



Incidencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital Juárez de México

Martín Antonio Manrique,* Eumir Israel Juárez Valdés,† Miguel Ángel Chávez García,† Ernesto Pérez Valle,† Teófilo Pérez Corona,† Rafael Álvarez Castelló,† Alan Roberto García Marín,† Diego César Díaz Gutiérrez,† Óscar Bellacetín Figueroa,§ Omar Alejo Téllez,§ José Refugio Santamaría Aguirre,§ María Evelyn Cortés Gutiérrez^{||}

RESUMEN

Introducción. La diarrea crónica se reporta en 4-5 % de la población occidental. La causa más común de colitis microscópica (CM) es infecciosa, drogas e idiopática. La CM surge como una causa frecuente de diarrea crónica en adultos mayores de 60 años. Se caracteriza clínicamente por diarrea líquida crónica y una colonoscopia macroscópicamente normal, con cambios histopatológicos. Abarca dos entidades, la colitis colagenosa (CG) y la colitis linfocítica (CL). Puede ser diagnosticada en 10 a 20%. La colagenosa afecta más a mujeres. La linfocítica tiene una relación hombre-mujer de 2 - 3: 1. Su etiología es multifactorial y desconocida, dentro de los cuáles se encuentran factores inmunológicos, genéticos, infecciosos, por drogas, luminare, ácidos biliares, óxido nítrico y alteraciones en la síntesis de colágeno. Hay varias líneas de tratamiento siendo la budesonida el tratamiento de elección. **Objetivo.** Establecer la incidencia de CM en pacientes con diarrea crónica. **Material y métodos.** Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de diarrea crónica para colonoscopia y toma de biopsias, de enero de 2008 a octubre de 2009, en el servicio de Endoscopia del Hospital Juárez de México. **Resultados.** Se incluyeron 61 pacientes, 26 hombres (42.6%) y 35 mujeres (57.3%), con una edad promedio de 49.9. Se obtuvieron tres pacientes con CM (4.9%), uno con CL (1.6%) y dos con CG (3.2%). **Conclusiones.** La CM debe considerarse como una posibilidad en todo paciente con diarrea crónica y colonoscopia macroscópicamente normal, es necesario realizar un estudio a largo plazo e incluir mayor número de pacientes para poder establecer una incidencia real de esta patología.

Palabras clave: Colitis microscópica, colitis colagenosa, colitis linfocítica, diarrea crónica.

ABSTRACT

Introduction. Chronic diarrhea is present in 4-5% of Western populations. The most common causes of microscopic colitis (CM) are infections, secondary to drugs and idiopathic disease and it becomes a frequent etiology of chronic diarrhea in elderly people. It is characterized for aqueous chronic diarrhea with macroscopically normal colonoscopy and histopathologic alterations. It divides in both collagenous and lymphocytic colitis. It can be diagnostic in 10-20% of cases. The collagenous type affects more frequent to females. The lymphocytic has a relationship male:female 2-3:1. It has an unknown and multifactorial etiology, in which we found immunologic, genetics, infections, drugs, endoluminal factors, biliary acids, nitrous oxide and dysfunctional collagen synthesis. There are different types of treatments, being the first line of treatment budesonide. **Objective.** To determine the incidence of CM in patients with chronic diarrhea. **Material and methods.** We included all patients with diagnosis of chronic diarrhea underwent to colonoscopy and biopsy from January 2008 to October 2009 in the endoscopy department of Hospital Juárez de México. **Results.** We included 61 patients, 26 males (42.6%), 35 females (57.3%), with an average of 49.9 years. We obtained only 3 patients with CM, 1 CL (1.6%) and 2 CG (3.2%). **Conclusions.** CM should be considered in all patients with chronic diarrhea and macroscopically normal colonoscopy, is necessary to develop long term studies and included more patients to determine a real incidence of this pathology.

Key words: Microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, chronic diarrhea.

