



AUMENTO DE LA INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA COLITIS MICROSCÓPICA EN LA PROVINCIA DE SALAMANCA

H.M. Marcos-Prieto, A. Jiménez-Jurado, C. Piñero-Pérez, D. Pérez-Corte, C. Revilla-Morato, V. Calabuig-Mazzola, A. González-Cotruello González, M. García-Prada, A. Rodríguez-Pérez

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). España.

RESUMEN

Estudios recientes sugieren un incremento de la incidencia de colitis microscópica (CM) en las últimas décadas y su posible relación con otras enfermedades y medicamentos. A continuación presentamos un estudio cuyo objetivo fue evaluar y comparar los cambios en la tasa de incidencia, características epidemiológicas y los factores de riesgo de los pacientes diagnosticados de CM en la provincia de Salamanca en los últimos años.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo desde 1999 hasta 2014. Las variables analizadas fueron género, edad, fecha de diagnóstico, la presencia o ausencia de los principales factores de riesgo farmacológicos y de enfermedades asociadas. Se ha calculado incidencia acumulada e incidencia específica por grupos de edad comparándose los resultados entre periodos.

Resultados. Se diagnosticaron 167 pacientes (tasa de incidencia anual de 2,98 casos por 100,000 habitantes y edad media de 60,2 años). Predomina el sexo femenino (1:1,7) y la franja de edad entre los 51 y 75 años (48% del total). Se ha triplicado la incidencia en el periodo de 2007 a 2014 respecto al de 1999 a 2006 manteniéndose la población estable en ambos periodos. El 15,6% presentaban diabetes mellitus tipo 2 y el 8,4% alguna enfermedad autoinmune concomitante. El 58,7% de los pacientes eran consumidores habituales de inhibidores de la bomba de protones (IBP), el 37,1% de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el 26,3% de estatinas, el 22,2% de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), el 16,8% de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y el 12,6% de beta bloqueantes (β B). En los últimos tres años, existe una asociación estadísticamente significativa entre la toma de AINE ($p=0,012$), ISRS ($p=0,021$), estatinas ($p=0,035$) y la colitis colágena (un subtipo de CM). **Conclusiones.** Existe un aumento de la incidencia de CM en la provincia de Salamanca en los últimos años. La creciente sensibilización y sospecha clínica, el aumento considerable de colonoscopias y el aumento del consumo de ciertos medicamentos relacionados con la enfermedad pueden haber sido los factores más importantes para el aumento de la detección.

PALABRAS CLAVE

Colitis microscópica, epidemiología, incidencia, fármacos, factores de riesgo.

ABREVIATURAS

CM: colitis microscópica

CC: colitis colágena

CL: colitis linfocítica

IBP: inhibidores de la bomba de protones

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

AAS: ácido acetil salicílico

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

DM: diabetes mellitus

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad que provoca diarrea crónica acuosa secundaria a la inflamación microscópica del colon, siendo la mucosa endoscópicamente normal. Histológicamente se divide en dos subtipos: la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL)⁽¹⁾. La CC se caracteriza por la presencia de una capa engrosada de colágeno subepitelial (10 μ m o más) y la CL se caracteriza por el aumento del número de linfocitos intraepiteliales (más de 20 linfocitos por cada 100 células epiteliales)⁽¹⁾. Estudios epidemiológicos recientes describen un aumento de la incidencia de CM en los últimos años, diferencias geográficas entre países y sugieren una probable relación con ciertos fármacos y enfermedades autoinmunes⁽²⁻⁵⁾. En nuestro país escasas provincias aportan datos epidemiológicos de esta patología y de sus factores de riesgo. Presentamos un estudio descriptivo que evalúa y compara los cambios en la tasa de incidencia, características epidemiológicas y los factores de riesgo de los pacientes diagnosticados de CM en la provincia de Salamanca desde 1999 hasta 2014 para poder estimar la carga real de la enfermedad, que podría tener consecuencias en la distribución de los recursos sanitarios e investigación.

