientes recibieron tratamiento con budesonida y el 93% (51 pacientes) alcanzó la remisión. De los pacientes que alcanzaron la remisión, el 39% recidivaron. La tasa de incidencia de recidiva fue del 17% por paciente-año de seguimiento. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 14 meses (RIC 5-31). De los pacientes que recidivaron, el 95% respondió nuevamente a la budesonida y un 28% (5 pacientes) presentó una segunda recidiva, resuelta en todos los casos tras reiniciar el tratamiento con budesonida. La incidencia acumulada de recurrencia después de alcanzar la remisión al debut con budesonida tras una mediana de seguimiento de 21 meses (RIC 9-32) fue de 39% (IC 95% 26-54%): 19% al año, 32% a los 2 años y 46% a los 3 años de seguimiento (figura 4).

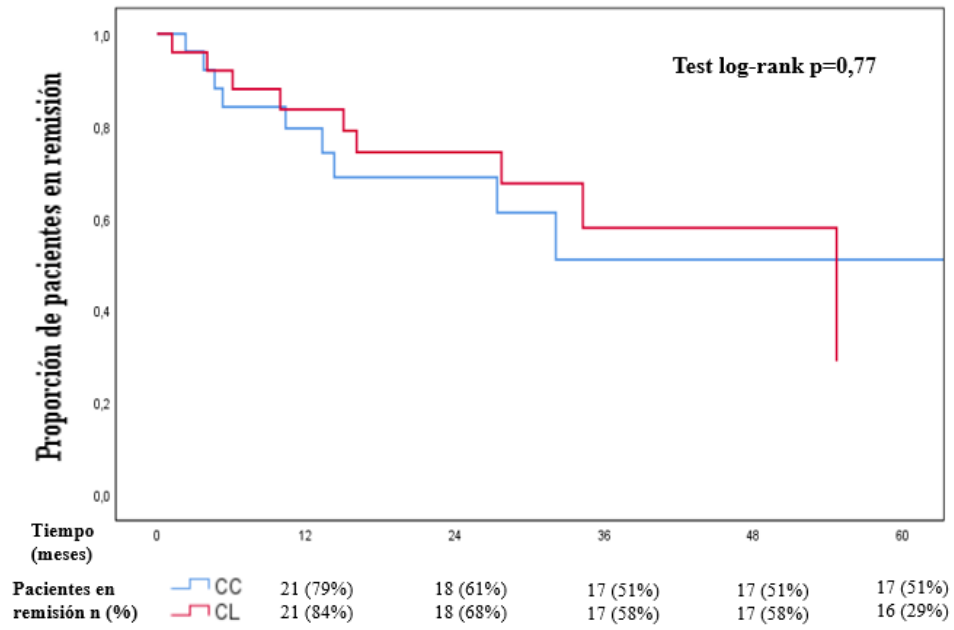
Figura 4. Tiempo libre de recurrencia en pacientes con colitis microscópica que alcanzaron la remisión clínica con budesonida.



Se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox para intentar identificar factores predictores de recurrencia clínica tras haber alcanzado la remisión con budesonida. Ninguna de las variables analizadas (sexo, edad, historia de tabaquismo, enfermedades autoinmunes o inicio de tratamiento de mantenimiento) alcanzó la significación estadística. Cabe destacar que los pacientes con menos de 50 años presentaron mayor probabilidad de recidiva que aquellos de mayor edad (50% vs. 37%, HR 1,4; IC 95%: 0,3-5,5), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,55$). Asimismo, los pacientes que iniciaron tratamiento de mantenimiento con budesonida tras alcanzar la remisión presentaron menor probabilidad de recurrencia clínica (29% vs. 41%, HR 0,03; IC 95%: 0,01-5,9) aunque esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística ($p=0,19$).

En relación al subtipo de CM, la incidencia acumulada de recidiva después de alcanzar la remisión con budesonida en los pacientes con CC tras una mediana de seguimiento de 14 meses (RIC 7-32) fue de 42% (IC 95% 23-63): 21% al año, 39% a los 2 años y 49% a los 3 años de seguimiento. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 13 meses (RIC 5-32). Para pacientes con CL, la incidencia acumulada de recurrencia tras una mediana de seguimiento de 24 meses (RIC 11-35) fue de 36% (IC 95% 18-57): 16% al año, 32% a los 2 años y 42% a los 3 años de seguimiento. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 15 meses (RIC 5-31). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la pérdida de respuesta a budesonida en pacientes con CC y CL. En la figura 5 se muestra el porcentaje de pacientes con CC y CL que mantuvieron la remisión clínica a lo largo del seguimiento tras recibir budesonida al debut.

Figura 5. Comparación entre el tiempo libre de recurrencia clínica en función del subtipo de colitis microscópica (colágena vs linfocítica) tras alcanzar la remisión con budesonida.



V. DISCUSIÓN

1.- Características epidemiológicas

Estudios previos han demostrado un incremento de la incidencia de CM con la edad, aunque la razón de esta asociación sigue siendo desconocida^{14, 17}. En nuestra muestra, el 61% de los pacientes tenía más de 65 años en el momento del diagnóstico y solo el 11% tenía menos de 40 años. Este hecho podría deberse a un incremento real de la incidencia con la edad, o a un mayor diagnóstico de la enfermedad en este grupo dado el mayor número de exploraciones endoscópicas realizadas en pacientes sintomáticos con edades avanzadas. La mayor frecuencia de polimedicación en sujetos ancianos también podría explicar esta distribución de la enfermedad. Aunque la CM predomina en sujetos de edad avanzada, no es exclusiva de este grupo de edad y, de hecho, varios autores han sugerido un incremento de la incidencia de CM en sujetos jóvenes en las últimas décadas^{17, 18}. Un estudio reciente realizado en Francia en 130 pacientes con CM evidenció que la edad media de diagnóstico fue de 48 años en pacientes con CL, con una incidencia de 6/100.000 habitantes entre los pacientes con edades comprendidas entre los 40-49 años¹⁵. En otras series, hasta el 25% de los pacientes con CM tenían menos de 40 años²¹. Todo ello obliga a mantener un alto índice de sospecha y descartar esta entidad en todo paciente con diarrea crónica, independientemente de la edad.

