

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA

Autora:

Laura Andrés Pascual

Directora:

Dra. M^a Carmen Muñoz Villafranca

Codirectora:

Dra. Jone Ortiz de Zárate Sagastagoitia

Agradecimientos

A la sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario de Basurto, por su implicación en este estudio y excelente trato.

A mis padres y mi hermano, por ser mi soporte durante todos estos años cuando más lo he necesitado.

Y a Leire y Joana, mi segunda familia.

Resumen

Introducción: Los pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa presentan un mayor riesgo de infección por Citomegalovirus que la población general.

Objetivo: Análisis del impacto de la infección por Citomegalovirus en el curso clínico de los pacientes con Colitis Ulcerosa, y estudio de otros potenciales factores de riesgo.

Pacientes y Métodos: Realizamos un estudio de investigación original, observacional y de único centro, mediante un análisis retrospectivo de una cohorte de 32 pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa con actividad clínica y además con infección por Citomegalovirus. Las variables de estudio se analizaron en base a la remisión clínica o ausencia de la misma.

Resultados: La infección por Citomegalovirus resultó ser más frecuente en pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa moderada-severa (80.6%) y con una actividad inflamatoria elevada (47.8%). En el análisis univariante la hemoglobina, la albúmina y la actividad clínica (Índice de Mayo) fueron factores de riesgo significativos ($p < 0.05$), respecto a la evolución clínica.

Conclusiones: Los pacientes con anemia y en especial con bajos niveles de albúmina, además de una mayor actividad clínica, presentan una peor evolución clínica de la enfermedad.

Palabras clave: Citomegalovirus; Colitis Ulcerosa; Remisión clínica.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1-10 |
| 1.1. CITOMEGALOVIRUS: GENRALIDADES..... | 1 |
| 1.2. POBLACIONES SUSCEPTIBLES..... | 2 |
| 1.3. INFECCIÓN VS ENFERMDAD POR CMV..... | 2-3 |
| 1.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS..... | 3-5 |
| 1.4.1. Examen Serológico..... | 3 |
| 1.4.2. Antigenemia..... | 3 |
| 1.4.3. Examen histológico..... | 4 |
| 1.4.3.1. Hematoxilina-Eosina (H-E)..... | 4 |
| 1.4.3.2. Inmunohistoquímica (IHQ)..... | 4 |
| 1.4.4. Estudio Microbiológico..... | 5 |
| 1.4.4.1. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)..... | 5 |
| 1.5. CITOMEGALOVRIUS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA | |
| INTESTINAL..... | 6-10 |
| 1.5.1. Generalidades..... | 6 |
| 1.5.2. Enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn y Colitis Ulcerosa...6-7 | |
| 1.5.3. Factores de riesgo..... | 8 |
| 1.5.4. Citomegalovirus en la Colitis Ulcerosa severa y en pacientes | |
| refractarios a tratamiento corticoideo..... | 8-9 |
| 1.5.5. Tratamiento antiviral..... | 9-10 |
| 2. OBJETIVOS..... | 10 |
| 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL..... | 10 |
| 2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS..... | 10 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 11-19 |
| 3.1. METODOLOGÍA..... | 11 |
| 3.1.1 Pacientes..... | 11 |
| 3.1.2 Criterios de inclusión..... | 11 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 3.1.3 Criterios de exclusión..... | 12 |
| 3.1.4 Criterios para el diagnóstico de infección por CMV..... | 12 |
| 3.2. DEFINICIÓN DE COLITIS ULCEROSA, REMISIÓN CLÍNICA Y OTRAS VARIABLES DE RESULTADO..... | 13-15 |
| 3.3. VARIABLES A ESTUDIO..... | 15-17 |
| 3.3.1 Variables sociodemográficas..... | 15 |
| 3.3.2 Variables clínicas..... | 16 |
| 3.3.3 Variables de tratamiento..... | 16-17 |
| 3.3.4 Obtención de información..... | 17-18 |
| 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 18 |
| 3.4.1 Análisis descriptivo..... | 18 |
| 3.4.2 Análisis de asociaciones..... | 18-19 |
| 4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 19 |
| 5. COMITÉ ÉTICO..... | 19-20 |
| 6. RESULTADOS..... | 20-25 |
| 6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES..... | 20 |
| 6.2 CARACTERÍSTICAS EN RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE LA COLITIS POR CMV..... | 21 |
| 6.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA LA COLITIS ULCEROSA | 21-22 |
| 6.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA LA COLITIS POR CMV..... | 22-23 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 6.5 EVOLUCIÓN CLÍNICA..... | 23 |
| 6.6 FACTORES RELACIONADOS EN LA COLITIS ULCEROSA CON LA COLITIS POR CMV..... | 24 |
| 6.7 HOSPITALIZACIÓN Y COLECTOMÍA..... | 25 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 25-29 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 30 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 31-35 |
| 10. TABLAS Y ANEXOS..... | 36-45 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CITOMEGALOVIRUS: GENERALIDADES

El Citomegalovirus (*en adelante* CMV) es un agente infeccioso perteneciente a la familia *Herpesviridae* y cuyo genoma viral está formado por una doble cadena de ADN. La infección por CMV es relativamente frecuente en el ser humano con una prevalencia en la población general que varía entre el 40-100 %.^{9,11, 12}

La primoinfección por CMV es subclínica en la mayoría de los pacientes inmunocompetentes^{3, 11, 17, 19, 22}, pero en una proporción de los mismos la infección primaria puede manifestarse como un cuadro febril, además de fatiga, adenopatías y un síndrome clínico similar al que se presenta en la infección por Virus Epstein-Barr¹³. Sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos las manifestaciones a causa de la infección son relevantes y se han de tener en cuenta. La inmunidad celular, especialmente las células Natural Killer e interferón, juegan un papel importante en la primoinfección y en su control posterior.⁸

Tras la infección primaria y la respuesta inmunológica inicial, el CMV permanecerá latente en diferentes tipos celulares tales como progenitores mieloides, monocitos, fibroblastos y células endoteliales, además de poder estar presente en órganos y tejidos, especialmente en el colon.^{8, 11}

Durante el periodo de latencia, el genoma del CMV tiene una mínima expresión viral y hay ausencia de producción de partículas virales. Cuando se produce la reactivación, inducida por estados de inflamación e inmunosupresión, se empiezan a producir nuevas partículas virales.⁸

En la reactivación del CMV, que puede desencadenarse en respuesta a diferentes estímulos como la inmunosupresión, la inflamación, la infección o el stress, el Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) representa un papel importante puesto que se une al receptor de las células donde permanece latente el virus favoreciéndose así la transcripción del ADN viral y desencadenando la replicación. Por el contrario, el interferón γ (INF- γ) secretado por las células T CD4+ inhibe la reactivación de CMV.^{11, 13}

1.2 POBLACIONES SUSCEPTIBLES

Existen grupos poblacionales que tienen un mayor riesgo de que las manifestaciones clínicas desencadenadas por la infección de CMV supongan una mayor morbimortalidad.

En este grupo se encuentran los pacientes inmunocomprometidos con alteración en la inmunidad celular, como pueden ser los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, algunos casos de infección por VIH, pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos o tratamientos inmunosupresores utilizados en procesos inflamatorios crónicos tales como la Colitis Ulcerosa, y también se pueden incluir pacientes embarazadas. Este colectivo puede ser susceptible a la primoinfección y posterior reactivación del virus y posibles complicaciones derivadas de ella.^{8, 13}

Las manifestaciones clínicas en estos pacientes, derivadas frecuentemente de la reactivación viral, son diversas destacando desde episodios de fiebre elevada a síndromes clínicos tales como retinitis, neumonitis, encefalitis, colitis o hepatitis.⁸

1.3 INFECCIÓN VS ENFERMEDAD POR CMV

Es importante diferenciar cuándo se está ante una infección por CMV o frente a la enfermedad.

Se habla de infección por CMV cuando la persona ha estado en contacto con el virus y como consecuencia presenta serología positiva, IgM-CMV en el inicio e IgG-CMV posteriormente.

Por otra parte, se considera que existe enfermedad por CMV cuando este virus causa un daño tisular con presencia de síntomas clínicos locales y/o sistémicos.

La colitis por CMV, que generalmente se trata de una reactivación de la infección, es rara en pacientes inmunocompetentes. Por otra parte, cuando se presenta la enfermedad por CMV la clínica que destaca es la presencia de diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, urgencia rectal y tenesmo, pudiendo estar acompañados por

manifestaciones sistémicas como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Todos estos síntomas también pueden aparecer en el brote agudo de Colitis Ulcerosa. Por ello, y dado que existe una superposición clínica entre ambas entidades la diferenciación clínica entre un brote de Colitis Ulcerosa y la colitis por CMV no es posible.^{4, 11, 14, 12}

1.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Existen múltiples exámenes diagnósticos para la detección de CMV. Se destacan los siguientes.

1.4.1 Examen Serológico

El examen serológico para CMV es un método no invasivo y simple. La presencia de anticuerpos IgG-CMV confirma una exposición pasada al virus e identifica los pacientes que tienen riesgo de sufrir una reactivación viral^{8, 11}. Estos anticuerpos presentan una elevada sensibilidad y especificidad cuando el objetivo es detectar una infección latente¹¹. Por otra parte, los anticuerpos IgM-CMV poseen una importante sensibilidad y especificidad cuando se emplean para la detección de una infección aguda y cuando se acompañan de la viremia.¹¹

Posee una escasa rentabilidad ya que no permite diferenciar entre enfermedad e infección. Su única indicación actual sería excluir a este agente viral como causa etiológica en un paciente CMV negativo.