TRABAJO ENVIADO: 20-febrero-2016

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 2-marzo-2016

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo San Vicente 50-180, 37007 Salamanca, España.
Teléfono: +34923291400
E-mail: h.mp@hotmail.es

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio epidemiológico, observacional, descriptivo y retrospectivo. La población de estudio comprende la población residente en la provincia de Salamanca que ha sido diagnosticada de CM según criterios histopatológicos entre el 01/01/1999 y el 31/12/2014. Los datos poblacionales de Salamanca han sido obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a partir de los Censos Poblacionales de los años 1999 a 2014⁽⁶⁾. Las variables estudiadas han sido género, edad y fecha de diagnóstico. Se ha calculado incidencia acumulada (se define como el número de casos incidentes habidos durante un año dividido por el total de la población en estudio al inicio del año) e incidencia específica por grupos de edad (hemos dividido la población en grupos: de 0 a 25 años, de 26 a 50 años, de 51 a 75 años y mayores de 75 años) comparándose los resultados entre periodos (primer periodo de 1999 a 2006 y segundo periodo de 2007 a 2014). En los tres últimos años disponemos de diagnósticos histopatológicos diferenciando entre los dos subtipos de CM (CL y CC) que también hemos analizado. Además, se describe la presencia o ausencia de los principales factores de riesgo farmacológicos y de enfermedades asociadas ya relacionados en otros estudios recientes^(3,4). Como factores de riesgo farmacológico se recogieron medicamentos de uso crónico habitual que recibían estos pacientes: inhibidores de la bomba de protones (IBP), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), estatinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ácido acetil salicílico a dosis menores de 325 mg por día (AAS), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y beta-bloqueantes (β B). Como enfermedades asociadas se recogieron la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII), enfermedades autoinmunes del tiroides y artritis reumatoide. También en los últimos tres años

analizamos si existe relación estadística significativa entre los factores de riesgo recogidos y alguno de los subtipos de CM (CC y CL).

Para el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS para Windows versión 22.0. Se realiza una descriptiva de nuestra población con número y porcentaje. Para comparación de variables se ha utilizado el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas aceptando como significación estadística valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En total se diagnosticaron 167 pacientes con una tasa de incidencia anual de 2,98 casos por cada 100,000 habitantes (**Figura 1**). La edad media fue de 60,2 años (desviación estándar de 17,9 años) y con una mediana de edad de 64 años (percentil 25: 46 años, percentil 75: 75 años).

Existe un predominio en el sexo femenino con una relación hombre mujer de 1:1,7. En lo que respecta a grupos de edad destaca la franja de edad que comprende entre los 51 y 75 años con un 48% de la incidencia total, el 24% se encuentran en la franja de 26 a 50 años, el 23% en la franja de mayores de 75 años y tan sólo un 5% eran menores de 26 años.

Del total de casos, 39 se diagnosticaron en el periodo de 1999 a 2006 y 128 en el periodo de 2007 a 2014, lo que supone un aumento de la detección en este segundo periodo hasta triplicarse la incidencia (**Figura 1**), habiéndose mantenido la población de Salamanca en ambos periodos prácticamente idéntica tanto en números absolutos como por grupos de edad⁽⁶⁾. Las variables sexo y edad de diagnóstico han sido similares en ambos grupos.

