



## ORIGINAL

# Características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento en 113 pacientes con colitis microscópica



Eukene Rojo\*, María José Casanova y Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Recibido el 17 de agosto de 2020; aceptado el 9 de noviembre de 2020

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2020

## PALABRAS CLAVE

Colitis microscópica;  
Colitis colágena;  
Colitis linfocítica;  
Epidemiología;  
Budesonida

## Resumen

**Objetivo:** Estudiar las características epidemiológicas, clínicas y la respuesta al tratamiento en pacientes con colitis microscópica.

**Pacientes y método:** Se recopilaron retrospectivamente los datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y endoscópicos de 113 pacientes con colitis microscópica. La respuesta al tratamiento se analizó en 104 de ellos. La eficacia y la recidiva tras la administración de budesonida se evaluaron mediante curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).

**Resultados:** El 78% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media de  $65 \pm 16$  años. En los fumadores, la edad media fue 10 años menor. Un 48% tenía alguna enfermedad inmunomediada concomitante. El 60% sufrió un único brote de la enfermedad. La presentación clínica fue similar en ambos subtipos, aunque los pacientes con colitis colágena tuvieron con mayor frecuencia un curso crónico (48 vs. 29%,  $p = 0,047$ ). La tasa de remisión con budesonida fue del 93% (IC 95%: 82-98). La incidencia acumulada de recidiva, tras una mediana de seguimiento de 21 meses, fue del 39% (IC 95%: 26-54%): 19% al año, 32% a los dos años y 46% a los tres años de seguimiento. No hubo diferencias en la respuesta clínica a la budesonida en función del tabaquismo o del subtipo de colitis microscópica.

**Conclusiones:** La colitis microscópica es más frecuente en mujeres de edad avanzada. El tabaco se asoció a una aparición más precoz de la enfermedad, aunque no influyó en la evolución clínica o en la respuesta al tratamiento. La mayoría (> 90%) de los pacientes tratados con budesonida alcanzaron la remisión, aunque casi la mitad recidivaron posteriormente.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eukenerojo@hotmail.es](mailto:eukenerojo@hotmail.es) (E. Rojo).

**KEYWORDS**

Microscopic colitis;  
Collagenous colitis;  
Lymphocytic colitis;  
Epidemiology;  
Budesonide

## Epidemiological and clinical characteristics, and response to treatment in 113 patients with microscopic colitis

**Abstract**

*Objective:* To study the epidemiological and clinical characteristics, and response to treatment in patients with microscopic colitis.

*Patients and method:* Epidemiological, clinical, blood test and endoscopic data were retrospectively collected from 113 patients with microscopic colitis. Response to treatment was analyzed in 104 of them. Efficacy and relapse after treatment with budesonide were assessed using survival curves (Kaplan-Meier).

*Results:* 78% of the patients were women, with a mean age of  $65 \pm 16$  years. In smokers, the mean age was 10 years younger. 48% of them had some concomitant autoimmune disease; 60% suffered a single outbreak of the disease. The clinical presentation was similar in both subtypes, although patients with collagenous colitis had a chronic course more frequently (48% vs. 29%,  $p = 0.047$ ). The remission rate with budesonide was 93% (95% CI 82-98). The cumulative incidence of relapse, after a median follow-up of 21 months, was 39% (95% CI 26-54%): 19% at one year, 32% at two years, and 46% at three years of follow-up. There were no differences in clinical response to budesonide based on smoking habit or microscopic colitis subtype.

*Conclusions:* Microscopic colitis is more frequent in elderly women. Smoking was associated with earlier onset of the disease, although it did not influence the clinical course or response to treatment. The majority (> 90%) of patients treated with budesonide achieved remission, although nearly half subsequently relapsed.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal caracterizada por la presencia de diarrea crónica acuosa, un aspecto endoscópico normal de la mucosa cólica y cambios inflamatorios en el estudio histológico que permiten el diagnóstico. La CM engloba a su vez dos subtipos histológicos: la colitis colágena (cc) y la colitis linfocítica (CL). Ambos subtipos comparten una presentación clínica y una respuesta al tratamiento similar<sup>1</sup>.