1.4.2 Antigenemia

La prueba de antigenemia de CMV se basa en la detección de la fosfoproteína viral pp65 en los leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica. Tiene una especificidad relativamente elevada (83-100%)¹³ para el diagnóstico de colitis por CMV, con una sensibilidad relativamente menor (60-100%)¹³. Puede servir de ayuda para predecir el curso clínico de la colitis por CMV, pero no permite distinguir entre infección latente o enfermedad activa.¹¹

1.4.3 Examen histológico

La colitis por CMV normalmente se diagnostica por la detección del virus en el tejido colónico, obteniéndose éste mediante la toma de biopsias en la realización de la endoscopia. Se destacan dos exámenes histológicos que se realizan sobre el tejido colónico.¹¹

1.4.3.1 Hematoxilina-Eosina (*en adelante* H-E)

Esta técnica de tinción, que constituye el método clásicamente empleado, se realiza sobre una muestra de tejido afecto y permite observar cambios característicos producidos por CMV como la presencia de grandes inclusiones intranucleares eosinofílicas a veces rodeadas de un halo (característicamente conocidas como “imagen en ojo de búho”)¹³. Pero esta técnica se considera que tiene una menor sensibilidad (10-87%) y riesgo elevado de falsos negativos, puesto que requiere un número importante de muestras tisulares y destreza del patólogo que lo analiza. Sin embargo posee una especificidad del 92-100%^{11, 13}.

1.4.3.2 Inmunohistoquímica (*en adelante* IHQ)

Esta técnica es considerada por algunos como “*el gold standard*” o la técnica de referencia para el diagnóstico de CMV. Presenta una mayor sensibilidad (78-93%), y una especificidad (92-100%) igual a la prueba descrita anteriormente. Esta prueba se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales que identifican de forma inmediata el “antígeno temprano” del virus en las células infectadas^{13, 14}. Los resultados de dicho examen se consideran positivos cuando las células infectadas se muestran “marcadas” con una coloración marrón, tanto a nivel nuclear como citoplasmático²⁰. Uno de los inconvenientes es que el análisis conlleva de 3 a 5 días de estudio.¹³

La combinación de la técnica de H-E e IHQ hace que la sensibilidad aumente entre 78-93%¹¹.

1.4.4 Estudio Microbiológico

1.4.4.1 Reacción en Cadena de la Polimerasa (*en adelante* PCR)

El método diagnóstico más sensible es la PCR para ADN-CMV en biopsia colónica, siendo éste positivo hasta en un 80% de los casos. Aunque su significado no está claro, pues no permite diferenciar entre una infección latente o replicación viral activa, donde en esta última circunstancia el CMV sí va a tener un efecto patógeno.

Esta prueba permite la detección del ADN de CMV en situaciones de bajo nivel de reactivación, además de la determinación precisa de la carga viral⁸. Presenta una sensibilidad de 92-96% y una especificidad de 93-98%¹¹. Aunque la determinación cuantitativa puede ser más segura, no se dispone de un “*cutt off*”. Cuando se comparan las tasas histológicas con la PCR, se encuentran que las tasas de detección por IHQ son menores. Puede servir de ayuda en aquellos casos en los que la IHQ sea negativa, pero se sospeche por otras evidencias la posible infección por CMV¹⁰. Con la incorporación de la técnica de la PCR, es habitual que nos encontremos ante pacientes con serología positiva, IHQ negativa y con PCR-CMV (+) en la mucosa. Este hallazgo puede deberse a la capacidad de la PCR para detectar infecciones en estadios muy precoces.

La PCR sobre muestras de tejido de colon obtenidas vía endoscópica, es considerada una prueba mayormente invasiva con una elevada sensibilidad y especificidad. Se ha visto que el ADN de CMV está presente en las áreas mucosas de colon inflamado, por lo que las muestras a analizar se obtienen de la base y borde de las úlceras ya que en ellas se encontrará una mayor densidad de células positivas para el virus.^{11, 13}

Las guías de la *European Crohn and Colitis Organisation* (*en adelante ECCO*) y la guía británica, recomiendan realizar el diagnóstico por la PCR sobre tejido colónico o la IHQ como métodos de *screening* para la detección de CMV en el contexto clínico de colitis.^{13, 21}

1.5 CITOMEGALOVIRUS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1.5.1 Generalidades

El impacto de la infección por CMV en el manejo y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende tanto la Enfermedad de Crohn como la Colitis Ulcerosa, ya fue descrita en un primer caso de Colitis Ulcerosa y CMV en 1961.¹³

Se establecen varias hipótesis sobre cuál es el verdadero papel que ejerce CMV en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por un lado se considera que el CMV es un mero “observador”, que aparece como consecuencia de la inmunosupresión que sufre el paciente debido al tratamiento que recibe sin interferir de manera negativa en el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, otros determinan que el CMV adopta un papel principal haciendo que el transcurso de la enfermedad sea tórpido, viéndose favorecida su acción gracias al grado de inflamación propio de la enfermedad y a la inmunosupresión del paciente.^{2,}

13

1.5.2 Enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn y Colitis Ulcerosa

La enfermedad inflamatoria intestinal hace referencia a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas, cuya etiología no está especificada y que incluye la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, además de caracterizarse por la alternancia de fases de exacerbación y de remisión.^{1, 10}

La Colitis Ulcerosa es una enfermedad inflamatoria idiopática, que se caracteriza por ser crónica y afectar exclusivamente a la capa mucosa del colon. Generalmente afecta a individuos jóvenes y cursa en forma de brotes.²⁶

En cuanto a las características tanto macroscópicas como microscópicas de la Colitis Ulcerosa, destaca una afectación de la mucosa colónica con progresión de distal a proximal y continua. Cuando la inflamación que se asocia es leve, la mucosa se muestra con eritema y una superficie granular fina, sin embargo, ante una

inflamación más severa la mucosa presentará zonas hemorrágicas, de edema y ulceración. Por otra parte, cuando existe una evolución hacia la fase crónica pueden aparecer pseudopólipos como resultado de la regeneración. Y finalmente en pacientes con enfermedad de larga evolución, la mucosa colónica estará atrófica y podrá presentar partes estenóticas.¹

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad a destacar son la diarrea (suele ser nocturna o posprandial), hemorragia rectal, tenesmo, heces con mucosidad y cólicos abdominales, y ante una Colitis Ulcerosa moderada-grave pueden aparecer síntomas sistémicos como anorexia, náuseas, vómitos y fiebre.¹

El diagnóstico de la enfermedad se basa en un conjunto de criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos según los criterios de Lennard-Jones.²⁵

Respecto al tratamiento de la enfermedad, éste depende de la gravedad de la misma. Entre las diferentes opciones terapéuticas destacan los 5-aminosalicilatos (antiinflamatorios), corticoesteroides; fármacos inmunosupresores como la Ciclosporina y Azatioprina, que requiere seguimientos analíticos estrechos por riesgo de efectos adversos y los llamados fármacos “biológicos” como el Infliximab, Adalimumab o Vedolizumab entre otros.¹

Los pacientes con Colitis Ulcerosa, debido tanto a la propia enfermedad como al tratamiento pautado, presentan un determinado grado de inmunosupresión por lo que el riesgo de infecciones por patógenos oportunistas es elevado.¹

La prevalencia de CMV (21-36 %) ²³ es mayor en pacientes con Colitis Ulcerosa, en comparación a otras entidades inflamatorias intestinales donde la presencia de este virus es menor.

Se puede decir que la combinación de factores como, la inflamación de la mucosa colónica (derivada de la propia actividad de la enfermedad) y el tratamiento prolongado con fármacos inmunosupresores favorece la reactivación viral.⁸

Por último, se puntualiza que el CMV presenta tropismo por áreas que presenten inflamación, por lo que los pacientes que son diagnosticados de Colitis Ulcerosa son más susceptibles a este virus.¹⁸

1.5.3 Factores de riesgo

La prevalencia de casos en los que se ha detectado CMV en el tejido colónico de los pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa es del 21-36%^{7,16}, y del 33-36% en pacientes refractarios a tratamiento corticoideo.^{7,12}

El riesgo de colitis por CMV es mayor en determinados subgrupos, tales como pacientes de edad avanzada, enfermedad con extensa afectación colónica, Colitis Ulcerosa grave, reciente exposición a corticoides y/o tiopurinas.¹³

Además, la reactivación de CMV en estos pacientes tiene un papel de mal pronóstico, pues se incrementa el riesgo de resistencia a tratamiento con corticoides, hospitalización, colectomía y aumento de la mortalidad.^{6,12}

1.5.4 Citomegalovirus en la Colitis Ulcerosa severa y en pacientes refractarios a tratamiento corticoideo

Como ya se ha expuesto anteriormente, existe una controversia continua acerca del papel que juega el CMV en la Colitis Ulcerosa.