INCIDENCIA

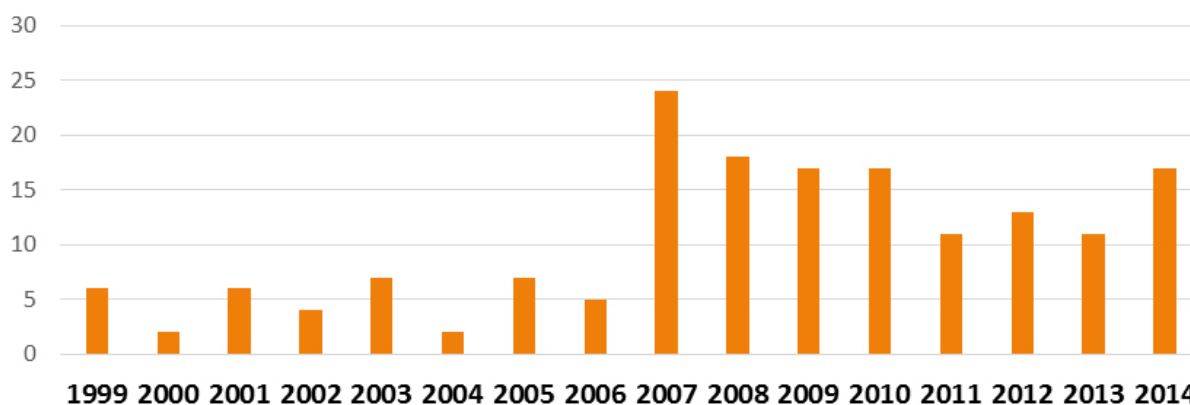


Figura 1.- Incidencia de colitis microscópica por año en valores absolutos en la provincia de Salamanca.

Fármaco

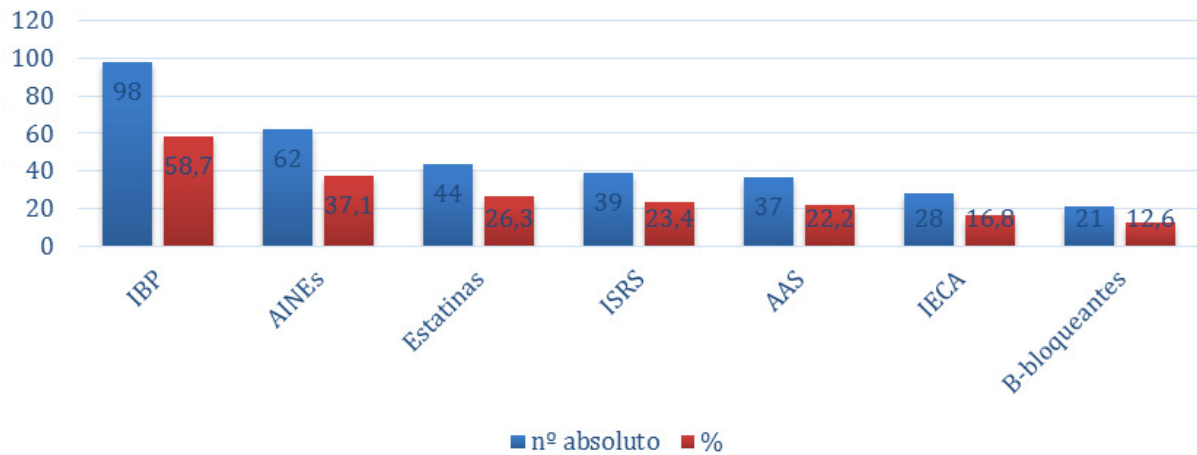


Figura 2.- Tipo de fármaco consumido por pacientes con colitis microscópica (número absoluto y porcentaje). IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; B-bloqueante: beta bloqueantes.

En lo que respecta a uso de fármacos como factor de riesgo, destaca que más de la mitad de los pacientes (el 58,7%) eran consumidores habituales de IBP, el 37,1% de AINE, el 26,3% de estatinas, el 22,2% de ISRS, el 16,8% de IECA y el 12,6% de β B (**Figura 2**). En cuanto a las enfermedades asociadas podemos afirmar que el 15,6% presentaban diabetes mellitus tipo 2 y el 8,4% alguna enfermedad autoinmune concomitante: 3,6% artritis reumatoide, 3% enfermedad autoinmune tiroidea, 1,2% enfermedad celiaca, 0,6% enfermedad inflamatoria intestinal crónica y ningún paciente de la serie presentaba diabetes mellitus tipo 1.