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<sup>2</sup>. Estudios recientes indican que su incidencia es, a día de hoy, similar a la de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa<sup>3,4</sup>. A pesar de ello, su etiología y patogenia todavía se desconocen. Existen pocos estudios que hayan evaluado los factores de riesgo a nivel poblacional. Típicamente la enfermedad afecta a personas de edad avanzada y al sexo femenino, aunque se desconoce la razón de esta asociación<sup>5</sup>. Se ha sugerido que el consumo de algunos fármacos podría precipitar la aparición de esta patología. No obstante, esta asociación es controvertida, y en la mayoría de estudios no se ha podido establecer una relación causal. Tampoco se ha logrado identificar una asociación entre la CM y la ingesta de algún componente dietético específico<sup>6</sup>.

La budesonida es el tratamiento de elección para inducir y mantener la remisión en pacientes con CM, aunque la tasa de recidivas tras su suspensión es elevada<sup>7</sup>. Algunos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento con budesonida, aunque se desconoce la duración óptima del mismo o cuándo suspenderlo. Asimismo, otros

fármacos (mesalazina, loperamida, resinolectiramina, etc.) siguen utilizándose frecuentemente en la práctica clínica, sin evidencia sólida que lo apoye y con una eficacia clínica variable.

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<sup>8</sup>. El objetivo de este estudio fue conocer los factores epidemiológicos asociados a la aparición de 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.

**Pacientes y método**

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes consecutivos mayores de 18 años diagnosticados de 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.

Se recopilaron las siguientes variables: tipo de CM, fecha y edad al diagnóstico, sexo, hábito tabáquico, cirugías previas, antecedentes familiares, síntomas, curso clínico, medicación concomitante y comorbilidades médicas. Se recogieron también datos endoscópicos y de la analítica realizada dentro del mes anterior o posterior al diagnóstico de la enfermedad. La fecha del diagnóstico se definió como aquella en la que se realizó la colonoscopia con toma de biopsias. La respuesta al tratamiento se evaluó en 104 de los 113 pacientes incluidos, puesto que nueve de ellos

abandonaron el seguimiento hospitalario. Se registró la respuesta clínica alcanzada con los diferentes tratamientos (remisión clínica, respuesta parcial o nula), la tasa de efectos secundarios y el número de brotes de la enfermedad.

### Definiciones

- Actividad de la enfermedad: tres o más deposiciones diarias o al menos una deposición líquida diaria durante una semana<sup>8</sup>.
- Remisión clínica: presencia de menos de tres deposiciones diarias y menos de una líquida diaria<sup>8</sup>.
- Recidiva: una vez alcanzada la remisión, reaparición de tres o más deposiciones diarias o al menos una deposición líquida diaria durante al menos una semana.
- Curso crónico intermitente: dos o más brotes de actividad clínica, con un tiempo mínimo de seis meses entre cada brote.
- Curso crónico continuo: persistencia de actividad clínica durante al menos seis meses.
- Único brote: pacientes que tras un primer brote permanecieron en remisión clínica durante el seguimiento.

### Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa y se obtuvo el consentimiento informado escrito de los pacientes.

### Estudio estadístico

Los resultados se expresan como porcentajes y como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (y rango intercuartílico [RIC]) para variables de distribución normal y no normal, respectivamente. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de  $\chi^2$  y las cuantitativas mediante el test de la *t* de Student o de Mann-Whitney en aquellas que no seguían una distribución normal.