La mayoría de los casos de colitis por CMV se diagnostican en pacientes que evolucionan desfavorablemente al tratamiento o aquellos en los que la Colitis Ulcerosa está catalogada como grave con una prevalencia de reactivación del virus de 4.5-16%⁴. Por ello, se recomienda la realización de pruebas de despistaje de CMV en pacientes con Colitis Ulcerosa moderada/grave y refractaria a corticoterapia.⁵

Como se ha dicho anteriormente, el CMV presenta tropismo por áreas muy inflamadas, por tanto, en la Colitis Ulcerosa grave que presenta un importante grado de inflamación es más probable que el virus se reactive.⁴

Existen diversos estudios que demuestran que los pacientes expuestos durante tres meses a tratamiento corticoideo son más propensos a Colitis Ulcerosa refractaria e infección concomitante por CMV¹³. Otros estudios sin embargo no pudieron

demostrar lo anterior, pues la muestra de pacientes era pequeña y el grupo heterogéneo.¹³

Por otra parte, independientemente de los datos que se encuentran disponibles, parece clínicamente prudente limitar el uso de la corticoterapia o reducir la dosis con mayor rapidez en los pacientes con Colitis Ulcerosa severa, ya que, existen otras alternativas terapéuticas para estos pacientes minimizándose así el riesgo de reactivación viral.¹³ Esto es así porque existen evidencias de que el CMV puede empeorar el curso clínico de la Colitis Ulcerosa sobre todo en aquellos pacientes con brote severo corticoresistente. Se ha demostrado que hasta en un 20-30% de los brotes graves y corticoresistentes de Colitis Ulcerosa, el CMV actúa como un agente patógeno. En estos casos el tratamiento antiviral puede mejorar el curso clínico.

Referente a los pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa leve-moderada, se puede decir que en algunos casos se ha detectado la presencia de CMV, siendo estos casos menos prevalentes que en Colitis Ulcerosa severa. Si la presencia viral no empeora la evolución clínica del paciente puede no ser necesaria la prescripción de tratamiento antiviral existiendo otras alternativas terapéuticas para dichos pacientes.

1.5.5 Tratamiento antiviral

Otra cuestión que se plantea es cuándo se debe tratar al paciente en el momento que se detecta la presencia de CMV en el contexto de Colitis Ulcerosa, ya que, no todos los pacientes a los que se detecta el virus se van a tratar de forma dirigida. Se debe valorar el estado del paciente tanto a nivel clínico como a nivel endoscópico, ya que, los tratamientos antivirales no son inocuos y existen efectos adversos importantes a tener en cuenta.

En principio aquellos pacientes que presenten Colitis Ulcerosa grave, refractariedad a tratamiento y CMV positivo en las pruebas diagnósticas van a ser tratados¹⁶. La remisión tras el tratamiento antiviral es del 71-86%⁴. En pacientes no refractarios, aunque haya presencia de CMV, existen otras alternativas terapéuticas.¹⁶

Ganciclovir es el tratamiento de primera línea a dosis de 5 mg/Kg intravenoso durante 2-3 semanas, y como alternativa está el Valganciclovir que se administra por vía oral. Es importante tener en cuenta los efectos adversos de dichos fármacos. Por ello se tiene que prestar especial atención a la aparición de neutropenia, trombocitopenia, hipotensión, náuseas o dolor de cabeza como efectos secundarios al uso de Ganciclovir. Foscarnet es un antiviral que se utiliza como alternativa a Ganciclovir y donde los efectos adversos que pueden aparecer son la alteración de la función renal, hipocalcemia y anemia entre otros.⁴

En un principio, durante el tratamiento antiviral no es necesaria la suspensión del tratamiento inmunosupresor, ya que, en la mayoría de los casos la reactivación viral es subclínica o mínimamente sintomática. En pacientes con colitis por CMV severa o afectación a nivel de otros órganos la reducción o cese de administración de la terapia inmunosupresora estaría justificada.^{13, 15}

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar una cohorte de pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa e infección por CMV y analizar el papel que dicha infección representa en el curso evolutivo de la Colitis Ulcerosa.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Estudio de los factores de riesgo y mal pronóstico relacionados con la infección, puesta en conocimiento de las características clínicas, además de conocer el riesgo quirúrgico al que pueden estar expuestos estos pacientes y el manejo terapéutico de los mismos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 METODOLOGÍA

Estudio de investigación original, observacional, de cohorte retrospectivo y de único centro. Los sujetos incluidos en la cohorte fueron pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa con actividad clínica a los que se les realizó una endoscopia y posterior estudio de la mucosa de colon mediante la toma de dos tipos de muestras. Una de las muestras depositada en formol para el posterior estudio histológico y la segunda muestra en suero salino, para ser procesada por el Servicio de Microbiología para la realización de la PCR.

Las variables de estudio se recogieron en la visita basal y en el seguimiento. Según la evolución de la cohorte aparecieron dos grupos de pacientes: los que obtuvieron remisión clínica y los que no la obtuvieron.

3.1.1 Pacientes

De un total de 100 pacientes, se obtuvieron muestras de tejido colónico para el posterior análisis sobre la presencia o no de CMV. De estos pacientes, en 40 se demostró la presencia de CMV. Finalmente seleccionamos para el estudio un subgrupo de 32 pacientes que contaban con los datos requeridos para este estudio y que se encontraban en seguimiento por la sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Basurto.

3.1.2 Criterios de inclusión

Los pacientes que se incluyeron finalmente en el estudio estaban diagnosticados de Colitis Ulcerosa en base a criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos y además de infección por CMV. Siguiendo las pautas de la guía *ECCO*, se consideró que existía infección/reactivación por CMV si resultaba positiva la PCR y/o en su defecto la IHQ realizada sobre muestras de tejido colónico.

3.1.3 Criterios de exclusión

Los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, ausencia de episodio de infección por CMV y no constancia en la historia clínica de pruebas diagnósticas para la detección del virus, fueron excluidos.

3.1.4 Criterios para el diagnóstico de infección por CMV

Para establecer el diagnóstico de infección/reactivación por CMV se han seguido los criterios establecidos por la guía *ECCO*. Según la guía *ECCO*, el diagnóstico de la colitis por CMV en pacientes con Colitis Ulcerosa se debe realizar preferentemente en la mucosa colónica mediante técnicas de PCR o IHQ.

El estudio de la PCR se llevó a cabo por el Servicio de Microbiología utilizando el <<CMV ELITe MGB® Kit>> (ELITechGroup), para el diagnóstico de la infección por CMV. Este Kit empleado permite la realización de PCR tanto cualitativa como cuantitativa (Q-PCR en tiempo real). En este estudio se realizó un análisis cualitativo por PCR, amplificándose una parte del material genético viral hasta hacerse detectable y concluyéndose por tanto la presencia de infección viral.

La técnica de ADN-CMV mediante la técnica de la PCR, tiene la ventaja de la rapidez y alta sensibilidad.²⁷

Al mismo tiempo, la otra parte de muestras que se obtuvieron fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica para la realización de la IHQ, dirigiendo el estudio a la identificación del CMV empleándose para ello anticuerpos monoclonales.

Por último, en algunas de las muestras que se analizaron histológicamente se realizó la tinción de H-E, pudiéndose observar la presencia de grandes inclusiones intranucleares eosinofílicas a veces rodeadas de un halo, característicamente conocidas como “imagen en ojo de búho”.

3.2 DEFINICIÓN DE COLITIS ULCEROSA, REMISIÓN CLÍNICA Y OTRAS VARIABLES DE RESULTADO

El diagnóstico de Colitis Ulcerosa se realizó en base a los criterios de Lennard-Jones, entre los que encontramos ²⁵:

- **Criterios clínicos.** El Índice de Mayo (**Tabla 1**) permite la valoración de la actividad de la Colitis Ulcerosa. Es un índice reproducible basado en parámetros clínicos y endoscópicos.

Además, se utilizó la Clasificación de Montreal para la descripción de la progresión en extensión de la enfermedad. Se distingue: Proctitis Ulcerosa (afectación rectal exclusiva); Colitis Izquierda o colitis distal (afección limitada al colon izquierdo cuyo límite superior de inflamación no sobrepasa el ángulo esplénico) y Pancolitis o colitis extensa (extensión proximal al ángulo esplénico).

Tabla 1. Índice de Mayo ³⁷

| Variable | | Puntuación |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Frecuencia defecatoria | Normal | 0 |
| | 1-2 deposiciones más de la habitual | 1 |
| | 3-4 deposiciones al día más de lo habitual | 2 |
| | > de 4 deposiciones más de lo habitual | 3 |
| Sangrado rectal | Ninguno | 0 |
| | Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones | 1 |
| | Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones | 2 |
| | Rectorragia sin heces | 3 |
| Apariencia endoscópica mucosa | Normal o inactiva | 0 |
| | Enfermedad leve (eritema, disminución patrón vascular...) | 1 |
| | Enfermedad moderada (eritema marcado, friabilidad, erosiones, desaparición patrón vascular) | 2 |
| | Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración) | 3 |
| Valoración médica | Normal | 0 |
| | Leve | 1 |
| | Moderado | 2 |
| | Grave | 3 |

Valoración global Índice de Mayo. **Leve:** 3-5 puntos/total. **Moderado:** 6-10 puntos/total. **Grave:** >10 puntos/total.

- **Criterios endoscópicos.** La valoración endoscópica se realiza en base al Índice de Mayo (**Tabla 1**). Entre las características que puede llegar a presentar la mucosa en la Colitis Ulcerosa son: mucosa eritematosa, granular, edematosa; exudados o ulceraciones; friabilidad espontánea o al roce; presencia de pseudopólipos o pólipos y afectación continua.

