

Corticoides de acción local en la colitis microscópica: ¿son el tratamiento de elección? ¿Cómo debemos usarlos?

Ignacio Marín-Jiménez e Ismael Yepes Barreto

Sección de Gastroenterología. Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

En 1976, Lindström¹ describió por primera vez la colitis microscópica (CM) en su forma de colitis colágena (CC), y en 1989 Lazenby et al², en su variante de colitis linfocítica (CL). Se caracteriza por un cuadro de diarrea crónica acuosa en pacientes con una mucosa colónica de aspecto endoscópico y radiológico normal, asociada a ciertas alteraciones histológicas específicas. El estudio anatomo-patológico es la piedra angular del diagnóstico: la CC se caracteriza por un engrosamiento de la capa colágena subepitelial ($> 10 \mu\text{m}$), y la CL, por presentar un número de linfocitos intraepiteliales mayor de 20 por cada 100 células epiteliales.

La CC y la CL se han considerado enfermedades infrecuentes; de hecho, están incluidas en las listas de enfermedades raras, que son las que tienen una prevalencia inferior a 5 por 10.000 personas. La incidencia media anual de CC está entre 0,6 y 5,2 casos/100.000 habitantes-año, y la de CL oscila entre 3,7 y 9,8 casos/100.000 habitantes-año³. En el caso concreto de España, los datos epidemiológicos son escasos; en un estudio de base poblacional realizado en Terrassa entre 1993 y 1997 por el grupo de Fernández-Bañares, la incidencia anual por cada 100.000 habitantes fue de 2,3 y 3,7 para la CC y la CL, respectivamente⁴.

Estas enfermedades afectan principalmente a mujeres entre la sexta y la séptima década de la vida, con una proporción mujer:varón entre 4,8:1 y 9:1 para la CC, y entre 2,1:1 y 5:1 para la CL. Como hemos comentado previamente, el síntoma cardinal es la diarrea acuosa sin sangre, que puede asociarse a dolor y distensión abdominal. En ocasiones, puede asociar predominio nocturno de la diarrea y pérdida de peso.

Se desconoce la etiología de la enfermedad; sin embargo, se cree que se desencadena por una respuesta anómala de la mucosa a agentes de la luz intestinal en individuos con algún tipo de predisposición genética. Se han descrito factores ambientales⁵ y genéticos⁶ de incremento de riesgo, aunque no se puede afirmar que ninguno de ellos sea la causa de la CM.

En esta revisión, vamos a intentar responder a las 2 preguntas del título, de la manera más clara posible, pero antes nos detendremos en algunos aspectos interesantes sobre las características de los estudios de estas enfermedades.

ASPECTOS CONFLICTIVOS A LA HORA DE EVALUAR TRATAMIENTOS EN COLITIS MICROSCÓPICA

El tratamiento de las CM, tanto la CC como la CL, se ha basado, de forma histórica, en series cortas de casos y en ensayos no controlados, que han utilizado tratamientos muy diversos, algunos de los cuales han demostrado ser efectivos. Sin embargo, ambas formas de CM presentan un curso clínico variable, caracterizado por mejorías espontáneas y exacerbación de los síntomas, por lo que estos estudios están sometidos al sesgo de «regresión con respecto a la media»⁷. Los pacientes se incluyen en los estudios cuando presentan una actividad clínica mayor, por lo que la mejoría observada con el tratamiento no puede descartarse que se deba a una mejoría espontánea de su enfermedad. Este sesgo queda claramente minimizado con el empleo de ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de los fármacos.

También hay que destacar que en casi todos los ensayos clínicos de CM se evalúa el objetivo primario de mejoría clínica, y no de remisión. De hecho, no hay unos criterios establecidos de remisión clínica ni histológica para la CM. No obstante, parece razonable pensar que es la remisión (ausencia de síntomas de enfermedad y resolución histológica del cuadro), y no la mejoría, lo que debería ser el objetivo primario en el tratamiento de estas enfermedades. También merece la pena destacar que, en los ensayos de

Correspondencia: I. Marín-Jiménez.

Sección de Gastroenterología. Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: drnachomarin@hotmail.com

TABLA I. Estudios controlados que comparan tratamiento activo (excepto budesonida) con placebo para la colitis colágena

Año de publicación	Autor (referencia)	n	Duración	Fármaco (posología)	Respuesta clínica	Respuesta histológica	Calidad de vida
1999	Fine et al ⁹	9	8 semanas	Subsalicilato de bismuto (262 mg/8 h). Placebo	100% frente a 0% (p = 0,03)	100% frente a 0% (p = 0,03)	NA
2007	Madisch et al ¹⁰	31	6 semanas	Extracto de <i>Boswellia serrata</i> (1.200 mg/día). Placebo	44% frente a 27% (p = 0,32)	Sin diferencias respecto de basal ni intergrupos a las 6 semanas	Sin diferencias respecto de basal ni intergrupos a las 6 semanas
2003	Munck et al ¹⁴	11	2 semanas	Prednisolona (50 mg/día × 2 semanas). Placebo	63% frente a 0% (p = 0,15)	NA	NA
2006	Wildt et al ¹⁵	29	12 semanas	Probióticos (<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i>). Placebo	29% frente a 13% (p = 0,38)	Sin diferencias respecto de basal ni intergrupos a las 12 semanas	Sin diferencias respecto de basal en ningún grupo

NA: no aplicable.