Se realizó un estudio de regresión logística binaria para identificar predictores de recidiva clínica. En los pacientes que recibieron budesonida, se evaluó la eficacia y la pérdida de respuesta a la misma 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 intervalo de confianza (IC) al 95%. Se consideró la significación estadística para una  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Características epidemiológicas

Se incluyeron 113 pacientes diagnosticados de CM (mediana de seguimiento de 23 meses, RIC 10-39): 88 mujeres (78%) y 25 varones (22%), con una *ratio* hombre-mujer de 3,5:1. El 57% padecía CC (64 pacientes), el 40% padecía CL (45

pacientes) y el 3% colitis incompleta (cuatro pacientes). La edad media al diagnóstico fue de  $65 \pm 16$  años, sin diferencias entre hombres y mujeres. Sesenta y nueve pacientes (61%) tenían más de 65 años al diagnóstico, 32 pacientes (28%) tenían entre 40 y 65 años, y 12 pacientes (11%) tenían menos de 40 años.

Cincuenta pacientes (44%) tenían historia de tabaquismo (25 fumadores activos y 19 exfumadores). En los pacientes fumadores, la edad media al diagnóstico fue una década menor que en aquellos no fumadores ( $58 \pm 13$  años y  $68 \pm 17$  años, respectivamente;  $p = 0,002$ ).

Hasta un 48% de los pacientes estaban diagnosticados de al menos una enfermedad inmunomediada. Las comorbilidades más frecuentes fueron: patología tiroidea (19%), asma (10%), diabetes mellitus tipo I (5%), enfermedad celiaca (4%) y artritis reumatoide (4%).

El análisis univariante no mostró diferencias significativas entre los pacientes con CC y CL en relación al sexo, la edad media, los antecedentes familiares, la historia de tabaquismo, la frecuencia de comorbilidades médicas o la frecuencia de exposición a fármacos (tabla 1).

### Características clínicas

La mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de cuatro 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 cinco meses (RIC 2-11) vs. tres meses (RIC 2-6) ( $p = 0,02$ ).

Los síntomas más frecuentes al inicio de la CM fueron la diarrea (98%), la pérdida de peso (43%) y el dolor abdominal (31%). Un 14% de los pacientes presentaron fatiga o urgencia defecatoria. Otros síntomas menos frecuentes fueron: diarrea nocturna (12%), incontinencia (11%), rectorragia (8%) y meteorismo (7%). No hubo diferencias relevantes entre la CC y la CL en relación a la forma de presentación de la CM.

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. Los pacientes con CL presentaron un único brote 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 hubo diferencias en el curso clínico de la enfermedad entre pacientes con o sin exposición al tabaco (curso crónico continuo o intermitente 44 vs. 36%,  $p = 0,4$ ).

### Hallazgos de la colonoscopia

La colonoscopia mostró cambios en la mucosa cólica en el 16% de los pacientes. En la tabla 2 se muestran los principales hallazgos al diagnóstico de CM en los pacientes con CC y CL. En el 12% de las colonoscopias se tomaron biopsias por tramos, tal y como recomienda el Grupo Español de Colitis Microscópica; en el 39% de las colonoscopias se tomaron biopsias de colon derecho, transversal e izquierdo, y en el 49% de las colonoscopias se tomaron biopsias únicamente de colon derecho y colon izquierdo. Las biopsias de colon

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

	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
Enfermedad inmunomediada	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
Betabloqueador	23 (20%)	12 (19%)	10 (22%)	p = 0,65
Bifosfonatos	8 (7%)	6 (9%)	2 (4%)	p = 0,46

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

**Tabla 2** Comparación entre los principales hallazgos en la mucosa cólica de pacientes con colitis colágena y colitis linfocítica

	CM = 107 n (%)	CC = 63 n (%)	CL = 44 n (%)	p
Normal	89 (83%)	49 (78%)	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

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

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.

### Características analíticas

Los pacientes con CC presentaron mayor repercusión analítica que los pacientes con CL, aunque solo la elevación de la proteína C reactiva resultó estadísticamente significativa. En la [tabla 3](#) se detallan las diferencias entre los parámetros analíticos en pacientes con CC y CL.