Tradicionalmente se ha descrito un claro predominio de CM en el sexo femenino, con una incidencia en mujeres 2-8 veces superior a la de los varones^{14, 21}, en concordancia con los resultados de nuestro estudio. Algunos autores han sugerido que esta predilección por el sexo femenino es más pronunciada en el subtipo de CC^{15, 17}. Factores hormonales podrían estar involucrados en el metabolismo del colágeno, mientras que otros explican el predominio femenino por un mecanismo patogénico autoinmune, más comúnmente encontrado en mujeres. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre

hombres y mujeres respecto a la frecuencia de CL o CC ni de comorbilidades inmunomediadas.

La etiología de la CM es desconocida, aunque es probable que sea multifactorial. Diferentes estudios han demostrado que el tabaco se asocia a un mayor riesgo de padecer CM y a una aparición más precoz de la misma^{24, 66}. En nuestro estudio, la enfermedad apareció hasta 10 años antes en fumadores respecto a los no fumadores, en concordancia con lo descrito previamente²⁵. En un meta-análisis reciente, tanto el consumo activo de tabaco como la historia previa de tabaquismo se asociaron a un incremento significativo del riesgo de padecer CM respecto a pacientes no fumadores. En dicho estudio el consumo de tabaco presentó una asociación más fuerte con la CC que con la CL (OR 5,5 vs. 2,9)²⁴. Aunque se han sugerido varias hipótesis (alteraciones en la microvascularización, reducción del flujo vascular, etc.)⁶⁷, hasta la fecha no se han conseguido explicar con claridad los efectos del tabaquismo sobre la CM; y a diferencia de la enfermedad de Crohn, el impacto del tabaquismo en la presentación y el curso clínico de la CM no está claramente establecido. En un estudio previo se observó una mayor tendencia a recibir tratamiento activo en fumadores que en no fumadores con CM, sugiriendo una enfermedad más grave en los primeros⁶⁸. En otro estudio más reciente, Fernández-Bañares *et al.* no encontraron diferencias entre fumadores y no fumadores en relación a la presentación clínica de la CM ni en su tasa de remisión²⁵. En nuestra población tampoco encontramos diferencias significativas respecto al curso clínico de la enfermedad entre pacientes con historia de tabaquismo y sin ella. Todo ello parece sugerir que el tabaco se asocia a un mayor riesgo de aparición de la enfermedad, pero sin una clara influencia en su evolución clínica posterior ni en la respuesta al tratamiento.

Las enfermedades inmunomediadas más frecuentemente asociadas a la CM son la diabetes, los trastornos tiroideos o la atopia²². En nuestro estudio, estas enfermedades se

encontraron en el 50% de pacientes con CC y en el 47% de aquellos con CL, cifras similares a las previamente descritas por otros autores⁶⁹. La asociación de la CM con la enfermedad celiaca es de especial relevancia clínica, habiéndose descrito tasas de prevalencia del 2 al 9%, en concordancia con lo observado en la presenta investigación⁷⁰. En base a esto, el Grupo Europeo de Colitis Microscópica actualmente recomienda realizar un cribado de enfermedad celiaca en todos los pacientes con CM y especialmente en aquellos que asocien una pérdida de peso significativa⁵.

La lista de fármacos potencialmente inductores de CM está en aumento. En un reciente estudio francés, el 50% de los pacientes con CM habían iniciado uno o más medicamentos nuevos durante los 3 meses anteriores al comienzo de la diarrea, y varios de estos pacientes mejoraron clínicamente tras suspender dichos tratamientos⁷¹. No obstante, en ese estudio, al igual que en la mayoría que han evaluado el papel de los fármacos en la CM, no se ha podido demostrar una clara causalidad (al haberse evitado la reexposición al fármaco), por lo que la mejoría tras su retirada podría deberse simplemente a una remisión espontánea de la CM. Además, si consideramos el uso generalizado de la mayoría de estos medicamentos, incluyendo algunos de los fármacos más consumidos por la población, es poco probable que la exposición a los mismos por sí sola pueda constituir una de las principales causas de esta enfermedad. Un meta-análisis reciente de estudios retrospectivos concluyó que el uso crónico o frecuente de AINE y estatinas se asocia a un ligero aumento del riesgo de padecer CM, mientras que el consumo de IBP e ISRS se asocia a un riesgo muy superior¹³. En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes recibía IBP, un tercio estatinas y un 29% AINE. Algunos fármacos podrían precipitar la aparición de la enfermedad en pacientes predispuestos o empeorar la evolución natural de la CM, aunque su papel en la aparición de esta enfermedad todavía no está claro. Actualmente, las guías clínicas recomiendan considerar la retirada de

cualquier fármaco con una relación cronológica entre la introducción del mismo y la aparición de diarrea en pacientes con CM⁵.

2.- Características clínicas

El síntoma predominante en pacientes con CM es la diarrea crónica acuosa que aparece en el 80-100% de los casos y frecuentemente se asocia a otros síntomas concomitantes⁵. La presentación clínica de los pacientes incluidos en el estudio fue comparable a la descrita en publicaciones previas, con un 98% de los pacientes con diarrea, un 31% con dolor abdominal y un 43% con pérdida de peso^{11,47}. Aunque la diarrea asociada a la CM es típicamente acuosa y no se acompaña de productos patológicos, hasta un 8% de los pacientes en nuestro estudio presentaron rectorragia al debut de la enfermedad. Estas cifras son similares a las descritas en otras series^{15, 34, 72}. Es probable que en estos casos el sangrado esté más relacionado con un origen anorrectal que con la inflamación cólica, dada la normalidad de la colonoscopia en la mayoría de casos.

El inicio de la enfermedad es generalmente progresivo, aunque hasta un 30-50% de los pacientes tienen un debut agudo^{5, 73}. El tiempo hasta el diagnóstico varía enormemente en función de los estudios, pudiendo retrasarse hasta 24 meses²¹. Publicaciones más recientes constatan una menor demora diagnóstica, similar a la encontrada en la presente investigación, probablemente gracias a un mayor conocimiento de esta enfermedad^{11, 15}. Debido a la similitud de los síntomas y normalidad del estudio endoscópico, existe un importante solapamiento clínico entre la CM y algunos trastornos funcionales intestinales, lo que puede explicar también este retraso diagnóstico. De hecho, hasta un 39% de pacientes con CM cumple criterios diagnósticos de SII o diarrea funcional. Por otro lado, la prevalencia de CM en pacientes con trastornos funcionales intestinales es del 7% y de hasta el 10% en pacientes con SII con predominio de diarrea²⁹.