CC, los criterios diagnósticos histológicos de CC incluyen la presencia de una banda subepitelial de colágeno de entre 7 y 10 µm. Quizá debiera estratificarse a los pacientes conforme al grosor de la capa colágena, ya que el empleo de cifras más bajas podría seleccionar a los pacientes con un pronóstico mejor.

Todos estos aspectos hay que intentar resolverlos en el futuro para poder plantear estudios lo más homogéneos posibles en estas enfermedades.

EFICACIA: ¿SON LOS CORTICOIDES DE ACCIÓN LOCAL EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA COLITIS MICROSCÓPICA?

Para responder a esta pregunta vamos a analizar los diferentes fármacos empleados para el tratamiento de la CM, y ver qué lugar ocupan los corticoides de acción local en los recursos terapéuticos disponible para esta enfermedad. Es importante resaltar que, aunque hablemos de corticoides de acción local, el único fármaco con estas características evaluado hasta la fecha en los estudios publicados ha sido la budesonida, sin que se haya empleado otros fármacos del mismo tipo (dipropionato de beclometasona, fluticasona, etc.). La budesonida se ha empleado de un modo amplio para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (ver otros artículos de este mismo número de la revista) y es el tratamiento de elección para la enfermedad de Crohn leve-moderada con afectación ileocecal⁸. La CL, aunque comparte ciertas similitudes con la CC, presenta características anatomo-patológicas claramente diferenciadas; por eso, revisaremos por separado los resultados obtenidos con los distintos fármacos en el tratamiento de una y otra enfermedad.

Colitis colágena

Hay una revisión excelente reciente de la colaboración Cochrane⁷, en la que se analizan con detalle los ensayos controlados para el tratamiento de esta enfermedad.

Vamos a comentar a continuación los diferentes estudios controlados realizados, y el metaanálisis de éstos. Dividi-

remos los estudios en función de si evaluaron la eficacia del fármaco para la inducción de respuesta o para su mantenimiento.

Inducción de respuesta

Se han publicado 7 ensayos controlados que comparan un tratamiento frente a placebo para el tratamiento de la enfermedad activa (tabla I y fig. 1). Los diferentes tratamientos evaluados fueron: subsalicilato de bismuto⁹, extracto de *Boswellia serrata*¹⁰, budesonida¹¹⁻¹³, prednisolona¹⁴ y probióticos¹⁵. En otro estudio¹⁶ se comparó la mesalazina frente a la asociación de mesalazina y colestiramina, también para inducir respuesta en la CC.

En el estudio de Fine et al⁹ se evaluó el subsalicilato de bismuto, trabajo en el que se incluyó a 9 pacientes con CC, que recibieron comprimidos de 262 mg del fármaco 3 veces al día durante 8 semanas. El subsalicilato de bismuto fue eficaz en el 100% de los pacientes para inducir respuesta clínica e histológica, pero con el placebo no se consiguió una mejoría en ninguno de los pacientes. A pesar de los buenos resultados obtenidos, es difícil extraer conclusiones válidas con un número tan escaso de pacientes. Hay que destacar que este fármaco (no comercializado en España en la actualidad) no está autorizado en muchos países por su posible neurotoxicidad a largo plazo.

Madisch et al¹⁰ incluyeron a 31 pacientes con CC en su ensayo con extracto de *B. serrata* (400 mg/8 h durante 6 semanas). *B. serrata*, de la familia Burseraceae, es un árbol nativo de la India, cuya resina se ha empleado en la medicina ayurvédica desde hace siglos para tratar enfermedades inflamatorias¹⁷. Se obtuvo respuesta clínica en el 44% de los pacientes del grupo tratamiento frente al 27% del grupo placebo. El extracto de *B. serrata* no tuvo ningún efecto en la histología colónica ni en la calidad de vida de los pacientes, pero fue bien tolerado. Es probable que este estudio careciera de poder estadístico para mostrar diferencias significativas, debido al escaso número de pacientes en cada grupo.

El análisis combinado de los 3 ensayos que evalúan la budesonida para el tratamiento de la CM¹¹⁻¹³ muestra una evidencia robusta de la eficacia de este fármaco para tra-