### Análisis de la respuesta al tratamiento al inicio de la CM

La respuesta al tratamiento se evaluó en 104 pacientes. El 30% (31 pacientes) 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 aquellos que no remitieron espontáneamente, 55 pacientes (75%)

recibieron tratamiento con budesonida, 27 (37%) recibieron loperamida, 20 pacientes (27%) recibieron aminosalicilatos 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 ocho pacientes tras fracaso a mesalazina.) Las tasas de remisión fueron del 93% con budesonida, 7% con loperamida, 45% con aminosalicilatos y 100% con corticoides sistémicos (60% desarrollaron corticodependencia).

En la [tabla 4](#) se muestra la respuesta clínica alcanzada con los diferentes tratamientos recibidos al inicio de la CM, así como la tasa de efectos adversos con cada uno de ellos. Los efectos adversos fueron leves en su mayoría, pero obligaron a la suspensión del fármaco en todos los casos. Los efectos adversos registrados bajo tratamiento con budesonida fueron miopatía esteroidea, glaucoma y estreñimiento. Dos pacientes tratados con mesalazina presentaron empeoramiento de la diarrea y otro paciente presentó alteración de transaminasas. De los pacientes tratados con loperamida, dos desarrollaron efectos adversos (estreñimiento y una reacción urticariforme, respectivamente).

**Tabla 3** Comparación entre las características analíticas de pacientes con colitis microscópica, colitis colágena y colitis linfocítica

	CM (n = 113) %	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

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

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

Valores normales: plaquetas 150-450 miles/mm<sup>3</sup>; leucocitos 4-10 miles/mm<sup>3</sup>; creatinina 0,7-1,2 mg/dL; albúmina 3,5-5,2 g/dL; hierro 33-193 µg/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.

**Tabla 4** Comparación entre la eficacia y efectos adversos de los diferentes tratamientos recibidos al debut de colitis microscópica

Fármaco	Nº de pacientes n (%)	Tratamiento al debut				
		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%)

## Recidivas

De los 104 pacientes analizados, treinta y cinco (34%) presentaron una primera recidiva de la enfermedad tras haber alcanzado la remisión, y once pacientes (11%) presentaron una segunda recidiva. La tasa de recurrencia clínica fue de 35% en pacientes con CC y de 31% en pacientes con CL. El sexo, la edad al diagnóstico (mayor o menor de 50 años), la historia de tabaquismo o la presencia de enfermedades inmunomediadas no se asociaron a un mayor riesgo de recurrencia. Los pacientes que alcanzaron la remisión clínica con tratamiento farmacológico presentaron recidivas con más frecuencia que aquellos que alcanzaron la remisión de forma espontánea (38 vs. 23%), si bien esta diferencia no resultó significativa ( $p = 0,11$ ).

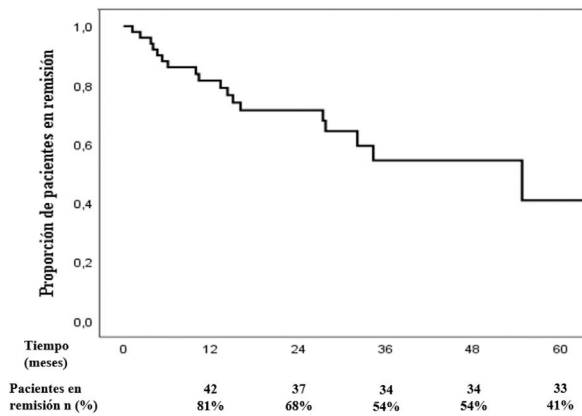
## Análisis de la respuesta a budesonida

Un total de 55 pacientes (75%) recibieron tratamiento con budesonida al debut de la enfermedad (28 pacientes con CC y 27 con CL). Casi la mitad de los pacientes (49%) recibieron una pauta de budesonida consistente en 9 mg durante un mes, seguido de 6 mg durante un mes y 3 mg durante otro

mes. El resto de los pacientes (51%) recibieron otras pautas con dosis variables de 6-9 mg durante 8-12 semanas. De los paciente tratados con budesonida, 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 entre pacientes con CC y CL (93% en ambos).

