



Colitis microscópica: Revisión actualizada

Elsy V García Jordá,*
Osvaldo Díaz Canel
Fernández,** Rolando
Martínez,** Jorge García
Menocal,*** Vivianne
Anido Escobar**

* Esp. 1er Grado en Medicina Integral,
Esp. 1er Grado en Gastroenterología.
Centro Nacional de Cirugía de Mínimo
Acceso, La Habana, Cuba.

** Esp. 2do Grado en Gastroenterolo-
gía. Centro Nacional de Cirugía de
Mínimo Acceso, La Habana, Cuba.

*** Especialista 1er Grado en Gastroen-
terología.

Dirección para correspondencia:
Dra. Elsy V García Jordá
E-mail: diezcanel@cce.sld.cu
vivianne@cce.sld.cu

Resumen

La diarrea crónica es un motivo de consulta frecuente para el gastroenterólogo y un interesante desafío para arribar a su diagnóstico. El balance costo-beneficio debe ser adecuado a los recursos que disponemos para luego poder indicar un tratamiento racional acorde al diagnóstico y mejorar así la calidad de vida del paciente. El síndrome de colitis microscópica, es un término empleado para definir aquellas entidades caracterizadas por diarrea crónica, hallazgos radiológicos y endoscópicos normales y alteraciones histológicas en el colon. Las entidades incluyen colitis colagenosa (CC) y colitis linfocítica (CL). Realizamos el presente estudio con el objetivo de realizar una revisión actualizada sobre esta temática que incluya aspectos epidemiológicos, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Colitis microscópica.

Abstract

It has recently been suggested that there is an association between chronic diarrhea with normal colonoscopy and microscopic colitis (MC). As in developed countries MC is found in 12.6 to 15% of patients with chronic diarrhea and negative HIV. In this publication we obtained recently dates about clinic, diagnosis and treatment of microscopic colitis.

Key words: Microscopic colitis.

La enfermedad diarreica crónica acuosa (diarrea sin moco, ni sangre y VIH negativo) es una entidad reconocida y de consulta creciente en cuyo algoritmo de estudio en muchas ocasiones existe la necesidad de emplear un método invasivo como la videocolonoscopía y, con menos frecuencia, el colon por enema. La mayoría de las veces, nos encontramos frente a estudios endoscópicos que no sugieren diagnóstico etiológico y existe acuerdo generalizado que, frente a esta eventualidad, se deben realizar múltiples biopsias de la mucosa colónica. Lindstrom¹ por primera vez en 1976, hace la descripción de colitis microscópica (CM) como una nueva entidad. La forma de presentación clínica más frecuente es: diarrea acuosa, dolor abdominal y pérdida de peso.

En el año 2006 aparece publicado en la Revista Actas de Gastroenterología un trabajo del Dr. Horacio Vázquez² donde realiza una revisión en Pubmed y Medline sobre el tema y es curioso que hasta el año 1990 existían sólo 29 citas referidas a CM, ya en 1992 esta cifra se elevó a 92 y en el 2006 eran más de 220 las publica-

ciones relacionadas con el tema. En ese trabajo se describe que la incidencia mundial anual se reporta entre 4/6 casos por cada 100,000 habitantes. La biopsia sistemática en casos de diarrea crónica ha hecho que la entidad se reconozca como muy frecuente en algunos centros, pero el estudio recién publicado en GUT (Gut 2004; 53: 346-350) llega a sugerir que es más común que la colitis ulcerosa, o que la enfermedad de Crohn, por lo que podría tratarse de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica más frecuente.