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica se reporta en 4-5 % de la población occidental, es motivo de consulta frecuente en áreas de gastroenterología.¹⁻³

La causa más común de colitis es infecciosa, pero la inducida por drogas y la idiopática son causas relativamente frecuentes. Recientemente se han visto otras causas de colitis como son la colitis microscópica, colitis por Behcet, colitis diverticular, eosinofílica, isquémica y por radiación.^{1,4}

La colitis microscópica antes considerada una patología rara y frecuente no diagnosticada, ha emergido como una causa frecuente de diarrea crónica en adultos mayores (mujeres). La condición se caracteriza clínicamente por diarrea líquida crónica y un estudio de colonoscopia macroscópi-

* Jefe del Servicio de Endoscopia Gastrointestinal.

† Médico Adscrito al Servicio de Endoscopia Gastrointestinal.

‡ Residente de Segundo Año del Servicio de Endoscopia Gastrointestinal.

§ Residente de Primer Año del Servicio de Endoscopia Gastrointestinal.

|| Jefe del Servicio de Patología, Hospital Juárez de México.

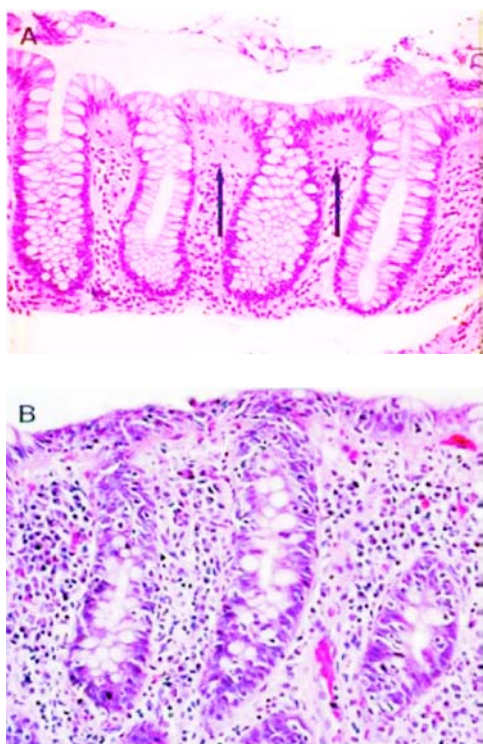


Figura 1. A. Colitis colagenosa. **B.** Colitis linfocítica.

camente normal, mientras que al examen microscópico revela cambios histopatológicos.^{1,4}

La colitis microscópica abarca dos entidades, la colitis colágena y la colitis linfocítica que no tienen ninguna diferencia clínica pero sí histopatológica (Figura 1).^{1,4}

EPIDEMIOLOGÍA

La colitis colágena fue descrita por primera vez en 1976 y la linfocítica en 1989, sobre todo en centros europeos y en Norteamérica. Actualmente, se han reportado casos en siete diferentes regiones (Suecia, España, Islandia, EUA, Inglaterra y Canadá). La colitis microscópica puede ser diagnosticada en 10 a 20 % de los casos de diarrea crónica. La colitis colágena afecta más a mujeres de mediana edad, con su pico de incidencia a los 65 años con una relación hombre - mujer 7:1 aunque puede presentarse a cualquier edad incluyendo niños. La colitis linfocítica tiene un pico de incidencia a los 65 años con una relación hombre - mujer de 2 - 3: 1.¹

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Es multifactorial y desconocida. En el epitelio, se encuentran principalmente linfocitos T CD8 que se encargan del transporte de los receptores alfa y beta de las células T

y en la lámina propia se encuentran linfocitos T CD4. En la colitis colágena se ha visto un incremento en los niveles luminales de proteína catiónica eosinofílica, factores de crecimiento básico de fibroblastos y factor de crecimiento vascular endotelial. Mediante inmunohistoquímica se han verificado los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial. Las citocinas reguladoras predominantes son el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-15. El aumento de la síntesis de colágeno se sustenta por el aumento en la actividad de los miofibroblastos.^{1,5,6}