Al analizar los datos de los últimos tres años encontramos un total de 41 casos lo que supone una incidencia acumulada anual de 3,947 casos por 100,000 habitantes. De ellos el 76% correspondía a colitis linfocítica (2,99 casos por 100000 habitante y año) y el 24% a colitis colágena (0,95 casos por 100,000 habitantes y año). La relación hombre mujer fue 1:2,4 y más de la mitad (el 53%) de los diagnósticos fueron en el grupo de edad de 51 a 75 años, el 32% eran mayores de 75 años, el 10% en la franja de edad de 26 a 50 años y de nuevo el 5% eran menores de 26 años.

También en este periodo de los últimos 3 años (2012-2014) se puede afirmar que no hay relación estadísticamente significativa entre ninguna de las enfermedades evaluadas y el subtipo de CM. Sin embargo, existe una asociación estadísticamente significativa entre la toma de AINE, ISRS, estatinas y la CC ya que 7 de los 10 pacientes diagnosticados de CC en este periodo consumían AINE ($p=0,012$), ISRS ($p=0,021$) y estatinas ($p=0,035$) de forma habitual (figura 3). No se ha encontrado ninguna otra asociación entre el subtipo de CM (CC o CL) y el resto de fármacos analizados.

DISCUSIÓN

Recientes meta-análisis y revisiones sistemáticas a nivel mundial informan de que la CM es una enfermedad relativamente frecuente, con unas tasas de incidencia globales de 8,99 por cada 100,000 habitantes y año (4,14 para la CC y 4,85 para la CL), y con un claro predominio de mujeres sobre los hombres siendo la razón de tasa de incidencia a favor de las mujeres de 3,05 en la CC y 1,92 en la CL. La edad media de diagnóstico es de 64,9 años en la CC y 62,18 en la CL⁽³⁾. En el presente estudio en la provincia de Salamanca la tasa de incidencia media de CM ha sido de 2,98 casos por 100000 habitantes y año a lo largo de los últimos 16 años (**Figura 1**), alcanzando una tasa incidencia media de 3,95 casos por 100,000 habitantes y año (0,95 para CC y 2,99 para CL) si analizamos los últimos tres años. Predomina en el género femenino con una relación hombre mujer de 1:1,7 a favor de estas últimas y la edad media de diagnóstico de 60,2 años. Estos datos son similares a los del estudio español de Tarrasa⁽⁷⁾ donde se observó una tasa de incidencia de 4,8 casos por 100,000 habitantes y año (2,6 para CC y 2,2 para CL) y al estudio holandés⁽⁸⁾ que obtuvo una tasa de incidencia de 3,1 casos por 100,000 habitantes y año (1,8 para CC y 1,3 para CL). Sin embargo al comparar con las tasas de incidencia de países escandinavos del norte de Europa, las nuestras son muy inferiores, lo que sustenta la hipótesis de que exista un gradiente norte-sur en la incidencia de esta enfermedad⁽³⁾.

Al comparar la incidencia en los primeros ocho años con la de los últimos ocho años podemos afirmar que la incidencia de CM se ha triplicado (39 casos desde 1999 a 2006 y 128 casos desde 2007 a 2014) (**Figura 1**) habiéndose mantenido la población en números