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

De los pacientes que alcanzaron la remisión con budesonida al debut de CM, el 39% tuvieron una primera recidiva. 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. El 36% recibió budesonida 9 mg durante un mes, seguido de 6 mg durante otro mes y 3 mg durante un último mes. El resto de los pacientes (64%) recibieron otras pautas con dosis variables de 6-9 mg durante 8-12 semanas. Doce pacientes (48%) iniciaron tratamiento de mantenimiento: el 75% precisó dosis de 3 mg para



**Figura 1** Tiempo libre de recurrencia en pacientes con colitis microscópica que alcanzaron inicialmente la remisión clínica con budesonida. Un 19% de los pacientes recidivaron al año de seguimiento y casi la mitad de ellos (46%) lo hicieron a los tres años del seguimiento.

mantener la remisión, el 17% precisó 6 mg y el 8% requirió 9 mg.

Cinco pacientes presentaron una segunda recidiva, resuelta en todos los casos tras reiniciar la budesonida. Todos precisaron tratamiento de mantenimiento, la mitad a dosis de 3 mg diarios y la otra mitad a dosis de 6 mg.

La incidencia acumulada de recidiva tras alcanzar la remisión con budesonida al debut, tras una mediana de seguimiento de 21 meses (RIC 9-32) fue de 39% (IC 95% 26-54%): 19% al año, 32% a los dos años y 46% a los tres años de seguimiento (fig. 1). La tasa de incidencia de recidiva fue del 17% por paciente-año de seguimiento.

Ninguna de las variables analizadas (sexo, edad, historia de tabaquismo, enfermedades inmunomediadas o inicio de tratamiento de mantenimiento) en el análisis multivariante se asoció a un mayor riesgo de recurrencia clínica tras haber alcanzado la remisión con budesonida. 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 tras alcanzar la remisión con budesonida en los pacientes con CC (mediana de seguimiento de 14 meses, RIC 7-32) fue de 42% (IC 95% 23-63%): 21% al año, 39% a los dos años y 49% a los tres 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 recidiva tras una mediana de seguimiento de 24 meses (RIC 11-35) fue de 36% (IC 95% 18-57%): 16% al año, 32% a los dos años y 42% a los tres años de seguimiento. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 15 meses (RIC 5-31). No hubo diferencias significativas entre la incidencia de recidiva tras alcanzar la remisión con budesonida en pacientes con CC y CL (fig. 2).

## Discusión

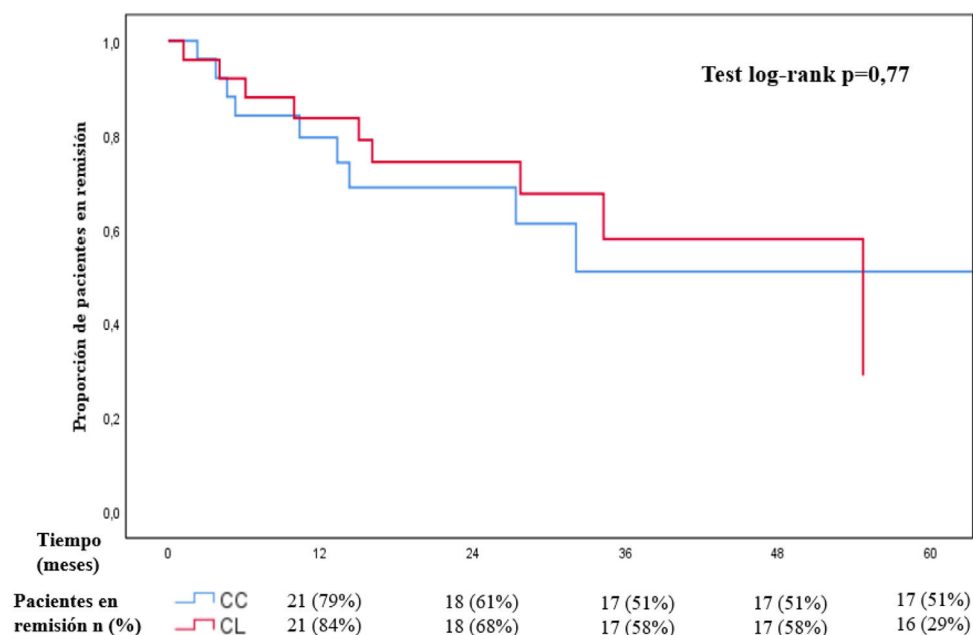
Estudios previos han demostrado un incremento de la incidencia de CM con la edad, aunque la razón de esta asociación

