



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Colon

Colitis microscópica

Jorge Pérez-Manauta

Jefe de Gastroenterología, Hospital Español de México.

La colitis microscópica (CM) es causa común de diarrea crónica y a menudo se acompaña de dolor abdominal. En la colonoscopia, la mucosa parece sumamente normal o cercana a ella. En la presencia de síntomas sugestivos, el diagnóstico de colitis microscópica se realiza histológicamente, con base en la presencia de linfocitos intraepiteliales y un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia. La colitis microscópica incluye dos subtipos primarios: colitis colagenosa (CC) y colitis linfocítica (CL); éstas son clínicamente similares pero histológicamente se distinguen por la presencia o ausencia de engrosamiento subepitelial por una banda de colágena. La colitis microscópica está presente en el 2% a 16% de los pacientes con diarrea crónica. En Estados Unidos, la prevalencia de colitis colagenosa y linfocítica es de 36 casos por cada 100 000 personas y 64 casos por cada 100 000, respectivamente.¹

El término colitis colagenosa se acuñó en 1976 en pacientes con diarrea crónica en los cuales la biopsia mostró un engrosamiento subepitelial de la banda de colágena, similar al identificado en pacientes con esprue colagenoso. No está claro si las colitis colagenosa y linfocítica son dos entidades separadas o parte de la misma entidad. Existe una sobreposición notoria de hallazgos histopatológicos y cada una de las entidades tiene infiltrado inflamatorio similar. Existen estudios en los que se ha encontrado transición de un patrón histológico a otro, lo que indica una base común. Sin embargo, el engrosamiento de la banda de colágena puede tener la forma de parches, lo que permite que en un mismo paciente pueda cambiar el patrón histológico según sea el lugar donde se tome

la biopsia. En la práctica clínica, la presentación, estudio y manejo de la colitis microscópica no se determinan por su tipo histológico.

En estudios recientes se ha encontrado un incremento de la incidencia de colitis microscópica; puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes adultos mayores. La diarrea acuosa sin sangre es el síntoma predominante. Puede existir dolor abdominal, así como pérdida de peso. La enfermedad sigue un curso crónico e impredecible de remisión y recaídas, pero usualmente responde a los antidiarreicos y terapias antiinflamatorias. Es raro que existan complicaciones colónicas o extracolónicas graves y en muy raras ocasiones es necesario el tratamiento quirúrgico. Se relaciona con otras enfermedades autoinmunitarias, en particular la enfermedad celíaca. La colitis microscópica es un hallazgo relativamente común en los pacientes sometidos a colonoscopia como parte del estudio de diarrea crónica. En un protocolo se encontró en el 8.5% de los pacientes (97/1 018) en quienes se realizó colonoscopia por diarrea crónica y el 20% de ellos correspondía a mayores de 70 años.¹

En países desarrollados se encuentra CM en 12.6% a 15% de pacientes con diarrea crónica en personas de origen caucásico, habitantes del Norte de Europa, Canadá, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda. Un estudio realizado en Perú con una muestra de 110 pacientes reporta una incidencia de 40%. En México no hay estudios con universo representativo que permitan estudios estadísticamente significativos para conocer la prevalencia y comportamiento de esta entidad cada vez más frecuente en las publicaciones médicas.

Correspondencia: Alejandro Dumas No. 334, Col. Polanco, C.P. 11560, México, D.F. Tel.: 5255 5855. **Correo electrónico:** jpmanauta@gmail.com