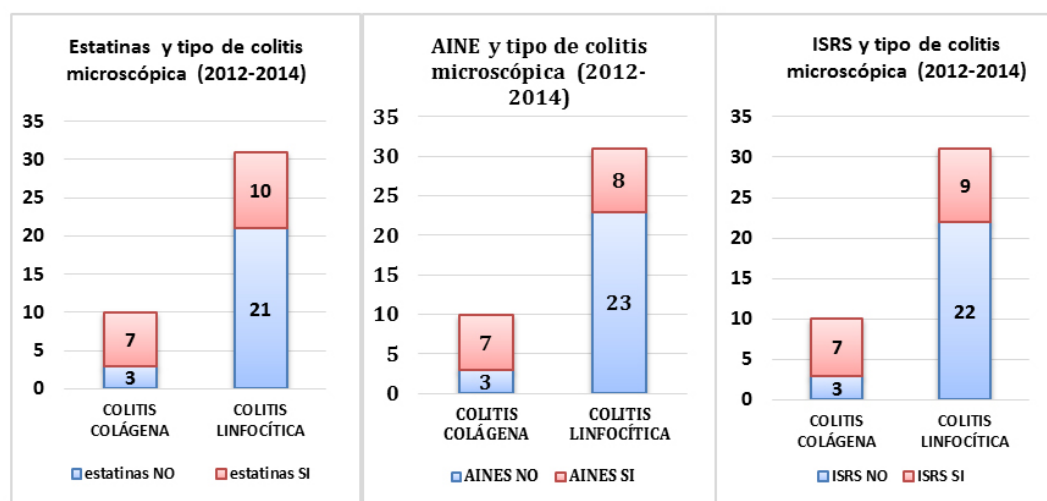


Figura 3.- Fármacos que presentan asociación estadísticamente significativa con colitis colágena (2012-2014). AINE: antiinflamatorios no esteroideos ($p=0,012$); ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ($p=0,021$); estatinas ($p=0,035$). Test estadístico: Chi cuadrado.

absolutos y por grupos de edad prácticamente idéntica. Además la distribución por sexo y por grupos de edad en Salamanca ha sido similar a la descrita en otras series en el resto del mundo.

Tan sólo el 8,4% de los enfermos presentaban alguna enfermedad autoinmune concomitante, porcentaje inferior al descrito en otras series⁽⁴⁾ y sin encontrar ninguna asociación estadísticamente significativa.

En varios estudios ha sido previamente descrita una asociación de CM relacionada con el uso de ciertos medicamentos llegándose a considerar factores de riesgo para esta enfermedad y observando mejoría tras la retirada de los mismos^(9,10). Hay que tener en cuenta que algunos de ellos también pueden producir diarrea crónica como efecto secundario por sí mismos. Los más frecuentemente relacionados son los IBP, ISRS, AINE y estatinas que son medicamentos cuyo consumo se está disparando en los últimos años. En nuestra serie, destaca el uso de alguno de estos fármacos en la mayoría de los pacientes: IBP 58,7%, AINE 37,1%, estatinas 26,3% e ISRS 22,2%, lo que apoyaría esta asociación (Figura 2). Además analizando los datos de los últimos tres años encontramos una asociación estadísticamente significativa entre AINE, ISRS, estatinas y la CC (Figura 3).

En resumen, existe un aumento de la incidencia de CM en la provincia de Salamanca en los últimos años. La creciente sensibilización y sospecha clínica (progresiva familiarización de clínicos y patólogos con el diagnóstico) añadido al aumento considerable de colonoscopias (más del doble en el último periodo) con toma de biopsias y asociado al aumento del consumo de ciertos medicamentos relacionados con la enfermedad pueden haber sido los factores más importantes para el aumento de la detección de la CM, lo que a su vez podría suponer una mejoría en el manejo de estos pacientes y

evitar gastos innecesarios en pruebas complementarias cuando la sospecha clínica inicial sea alta.

BIBLIOGRAFÍA

- Jawahari A, Talbot JC. Microscopic and collagenous colitis. *Histopathology*. 1996;29:101-110.
- Pardi DS, Loftus EV, 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.
- 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 Feb;110(2):265-76.
- Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, Rios DA, Mao YQ, Zuch RH et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 7;15(25):3122-7.
- Bonderup OK1, Wigh T, Nielsen GL, Pedersen L, Fenger-Grøn M. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):393-8.
- INE: INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. [sitio web]. 2015.Madrid:INE. [Consulta: Enero 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
- Fernández-Bañares F1, 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 Apr;17(4):1015-20.
- 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 Jan;47(1):30-6.
- Bonderup OK1, Fenger-Grøn M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct;20(10):1702-7.
- Masclee GM1, Coloma PM2, Kuipers EJ3, Sturkenboom MC4. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):749-59.