En Estados Unidos se reporta que ambas condiciones (colitis linfocítica y colágena) se presentan generalmente en edad madura (entre los 50 y 60 años). La incidencia de este trastorno se reporta 1.8 casos por 100,000 habitantes. En presencia de diarrea crónica la frecuencia de colitis colágena varía de un 0.3 a 5.0% y ocurre con mayor frecuencia en las mujeres. La colitis linfocítica se presenta en igual proporción entre hombres y mujeres, aunque se presenta en edad un poco más temprana, a principios del quinto decenio de vida. La diferencia principal entre las dos colitis es histológi-

ca. Debido a las similitudes clínicas y otras semejanzas de estos dos trastornos, comúnmente algunos autores las consideran como una sola entidad clínica o enfermedad intestinal inflamatoria, incluso para efectos del tratamiento.³

En países desarrollados se encuentra CM en 12.6 a 15% de pacientes con diarrea crónica y a pesar que clásicamente se describe la enfermedad en personas de origen caucásico, habitantes del Norte de Europa, Canadá, los Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda³ un estudio realizado en Perú con una muestra de 110 pacientes reporta una incidencia de 40%.⁴

En nuestro país no se encontraron estudios con universo representativo que permitan estudios estadísticamente significativos para conocer la prevalencia y comportamiento de esta entidad cada vez más frecuente en la literatura médica.

La etiología de la CM todavía es incierta. Se han sugerido varios medicamentos como responsables del cuadro clínico/histológico: lansoprazol, sinvastatina, ranitidina, carbamacepina, paroxetina, sertralina, ticlopidina. El clopidogrel como agente antiplaquetario desde 1990 se ha tornado menos importante en esta asociación. Varios autores establecen la asociación con AINES con un amplio rango de frecuencia, que varía del 30 al 70% de los casos, tanto para CC como CL. La ingesta de AINEs podría producir alteraciones de la permeabilidad intestinal, lo que llevaría el ingreso de antígenos y la consecuente reacción inflamatoria en la mucosa o podría presentarse el daño mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa colónica.⁷⁻¹⁰

Los mecanismos fisiopatológicos de la diarrea en los pacientes están analizados recientemente e investigados a través del análisis del peso fecal, electrolitos fecales, y el pH de la materia fecal. La diarrea de la CM sería de tipo secretor. Mientras que en la CL se explicaría por una disminución de la absorción de sodio en la CC sería por una disminución del intercambio cloro/bicarbonato y un aumento de la secreción de cloro. La asociación de la CM con enfermedades autoinmunes es ampliamente reconocida. La mayoría de los pacientes con CM son de sexo femenino y presentan trastornos autoinmunes asociados: artritis reumatoidea, enfermedades tiroideas, diabetes, enfermedad celíaca raramente y esclerodermia.¹¹

Fine y colaboradores destacan que muchos pacientes con CC compartirían el HLA-DQ con la enfermedad celíaca (EC), aumentando la posibilidad de la presentación de antígenos relacionados con el sistema inmune (no gluten dependiente). Sin embargo, Fernández-Bañares y colaboradores⁵ demuestran la asociación del DQ2 con CL y la EC, no así con CC. La inflamación aguda es

una respuesta inespecífica beneficiosa de los tejidos a las injurias, destinada a la reparación y restauración de la estructura y la función normal. La CM parece ser un proceso intestinal inflamatorio crónico. Los factores que inician y perpetúan la remodelación no se conocen por completo. No se sabe a ciencia cierta si la remodelación intestinal es una respuesta normal a una injuria o si el proceso de remodelación y reparación es por sí mismo una respuesta anormal. Por otra parte, acotan los investigadores, mientras que se cree que la remodelación es desventajosa, de alguna manera puede servir como una función protectora. Pero, se afirma, «el balance entre estos efectos *in vivo* es especulativo». La pared intestinal de los pacientes con CM puede sufrir alteraciones estructurales y no se sabe cuál o cuáles de ellas están implicadas en la fisiopatología.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS¹²

El diagnóstico de la colitis colágena y linfocítica está basado en criterios clínicos, endoscópicos y, fundamentalmente, histológicos.