En la DDW, Stewart y colaboradores mostraron una revisión sistemática y un meta-análisis en el cual se compara la prednisolona con la budesonida en el tratamiento para la colitis microscópica a corto y largo plazos. Se revisaron ocho estudios aleatorizados con corticoesteroides para el tratamiento de la colitis linfocítica y colagenosa. Un total de 248 pacientes se aleatorizó para ser tratados con esteroides o placebo. Se utilizó budesonida en siete estudios y prednisolona en uno. En dos estudios de mantenimiento de largo plazo aleatorizados la colitis colagenosa se trató con budesonida o placebo. El tratamiento fue significativamente más efectivo en la inducción de la remisión (RR, 3.07; 95% IC, 2.06 – 4.5) y mantenimiento a largo plazo (RR, 3.22; 95% IC 1.05- 9.89) en la colitis microscópica. El tratamiento con prednisolona no fue estadísticamente superior al placebo en la respuesta clínica de corto plazo (RR, 2.0; 95% IC, 0.38 – 10.58). Los grupos de colitis colagenosa y linfocítica tuvieron una respuesta clínica similar a corto plazo con budesonida ($p = 0.2594$). Se observó mejoría histológica significativa en ambos grupos a corto y largo plazos (RR, 3.76; 95% IC, 2.00 – 7.0; y RR, 2.5; 95% IC 1.25 – 4.98, respectivamente). La calidad de vida mejoró en grado significativo a corto y largo plazos. Las recaídas ocurrieron en 46% al 80% de los pacientes en el primero o sexto mes de la suspensión del tratamiento. La interrupción por efectos adversos ocurrió en 4.4% sin diferencia entre el grupo con placebo ($p = 0.547$). Concluyeron que la evidencia apoya el uso de la budesonida en la colitis microscópica. El tratamiento con budesonida es efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la colitis colagenosa y linfocítica a corto y largo plazos, aunque el índice de recaída es alto al suspender el tratamiento. Se necesitan estudios en el futuro para determinar la duración óptima de tratamiento, la dosis y el momento de suspenderlo.²

Abbound y colaboradores presentaron un estudio prospectivo para identificar a pacientes ya conocidos con colitis microscópica que cumplieran criterios clínicos del síndrome de intestino irritable (SII), un estudio prospectivo de 2006 a 2010 de pacientes con diagnóstico de colitis microscópica en la Clínica Mayo. Los participantes respondieron los cuestionarios de Roma I, Roma II y Manning. Además, se evaluaron las relaciones entre las características demográficas, se verificó si el paciente cumplía los criterios para SII y se revisaron los

expedientes clínicos para identificar diagnóstico de SII previo. Se incluyó a 120 pacientes con colitis microscópica, con edad media de 49.5 años (26 a 87 años) y 75% correspondió a mujeres. Proporciones de 40% y 46% cumplieron los criterios de Roma y Roma II para SII, respectivamente, y 58% tuvo tres o más criterios de Manning. En el 27% de los individuos diagnosticados inicialmente con SII se cambió después el diagnóstico a colitis microscópica. El resto (73%) tenía biopsia con datos de colitis microscópica desde su evaluación inicial, antes de considerar el diagnóstico de SII. Se puede concluir que en este estudio prospectivo de cohorte, alrededor del 50% de los pacientes con diagnóstico de colitis microscópica cumple criterios de SII. Por lo tanto, los criterios de SII no son lo suficientemente específicos para descartar el diagnóstico de colitis microscópica. Los pacientes con SII y predominio de diarrea deben someterse a biopsia en búsqueda de colitis microscópica.³

Miehlke y colaboradores estudian los predictores de respuesta al tratamiento con budesonida y recaída clínica en la colitis colagenosa. Se ha probado la budesonida oral de manera efectiva para la inducción y el mantenimiento clínico y la respuesta histológica en los pacientes con colitis colagenosa. Sin embargo, existe un alto riesgo de recaída después de discontinuarla. Se realizó un meta-análisis de cuatro estudios controlados aleatorizados con budesonida. Para el análisis se contó con 135 pacientes en inducción al tratamiento (budesonida, 9 mg/día), 40 pacientes en terapia de mantenimiento (budesonida, 6 mg/día/6 meses) y 89 pacientes sin tratamiento activo de mantenimiento. Se analizaron diferentes variables disponibles, como edad, género, frecuencia de evacuaciones, duración de la diarrea, grosor de la banda de colágena e inflamación de la lámina propia. Los resultados mostraron que la tasa de respuesta en el tratamiento agudo con el uso de budesonida fue del 94%, con una media de respuesta en tiempo de seis días. Si el paciente tenía una media de evacuaciones de más de cinco por día, esto demoraba la respuesta al tratamiento (9 vs 4 días; $p = 0.011$). La terapia de mantenimiento con budesonida reduce de forma significativa la tasa acumulada de recaída (25% vs 71%; $p = 0.001$) y retrasa significativamente el tiempo de recaída (54 vs 146 días). Con análisis de univariados se encontró que el riesgo de recaída fue mayor en pacientes menores de 60 años (RM, 2.29; IC, 1.04-5.03; $p = 0.39$), más