Genética

El rol de los factores genéticos aún se desconoce, pero se ha encontrado relación entre la colitis microscópica y HLA-DQ2 y DQ1/3 y recientemente se asocia con HLA-DR3 y DQ2.¹

Factores luminales

- **Colitis microscópica inducida por drogas.** Se ha visto una fuerte asociación con acarbosa, ácido acetilsalicílico, ciclo3fort, AINEs, lanzoprazol, ranitidina, sertralina, diclopidina, ya que aumentan la permeabilidad intestinal habilitando sustancias luminales para penetrar la lámina propia.¹

Infecciones

Una causa infecciosa se ha sospechado especialmente en paciente con inicio súbito de la enfermedad, ocasionalmente se ha reportado asociación con *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* o *Clostridium difficile*.^{1,3}

Ácidos biliares

La mala absorción de ácidos biliares puede coexistir con colitis microscópica, lo que condiciona, exacerbación de los síntomas. La mala absorción de ácidos biliares ha sido observada en 27 a 44% de los pacientes con colitis colágena y en 9-60% de la linfocítica.^{1,7}

Autoinmunidad

Aunque se ha relacionado con procesos autoinmunes, aún no se ha identificado ningún marcador o anticuerpo específico.^{1,6}

Óxido nítrico

La producción de óxido nítrico colónico está aumentada en la colitis microscópica activa por la falta de regula-

ción del óxido nítrico sintetasa. Los niveles de óxido nítrico se relacionan con la actividad clínica e histológica de la enfermedad.¹

CUADRO CLÍNICO

El síntoma principal es una diarrea líquida profusa, pero el curso de la enfermedad es variable, alternando episodios de remisión con recaídas.⁵

Los síntomas son semejantes para la colitis colágena y linfocítica, caracterizándose por diarrea líquida crónica o recurrente, no sanguinolenta, se puede asociar a diarrea nocturna, dolor abdominal difuso, pérdida de peso, náusea e incontinencia fecal. El inicio de la enfermedad puede ser súbito y simular diarrea de origen infeccioso, aunque el curso clínico es crónico presentando recaídas. Las complicaciones son raras pero se han reportado casos de perforación por colitis colágena; no se ha observado un aumento en el riesgo de cáncer colorectal. Algunos pacientes presentan síntomas leves que pueden orientar al diagnóstico de intestino irritable. Se ha asociado a enfermedades autoinmunes, concomitantes, entre ellas enfermedades de la tiroides, enfermedad celíaca, diabetes mellitus y artritis reumatoide, reportándose una incidencia de ésta de 40 a 50%.^{1,4,6}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es enteramente dado por los cambios microscópicos típicos de la mucosa colónica.^{8,9}

En la colitis colágena se observa engrosamiento de la capa de colágeno subepitelial, además de inflamación crónica mononuclear en la lámina propia, daño de las células epiteliales y aumento ocasional de número de linfocitos intraepiteliales. El grosor de la capa de colágena es mayor o igual a 10 micrómetros, es más severa en colon ascendente y transverso y puede estar ausente en sigmoides y recto.^{2,5,6}

Las características de la colitis linfocítica son el aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 20/100$ células de superficie epitelial y el daño a las células epiteliales e infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia.³

El estudio baritado y la colonoscopia usualmente son normales, aunque se pueden observar cambios sutiles de la mucosa como edema, eritema y patrón vascular anormal (Figura 2).