CRITERIOS CLÍNICOS

La sospecha clínica de una colitis microscópica debe realizarse ante pacientes con diarrea acuosa crónica o intermitente. En las descripciones iniciales de la enfermedad se realizaba una extensa batería de pruebas diagnósticas para excluir otras enfermedades. Hoy día, en que la colitis colágena y linfocítica son aceptadas como entidades propias, parece innecesario un estudio tan exhaustivo. Aunque en algunos pacientes puede existir diarrea profusa incluso con deshidratación, esto no es lo habitual y en la mayoría de los casos la diarrea es de características funcionales, es decir, no existe sangre en las heces, el volumen de las heces de 24 h es normal o está poco aumentado, la pérdida de peso es poco habitual y la analítica de rutina es, en general, normal. Por ello, desde un punto de vista clínico, pueden confundirse con un síndrome de intestino irritable. Las artralgiyas y otras afecciones autoinmunes son comunes en la CM, lo cual hace sospechar una asociación entre ambas. Todavía no ha quedado establecido si la colitis colágena es otra enfermedad autoinmune diferente o es una simple coexistencia.⁶

CRITERIOS ENDOSCÓPICOS

La colonoscopia es normal en alrededor del 80% de los pacientes con colitis colágena y linfocítica. En el resto se pueden observar alteraciones inespecíficas, en forma de eritema y edema leve de localización focal. La

colonoscopia total es necesaria en estos pacientes para descartar otras enfermedades orgánicas y permite la toma de biopsias múltiples del colon.

CRITERIOS HISTOLÓGICOS

La distribución topográfica de las lesiones en la mucosa colónica es controvertida. La importancia de esto radica fundamentalmente en la necesidad o no de realizar una VCC completa del colon o si solamente una rectosigmoideoscopia flexible hasta los 60 cm del margen anal (FRSC) sería suficiente para diagnóstico. Fine y col¹³ describen que la CM tiene una frecuencia del 15% en colonoscopias realizadas en pacientes que fueron estudiados por diarrea crónica sin moco, ni sangre y HIV negativos. Asimismo, para estos autores, no sería necesario realizar una colonoscopia hasta ciego: diagnosticaron el 99.2% de los casos con FRSC. Un solo paciente con enfermedad de Crohn no fue diagnosticado. En contraposición, estudios más recientes realizados en Holanda por Thies WJ y colaboradores¹⁴ y en Brasil por da Silva JG y colaboradores publicado en el 2006¹⁵ establecen que la prevalencia de la CM en colon derecho es alta (23 y 15%, respectivamente) y, por lo tanto, es indispensable realizar una VCC total y biopsias múltiples para diagnóstico. Recientemente, se ha demostrado que las biopsias del colon transversal son las que presentan mayor rentabilidad diagnóstica, mientras que las biopsias del rectosigmoides son las que ofrecen un menor rendimiento. En el caso de realizarse una sigmoidoscopia en el diagnóstico diferencial de la diarrea, las biopsias deberían tomarse de la zona más proximal que se consiga visualizar. De todas maneras la toma de biopsias de diferentes tramos del colon en botes separados es de gran ayuda para el patólogo encaminado a realizar un diagnóstico preciso, sobre todo teniendo en cuenta que el grosor de la banda colágena en las colitis colágenas no es uniforme a lo largo de todo el colon y que pueden existir áreas no afectadas.¹⁶

No parece tener importancia clínica el significado estadístico de la mayor frecuencia de biopsias realizadas en el sexo femenino y en pacientes más jóvenes. El número de biopsias por sitio topográfico debe ser al menos dos por segmento en estudio: ciego, ascendente, transversal, descendente, sigma y recto y no es imprescindible la orientación de la muestra obtenida.

Los criterios morfológicos comunes para el diagnóstico de la colitis colágena y linfocítica son:

1. Infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, compuesto fundamentalmente por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La presencia de algunos neutrófilos no excluye el diagnóstico, pero no se obser-



Figura 1.