Debido a este solapamiento clínico, actualmente las guías recomiendan descartar una CM en pacientes que cumplen criterios de trastornos funcionales intestinales, especialmente en presencia de factores de riesgo o ausencia de respuesta al tratamiento⁵.

Un estudio multicéntrico europeo recientemente publicado, realizado en 381 pacientes con CM, concluye que hasta el 34% de los pacientes presenta un curso clínico recidivante y un 15% un curso crónico continuo, cifras muy similares a las encontradas en la presente investigación⁷³.

La CC y CL tienen una forma de presentación clínica y una respuesta al tratamiento similar, aunque algunos autores han constatado un curso clínico más leve y una mayor tendencia a la remisión espontánea en pacientes con CL²⁸. En nuestro estudio la presentación clínica fue similar en ambos subtipos de CM, aunque sí observamos una mayor duración de los síntomas hasta el diagnóstico en pacientes con CC (5 vs. 3 meses, $p=0,02$), en concordancia con lo descrito por otros autores^{16, 74}. Asimismo, observamos que los pacientes con CL presentaban un único brote de la enfermedad con más frecuencia que los pacientes con CC, mientras que en los pacientes con CC, la enfermedad evolucionó con más frecuencia a formas crónicas. En este sentido, actualmente sigue existiendo controversia sobre si la CL y la CC representan entidades diferentes o son subtipos histológicos de la misma enfermedad^{74, 75}.

Hasta un 16% de nuestra cohorte tenía lesiones macroscópicas (endoscópicas) en la mucosa cólica. Otras series han descrito hallazgos como eritema, edema, laceraciones mucosas o cambios del patrón vascular con frecuencias de hasta el 39%^{15, 31}. Estos hallazgos endoscópicos son inespecíficos y se desconoce su prevalencia real, aunque se están describiendo cada vez con más frecuencia en pacientes con CM y especialmente en pacientes con CC⁷⁶. Constatamos una mayor frecuencia de hallazgos macroscópicos en la

mucosa cólica de pacientes con CC, aunque solo la presencia de edema y la pérdida del patrón vascular alcanzaron la significación estadística.

Actualmente existe controversia acerca de la localización y el número idóneo de biopsias que deben tomarse para realizar el diagnóstico. Los estudios con biopsias simultáneas de colon derecho e izquierdo muestran cambios histológicos diagnósticos de CM en ambas localizaciones en el 95-98% de los casos⁵, en concordancia con los hallazgos de nuestro estudio. En base a esto, algunos autores sugieren que las biopsias de colon descendente y sigma podrían ser suficientes para el diagnóstico⁵⁶. Un estudio reciente que evaluó los hallazgos histológicos en 255 pacientes con CM demostró que, si bien la afectación cólica es continua e implica a todos los segmentos cólicos, la inflamación a nivel de la lámina propia y el grosor de la banda de colágeno son mayores en el colon derecho. En este mismo estudio, la sigmoidoscopia aislada habría sido insuficiente para el diagnóstico en el 7% de los pacientes con CC y en el 19% de los pacientes con CL⁷⁷.

En el presente estudio, hasta en 4 pacientes se llegó al diagnóstico de CM gracias a la toma de biopsias simultáneas de colon derecho e izquierdo puesto que las biopsias mostraron cambios compatibles con el diagnóstico de CM solo en una de dichas localizaciones (colon derecho o izquierdo). Dado que la ileocolonoscopía completa está indicada en prácticamente todos los pacientes con diarrea crónica, parece razonable la toma de al menos 2 biopsias por segmento cólico (colon ascendente, transverso, descendente y sigma), tal y como recomienda el Grupo Español de Colitis Microscópica²². Cabe destacar que sólo en el 12% de las colonoscopias de nuestro estudio se siguieron estas recomendaciones, lo que refleja la escasa conciencia de esta enfermedad entre los médicos gastroenterólogos. El Grupo Europeo de Colitis Microscópica, en sus

recomendaciones recientemente publicadas, recomienda, asimismo, la toma de múltiples biopsias de al menos colon derecho e izquierdo⁵.

Recientemente se ha propuesto y validado un nuevo *score* diagnóstico para predecir la presencia de CM, basado en la presencia de factores de riesgo clínicos como la edad, el sexo, la toma de IBP o AINE, el número de deposiciones y la presencia de diarrea nocturna. Este *score* mejoró la predicción de CM y podría reducir el número de biopsias de colon realizadas en pacientes con diarrea crónica y una endoscopia normal⁷⁸.⁷⁹ No obstante, se precisan más estudios para saber si este sistema de puntuación puede ser aplicado en la práctica clínica sin riesgo de pasar por alto el diagnóstico de CM en algunos pacientes.

Actualmente se desconoce si la inflamación cólica persistente en la CM se asocia a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal, como ocurre en la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa. Algunos autores han comunicado que parece existir un menor riesgo de cáncer colorrectal y adenomas en pacientes con CM respecto a la población general^{80, 81}. En una cohorte retrospectiva con 647 pacientes con CM (261 con CC y 386 con CL), se diagnosticó un cáncer colorrectal en 5 pacientes con CC (1,9%) y 7 pacientes con CL (1,8%). En la mayoría de casos, el diagnóstico de cáncer colorrectal precedió al de la CM. La CM se asoció de forma negativa con el riesgo de cáncer colorrectal y adenomas (OR 0,34 y OR 0,52, respectivamente), durante un tiempo de seguimiento medio de 4,63 años⁸². Estos datos concuerdan con los de nuestro estudio. Aunque no se llevó a cabo un seguimiento prospectivo, solo un paciente tenía antecedentes de cáncer colorrectal y únicamente un 20% de los pacientes presentaba adenomas en la colonoscopia diagnóstica. Aunque se requieren más estudios para confirmar estos datos, las guías clínicas actualmente no recomiendan un programa especial de colonoscopias de vigilancia en pacientes con CM⁵.

3.- Características analíticas

Estudios previos coinciden en que las pruebas de laboratorio son normales en pacientes con CM o muestran cambios con escasa relevancia clínica^{11, 21, 34}. Esto contrasta con los hallazgos de nuestro estudio, en el que constatamos que hasta un tercio de los pacientes presentaban elevación de reactantes de fase aguda (ferritina, VSG y PCR). En un estudio más reciente que evaluó los hallazgos analíticos en los 2 años previos o posteriores al diagnóstico de CM, un 23% de los pacientes presentaba anemia, un 24% elevación de la PCR y un 60% elevación de la calprotectina fecal⁸³. Estos hallazgos, al igual que los de nuestro estudio, pueden ser inespecíficos y posiblemente debidos a otras causas ajenas a la CM que no fueron evaluadas en la presente investigación.