Los exámenes de laboratorio no son específicos ni diagnósticos, pero se ha observado elevación de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o anemia leve.¹

- **Colitis microscópica atípica.** Se han observado otros tipos de colitis microscópica que incluyen: colitis mi-

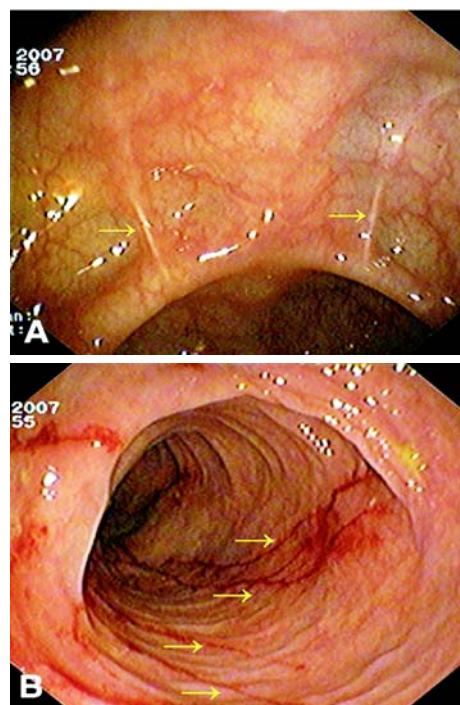


Figura 2. Hallazgos en la colonoscopia. **A.** Desgarros en la mucosa del colon. **B.** Sangrado debido a la friabilidad de la mucosa del colon.

croscópica con células gigantes, colitis linfocítica paucicelular, colitis linfocítica de criptas, colitis colágena, pseudomembranosa y la colitis microscópica con inflamación granulomatosa. Las características clínicas, son similares a la colitis microscópica clásica, pero con diferencia histológica.^{1,3,6}

TERAPIA Y PRONÓSTICO

El uso concomitante de algunas drogas, abuso de café, alcohol y productos lácteos, pueden empeorar la condición. La loperamida y colestiramina se recomiendan como primer paso en el tratamiento. La mala absorción de ácidos biliares, se presenta en 27 a 44% de los pacientes con colitis colágena y en 9 a 67% en la linfocítica, lo cual nos orienta al uso de colestiramina. La loperamida se usa como tratamiento sintomático. La budesonida es el tratamiento de elección, a dosis de 9 mg por un periodo de seis a ocho semanas, se ha observado una mejoría en los síntomas clínicos y la calidad de vida del paciente, 80% de los pacientes responde al tratamiento y la recaída al suspender el fármaco es 61 a 80%, en los pacientes con colitis colágena.^{5,6} La prednisona se asocia más a efectos adversos y su eficacia es inferior a la budesonida.

El tratamiento quirúrgico es considerado en pacientes con colitis microscópica severa y que no responde a trata-

miento médico, tanto la ileostomía y colectomía subtotales se han realizado con éxito.

La colitis microscópica como causa de diarrea crónica ha ido en aumento y por la falta de síntomas específicos y cambios macroscópicos en la mucosa colónica, puede pasar inadvertida, por lo que es importante establecer su incidencia como factor etiológico para establecer un tratamiento adecuado.^{1,4-6}

OBJETIVO

Establecer la incidencia de colitis microscópica en pacientes mexicanos con diarrea crónica.

La colitis microscópica es una entidad rara, recientemente ha tomado importancia como etiología de diarrea crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y transversal en el cual se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al Servicio de Endoscopia con diagnóstico de diarrea crónica para colonoscopia, de enero de 2008 a octubre de 2009, previo consentimiento informado, dieta exenta de residuo, ayuno de ocho horas y preparación de colon con fosfosoda (dos dosis con intervalo de dos horas y abundantes líquidos entre las tomas) o polietilenglicol (250 mL cada 15 min durante cuatro horas), la colonoscopia se realiza bajo sedación y monitoreo continuo, con toma de biopsias de cada segmento en los cuatro cuadrantes. Después de su estudio histopatológico y de recopilación de resultados se realizó análisis de frecuencias y porcentajes. Variables: Variables dependientes, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis inespecífica. Variables independientes: colitis microscópica.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diarrea crónica.
- Género masculino o femenino.
- Consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no acepten el estudio.
- Pacientes con diarrea de etiología establecida.
- Biopsias inadecuadas.
- Estudio incompleto.