- **Criterios histológicos.** Para ello nos basamos en el Índice de Rutter, que hace referencia al grado de actividad inflamatoria de la Colitis Ulcerosa en base a las alteraciones histológicas del epitelio colónico, en función de la presencia de células inflamatorias y alteraciones tisulares. La clasificación es la siguiente ²⁸:

- **0:** cuando no hay ningún tipo de alteración tisular (ausencia de células inflamatorias).
- **1:** actividad inflamatoria crónica.
- **2:** actividad inflamatoria leve (criptitis en ausencia de abscesos en las criptas).
- **3:** actividad inflamatoria moderada (escasos abscesos localizados en las criptas).
- **4:** actividad inflamatoria severa (numerosos abscesos de cripta).

La remisión clínica se definió con un subíndice de mayo < 2 y sangre en heces con valor de 0. La respuesta clínica se obtiene cuando existe una caída en el subíndice de Mayo de al menos 3 puntos y la sangre en heces con puntuación entre 0 y 1.

3.3 VARIABLES A ESTUDIO

3.3.1 Variables sociodemográficas

Entre las variables sociodemográficas que se han tenido en cuenta para el estudio y por tanto incluidas en la base de datos, se encuentran el sexo (hombre/mujer) y la edad de los pacientes en el momento que se desarrolló el primer episodio de reactivación por CMV. La información referente a ambas variables se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

3.3.2 Variables clínicas

Entre las variables clínicas que se incluyeron en el estudio se encuentran la fecha del diagnóstico de la Colitis Ulcerosa y la fecha del primer episodio de reactivación de CMV; la respuesta clínica de los pacientes, diferenciándose en remitores y no remitores; la corticorresistencia definida como la ausencia de respuesta y persistencia de la actividad a pesar de la utilización de al menos 75mg/Kg/día durante 4 semanas²¹ y la corticodependencia, que hace referencia a la imposibilidad de reducir la prednisona u otro corticoide equivalente por debajo de 10 mg/día después de 3 meses de inicio del tratamiento, según la *ECCO*.²¹

También se tuvieron en cuenta como variables clínicas de estudio la extensión de la Colitis Ulcerosa; actividad clínica (Índice de Mayo categórico: enfermedad leve, moderada, severa, y su respectivo desglose en Índice de Mayo en función de las deposiciones, hemorragias, endoscópico y médico).

Algunos de los parámetros analíticos que también se tuvieron en cuenta fueron la hemoglobina, albúmina, Proteína C Reactiva (*en adelante* PcR) y la Calprotectina fecal, cuyos datos pertenecen a la analítica previa al diagnóstico de la reactivación viral.

Además, se incluyeron variables tales como: IgG- CMV; métodos diagnósticos para la detección viral; características endoscópicas propias de estos pacientes; presencia de úlceras en la mucosa colónica y actividad inflamatoria (Índice de Rutter), referentes al episodio de reactivación viral.

Por último, se tuvieron en cuenta los episodios de hospitalización.

3.3.3 Variables de tratamiento

Las variables de tratamiento que se recopilaron hacen referencia por un lado al tratamiento dirigido de la Colitis Ulcerosa y por otro lado a los diferentes fármacos que se emplearon para el tratamiento de la reactivación por CMV en los pacientes con Colitis Ulcerosa.

En primer lugar, se tuvieron en cuenta como variables de tratamiento para la Colitis Ulcerosa los corticoesteroides, la tiopurina, el Metotrexato y tratamientos biológicos. En segundo lugar, los fármacos para el tratamiento de la reactivación por CMV fueron el Ganciclovir y Valganciclovir como tratamiento médico y conservador. Además, se incluyó como variable de tratamiento quirúrgico, la colectomía como alternativa ante la evolución desfavorable de los pacientes tratados de forma conservadora.

3.3.4 Obtención de información

Se diseñó un Cuaderno de Recogida de Datos (*en adelante* CRD) que recoge todas las variables de interés. Cada paciente tiene un código único que le identificó en todas las visitas del estudio.

Toda la información referente a las variables incluidas en el estudio se ha obtenido tras un estudio exhaustivo de la historia clínica de dichos pacientes.

Además, para la redacción de la introducción del estudio, se realizó una búsqueda bibliográfica minuciosa consultándose metaanálisis, revisiones de casos, documentos de sociedades científicas y ensayos clínicos referentes a la materia en cuestión.

En cuanto a la estrategia de búsqueda, se emplearon:

- El motor de búsqueda *Pubmed*, para poder acceder a una base de datos bibliográficos internacionales. Los términos de búsqueda empleados fueron: (“Cytomegalovirus” [Mesh] OR Cytomegalovir* [ti] AND (“Colitis, Ulcerative”[Mesh] OR Ulcerative colitis [ti]. En ambas búsquedas, se tuvo en cuenta la opción “*Restrict to MeSH Major Topic*”. En lo relativo a los criterios de inclusión y exclusión, se utilizaron tanto metaanálisis, revisiones de casos, así como, ensayos clínicos para recoger toda la evidencia científica publicada, empleándose a mayores filtros como la disponibilidad *full text* de los manuscritos y publicaciones referentes a la especie humana.

- También se consultó en la *Colaboración Cochrane*, organización sin ánimo de lucro que reúne a un grupo de investigadores de ciencias de la salud que aplican un riguroso y sistemático proceso de revisión de las intervenciones de la salud.²⁴
- Otra fuente importante de información fue la proporcionada por la Dra. Muñoz, que puso en conocimiento una serie de artículos relevantes con el tema a tratar en este estudio.
- Por último, se consultó en soporte físico el libro *Harrison: Gastroenterología y Hepatología*, en lo relativo al capítulo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Tras dicha búsqueda se obtuvo un total de 51 artículos. Se excluyeron aquellos que no fueron relevantes para el objetivo de este estudio. Finalmente, se tuvieron en cuenta un total de 35 artículos, junto con la información aportada por el libro de soporte físico, además de la *Guía de la ECOO*.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos incluidos en el Cuadernos de Recogida de Datos se ha utilizado como programa estadístico el Software IBM SPSS ®.

3.4.1 Análisis descriptivo

Para la realización de los análisis descriptivos se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como, medias, desviaciones típicas y rangos (con límite inferior y superior respectivamente) para las variables continuas.

3.4.2 Análisis de asociaciones

Previo a la realización de las comparaciones entre los grupos, se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de las variables categóricas se hizo uso de los estadísticos de ji o chi

cuadrado de Pearson (χ^2). Para la comparación de medias para muestras independientes se utilizó la t de Student (prueba paramétrica) y la U de Mann Whitney (prueba no paramétrica) en algunas de las variables categóricas por limitación de muestra con “N” muestral teórico menor de 30.

Además, se utilizó un modelo de regresión logística univariante incluyendo algunas de las variables que habían mostrado diferencias significativas (hemoglobina; albúmina; Índice de Mayo total) entre el grupo de los remitores y no remitores. Para estos análisis se tuvo en cuenta como grupo referencia el grupo de los no remitores.

Tras dicho análisis de regresión se obtuvo la razón de proporciones (ODDS ratio, *en adelante* OR) e Intervalo de Confianza al 95% (*en adelante* I.C.95%), con sus límites inferior y superior, concluyéndose así el análisis univariante de las variables a estudio como posibles potenciales factores de riesgo para la colitis por CMV.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una posible limitación es que haya cierto sesgo de selección, de manera que los pacientes con mayor o menor gravedad tengan diferente probabilidad de ser incluidos en la cohorte. Además de que la muestra con la que se ha trabajado es de pequeño tamaño, al ser de un único centro, y tratarse de un grupo de pacientes limitado.

5. COMITÉ ÉTICO

La propuesta de proyecto, el protocolo que la desarrolla, los CRDs, y el acceso a las historias clínicas de la cohorte de pacientes que se han incluido en el estudio, fue sometida a evaluación por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Basurto.

La confidencialidad de los datos será respetada. A los datos originales, solo tendrán acceso los investigadores del estudio que se responsabilizarán de que los datos sean almacenados y analizados de forma agregada por ordenador y según la legislación

española sobre gestión de datos informatizados (LO15/1999 y Real Decreto 1720/2007).

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Encontramos que 32 pacientes cumplían criterios tanto de Colitis Ulcerosa como de infección por CMV.

La distribución por sexo fue de 16 hombres y 16 mujeres. La edad media y desviación típica de la cohorte estudiada fue de 51.39 (15.56) años (**Tabla 2**).

El 56.3 % de los pacientes fueron diagnosticados de Colitis Ulcerosa en los últimos cinco años. Solamente en un 9.4 % (3 pacientes) la Colitis Ulcerosa fue de larga evolución (>15 años) (**Tabla 2**).

En relación a la extensión de la Colitis Ulcerosa, el 59.4 % (19 pacientes) fueron diagnosticados de colitis izquierda y en un 40.6 % (13 pacientes) el diagnóstico fue de pancolitis. En ambos subgrupos se alcanzó la remisión clínica en un 60% (12) y 40 % (8) de los pacientes respectivamente (**Tabla 2**).

En relación con la gravedad del cuadro, en el 67.7 % de los pacientes la Colitis Ulcerosa fue catalogada de moderada, con una tasa de remisión del 73.7 %. Un 19.4% y 12.9% de los pacientes presentaron Colitis Ulcerosa leve y grave respectivamente. La remisión clínica en la Colitis Ulcerosa leve fue del 26.3% (5/6 pacientes), ya que un solo paciente no obtuvo remisión clínica. En los pacientes con Colitis Ulcerosa grave ningún paciente alcanzó la remisión clínica. La asociación estadística resultó ser significativa (p valor igual a 0.02) (**Tabla 2**).

Por último, en relación a la actividad inflamatoria (Índice de Rutter), el 47.8 % (11 pacientes) presentaron grado 4, en los que en 5/11 pacientes, se alcanzó la remisión clínica (**Tabla 2**).