- van abscesos crípticos ni existe distorsión de la arquitectura glandular.
- 2. Lesión del epitelio de superficie, con aplanamiento de las células, pérdida de polaridad de los núcleos y vacuolización citoplasmática, pudiendo llegar a desprenderse totalmente el epitelio en algunas zonas.
- 3. Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (normal 7 por 100 células epiteliales).

El diagnóstico histológico de colitis colágena requiere la presencia de una banda irregular de colágeno inmediatamente por debajo del epitelio de superficie de la mucosa del colon en continuidad con la membrana basal con un grosor igual o mayor a 10 nm, que atrapa capilares superficiales y que presenta un borde inferior irregular y desflechado.

Para diagnosticar una colitis linfocítica se requiere que el número de linfocitos intraepiteliales exceda los 20 por 100 células epiteliales y que no exista engrosamiento de la banda colágena subepitelial.

TRATAMIENTO

Algunos pacientes pueden presentar remisiones espontáneas de la diarrea, y otros pueden mejorar con tratamiento sintomático (antidiarreicos y agentes formadores de masa). Deben suprimirse fármacos que podrían ser el origen de la diarrea (AINE, ticlodipina, ranitidina, venotónicos).¹⁷

Cuando estas medidas fallan se requiere el inicio de un tratamiento específico. Hoy día, aún no se han realizado ensayos clínicos controlados en estas entidades, por lo que el tratamiento es fundamentalmente empírico. En los pacientes que no responden al tratamiento es necesario descartar la existencia concomitante de diarrea inducida por otras alteraciones: malabsorción de ácidos biliares, enfermedad celíaca o enfermedades del tiroides.

Los medicamentos que se han utilizado son: Salicilatos (salazopirina, mesalazina) cuya respuesta es de alrededor del 40-60% en colitis colágena, basados en series amplias retrospectivas de pacientes. En la colitis linfocítica este tipo de fármacos se asocia a tasas de respuesta superiores, con cifras del 70 al 90%. En un número considerable de pacientes, se produce la recurrencia de los síntomas tras la suspensión, siendo necesaria la realización de tratamientos de mantenimiento. De forma empírica se aconseja iniciar el tratamiento con mesalazina a dosis de 3 g/día durante al menos 1 mes. Si el tratamiento es efectivo debería mantenerse durante al menos 3 meses, y en este momento intentar suspenderlo. Si se observa la recurrencia de los síntomas será necesario iniciar un tratamiento de mantenimiento.^{17,18}

Corticosteroides: Prednisona (1 mg/kg/día, vía oral) es uno de los tratamientos más efectivos en la colitis colágena. De acuerdo con la literatura, hasta un 80% de los pacientes responden a este fármaco. Sin embargo, el efecto no es sostenido y la recidiva ocurre de forma precoz tras su retirada. La dosis requerida para mantener la remisión es a menudo inaceptablemente alta, superior a los 20 mg/día.

Recientemente, se ha sugerido que la budesonida (9 mg/día) puede ser también altamente eficaz en la colitis colágena, incluso en pacientes refractarios a la prednisona. En algunos de estos casos se han conseguido remisiones sostenidas, y en otros mantener la remisión clínica a largo plazo con dosis de 3-6 mg/día, con escasos efectos secundarios. Son necesarios estudios controlados para confirmar estos prometedores resultados.¹⁹

La mayoría de los pacientes con colitis linfocítica responden a tratamientos más seguros que los corticosteroides. En los pacientes refractarios, sin embargo, la prednisona suele ser altamente eficaz.^{11,12,17,18}