sigue siendo desconocida<sup>9,10</sup>. 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 dado el mayor número de exploraciones endoscópicas realizadas en este grupo de edad. La mayor frecuencia de polimedición 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<sup>3,11</sup>. Un estudio reciente realizado en Francia en 130 pacientes con CM evidenció una edad media de 45 años, con una incidencia de 6/100.000 habitantes entre los pacientes con edades comprendidas entre los 40-49 años<sup>4</sup>. En otras series, hasta el 25% de los pacientes con CM tenían menos de 40 años<sup>12</sup>. 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<sup>10,12</sup>, en concordancia con nuestros resultados. Algunos autores han sugerido que esta predilección por el sexo femenino es más pronunciada en el subtipo de CC<sup>4,9</sup>. 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 encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la frecuencia de CL o CC ni de enfermedades inmunomediadas.

Publicaciones previas han demostrado que el tabaco se asocia con un mayor riesgo de padecer CM y con una aparición más precoz de la misma<sup>13,14</sup>. En nuestro estudio, la enfermedad apareció hasta 10 años antes en fumadores respecto a los no fumadores, en concordancia con lo descrito previamente<sup>15</sup>. Aunque se han sugerido varias hipótesis (alteraciones en la microvascularización, reducción del flujo vascular, etc.)<sup>16</sup>, hasta la fecha no se han conseguido explicar con claridad los efectos del tabaquismo sobre la CM. En un estudio previo, 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 remisión<sup>15</sup>, en concordancia con nuestros resultados. El tabaco parece asociarse a un mayor riesgo de aparición de la enfermedad, pero sin clara influencia en su evolución clínica posterior ni en la respuesta al tratamiento.

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 tres meses anteriores al comienzo de la diarrea, y varios de estos pacientes mejoraron clínicamente tras suspender dichos tratamientos<sup>17</sup>. 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. Un meta-análisis reciente de estudios retrospectivos concluye que el uso de antiinflamatorios no esteroideos y estatinas se asocia a un ligero aumento del riesgo de pade-



**Figura 2** Comparación entre el tiempo libre de recurrencia de pacientes con colitis colágena y linfocítica que alcanzaron inicialmente la remisión clínica con budesonida.

No hubo diferencias significativas entre la incidencia de recidiva tras alcanzar la remisión con budesonida entre ambos subgrupos (incidencia acumulada de recidiva del 42% en pacientes con colitis colágena y del 36% en pacientes con colitis linfocítica).

cer CM, mientras que el consumo de inhibidores de la bomba de protones e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se asocia a un riesgo muy superior<sup>18</sup>. En nuestro estudio casi la mitad de los pacientes recibía inhibidores de la bomba de protones, un tercio estatinas y un 29% antiinflamatorios no esteroideos.

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 33%<sup>4</sup>. 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 CC<sup>19</sup>. Constatamos una mayor frecuencia de estas lesiones en pacientes con CC, aunque solo la presencia de edema y la pérdida del patrón vascular alcanzaron la significación estadística. Cabe destacar que solo en el 12% de las colonoscopias se tomaron biopsias por tramos a pesar de ser lo recomendado por el Grupo Español de Colitis Microscópica, lo que refleja la escasa conciencia de esta enfermedad entre los médicos gastroenterólogos.