6.2 CARACTERÍSTICAS EN RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE LA COLITIS POR CMV

El 78.1 % (25 pacientes) de los pacientes fueron diagnosticados de colitis por CMV mediante PCR (+) o PCR (+) / IHQ (-) (**Tabla 4**).

En un total de 2 pacientes (6.3%) tanto la PCR como el estudio histológico por H-E resultaron positivos para el diagnóstico de colitis por CMV, obteniéndose la remisión clínica en su totalidad (**Tabla 4**).

En el 15.6 % del total (5 pacientes), el diagnóstico se realizó mediante una PCR positiva junto con un estudio anatómico-patológico negativo. Y se obtuvo remisión clínica en 3 pacientes (15%) (**Tabla 4**).

La presencia de anticuerpos IgG-CMV resultó positiva en el 91.7% (22 pacientes) frente a un 8.3 % (2 pacientes) con anticuerpos IgG-CMV negativos. La remisión clínica en los pacientes con anticuerpos IgG-CMV positiva fue del 92.9 %, respecto a un 7,1 % de los pacientes que remitieron, pero presentaron negatividad para dichos anticuerpos (**Tabla 4**).

Más de la mitad de los pacientes (58 %) presentaron úlceras en la endoscopia. Frente a un 42 % que no presentaron dicho hallazgo (**Tabla 2**).

Por último, a los 27 pacientes que recibieron tratamiento antiviral se les realizó posteriormente una endoscopia, habiendo persistencia de CMV en 8 pacientes (29.7%) y consiguiéndose la remisión clínica en 3 de ellos (17.6%) frente a un 50 % (5 pacientes) que no obtuvieron remisión. En los 19 pacientes restantes (70.4%) no persistió el CMV tras el tratamiento (**Tabla 4**).

6.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA LA COLITIS ULCEROSA

Entre las distintas opciones terapéuticas el 81.3% (26 pacientes) recibieron tratamiento con corticoesteroides, adquiriéndose la remisión clínica en 15 pacientes (75%), y en los otros 11 pacientes (91.7%) no se alcanzó dicha remisión (**Tabla 2**).

El 22.6% de los pacientes (7 pacientes) sí recibieron tratamiento con tiopurinas, frente a un 77.4% (24 pacientes) que no lo recibieron. De los que recibieron tiopurinas, 4/7 pacientes presentaron remisión clínica (**Tabla 2**).

Solamente 1 paciente (3,1%) recibió tratamiento con Metotrexato, llegando a la remisión clínica (**Tabla 2**).

Por último, un 40.6 % de los pacientes recibieron tratamientos biológicos. Obtuvieron remisión clínica 6 de los 13 pacientes. El 59.4 % restante (19 pacientes) no recibieron tratamiento biológico (**Tabla 2**).

6.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA LA COLITIS POR CMV

El 84.4 % (27 pacientes) de los pacientes recibieron tratamiento dirigido para la infección viral, frente a un 15.6% (5 pacientes) que no recibieron dicho tratamiento. La totalidad de los que no fueron tratados alcanzaron la remisión clínica (**Tabla 4**).

De los pacientes tratados, 15 de ellos lograron conseguir la remisión clínica (75 %), en comparación con los otros 12 pacientes que no lo lograron (100%) (**Tabla 4**).

Respecto a los fármacos que se emplearon, solamente el 16.1 % (5 pacientes) fueron tratados con Ganciclovir, con una remisión del 10.5 % (2 pacientes). En dos pacientes se llevaron a cabo los dos tratamientos de forma sucesiva (**Tabla 4**).

La mayoría de los pacientes (77.4%) recibieron tratamiento con Valganciclovir. El 73.7% (14 pacientes) alcanzaron la remisión clínica tras la administración de dicho antiviral y en un 83.3 % (10 pacientes) hubo ausencia de remisión clínica a pesar de la administración de este fármaco (**Tabla 4**).

En el 88 % (22) de los pacientes que fueron tratados, con independencia del fármaco empleado, la duración del tratamiento fue de 21 días. En 12 pacientes (92.3%) se obtuvo remisión clínica, frente a 10 pacientes (83.3%) en los que hubo ausencia de remisión (**Tabla 4**).

Finalmente, un 25 % (7 pacientes) de los que no lograron la remisión clínica fueron tratados con dichos antivirales por segunda vez, obteniéndose la remisión en el 16.7% frente a un 40 % que no la alcanzó. El 75 % de los pacientes que no remitieron ante el primer ciclo de tratamiento no recibieron un segundo ciclo (**Tabla 4**).

6.5 EVOLUCIÓN CLÍNICA

Referente a las variables que pueden actuar como potenciales factores de riesgo en la evolución clínica de dichos pacientes, se encontró que los niveles medios de hemoglobina (11.3 g/dL) bajos, son un factor negativo respecto a la obtención de la remisión por parte de estos pacientes, en contraposición al grupo de los remitores que presentaron niveles superiores 13.13 (g/dL) (**Tabla 2**). Esta asociación resultó estadísticamente significativa (p valor igual a 0.016).

La albúmina fue otro de los factores estudiados que alcanzó significación en relación con la remisión. Los niveles de albúmina presentaron un valor medio de 4.1 (g/dL) en el grupo de pacientes con remisión clínica, respecto a unos niveles de 3.4 (g/dL) en el grupo de los no remitores, resultando dichas asociaciones estadísticamente significativas (p valor igual a 0.004) (**Tabla 2**).

La actividad clínica del brote, valorada por el Índice de Mayo, fue otro factor estudiado. En el grupo de los pacientes que alcanzaron la remisión clínica fue de 7.1 (puntos), frente al 9.17 (puntos) en el grupo de los que no remitieron clínicamente. A su vez, dicha asociación también resultó ser estadísticamente significativa (p valor igual a 0.024) (**Tabla 2**).

Un 40.6 % (13 pacientes) de los pacientes presentaron corticodependencia o corticorresistencia. En un el 91.7% no se alcanzó la remisión clínica. En ambos casos también se encontró una asociación estadísticamente significativa (p < 0.001) (**Tabla 2**).

6.6 FACTORES RELACIONADOS EN LA COLITIS ULCEROSA CON LA COLITIS POR CMV

La hemoglobina presentó un nivel medio de 12.21 (g/dL) (**Tabla 2**), respecto de todos los pacientes estudiados sin distinción por grupos de respuesta clínica. Tras el análisis de regresión logística se obtuvo un OR=1.71, I.C.95% (1.06-2.76) y p valor igual a 0.016 (**Tabla 5**).

De igual forma, los niveles de albúmina que se obtuvieron respecto del total de pacientes estudiados sin diferencias por grupos de remisión / no remisión, fueron de 3.75 (g/dL) (**Tabla 2**), con un OR=5.12, I.C. 95% (1.31-19.9) y p valor igual a 0.004 (**Tabla 5**). Destacar que en base a nuestros resultados, el *coeficiente de correlación de Spearman* entre la variable hemoglobina y albúmina fue muy elevado (0.6).

Por último, la actividad clínica (Índice de Mayo total) presentó una media de 8.1 (puntos) respecto de la totalidad de los pacientes estudiados sin diferencias por grupos de remisión clínica, resultando estadísticamente significativa (p valor igual a 0.024), con un OR 0.652, I.C. 95% (0.44-0.96) (**Tabla 5**). Por tanto, una menor actividad clínica (menor Índice de Mayo) en el grupo de los remitores supone un factor protector para la evolución clínica.

Tabla 5. Análisis univariante de los potenciales factores de riesgo para una peor evolución clínica.

| Variables | OR ^a | I.C. 95% ^b | | p valor ^c |
|-------------------------|-----------------|-----------------------|----------|----------------------|
| | | Inferior | Superior | |
| Hemoglobina (g/dL) | 1.71 | 1.06 | 2.76 | 0.016 |
| Albúmina (g/dL) | 5.12 | 1.31 | 19.9 | 0.004 |
| Í.M. ^d total | 0.652 | 0.44 | 0.96 | 0.024 |

^a OR (Odds Ratio); ^b I.C. 95% (Intervalo de Confianza 95%); ^c p (p valor); ^d Í.M (Índice de Mayo)

6.7 HOSPITALIZACIÓN Y COLECTOMÍA

El 71 % de los pacientes no requirieron ingreso hospitalario y alcanzaron un total de 17/22 de estos pacientes la remisión clínica. Por otro lado, el 29 % (9) de los pacientes necesitaron hospitalización, aun así 7 de los 9 pacientes de este subgrupo (77.7%) no obtuvieron remisión clínica. La diferencia entre ambos grupos, resultó estadísticamente significativa (p igual a 0.012) (**Tabla 2**).

El 81.3 % no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. De ellos, más de la mitad, 18 pacientes lograron remisión clínica (90%). Por otro lado, la colectomía se llevó a cabo en el 18.8% (6 pacientes). Dos de los pacientes sometidos a colectomía, presentaron previamente a la intervención quirúrgica remisión clínica del brote relacionado con la infección por CMV. En estos casos, la colectomía se realizó de manera diferida durante la evolución de la enfermedad (**Tabla 4**).

No se registró ningún caso de muerte en el grupo estudiado.

7. DISCUSIÓN

A día de hoy, no conocemos el verdadero papel que la infección por CMV tiene en la evolución de la Colitis Ulcerosa. En parte de la literatura científica que existe al respecto, como la revisión clínica de *Beswick et al*¹³; el metaanálisis de *Xw et al*²; y en el estudio de *Grossberg et al*¹⁹, se deja entrever la controversia en torno al papel que ejerce el CMV, pudiendo actuar éste como un “mero observador” o un verdadero patógeno en estos pacientes.