Análisis estadístico

Para las variables descriptivas, se utilizaron frecuencia y porcentajes.

RESULTADOS

Se obtuvieron 61 pacientes en un periodo de enero de 2008 a octubre de 2009, 26 hombres (42.6%) y 35 mujeres (57.3%) (Figura 3); edad promedio de 49.9, con una edad mayor de 83 años y una menor de 19 años (Figura 4). Tres de los 61 pacientes tuvieron colitis microscópica (4.9%), un hombre colitis linfocítica (1.6%) y dos mujeres colitis colagenosa (3.2%) (Figuras 5 y 6).

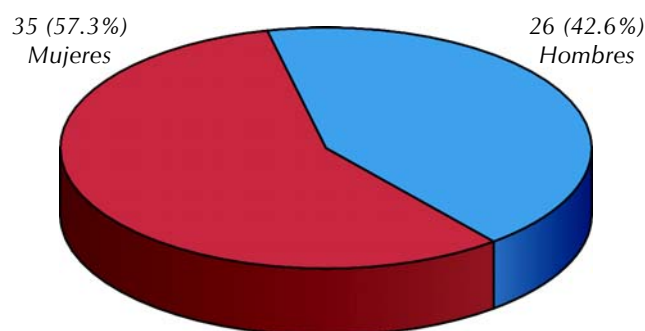


Figura 3. Distribución por sexos.

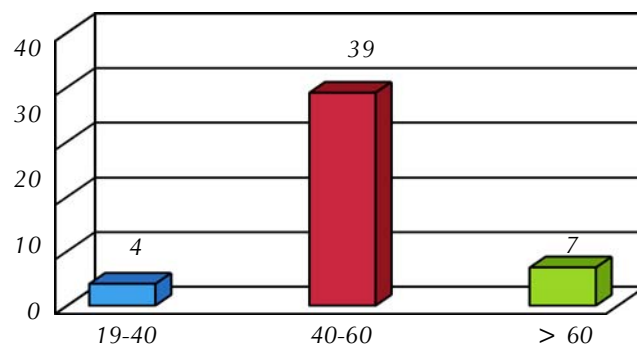


Figura 4. Distribución por grupos de edad.

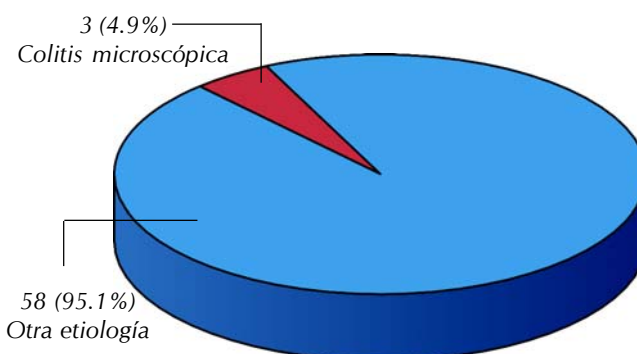


Figura 5. Hallazgos histopatológicos.

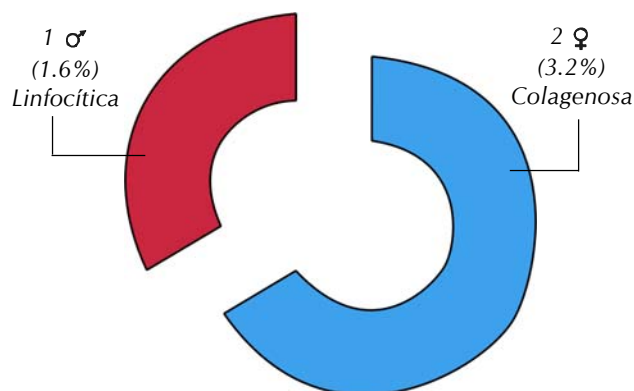


Figura 6. Tipos de colitis microscópica.