de cinco evacuaciones al día (RM, 2.51; IC, 1.14-5.54; $p = 0.022$), duración de la diarrea mayor a 12 meses (RM, 2.85; IC, 1.18-6.88; $p = 0.02$). En el análisis multivariado, la frecuencia de las evacuaciones (RM, 2.52; IC, 1.03-6.17; $p = 0.04$) y la duración de la diarrea (RM, 2.63; IC, 1.05-6.64; $p = 0.044$) se mantuvieron como un factor de riesgo significativo de recaída. El grosor de la banda de colágena y el índice de inflamación no influyeron en la respuesta al tratamiento ni en el riesgo de recaída. Los autores concluyeron que los antecedentes remotos de diarrea con alta frecuencia en las evacuaciones incrementan el riesgo para recaída clínica en los sujetos con colitis colagenosa. Los individuos menores de 60 años también poseen un alto riesgo de recaída.⁴

Nakamura y colaboradores presentaron un estudio prospectivo de la aparición de colitis colagenosa vinculada con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP). En la bibliografía existen múltiples reportes que sugieren que los IBP, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, la ticlopidina, la ranitidina y la acarbosa inducen colitis colagenosa. Aunque múltiples casos se han atribuido a los IBP, específicamente al lansoprazol, no existen estudios prospectivos. Se incluyó en el estudio a 60 pacientes y se compararon lansoprazol y rabeprazol asignados de manera aleatoria. Todos los pacientes recibieron tratamiento posterior a endoscopia con hallazgo de úlceras. Se realizó colonoscopia con biopsia en 10 sitios a las 21 semanas. Se indicó la colonoscopia inmediata a los pacientes que iniciaron con diarrea grave. Se confirmó el diagnóstico histopatológico basado en la medición de bandas de colágena con espesor mayor o igual a 10 μm (tinción Azan). Se realizó un cuestionario subjetivo de síntomas antes de la colonoscopia para explorar el consumo de fármacos relacionados con la colitis. Se confirmó colitis colagenosa en cinco casos y sólo uno presentó diarrea grave. Aunque la aparición de la colitis colagenosa no se vinculó con edad o género, los cinco pacientes se habían tratado con lansoprazol.⁵

Agentes infecciosos como la *Yersinia enterocolitica* pueden intervenir en la patogenia de las colitis colagenosa y linfocítica. Miehle y colaboradores analizaron la respuesta serológica a las proteínas de membrana externa de *Yersinia* (YOP) en una cohorte de pacientes. Las muestras séricas se recolectaron de pacientes consecutivos con colitis colagenosa y linfocítica sintomática (76 y 54, respectivamente) y de sujetos control asintomáticos con histología colónica normal ajustada para edad y género (39). Se midieron de manera semicuantitativa los anticuerpos YOP séricos por inmunoblot recombinante de manera ciega. Se encontró una elevada prevalencia de anticuerpos séricos YOPD IgG e IgA en pacientes con colitis colagenosa (84% y 45%) y linfocítica (59% y 37%) y en los sujetos control (84% y 48%). Los anticuerpos IgM YOPD se detectaron sólo en el 13% y 7.5% de los pacientes y 20% de los controles. En contraste, los anticuerpos YOPH IgG fueron significativamente más comunes en pacientes con colitis linfocítica (20.1%) y colagenosa (22.6%) respecto de los controles (2.6%) ($p = 0.01$). Este estudio demuestra una alta prevalencia para anticuerpos séricos YOPH IgG en pacientes con colitis microscópica en comparación con los controles; esto sugiere un papel potencial del factor de virulencia específico de la *Yersinia* en la patogenia de la colitis microscópica.⁶

Referencias

1. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155-1165.
2. Stewart M, Seow CH, Storr M. Prednisolone and budesonide for short and long term treatment of microscopic colitis: asystematic review and meta analysis. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 125.
3. Abbound RF, Pardi DS, Tremaine WJ, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis: a prospective study. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1358.
4. Miehle S, Hansen JB, Schwarz F, et al. Predictors for treatment response to budesonide and for clinical relapse in collagenous colitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1253.
5. Nakamura M, Arisawa T, Shibata Y, et al. Prospective study of collagenous colitis onset associated with long term administration of proton pump inhibitors. Abstract Su 1517.
6. Miehle S, Madish A, Morgner A, et al. Relevance of *Yersinia* outer membrane proteins in collagenous and lymphocytic Colitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1990.