En este estudio, se analiza la evolución clínica de una cohorte de 32 pacientes sobre 40 pacientes con infección por CMV, de un total de 100 pacientes en los que se estudió la presencia de este virus en la mucosa del colon. La prevalencia del 40% que hemos encontrado, está en concordancia con la descrita por el grupo de *Nowacki et al*²³ en el que se afirmaba que la prevalencia de CMV en estos pacientes oscilaba entre el 21-36%.

El diagnóstico de la infección por CMV en estos pacientes, aunque se ha realizado utilizando tanto la técnica de PCR-CMV como la IHQ, ambas en muestras de mucosa de colon, se ha establecido en la mayoría de los pacientes por la PCR-CMV.

En este sentido, es de destacar la pobre correlación que hemos encontrado entre la positividad de las muestras mediante PCR y mediante la histología, ya que, no hemos demostrado positividad en ningún caso por IHQ y solo en 2 pacientes con PCR (+) fue positiva la H-E. Así ocurrió también en el estudio de *Yoshino et al*²⁹ en el que la PCR resultó positiva en el 60 % de los pacientes estudiados y solamente en un 6% se correlacionaron dichos resultados con un análisis IHQ positivo.

Por último y referente a este punto, es posible que la elevada sensibilidad que presenta la PCR para el diagnóstico nos haya permitido reconocer a un mayor número de casos que lo descrito por *D'Ovidio et al*³⁰, o como en los estudios de *Zagórowicz et al*⁵ y *Lee et al*⁶ en los que solamente se empleó como método diagnóstico la IHQ considerándose como el método “gold standard”. Aunque en nuestro caso el análisis ha sido cualitativo, un estudio cuantitativo podría ayudar a definir mejor el papel de la infección en la Colitis Ulcerosa.

En lo referente a las características clínicas, los pacientes en este estudio presentaron colitis izquierda (distal) o colitis extensa (pancolitis), con una actividad clínica moderada- severa. Estas características también han sido descritas por otros autores (*Sager et al*⁴ y *Beswick et al*¹³), como posibles factores que aumentan el riesgo y por tanto, predisponen a la infección por CMV en pacientes con Colitis Ulcerosa. No obstante, existe controversia respecto de si la extensión de la colitis constituye verdaderamente un factor de riesgo para la infección por CMV. En el estudio de *Ormezi et al*¹⁰ queda descrito que los pacientes diagnosticados de Colitis ulcerosa distal o pancolitis e infección por CMV presentaron un Odds Ratio (*en adelante* OR) > 1, consolidándose así como posible factor de riesgo. Sin embargo, *Kim et al*¹⁶ refleja que los pacientes con pancolitis presentaron menor tasa de infección por CMV, por tanto es una característica cuya repercusión como posible factor de riesgo en la infección por CMV es poco esclarecedora.

El tratamiento previo con corticoides, supone un factor de riesgo para la infección por CMV y así lo describen *Beswick et al*¹³, *Kopylov et al*⁷ y *Yang et al*¹². Los pacientes de este estudio fueron tratados con corticoides hasta en un 81.3% y hasta el 40 % con biológicos. Parece ser que el tratamiento previo con fármacos biológicos (anti-TNF α) no incrementa el riesgo de reactivación de CMV (en el contexto de un brote de colitis ulcerosa) según lo descrito por *Pillet et al*³¹. Finalmente, *Lavagna et al*³² concluye la seguridad en la utilización de biológicos, y en concreto Infliximab, en el contexto de una posible reactivación por infección latente de CMV.

El tratamiento de la infección por CMV se realizó en la mayoría de los pacientes (84.4%). No obstante, la literatura publicada al respecto muestra un debate sobre en qué casos sería necesaria una terapia dirigida contra CMV y en los que *a priori* no sería necesario dicho tratamiento⁹. En este estudio, en los casos en los que no se trató, se consideró la actividad clínica como factor determinante, priorizando el tratamiento en pacientes con colitis moderada-severa y solamente se administró en dos casos de colitis leve. Así también lo describe el estudio de *Kim et al*¹⁶, donde los pacientes subsidiarios a tratamiento para CMV son predominantemente aquellos con colitis moderada-severa en los que resultó verdaderamente efectivo el tratamiento instaurado.

Por otro lado, la respuesta clínica no se vio alterada por el tratamiento del CMV en algunos individuos, pues en nuestro estudio se describieron casos (hasta un 37.5%) en los que aun tratando de forma dirigida la infección por CMV, no se consiguió la remisión clínica. *Maconi et al*³⁶ determina que el tratamiento antiviral no influyó en gran medida en los resultados a largo plazo de los pacientes con Colitis Ulcerosa e infección por CMV. Dichos resultados podrían ratificar en cierta medida que la evolución clínica de estos pacientes estaría mayormente relacionada con la actividad de la Colitis Ulcerosa, más que con la propia infección por CMV. A pesar de ello, *Park et al*¹¹ expone que la tasa de remisión en pacientes con refractariedad a tratamiento corticoideo fue del 77.8% a los 12 meses, en comparación a los que no recibieron el tratamiento con tasas de remisión del 19.4%.

En relación a la evolución diferenciamos dos grupos en función de la respuesta clínica, los que obtuvieron remisión clínica y los que no la obtuvieron. Nuestros

resultados sugieren que la evolución estaría relacionada más con la actividad de la propia colitis ulcerosa que con la infección por CMV como ya se ha expuesto anteriormente.

Entre los factores relacionados con la evolución clínica, encontramos que los pacientes con una mayor actividad clínica (valorada por el Índice de Mayo), bajos niveles de hemoglobina o bajos niveles de albúmina, presentaron una peor evolución de la enfermedad, encontrándose en concordancia con lo descrito por otros autores (*Okahara et al*²⁰, *Nowacki et al*²³ y *Lee et al*⁶).

Así mismo, respecto a la aseveración anterior, encontramos que los pacientes con anemia presentaron un riesgo casi el doble y que los bajos niveles de albúmina suponían un riesgo 5 veces mayor de presentar una peor evolución clínica. Dichos resultados ratifican lo ya descrito por *do Carmo et al*¹⁸ en cuyo estudio se vio que la presencia de anemia favorecía la replicación de CMV con un OR > 1 definiéndose así como factor de riesgo. Además, *Zagórowicz et al*⁵ también son coincidentes con estos resultados, pues de la cohorte de pacientes que se analizaron en su estudio retrospectivo, se vio que los pacientes que poseían una IHQ positiva para CMV presentaron niveles de hemoglobina y albúmina menores a los que se presentaron en el grupo de pacientes con IHQ negativa para CMV.

Respecto al resto variables que resultaron estadísticamente significativas, como la actividad clínica (expresada mediante el Índice de Mayo categórico); complicaciones, tanto post-tratamiento de base de la Colitis Ulcerosa como post-quirúrgicas; corticodependencia y corticorresistencia; y la hospitalización, puntualizar que en nuestro estudio tras la realización del análisis univariante se obtuvieron OR < 1, dato que no concuerda con lo descrito por *Nowacki et al*²³. Todo ello en posible relación a una muestra pequeña y en cierta medida heterogénea.

La infección por CMV hace que se incremente el riesgo de hospitalización tal y como se ha descrito por *Lee et al*⁶ y *Yang et al*¹². Sin embargo, según *Matsumoto y Yoshida*³⁵ la infección por CMV y el uso de corticoesteroides son factores independientes para la hospitalización, estando esta última más en relación con la

gravedad de la colitis ulcerosa y la necesidad de cirugía. En este estudio la hospitalización se llevó a cabo en un tercio de los pacientes.

La necesidad de colectomía fue relativamente elevada, pero inferior a la descrita por otros autores, ya que representó al 18.8% (6) de nuestros pacientes, sobre todo pacientes que no remitieron (4/6) e incluso 2 pacientes que respondieron al tratamiento durante el episodio agudo, precisaron más tarde colectomía de forma diferida. En el estudio de *Domènech et al*³³ ya se ponía de manifiesto que el 50 % de los pacientes con infección por CMV fueron sometidos a una colectomía, pero en este caso, a diferencia del nuestro, el diagnóstico de la infección por CMV, se realizó exclusivamente por técnica histológica (IHQ, H-E). Además, el “*tiempo libre de colectomía*” fue mayor en pacientes que no presentaron la infección por CMV según lo descrito por *Yoshino et al*³⁴. Añadir que el riesgo de colectomía se ve incrementado en parte por la propia actividad de la colitis ulcerosa.⁸

8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la infección por CMV, utilizando para el diagnóstico un método sensible como la determinación de PCR-CMV en la mucosa colónica, podría ser mayor de lo que se ha considerado hasta ahora.
2. La evolución clínica de la enfermedad parece estar determinada de forma preferente por la gravedad de la Colitis Ulcerosa, sin relación con la extensión de la misma.
3. El tratamiento de la infección por CMV, no parece alterar la evolución clínica de la Colitis Ulcerosa.
4. La necesidad de colectomía en este grupo de pacientes es relativamente elevada.
5. Los pacientes con anemia, y sobre todo con bajos niveles de albúmina, presentan más posibilidades de tener una peor evolución clínica de la enfermedad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman S, Blumberg R. Enteropatía inflamatoria. En: Longo DL, Fauci AS. Harrison Gastroenterología y Hepatología. 17ª ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 174-195.
2. Wu Xw, Wu L, Ji Hz, Wang Fy. Relationship Between Cytomegalovirus Infection and Steroid Resistance in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60 (11): 3203-3208.
3. Romkens T, Bulte G, Nissen L, Drenth J. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *WJG*. 2016; 22(3):1321-1330.
4. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Preobert C. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *AP&T*. 2015; 41: 725-733.
5. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mróz A. Cytomegalovirus Infection in Ulcerative Colitis is Related to Severe Inflammation and High Count of Cytomegalovirus-positive Cells in Biopsy Is a risk Factor for Colectomy. *JCC*. 2016; 1205-1211.
6. Lee HS, Hyoung S, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee H et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(4): 912-918.
7. Kopylov U, Eliakim N, Szilagy A, Seidman E, Ben-Horin S, Katz L. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *WJG*. 2014; 20(10): 2695-2703.
8. Pillet S, Pozzeto B, Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. *WJG*. 2016; 22 (6): 2030-2045.
9. Bonta J, Zeitz J, Frei P, Bierdermann L, Sulz M, Vavrika S et al. Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease: epidemiology and disease characteristics in a large single-centre experience. *Eur Journal of Gastroenterology Hepatology*. 2016; 28(11): 1329-1334.