La budesonida fue el medicamento prescrito con más frecuencia (75%), obteniendo una tasa de remisión clínica del 93%, similar a resultados de ensayos clínicos publicados. La tasa de recidiva observada tras alcanzar la remisión (39%) también fue similar a la descrita previamente en estudios observacionales, aunque inferior a la comunicada en ensayos clínicos<sup>7</sup>. En el análisis multivariante, ninguna de las variables analizadas se asoció con un mayor riesgo de recurrencia clínica tras alcanzar la remisión con budesonida.

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<sup>20</sup>. Fernández-Bañares et al. también encontraron un riesgo de recurrencia clínica tres veces superior en pacientes con CC de menos de 50 años<sup>15</sup>. 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 debido a un problema de tamaño muestral.

Algunos autores sugieren que el curso clínico de la CL difiere del de la CC, con una mayor tasa de remisión espontánea<sup>21</sup> y una mayor respuesta al placebo en la primera<sup>22</sup>. 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 LC 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 CL<sup>23</sup>.

A pesar de la buena respuesta inicial a la budesonida, casi la mitad de los pacientes presentan recidivas tras su suspensión a lo largo del seguimiento (incidencia acumulada del 46% a los tres años). Esto hace que el tratamiento de mantenimiento a dosis bajas sea una buena opción en estos pacientes<sup>24</sup>. Un estudio reciente 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 pacientes<sup>25</sup>. 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).

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. No se pudo registrar la duración total del tratamiento de mantenimiento con budesonida, puesto que la mayoría de pacientes lo mantenían 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 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.

En conclusión, la CM debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con diarrea crónica acuosa, especialmente en mujeres de edad avanzada o con enfermedades inmunomediadas. La diarrea, la pérdida de peso y el dolor abdominal son los síntomas más comunes. El tabaco se asoció a una aparición más precoz de la enfermedad, aunque no influyó en la evolución clínica o en la respuesta al tratamiento. La gran mayoría de pacientes responden al tratamiento con budesonida, aunque la tasa de recidivas es elevada (40%). Ambos subtipos de CM presentaron una presentación clínica y respuesta a budesonida similar, aunque los pacientes con CC tuvieron un curso crónico con más frecuencia.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Javier P. Gisbert: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas de MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

María José Casanova: Soporte para investigación y/o actividades formativas de Pfizer, Janssen, MSD, Takeda, Ferring, Faes Farma, Norgine, Dr. Falk Pharma, Shire Pharmaceuticals, Abbvie.

Eukene Rojo declara no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

## Bibliografía

- Miehle S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn A, 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.
- Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:400–26.
- 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;12:838–42.
- 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;62:1571–9.
- Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:411–7.
- Larsson JK, Sonestedt E, Ohlsson B, Manjer J, Sjöberg K. The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:1309–17.
- 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;112:53–8.
- 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;15:1875–81.
- 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;56:504–8.
- Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M, Pardo L, Casalots J, Forné M, et al. Evolution of the incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Terrassa, Spain: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1015–20.
- Bergman D, Clements MS, Khalili H, Agréus L, Hultcrantz R, Ludvigsson JF. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1395–400.
- 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;39:846–51.
- Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and risk of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:672–8.
- 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;18:1835–41.
- Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, et al. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1470–6.
- Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut.* 1990;31:1021–4.
- 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;109:1461–70.



18. 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;110:265–76.
19. Mellander MR, Ekblom A, Hultcrantz R, Löfberg R, Öst Å, Björk J. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:556–62.
20. Miehleke 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;22:1115–9.
21. Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M, Espinós J, Forné 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;98:340–7.
22. Miehleke 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;136:2092–100.
23. Fernández-Bañares 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;10:805–11.
24. Fernández-Bañares F, Gisbert JP. Letter: the definition of budesonide dependence in microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:635.
25. Fernández-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;49:973–7.