De forma llamativa, hasta un 20% de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaba cifras bajas de hemoglobina, en probable relación con una anemia de trastornos crónicos asociada a la CM. En este sentido, los pacientes que tuvieron un curso crónico intermitente presentaron anemia con más frecuencia que aquellos con un único brote de la enfermedad. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de anemia en función de la edad o las comorbilidades inmunomediadas. Además, la anemia fue más frecuente en varones que en mujeres, por lo que un mecanismo inmunomediado o las comorbilidades del paciente no parecen justificar por sí solas la aparición de anemia en la CM.

Algunos pacientes pueden tener autoanticuerpos positivos, como los anticuerpos antinucleares. No obstante, estos marcadores no son sensibles ni específicos para el diagnóstico de CM ni influyen el tratamiento o pronóstico, por lo que a día de hoy no se recomienda su determinación rutinaria²².

Varios estudios han evaluado el papel de los marcadores fecales en el diagnóstico de la CM. Uno de los más estudiados es la calprotectina, cuyos niveles se elevan en

pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y se correlacionan con la actividad clínica. Hasta la fecha, los estudios que han evaluado el papel de la calprotectina en la CM han incluido un número limitado de pacientes y han mostrado resultados contradictorios. En un estudio reciente realizado por Batista *et al.*, el valor medio de calprotectina fue significativamente mayor en los pacientes con CM respecto a los sujetos con diarrea crónica funcional (175 vs. 28, $p < 0,001$). Los resultados mostraron que unos niveles superiores a 100 $\mu\text{g/g}$ de calprotectina fecal tenían una sensibilidad del 67%, una especificidad del 75% y un valor predictivo negativo del 85% para el diagnóstico de CM activa. Los autores concluyen que, aunque la calprotectina puede estar elevada en los pacientes con CM (hasta en un 70%), carece de suficiente precisión diagnóstica para ser considerada un buen biomarcador para el diagnóstico de CM⁸⁴.

En ausencia de biomarcadores formalmente validados, el impacto sobre la calidad de vida se ha utilizado como marcador indirecto de la actividad de la enfermedad. En una encuesta llevada a cabo en Suecia, los pacientes con menos de 3 deposiciones diarias y menos de una líquida presentaron una mínima o nula afectación de su calidad de vida, por lo que esta definición se ha propuesto como criterio de remisión clínica³³. Esta definición a menudo se conoce como “criterios Hjortswang”. Otros autores han utilizado la reducción de la inflamación cólica o el adelgazamiento de la capa de colágeno para evaluar la respuesta histopatológica^{85, 86}. Actualmente se desconoce el papel de la remisión histológica en la prevención de las recurrencias y no está claro que deba ser un objetivo terapéutico. En general, la información disponible sugiere una pobre correlación entre la remisión clínica y la histológica^{51, 61}. Recientemente, el índice *MCDAI*, basado en el número de deposiciones líquidas, la presencia de deposiciones nocturnas, dolor abdominal, pérdida de peso, urgencia e incontinencia fecal, se ha propuesto como nueva herramienta para valorar la actividad⁵⁷. Ni los criterios Hjortswang ni el índice *MCDAI*

han sido validados formalmente de manera prospectiva. No obstante, los criterios Hjortswang han sido utilizados en múltiples estudios y ensayos clínicos y son de amplia aplicación en la práctica clínica.

4.- Respuesta al tratamiento

La budesonida fue el medicamento prescrito con más frecuencia (75%), obteniendo una tasa de remisión clínica del 93%, similar a los resultados de ensayos clínicos publicados⁶¹. Resulta llamativo cómo, a pesar de la publicación de varios documentos de consenso internacionales en los últimos años acerca del manejo y tratamiento de la CM, el uso en la práctica clínica de tratamientos con escasa evidencia científica sigue siendo frecuente. En ese sentido, hasta un 37% de los pacientes recibieron tratamiento con loperamida y un 27% con 5-ASA, obteniendo unas tasas de remisión pobres (7 y 45%, respectivamente). Actualmente no existe evidencia que apoye el uso de estos fármacos en pacientes sin contraindicación para recibir tratamiento con budesonida.

Las tasas de remisión alcanzadas con mesalazina fueron similares a las descritas previamente por otros autores y son similares a las alcanzadas con placebo, por lo que este tratamiento no debería usarse para inducir la remisión en pacientes con CM^{87, 88}.

Antidiarreicos como la loperamida se usan frecuentemente en la CM, aunque nunca se han estudiado formalmente mediante ensayos clínicos aleatorizados. La experiencia clínica sugiere una mejoría sintomática en algunos pacientes^{21, 34}. No obstante, la remisión de forma mantenida rara vez se consigue debido al escaso impacto de este tratamiento sobre la inflamación cólica. Debido a la seguridad de la loperamida y la posibilidad de remisión espontánea de la CM, se ha sugerido que los antidiarreicos podrían utilizarse solos o en combinación con otros tratamientos en pacientes con síntomas leves de la enfermedad²².

La tasa de recidiva observada tras alcanzar la remisión con budesonida en nuestro estudio (39%) fue similar a la descrita previamente en estudios observacionales⁷³, aunque inferior a la comunicada en ensayos clínicos⁶¹. En el análisis multivariante, ni el sexo, ni la edad, ni la historia de tabaquismo, ni la presencia de enfermedades autoinmunes se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia clínica tras alcanzar la remisión con budesonida.

En un reciente estudio de seguimiento de pacientes con CM llevado a cabo en nuestro país (tiempo medio de seguimiento de 7,8 años), el 75% de los pacientes experimentaron remisión prolongada de la enfermedad, definida como remisión clínica sin requerir medicamentos por 1 año o más. La única variable asociada con una remisión prolongada fue el modo en que se logró la remisión clínica (espontánea, 93% vs. inducida por fármacos, 60%)⁸⁹. Loreau *et al.* también observaron un riesgo de recurrencia clínica superior en pacientes que alcanzaron la remisión con budesonida al debut de CM (HR 2,50, IC 95% 1,1-5,5)⁹⁰. En nuestro estudio, los pacientes que alcanzaron la remisión clínica con tratamiento farmacológico recidivaron con más frecuencia que aquellos que obtuvieron la remisión de forma espontánea (38% vs. 23%), si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,11$), probablemente debido al reducido tamaño muestral. Los pacientes que experimentan una remisión espontánea de la enfermedad podrían representar un subgrupo con un fenotipo más leve de la enfermedad y un curso clínico más favorable. Así, la necesidad de budesonida al diagnóstico podría ser un marcador subrogado de la gravedad de la enfermedad.