10. Ormeçi AC, Akyuz F, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Onel M et al. Steroid-refractory inflammatory bowel disease is a risk factor for CMV infection. *Eur Rev Me Pharmacol Sci.* 2016; 20: 858-865.
11. Park SC, MIJeon Y, Taejeon Y. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *KJIM.* 2017; 32: 383-392.
12. Yang H, Zhou W, Lv H, Wu D, Feng Y, Shu H et al. The association between CMV viremia or Endoscopic Features and Histopathological Characteristics of CMV colitis in Patients with Underlying Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(5): 814-821.
13. Beswick L, Hons B, Ye B, van Langenberg D. Toward and Algorithm for the diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(12): 2966-2976.
14. Campos S, Portela F, Tomé L. Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNF α . *Int Colorectal Dis.* 2017; 32: 645-650.
15. Aemstrong MJ, Thomas T, Iqbal T, Boulton R, Goth J. Protractect severe systemic cytomegalovirus disease in an immunosuppressed patient with ulcerative colitis. *Frontline Gastroenterology.* 2017; 0:1-5.
16. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Duk B, Jung S et al. The prevalence and Efficacy of Ganciclovir on Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(1): 51-56.
17. Ali T, Yun L, Shapiro D, Madhoun MF, Bronce M. Viral Infections in Patients with inflammatory bowel disease on Immunosupresants. *American Journal of the Medical Sciencies.* 2012; 343(3):227-232.
18. Do Carmo A, Santos FM, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Frota CS, Gomes FU et al. Cytomegalovirus Infection IN Inflammatory Bowel disease is not associated with Worsening of Intestinal In flammatory activity. *PloS one.* 2014; 9(11): 8.

19. Grossberg L.B, Ezaz G , Grunwald D , Cohen J , Falchuk KR , Feuerstein JD et al. A National Survey of the Prevalence and Impact of Cytomegalovirus Infection Among Hospitalized Patients With Ulcerative Colitis. *J of Clin gastroenterol.* 2018; 52 (3): 241-245.
20. Okahara K , Nagata N , Shimada T , Joya A , Hayashida T , Gatanaga H et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *Plos one.* 2017; 12(9): 1-10.
21. ECCO: European Crohn`s and Colitis Organisation. Viena: ECCO; [actualizado Dic 2018; citado 27 Dic 2018]. Disponible en: <https://www.ecco-ibd.eu/>
22. Ayre K, Warren B, Jeffery K, Travis S. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *JCC.* 2009; 3: 141-148.
23. Nowacki T, Bettenworth D, Meister T, Heidemann, Lenze F, Schmidt H et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol.* 2018; 105: 103-108.
24. Biblioteca Cochrane [Internet]. España: Biblioteca Cochrane Plus [consultado 25 de Noviembre de 2018]. Disponible en: www.cochranelibrary.com.
25. Asociación Española de Gastroenterología. Colitis Ulcerosa. Barcelona: Departamento de Gastroenterología Hospital Clínic de Barcelona.1994; 4: 459-471.
26. Ungaro R, Mehandru S, Allen P.B, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative Colitis. *Lancet.* 2017; 389: 1756-1770.
27. Rahier J.F, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben- Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohn`s Colitis.* 2014; 8: 443-468.
28. Rutter M., Saunders B., Wilkison K., Rumbles S., Schofield G., Kamm M. et al. Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2004; 126(2): 451-459.

29. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uzan N, Inoue S, Mikami S et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1516-1521.
30. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNF α therapy. *J Clin Virol.* 2008; 43: 180-183.
31. Pillet S, Jarlot C, Courault M, Del Tedesco E, Chardon R, Saint-Sardos P et al. Infliximab does not worsen outcomes during flare-up associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(7): 1580-1586.
32. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(7): 896-902.
33. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnosis strategy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1373-1379.
34. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M. Letter: Mucosal PCR for cytomegalovirus in refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 811-812.
35. Matsumoto S, Yoshida Y. What are the factors that affect hospitalization and surgery for aggravation of ulcerative colitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(3): 282-287.
36. Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(10): 1146-1151.

- 37.** Alós R, Barreiro M, Bastida G, Beltrán B, Cabré E, Carceller MS et al. Manual Práctico. Conductas de Actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 6ª ed. Madrid; 2014. p. 25.

10. TABLAS Y ANEXOS

Tabla 2. Descripción de variables sociodemográficas y clínicas basales comparadas por grupos en base a la remisión clínica.

| Variables | Total (N) | Remisión Clínica | | ^b p valor |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|-------------|----------------------|
| | | Sí | No | |
| Sexo, frec (%) | N = 32 | | | |
| Hombre | 16 | 9 (28.1) | 7 (21.9) | 0.72 |
| Mujer | 16 | 11 (34.4) | 5 (15.6) | |
| Edad (años), m (dt) | N= 32 51.39 (15.56) | 52.5 (15.6) | 49.5 (14.8) | 0.95 |
| Hemoglobina (g/dL); m (dt) | N= 31 12.21 (1.92) | 13.13 (1.61) | 11.3 (2.23) | 0.016 |
| Albúmina (g/dL); m (dt) | N= 30 3.75 (0.65) | 4.1 (0.67) | 3.4 (0.63) | 0.004 |
| I.Mayo total, m (dt) | N= 32 8.1 (2.3) | 7.1 (2.3) | 9.17 (2.3) | 0.024 |
| Fecha diagnóstico de colitis ulcerosa (años), frec (%) | N = 32 | | | |
| > 15 | 3 (9.4) | 2 (10) | 1 (8.3) | 0.98 |
| 10 | 11 (34.4) | 7 (35) | 4 (33.3) | |
| 5 | 18 (56.3) | 11 (55) | 7 (58.3) | |
| Fumador, frec (%) | N = 30 | | | |
| Sí | 4 (13.3) | 3 (15.8) | 1 (9.1) | 0.81 |
| No | 17 (56.7) | 10 (52.6) | 7 (63.6) | |
| Exfumador | 9 (30) | 6 (31.6) | 3 (27.3) | |
| Extensión de colitis ulcerosa, frec (%) | N = 32 | | | |
| Izquierda | 19 (59.4) | 12 (60) | 7 (58.3) | 1 |
| Pancolitis | 13 (40.6) | 8 (40) | 5 (41.7) | |
| ^a I.Mayo endoscopia, frec (%) | N = 32 | | | |
| 1 | 3 (9.4) | 2 (10) | 1 (8.3) | 0.88 |
| 2 | 9 (28.1) | 5 (25) | 4 (33.3) | |
| 3 | 20 (62.5) | 13 (65) | 7 (58.3) | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------|---------------|-----------|-----------|---------|
| I.Mayo, frec (%) | N=31 | | | |
| Leve | 6 (19.4) | 5 (26.3) | 1 (8.3) | 0.02 |
| Moderado | 21 (67.7) | 14 (73.7) | 7 (58.3) | |
| Grave | 4 (12.9) | 0 (0) | 4 (33.3) | |
| Complicaciones, frec (%) | N = 32 | | | |
| Sí | 9 (28.1) | 2 (10) | 7 (58.3) | 0.006 |
| No | 23 (71.9) | 18 (90) | 5 (41.7) | |
| Tto. Corticoesteroides, frec (%) | N=32 | | | |
| Sí | 26 (81.3) | 15 (75) | 11 (91.7) | 0.37 |
| No | 6 (18.8) | 5 (25) | 1 (8.3) | |
| Tto. Tiopurina, frec (%) | N = 31 | | | |
| Sí | 7 (22.6) | 4 (20) | 3 (27.3) | 0.68 |
| No | 24 (77.4) | 16 (80) | 8 (72.7) | |
| Tto. Metotrexate, frec (%) | N = 32 | | | |
| Sí | 1 (3.1) | 1 (5) | 0(0) | 1 |
| No | 31 (96.9) | 19 (95) | 12 (100) | |
| Tto. Biológico, frec (%) | N= 32 | | | |
| Sí | 13 (40.6) | 6 (30) | 7 (58.3) | 0.15 |
| No | 19 (59.4) | 14 (70) | 5 (41.7) | |
| Corticodependencia, frec (%) | N=32 | | | |
| Sí | 13 (40.6) | 2 (10) | 11 (91.7) | < 0.001 |
| No | 19 (59.4) | 18 (90) | 1 (8.3) | |
| Corticorresistencia, frec (%) | N=32 | | | |
| Sí | 13 (40.6) | 2 (10) | 11 (91.7) | < 0.001 |
| No | 19 (59.4) | 18 (90) | 1 (8.3) | |
| Calprotectina (µg/g), frec (%) | N=31 | | | |
| <1000 | 8 (25.8) | 6 (30) | 2 (18.2) | 0.77 |
| 1000-3000 | 5 (16.1) | 3 (15) | 2 (18.2) | |
| >3000 | 18 (58.1) | 11 (55) | 7 (63.6) | |
| Presencia de úlceras en endoscopia, frec (%) | N=31 | | | |
| Sí | 18 (58.1) | 10 (52.6) | 8 (66.7) | 0.48 |
| No | 13 (41.9) | 9 (47.4) | 4 (33.3) | |