Colestiramina: La colestiramina se ha utilizado en la colitis microscópica basándose en su efecto quelante de citotoxinas bacterianas y de ácidos biliares. Recientemente, se ha demostrado que un 40-65% de los pacientes con colitis colágena y linfocítica presentan de forma concomitante malabsorción de ácidos biliares, idiopática o asociada a colecistectomía. En esta situación la colestiramina ha mostrado ser altamente eficaz con tasas de remisión clínica entre el 85 y 92%. La dosis inicial de colestiramina recomendada es de 8 g/día que se modificará en función de la respuesta clínica (dosis entre 4 y 12 g/día). En algunos pacientes se puede suspender el fármaco tras unos 3 a 6 meses de tratamiento sin recurrencia de la diarrea; sin embargo, en la mayoría es necesario continuar con colestiramina que se ha mostrado muy eficaz para mantener la remisión en estos pacientes. Por otro lado, en un estudio reciente

se ha administrado colestiramina a pacientes sin malabsorción de ácidos biliares a dosis de hasta 16 g/día, consiguiéndose una respuesta clínica en un 60% de los pacientes. Como con los anteriores fármacos, también, en este caso son necesarios estudios controlados que confirmen estos resultados.²⁰

Otros fármacos: Diferentes antibióticos (eritromicina, penicilina, metronidazol), la mepacrina y el subsalicilato de bismuto han mostrado ser eficaces en series cortas no controladas de pacientes con colitis colágena. Estos fármacos deberían administrarse cuando los tratamientos previos han fracasado.^{12,17,18}

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

En caso de síntomas incapacitantes y refractarios al tratamiento farmacológico, y tras descartar enfermedades asociadas que pueden ser causa de diarrea, podría estar indicado la realización de una derivación quirúrgica del tránsito intestinal mediante una ileostomía o la realización de una proctocolectomía total con ileostomía. Esta indicación debe valorarse individualmente para cada paciente.^{5,8}

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhoea a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89.
2. Vázquez H. Colitis microscópica. ¿Es necesaria la biopsia de colon ante una mucosa endoscópicamente normal? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36: 51-56.
3. Johns Hopkins Medical Institutions. Gastroenterology and Hepatology. Digestive disease library - colon and rectum. *Colitis colágena y linfocítica* Mayo 2003.
4. Valle-Mansilla JI, León-Barúa R, Recavarren-Arce S, Berendson-Seminario R, Biber-Poillevard M. Colitis microscópicas en pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Perú* 2002; 22.
5. Fernández BF, Viver Pi-Sunyer J. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. Sección IV: Intestino grueso. Capítulo 35: Colitis colágena y linfocítica. 2004.
6. Barta Z, Mekkel G, Csipo I, Toth L, Szakall S, Szabo GG et al. Estudio de la presentación clínica de la colitis microscópica. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1351-5.
7. Pallarés MH. Colitis microscópicas, ¿qué son y qué hacer? *Revista Andaluza de Patología Digestiva*. Grupo Aula Médica.com. 2003; 26.
8. Miquel PJ, Gil GLA, García HF, Peña E, del Pozo D. Colitis colágena: una entidad con diversas opciones terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 602-604.
9. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683-686.
10. Giardello FM, Hansen FC, Lanzey et al. Collagenous colitis in setting of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 257-260.

11. Farreras. *Tratado de medicina interna*. 9ª Edición en CD Room. 13ª Edición.
12. Fernández BF, Viver Pi-Sunyer J. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. Sección IV: Intestino grueso. Capítulo 35: Colitis colágena y linfocítica.
13. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51: 318-326.
14. Thies WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *The Journal of Medicine* 2005; 63: 137-140.
15. Da Silva JG, De Brito T, Cintra Damiao AO, Laudanna AA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 44-48.
16. Harewood GC, Olson JS, Mattek NC, Holub JL, Lieberman DA. Colonic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopic findings: results from a national endoscopic database. *Gastrointestinal Endosc* 2005; 61: 371-375.
17. Miquel PJ, Gil GLA, García HF, Peña E, del Pozo D. Colitis colágena: una entidad con diversas opciones terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 602-604.
18. Loftus EV Jr. Microscopic colitis: epidemiology and treatment. *Am J Gastroenterol* 2003; 12: S31-S36.
19. Feyen B, Wall GC, Finnerty EP, Dewitt JE, Reyes RS. Meta-analysis: budesonide treatment for collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 745-749.