Estudios previos han constatado que la edad inferior a 60 años es un factor de riesgo independiente para la recidiva, una vez alcanzada la remisión con budesonida^{62, 90}. Fernández-Bañares *et al.* también encontraron un riesgo de recurrencia clínica tres veces superior en pacientes con CC de menos de 50 años²⁵. Dichos autores concluyen que el

curso de la enfermedad podría variar entre los grupos de edad. Así, la edad al momento del diagnóstico podría ser una variable relevante para la selección de pacientes para terapia de mantenimiento. En nuestro estudio, los pacientes de menos de 50 años presentaron una mayor probabilidad de recidiva que aquellos de mayor edad (50% vs. 37%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística, quizá también debido a un problema de tamaño muestral.

Algunos estudios sugieren que el curso clínico de la CL difiere del de la CC, con una mayor tasa de remisión espontánea²⁸ y una mayor respuesta al placebo en la primera⁹¹. En cualquier caso, esta posibilidad sigue siendo controvertida. Los datos del presente estudio muestran que la tasa de remisión espontánea, de respuesta a budesonida y la frecuencia de remisión prolongada de la enfermedad en la CC y la CL es muy similar. Sin embargo, los pacientes con CC presentan formas crónicas y requieren terapia farmacológica de mantenimiento a largo plazo con mayor frecuencia que aquellos con CL⁸⁹.

A pesar de la buena respuesta inicial a la budesonida, casi la mitad de los pacientes recidivaron tras su suspensión a lo largo del seguimiento (incidencia acumulada del 46% a los 3 años). Esto hace que el tratamiento de mantenimiento a dosis bajas sea una buena opción en estos pacientes⁹².

La budesonida ha demostrado ser útil y bien tolerada en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CC^{63, 93}, aunque su eficacia como tratamiento de mantenimiento en la CL todavía no se ha estudiado formalmente en ensayos clínicos. A pesar de ello, los consensos de expertos sí recomiendan su uso en pacientes con CL, debido a la similitud con la CC, por lo que a menudo se prescribe en la práctica clínica⁵. Hasta un 76% de los pacientes con CC que inician tratamiento de mantenimiento con budesonida 6 mg se mantienen en remisión clínica a los 6 meses^{63, 93}. No obstante, la dosis de 6 mg podría ser

demasiado elevada por el riesgo de efectos adversos a largo plazo. En este sentido, un estudio del Grupo Español de Colitis Microscópica demostró que dosis bajas de budesonida (3 mg diarios o cada dos días) fueron útiles para mantener la remisión clínica a largo plazo en alrededor del 80% de los pacientes⁹⁴. En nuestro estudio, la mayoría de pacientes que precisaron tratamiento de mantenimiento mantuvieron la remisión con dosis de 3 mg diarios, y menos del 10% precisó 9 mg diarios.

Actualmente no está claro qué pacientes podrían beneficiarse de una terapia de mantenimiento ni cuándo iniciarla. Sin embargo, dada la buena respuesta a dosis bajas de budesonida, en los pacientes con dos o más recidivas parece razonable iniciar tratamiento de mantenimiento a largo plazo a la menor dosis eficaz (3 mg al día o cada varios días, aunque esto no se ha probado en ensayos clínicos).

5.- Limitaciones y fortalezas del estudio

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, el reducido tamaño muestral puede haber condicionado un incremento del error tipo II. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se pudo monitorizar la adherencia al tratamiento lo que puede haber condicionado las tasas de remisión y recidiva observadas, si bien éstas son similares a las obtenidas en estudios previos. La mayoría de los pacientes seguían bajo tratamiento de mantenimiento con budesonida al finalizar el seguimiento del estudio. Por ello, no se puede establecer una recomendación firme sobre la duración óptima del tratamiento de mantenimiento o cuándo suspenderlo sin riesgo de recidivas. Asimismo, no se descartó de rutina en todos los casos la existencia de otros trastornos que pueden estar relacionados con la CM (como la enfermedad celíaca) por lo que su prevalencia puede estar subestimada. Sin embargo, se trata de uno de los estudios con mayor número

de pacientes evaluando la epidemiología, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento de la CM realizado en nuestro país.

VI. CONCLUSIONES

1. La CM debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con diarrea crónica acuosa, predominando en mujeres de edad avanzada, con comorbilidades inmunomediadas o bajo tratamiento con determinados fármacos.
2. La diarrea, la pérdida de peso y el dolor abdominal fueron los síntomas más comunes al debut de la enfermedad.
3. Las características epidemiológicas y la presentación clínica fueron similares en ambos subtipos de CM, aunque los pacientes con CC tuvieron un curso crónico con más frecuencia.
4. El tabaco se asoció a una aparición más precoz de la CM, aunque no influyó en la evolución clínica o en la respuesta al tratamiento.
5. Las pruebas de laboratorio fueron normales en los pacientes con CM o mostraron cambios con escasa relevancia clínica.
6. Las tasas de remisión clínica al debut de la enfermedad fueron del 93% con budesonida, del 45% con mesalazina, del 7% con loperamida y del 100% con esteroides sistémicos. No hubo diferencias en la respuesta al tratamiento entre pacientes con CC y CL.
7. Aunque la gran mayoría de los pacientes respondieron al tratamiento con budesonida, casi la mitad de ellos recidivaron tras su suspensión a lo largo del seguimiento.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lindstrom CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89.
2. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18-28.
3. Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis cases revisited. *Gastroenterology* 1993; 105: 1594-1596.
4. Bogomoletz WV. Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis. An evolving concept. *Virchows Arch* 1994; 424: 573-579.
5. Miehlike S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Fiehn AK, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020: 2050640620951905.
6. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418-423.
7. 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: 838-842.
8. 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: 2821-2826.
9. Thorn M, Sjoberg D, Ekbohm A, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, et al. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005-2009. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 825-830.

10. Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira-Lapena T, Gonzalez-Castillo S, Tenias Burillo JM. Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 384-388.
11. Bjornbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225-1234.
12. Verhaegh BP, Jonkers DM, Driessen A, Zeegers MP, Keszthelyi D, Masclee AA, et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 30-36.
13. Tong J, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 265-276; quiz 277.
14. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Pardo L, Casalots J, Forne M, et al. Evolution of the incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Terrassa, Spain: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1015-1020.
15. Fumery M, Kohut M, Gower-Rousseau C, Duhamel A, Brazier F, Thelu F, et al. Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1571-1579.
16. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-350.
17. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504-508.

18. Bergman D, Clements MS, Khalili H, Agreus L, Hulcrantz R, Ludvigsson JF. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1395-1400.
19. Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA. Microscopic colitis -- a common cause of diarrhoea in older adults. *Age Ageing* 2010; 39: 162-168.
20. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, Giannella RA. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1091-1095.
21. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846-851.
22. Fernandez-Banares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltran B, Busquets D, Fernandez JM, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 400-426.
23. El-Matary W, Girgis S, Huynh H, Turner J, Diederichs B. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1996-2001.
24. Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 672-678.
25. Fernandez-Banares F, de Sousa MR, Salas A, Beltran B, Piqueras M, Iglesias E, et al. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1470-1476.
26. Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 78-85.

27. Munch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 228-236.
28. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M, Viver JM. Collagenous and lymphocytic colitis. evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 340-347.
29. Guagnozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 851-862.
30. Levy A, Borren NZ, Maxner B, Tan W, Bellavance D, Staller K, et al. Cancer risk in microscopic colitis: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 1.
31. Marlicz W, Skonieczna-Zydecka K, Yung DE, Loniewski I, Koulaouzidis A. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: A systematic review. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1073-1085.
32. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, Benoni C, Vigren L, Kilander A, et al. Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 102-109.
33. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, Benoni C, Kilander A, Larsson L, et al. Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1875-1881.
34. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536-541.
35. Munch A, Soderholm JD, Wallon C, Ost A, Olaison G, Strom M. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut* 2005; 54: 1126-1128.

36. Larsson JK, Sonestedt E, Ohlsson B, Manjer J, Sjoberg K. The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1309-1317.
37. Munch A, Soderholm JD, Ost A, Strom M. Increased transmucosal uptake of E. coli K12 in collagenous colitis persists after budesonide treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 679-685.
38. Escudero-Hernández C, Münch A, Koch S. The water channel aquaporin 8 is a critical regulator of intestinal fluid homeostasis in collagenous colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2020: jjaa020.
39. Fischer H, Holst E, Karlsson F, Benoni C, Toth E, Olesen M, et al. Altered microbiota in microscopic colitis. *Gut* 2015; 64: 1185-1186.
40. Morgan D, Chin S, Bellavance D, Ludvigsson J, Halvorsen S, Sassi S, et al. Sa1865 - Longitudinal Analyses of the Gut Microbiota in Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2018; 154: S-424.
41. Khalili H, Axelrad JE, Roelstraete B, Olen O, D'Amato M, Ludvigsson JF. Gastrointestinal Infection and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Case-Control Study in Sweden. *Gastroenterology* 2021.
42. Nielsen HL, Dalager-Pedersen M, Nielsen H. High risk of microscopic colitis after *Campylobacter concisus* infection: population-based cohort study. *Gut* 2020; 69: 1952-1958.
43. Breuer NF, Rampton DS, Tammar A, Murphy GM, Dowling RH. Effect of colonic perfusion with sulfated and nonsulfated bile acids on mucosal structure and function in the rat. *Gastroenterology* 1983; 84: 969-977.

44. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, Forné TM, Espinos JC, Martín-Comin J, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Digestive diseases and sciences* 2001; 46: 2231-2238.
45. Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 433-443.
46. Bohr J, Jarnerot G, Tysk C, Jones I, Eriksson S. Effect of fasting on diarrhoea in collagenous colitis. *Digestion* 2002; 65: 30-34.
47. Calabrese C, Gionchetti P, Liguori G, Areni A, Fornarini GS, Campieri M, et al. Clinical course of microscopic colitis in a single-center cohort study. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 218-221.
48. Zabana Y, Ferrer C, Aceituno M, Salas A, Fernández-Bañares F. Advances for improved diagnosis of microscopic colitis in patients with chronic diarrhoea. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 107-116.
49. Pisani LF, Tontini GE, Marinoni B, Villanacci V, Bruni B, Vecchi M, et al. Biomarkers and Microscopic Colitis: An Unmet Need in Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 54.
50. 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: 827-851.
51. Shaz BH, Reddy SI, Ayata G, Brien T, Farraye FA, Antonioli DA, et al. Sequential clinical and histopathological changes in collagenous and lymphocytic colitis over time. *Mod Pathol* 2004; 17: 395-401.
52. Abdo A, Raboud J, Freeman HJ, Zetler P, Tilley J, Chaun H, et al. Clinical and histological predictors of response to medical therapy in collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1164-1168.

53. Thijs WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *The Netherlands journal of medicine* 2005; 63: 137-140.
54. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903-1909.
55. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65-70.
56. Matteoni CA, Wang N, Goldblum JR, Brzezinski A, Achkar E, Soffer EE. Flexible sigmoidoscopy for the detection of microscopic colitis. *Am J Med* 2000; 108: 416-418.
57. Cotter TG, Binder M, Loftus EV, Jr., Abboud R, McNally MA, Smyrk TC, et al. Development of a Microscopic Colitis Disease Activity Index: a prospective cohort study. *Gut* 2018; 67: 441-446.
58. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 242-246; quiz e217-248.
59. 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: 881-890.
60. Sebastian S, Wilhelm A, Jessica L, Myers S, Veysey M. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 919-927.
61. Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Treatment of microscopic colitis: the role of budesonide and new alternatives for refractory patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112: 53-58.

62. Miehke S, Madisch A, Voss C, Morgner A, Heymer P, Kuhlisch E, et al. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115-1119.
63. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68-72.
64. Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978-984.
65. Cotter TG, Kamboj AK, Hicks SB, Tremaine WJ, Loftus EV, Pardi DS. Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 169-174.
66. Yen EF, Pokhrel B, Du H, Nwe S, Bianchi L, Witt B, et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1835-1841.
67. Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut* 1990; 31: 1021-1024.
68. Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1334-1339.
69. Wickbom A, Nyhlin N, Montgomery SM, Bohr J, Tysk C. Family history, comorbidity, smoking and other risk factors in microscopic colitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 587-594.
70. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, Beck PL, Storr M. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1340-1349.