| | | | | |
|--------------------------------------------------|-------------|-----------|----------|-------|
| | | | | |
| Actividad inflamatoria (Rutter), frec (%) | N=23 | | | |
| 1 | 2 (8.7) | 2 (16.7) | 0 (0) | 0.29 |
| 2 | 4 (17.4) | 3 (25) | 1 (9.1) | |
| 3 | 6 (26.1) | 2 (16.7) | 4 (36.4) | |
| 4 | 11 (47.8) | 5 (41.7) | 6 (54.5) | |
| Hospitalización, frec (%) | N=31 | | | |
| Sí | 9 (29) | 2 (10.5) | 7 (58.3) | 0.012 |
| No | 22 (71) | 17 (89.5) | 5 (41.7) | |

* Variables expresadas en frecuencias (frec); porcentajes (%); media (m); desviación típica (dt).

^a Índice de Mayo (IM); ^b p valor (estadísticamente significativo <0.05)

Tabla 3. Variables cuantitativas comparadas por grupos en base a la remisión clínica.

| Variable | Remisión clínica | N | ^a M, ^b dt ^c (R) | ^f p valor |
|---------------------------|------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|
| Peso(Kg) | Sí | N= 19 13 | 62.26, 11.27 (47-90.6) | 0.425 |
| | No | 6 | 65.81, 6.55 (60-76.9) | |
| Altura (cm) | Sí | N= 15 9 | 169.22, 8.27 (156-188) | 0.891 |
| | No | 6 | 170.8, 6.8 (162-181) | |
| Edad (años) | Sí | N= 32 20 | 52.55, 15.6 (21-82) | 0.947 |
| | No | 12 | 49.5, 14.8 (26-73) | |
| Hemoglobina (g/dL) | Sí | N= 31 19 | 13.13, 1.61 (10.5- 16.4) | 0.016 |
| | No | 12 | 11.3, 2.23 (8.1-15.2) | |
| Albúmina (g/dL) | Sí | N= 30 19 | 4.1, 0.67 (2.32-5.19) | 0.004 |
| | No | 11 | 3.4, 0.63 (2.33-4.63) | |
| ^d PcR (mg/ dL) | Remisión | N=31 19 | 7.96, 15.1 (1.4-61.5) | 0.081 |
| | No respuesta | 12 | 15.8, 21.96 (0.1-60) | |
| ^e I.Mayo total | Sí | N= 32 20 | 7.1, 2.3 (2-11) | 0.024 |
| | No | 12 | 9.17, 2.3 (5-12) | |

* Prueba U de Mann-Whitney para el análisis de las variables cuantitativas Hemoglobina , Albúmina y Índice de Mayo total.

^a M (media); ^b dt (desviación típica); ^c R (rango); ^d Proteína C Reactiva (PcR); ^e Índice de Mayo total (I.M); ^f p valor (estadísticamente significativo <0.05).

Tabla 4. Características de la colitis ulcerosa e infección por CMV comparadas por grupos en base a la remisión clínica.

| Variables | Total (N) | Remisión Clínica | | ^b p valor |
|-----------------------------------------------|--------------|------------------|-----------|----------------------|
| | | Sí | No | |
| CMV IgG, frec (%) | N= 24 | | | |
| Positivo | 22 (91.7) | 13 (92.9) | 9 (90) | 1 |
| Negativo | 2 (8.3) | 1 (7.1) | 1 (10) | |
| Diagnóstico CMV, frec (%) | N= 32 | | | |
| ° PCR+ o PCR +/- ^d IHQ- | 25 (78.1) | 15 (75) | 10 (83.3) | 0.819 |
| PCR+/ ^e AP+ | 2 (6.3) | 2 (10) | 0 (0) | |
| PCR +/-AP- | 5 (15.6) | 3 (15) | 2 (16.6) | |
| Tratamiento, frec (%) | N= 32 | | | |
| Sí | 27 (84.4) | 15 (75) | 12 (100) | 0.130 |
| No | 5 (15.6) | 5 (25) | 0 (0) | |
| Ganciclovir, frec (%) | N= 31 | | | |
| Sí | 5 (16.1) | 2 (10.5) | 3 (25) | 0.350 |
| No | 26 (83.9) | 17 (89.5) | 9 (75) | |
| Valganciclovir, frec (%) | N= 31 | | | |
| Sí | 24 (77.4) | 14 (73.7) | 10 (83.3) | 0.676 |
| No | 7 (22.6) | 5 (26.3) | 2 (16.7) | |
| Tiempo de tratamiento (días), frec (%) | N= 25 | | | |
| 10 | 1 (4) | 0 (0) | 1 (8.3) | 0.564 |
| 21 | 22 (88) | 12 (92.3) | 10 (83.3) | |
| >21 | 2 (8) | 1 (7.7) | 1 (8.3) | |
| Seguimiento (años), frec (%) | N= 31 | | | |
| <1 | 10 (32.3) | 5 (26.3) | 5 (41.7) | 0.197 |
| 1 | 5 (16.1) | 5 (26.3) | 0 (0) | |
| 2 | 5 (16.1) | 2 (10.5) | 3 (25) | |
| >2 | 11 (35.5) | 7 (36.8) | 4 (33.3) | |
| Endoscopia post-tto, frec (%) | N= 27 | | | |
| ^a CMV+ | 8 (29.7) | 3 (17.6) | 5 (50) | 0.102 |
| CMV - | 19 (70.4) | 14 (82.4) | 5 (50) | |
| Segundo ciclo tratamiento, frec (%) | N= 28 | | | |
| Sí | 7 (25) | 3 (16.7) | 4 (40) | 0.207 |
| No | 21 (75) | 15 (83.3) | 6 (60) | |

| | | | | |
|-----------------------------------------|--------------|-----------|----------|-------|
| | | | | |
| Colectomía, frec (%) | N= 32 | | | |
| Sí | 6 (18.8) | 2 (10) | 4 (33.3) | 0.165 |
| No | 26 (81.3) | 18 (90) | 8 (66.7) | |
| Complicaciones post-Qx, frec (%) | N= 31 | | | |
| Sí | 6 (19.4) | 1 (5.3) | 5 (41.7) | 0.022 |
| No | 25 (80.6) | 18 (94.7) | 8 (58.3) | |

* Variables expresadas en frecuencias (frec); pocertanjes (%).

^a CMV (Citomegalovirus); ^b p valor (estadísticamente significativo <0.05); ^c PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa); ^d IHQ (Inmunohistoquímica); ^e AP (Anatomía Patológica-Hematoxilina Eosina).

ANEXO I

Propuesta de Protocolo Diagnóstico de CMV en Colitis Ulcerosa.

**Esta es una propuesta de protocolo para la realización del diagnóstico de CMV en la Colitis Ulcerosa. De esta manera, se podrá dirigir el diagnóstico a los subgrupos de pacientes más susceptibles a una posible infección por CMV, para que posteriormente la forma de proceder sea más específica y rápida.*

La sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal perteneciente al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Basurto sugiere una serie de recomendaciones para la realización de un diagnóstico riguroso de CMV en los pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa.

1. Se recomienda hacer serología IgG-CMV a:

- Todos los pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerosa.
- Si la serología es (-): No realizar endoscopia.
- **Si la serología es (+):** Hacer estudio endoscópico.

2. El estudio endoscópico está dirigido a :

- Pacientes con estudio serológico CMV-IgG (+) y/o brote severo de colitis corticorefractaria o corticodependiente. La infección por CMV no guarda relación con el grado de extensión de la Colitis Ulcerosa.

** Después del tratamiento antiviral dirigido a CMV se recomienda la comprobación de la persistencia o no del virus, mediante la realización de un estudio endoscópico y posterior examen histológico.*

3. Toma de muestras en el estudio endoscópico:

- Las muestras de tejido colónico para el posterior estudio histológico y/o microbiológico se han de tomar de las áreas de inflamación y en las úlceras de mayor tamaño.

4. Número de muestras que se deben tomar:

- No está bien establecido, pero al menos de 6 a 10 biopsias depositadas en formol para el estudio histológico.
- Y el mismo número de muestras depositadas en suero salino para el estudio microbiológico.

5. Método de estudio Histológico:

- Sería recomendable hacerse por la Tinción de **Hematoxilina-Eosina** y mediante **Inmunohistoquímica**.

6. Método de estudio Microbiológico:

- Las muestras en suero salino se remiten a Microbiología para el estudio mediante **PCR del ADN-CMV**.
- **Si PCR (+):** valorar pedir *carga viral* en suero al Servicio de Microbiología.

ANEXO II - Algoritmo diagnóstico de la Colitis por CMV en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.