DISCUSIÓN

La colitis microscópica es un diagnóstico a tener en cuenta en todo paciente de mediana edad con diarrea crónica, siempre que se hayan descartado previamente otras causas como: diarrea infecciosa, diarrea facticia, VIPOMA, cólera, síndrome carcinoide e hipertiroidismo. En cuanto a la etiología, los distintos autores han querido implicar, factores autoinmunitarios, toxinas bacterianas y el consumo de algunos fármacos como lansoprazol, simvastatina, ticlopidina, flutamida y AINEs ya que se ha encontrado alguna evidencia de asociación entre su consumo y la incidencia de colitis colágena.

En los últimos años se han sugerido una relación etiológica entre la colitis microscópica y la enfermedad celiaca, debido a las lesiones histológicas que pueden aparecer en el CUCI como en la enfermedad de Crohn, sugiriendo incluso que los cambios histopatológicos característicos de la colitis microscópica pueden aparecer en el desarrollo tanto clínico como anatomopatológico de la enfermedad inflamatoria intestinal, particularmente en la enfermedad de Crohn.

Para el diagnóstico pueden existir leucocitos en las heces en casi la mitad de los casos; sin embargo, el diagnóstico de certeza son los hallazgos microscópicos obtenidos mediante biopsia múltiple incluyendo, recto e íleon si es posible, de una mucosa de colon con aspecto macroscópico normal. En cuanto al tratamiento los esteroides son una buena opción, sobre todo la budesonida por vía oral con una dosis de 9 mg al día durante seis semanas, se consigue una rápida remisión tanto clínica como histológica, con mínimos efectos secundarios.

Como pauta terapéutica se aconseja iniciar tratamiento sintomático, ante la recidiva se emplean aminosilatos (sulfasalazina o mesalazina). La budesonida sólo tiene indicación cuando fracasan los salicilatos. La respuesta al tratamiento es variable, desde la remisión completa, clínica e histológica,

mejoría sintomática con persistencia de las alteraciones histológicas.⁴

CONCLUSIONES

La incidencia de colitis microscópica en nuestro grupo de estudio es baja; sin embargo, debe considerarse como una posibilidad en todo paciente con diarrea crónica y colonoscopia macroscópicamente normal, es necesario realizar un estudio a largo plazo e incluir mayor número de pacientes para poder establecer una incidencia real de colitis microscópica en pacientes mexicanos.

REFERENCIAS

1. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. *WJ Gastroenterol* 2008; 14(48): 7280-88.
2. Coronel F, Sáenz F, et. al. Colitis Microscópica: Valor predictivo de la sospecha clínico-endoscópica en nuestro medio. *Gastr Latinoam* 2005; 16(3): 186-91.
10. Janda RC, Conklin JL, Mitros FA, Parsonnet J. Multifocal colitis associated with an epidemic of chronic diarrhea. *Gastroenterol* 1991; 100: 458.
4. Nielsen O, Vainer B, Rask-Madsen. Non-IBD and noninfectious colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5(1): 28-39.
5. Abdo A, Beck P. Diagnosis and management of microscopic colitis. *Can Fam Physician* 2003; (49):1473-78.
6. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterol* 1999; 116: 1464.
7. Baert D, Coppens M, et. al. Chronic diarrhea in non collagenous microscopic colitis: therapeutic effect of cholestyramine. *Act Cli Belg* 2004; 59-5.
8. Zins BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA. Collagenous colitis: Mucosal biopsies and associated with fecal leukocytes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 430.
9. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: Utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65.
10. Bertomeu A, Ros E, Barragán V, et al. Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: Organic or functional? *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 531.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Martín Antonio Manrique
Hospital Juárez de México, 2do piso, consultorio 51
Unidad de Endoscopia Gastrointestinal
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
Col. Magdalena de las Salinas
07760 México D.F.
Tel.: 5747-7560. Ext. 7222, 7150. Fax 5747-7611