71. Macaigne G, Lahmek P, Locher C, Lesgourgues B, Costes L, Nicolas MP, et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1461-1470.
72. Sonnenberg A, Genta RM. Lymphocytic and collagenous colitis: epidemiologic differences and similarities. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2970-2975.
73. Verhaegh BPM, Munch A, Guagnozzi D, Wildt S, Cebula W, Diac AR, et al. Course of disease in patients with microscopic colitis - a European prospective incident cohort study. *J Crohns Colitis* 2021.
74. Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79-90.
75. Fernández-Bañares F, Gisbert JP. Letter: are lymphocytic colitis and collagenous colitis really the same disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 606.
76. Mellander MR, Ekbohm A, Hultcrantz R, Lofberg R, Ost A, Bjork J. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 556-562.
77. Fiehn AK, Miehlik S, Aust D, Vieth M, Bonderup O, Fernandez-Banares F, et al. Distribution of histopathological features along the colon in microscopic colitis. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 151-159.
78. Kane JS, Rotimi O, Everett SM, Samji S, Michelotti F, Ford AC. Development and validation of a scoring system to identify patients with microscopic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1125-1131.
79. Kane JS, Sood R, Law GR, Gracie DJ, To N, Gold MJ, et al. Validation and modification of a diagnostic scoring system to predict microscopic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1206-1212.

80. Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, Fabris F, Bruni B, Clemente C, et al. Microscopic colitis and colorectal neoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 882-891.
81. Sonnenberg A, Genta RM. Low Prevalence of Colon Polyps in Chronic Inflammatory Conditions of the Colon. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1056-1061.
82. Yen EF, Pokhrel B, Bianchi LK, Roy HK, Du H, Patel A, et al. Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with microscopic colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 161-169.
83. Svensson M, Bergman D, Olen O, Myrelid P, Bohr J, Wickbom A, et al. Validating microscopic colitis (MC) in Swedish pathology registers. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1469-1475.
84. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, Zabana Y, Aceituno M, Arau B, et al. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1646-1651.
85. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-25.
86. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52: 248-251.
87. Miehke S, Madisch A, Kupcinkas L, Petrauskas D, Bohm G, Marks HJ, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1222-1230.e1221-1222.

88. Miehlike S, Aust D, Mihaly E, Armerding P, Böhm G, Bonderup O, et al. Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1795-1804.e1793.
89. Fernandez-Banares F, Zabana Y, Aceituno M, Ruiz L, Salas A, Esteve M. Prevalence and Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Study With Long-term Clinical Follow-up in Terrassa, Spain. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 805-811.
90. Loreau J, Duricova D, Gower-Rousseau C, Savoye G, Ganry O, Ben Khadhra H, et al. Long-Term Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Cohort. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00071.
91. Miehlike S, Madisch A, Karimi D, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2092-2100.
92. Fernandez-Banares F, Gisbert JP. Letter: the definition of budesonide dependence in microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 635.
93. Miehlike S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-1516.
94. Fernandez-Bañares F, Piqueras M, Guagnozzi D, Robles V, Ruiz-Cerulla A, Casanova MJ, et al. Collagenous colitis: Requirement for high-dose budesonide as maintenance treatment. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 973-977.

VIII. ANEXOS

ANEXO I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON COLITIS MICROSCÓPICA

Número de paciente:

I.-DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Sexo: varón; mujer

Fecha de nacimiento: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Antecedentes familiares de primer grado de CM/EC/CU: no; sí

Especificar: _____

Nacionalidad: _____

II.- DATOS CLÍNICOS:

Tipo de Colitis Microscópica: Colitis colágena; Colitis linfocítica; Colitis
incompleta

Síntomas al diagnóstico: diarrea (nº deposiciones por día ____); dolor abdominal;

pérdida de peso; incontinencia fecal; urgencia defecatoria; meteorismo;

fatiga; diarrea nocturna; artralgias; mialgias; hematoquecia o rectorragia;

otros _____

Fecha de inicio de síntomas: _____

Curso clínico: crónico continuo; crónico intermitente; único brote

Fumador al diagnóstico: no; sí; exfumador

Fumador actual: no; sí; exfumador

Otras drogas: no; sí

Especificar droga _____

Enfermedades autoinmunes o reumatológicas asociadas: enfermedad celiaca; enfermedades tiroideas (_____); diabetes tipo I; psoriasis; asma; vitíligo; polimialgia reumática; artritis reumatoide; síndrome de Sjögren; Raynaud; EII (especificar ___); otras _____

Antecedentes personales de cáncer colorrectal: no; sí

Antecedentes personales de otras neoplasias: no; sí especificar _____

Depresión: no; sí

Cirugías previas intestinales: no; sí **Indicación de cirugía** _____

Fecha de la(s) cirugía (s): _____

Tratamiento al diagnóstico:

IBP: no; sí Nombre: _____

Ranitidina: no; sí

Acarbosa: no; sí

AINE: no; sí Nombre: _____

ISRS: no; sí Nombre: _____

Beta- bloqueantes: no; sí Nombre: _____

Estatinas: no; sí Nombre: _____

Bifosfonatos: no; sí Nombre: _____

Tratamiento al debut de CM:

Remisión clínica espontánea: no; sí

Budesonida: no; sí Dosis brote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí Dosis mantenimiento: _____

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Mesalazina: no; sí tópica; oral; ambas

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Loperamida: no; sí

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Azatioprina: no; sí Dosis brote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí Dosis mantenimiento: _____

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Colestiramina: no; sí

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Recidiva no; sí

Tratamiento recibido para la primera recidiva de CM:

Fecha de recidiva: _____

Budesonida no; sí Dosis: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____ Continúa tratamiento: no; sí

Dosis mantenimiento: _____

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Mesalazina: no; sí tópica; oral; ambas

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Loperamida: no; sí

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Azatioprina: no; sí Dosis brote:

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí Dosis mantenimiento

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Recidiva: no; sí

Tratamiento recibido para la segunda recidiva de CM:

Fecha de recidiva: _____

Fármaco: _____ Dosis brote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí Dosis mantenimiento: _____

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Recidiva: no; sí Fecha de recidiva: _____

Tratamiento recibido para la tercera recidiva de CM:

Fecha de recidiva: _____

Fármaco: _____ Dosis brote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Continúa tratamiento: no; sí Dosis mantenimiento: _____

Respuesta: remisión; parcial; no respuesta

Efecto adverso: no; sí Especificar: _____ Obligó a suspensión: no; sí

Recidiva: no; sí Fecha de recidiva: _____

III.- HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS:

Fecha de la colonoscopia diagnóstica:

Ileocolonoscopia: no; sí

Colonoscopia completa: no; sí

colon macroscópicamente normal

pseudomembranas; eritema; edema; hemorragia exudativa; pérdida del patrón vascular; hipervascularización; manchas mucosas; nodularidades; patrón en mosaico o panal; laceraciones longitudinales; fracturas mucosas profundas

Adenomas: sí (nº _____); no

Otros hallazgos endoscópicos: _____

Zona del colon afecta microscópicamente:

Íleon distal: afecto; no afecto; no biopsiado

Colon ascendente: afecto; no afecto; no biopsiado

Colon transverso: afecto; no afecto; no biopsiado

Colon descendente: afecto; no afecto; no biopsiado

Sigma: afecto; no afecto; no biopsiado

Recto: afecto; no afecto; no biopsiado

Número total de biopsias obtenidas: _____

IV.-ANALÍTICA:

Hb _____ g/dL; Plaquetas: _____ miles/mm³; Leucocitos: _____ miles/mm³; Creatinina:
_____ mg/dL; GOT _____ U/L ; GPT _____ U/L; GGT _____ U/L; FA _____ U/L;

Hierro: _____ ug/dL; Transferrina _____ mg/dL; Saturación de transferrina _____ %;

Ferritina _____ ng/dL; Albúmina _____ g/dL; PCR _____ mg/dL; VSG _____

ANEXO II: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 14 de Mayo de 2018

El Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa en su reunión del 10-05-2018 (acta 08/18) tras evaluar la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TITULO: Estudio de las características epidemiológicas, clínicas y de la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con colitis microscópica. Versión 2 (Abril 2018).

TIPO: Proyecto de investigación

CODIGO: GIS-CM

Nº de Registro: 3409

Investigador Principal: Javier Pérez Gisbert (Servicio de Aparato Digestivo)

DECISIÓN TOMADA: Aprobación (10-05-18)

Este Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos considera que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente y Consentimiento informado son ética y metodológicamente aceptables. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

Firmado por ORTEGA GOMEZ MARIA
DEL MAR - 52114122D el día
14/05/2018 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

SECRETARIA DEL CEIm

ANEXO III: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON COLITIS MICROSCÓPICA

Información para el Paciente

1. Objetivo.

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a conocer las características epidemiológicas y clínicas que tienen los pacientes con colitis microscópica y ver cómo evolucionan los pacientes con los diferentes tratamientos disponibles hoy en día.

Usted tiene una colitis microscópica que se caracteriza por producir una inflamación en el intestino de causa desconocida y manifestarse con brotes de diarrea aguda. A pesar de que es una enfermedad cada vez más frecuente en nuestro medio, todavía desconocemos sus causas y los mecanismos implicados en su aparición. En la mayoría de los pacientes se consigue el control de la enfermedad con un tratamiento efectivo (generalmente budesonida). Cuando el paciente se encuentra en remisión (sin síntomas por su enfermedad), el médico puede decidir interrumpir el tratamiento, pero la recidiva tras finalizar el tratamiento es frecuente. Actualmente no se conoce cuál es la duración óptima del tratamiento con budesonida en la fase aguda ni cuál es el mejor momento para suspenderla sin que haya recidivas. Este estudio pretende mejorar nuestro conocimiento sobre cómo se presenta la enfermedad, a qué pacientes afecta y sobre cómo han respondido los pacientes a los diferentes tratamientos existentes para controlar la enfermedad.

2. Descripción de los procedimientos.

En caso de que usted nos otorgue autorización, algunos de los datos de su historia clínica serán transferidos a una base de datos construida a tal fin. Los datos serán transmitidos de forma anónima, mediante un código, de forma que sólo el médico que le atiende podrá saber que le pertenecen a usted en particular.

Se recogerán datos de forma retrospectiva, es decir, de cosas que hayan sucedido antes del inicio de este estudio. Por tanto, la participación en este estudio no implicará la realización de ninguna prueba diagnóstica adicional ni supondrá ninguna modificación en su seguimiento ni tratamiento.

3. Beneficios.

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá usted por su participación en el mismo ninguna compensación económica. En el futuro, la información obtenida en este estudio puede permitir un mejor conocimiento de esta enfermedad y sobre cómo responde con diferentes tratamientos, lo que supondría un beneficio para otros pacientes que sufren su misma enfermedad.

4. Riesgos.

La participación en este estudio no comporta para usted ningún riesgo.

5. Participación voluntaria.

Se entiende que su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, el paciente seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad. Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro. Del mismo modo, si usted retira el consentimiento, las hojas del estudio que contengan información sobre usted serán destruidas en el propio centro.

6. Confidencialidad.

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, el Dr. Javier Pérez Gisbert en el Servicio de Aparato digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, C/ Diego de León 62, 28006 Madrid, teléfono de contacto: 91 309 3911.

Sólo los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse. Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
COLITIS MICROSCÓPICA**

Consentimiento Informado

Nombre del paciente:

Fecha de nacimiento:

Número de historia de paciente:

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el Dr.

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador

El Paciente

.....
(Firma)

.....
(Firma)

.....
(Lugar y Fecha)

.....
(Lugar y Fecha)

ANEXO IV. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

1.- Publicaciones:

1.- Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Tratamiento de la colitis microscópica: papel de la budesonida y nuevas alternativas en pacientes refractarios. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2020; 112:53-58.

2.- Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento en 113 pacientes con colitis microscópica. Gastroenterología y Hepatología. EN PRENSA.

2.- Comunicaciones a congresos:

1.- Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Epidemiological and clinical characteristics, and response to treatment, in patients with microscopic colitis. United European Gastroenterology (UEG) week, Barcelona 2019. P1726. Presentación tipo póster.

2.- Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Estudio de las características epidemiológicas, clínicas y de la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con colitis microscópica. XXIII Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid 2020. P104. Presentación tipo póster.