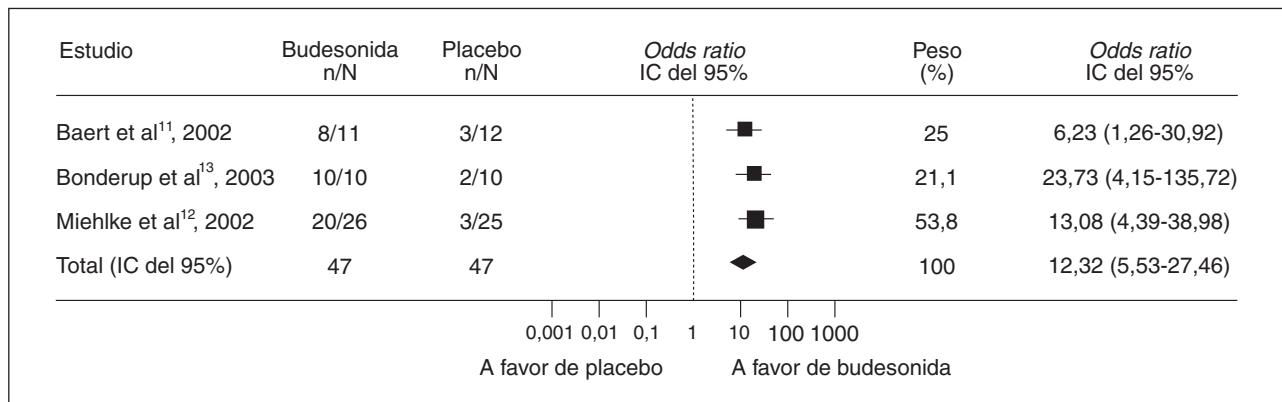


Fig. 1. Comparación de budesonida con placebo: respuesta clínica de fase aguda en colitis colágena. Modificada de Chande et al⁷.

tar la CM (fig. 1). La budesonida consigue una tasa de respuesta clínica (al cabo de 6-8 semanas de tratamiento, con dosis estables de 9 mg/día en 2 de los estudios, de 9 mg/día iniciales y luego descenso gradual de la dosis en otro de los estudios) del 81 frente al 17% del placebo (el número necesario de tratar [NNT] para budesonida es de 2), y una tasa de respuesta histológica que oscila entre el 61 y el 100%, frente al 4-33% de la obtenida con el placebo. También se obtienen datos favorables sobre la mejora de la calidad de vida en los pacientes tratados con budesonida; después de 6 semanas de tratamiento, el índice de calidad de vida gastrointestinal se incrementó de forma significativa en el grupo tratado con budesonida frente al grupo que recibió placebo, según los datos del estudio de Mielhke et al¹², publicados por Madisch et al¹⁸ en 2005. No hubo diferencias significativas respecto de los efectos secundarios entre los grupos que recibieron budesonida o placebo.

El estudio de Munck et al¹⁴ incluyó sólo a 11 pacientes con CC para evaluar el posible beneficio del tratamiento con prednisolona durante 2 semanas (dosis inicial de 50 mg/día, que se reduce a 37,5 mg/día a partir de la tercera semana) frente a placebo. Del total de pacientes, se asignaron 8 al grupo de prednisolona y 3 al grupo placebo, consiguiendo la prednisolona respuesta clínica en el 61% de los casos, frente al 0% obtenida con placebo. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas por el escaso tamaño muestral del estudio; además, es probable que el tratamiento durante 2 semanas sea demasiado corto, sobre todo si se compara con los estudios de budesonida que se prolongan hasta 6 y 8 semanas.

En el estudio de Wildt et al¹⁵ no se encontraron diferencias entre los probióticos (combinación de *Lactobacillus acidophilus* LA-5 y *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12) y el placebo durante 12 semanas, ni en mejoría clínica (el 29% probióticos frente al 13% placebo) ni histológica.

En el estudio comparativo de mesalazina frente a mesalazina más colestiramina, publicado por Calabrese et al¹⁶, se incluyó a 23 pacientes con CC. No se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento: respuesta clí-

nica en el grupo combinado del 100 frente al 73% en el grupo de mesalazina sola. Este estudio no fue ciego, y no tuvo un grupo control con placebo, por lo que parte del efecto beneficioso obtenido en ambos grupos pudo deberse a una mejoría espontánea de la enfermedad.

En resumen, de todos los tratamientos evaluados en estudios controlados para la inducción de respuesta clínica en CC activa, la budesonida ha demostrado ser eficaz para inducir respuesta clínica e histológica, con una mejora asociada de la calidad de vida de estos pacientes. El resultado favorable obtenido con subsalicilato de bismuto debería reevaluarse en estudios con un tamaño muestral mayor. También serían necesarios nuevos estudios controlados con placebo para evaluar la verdadera eficacia de la mesalazina con o sin colestiramina en el tratamiento de la CC. El extracto de *B. serrata*, los probióticos y la prednisolona no han demostrado ser eficaces para el tratamiento de esta enfermedad.

Mantenimiento de respuesta

Sólo hay 2 estudios publicados que evalúen el mantenimiento de respuesta clínica en pacientes con CC^{19,20}, que incluyen a un total de 80 pacientes que consiguieron una respuesta inicial con budesonida para tratar la fase activa de su enfermedad. Al cabo de 6 meses, el 83% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con budesonida (6 mg/día) mantuvo la respuesta, frente al 28% del brazo placebo; asimismo, el 48% de los pacientes tratados con budesonida mantuvo la respuesta histológica, frente al 15% de los tratados con placebo. Durante 6 meses más se realizó el seguimiento de los pacientes del estudio de Bonderup et al¹⁹, en el que se observó que, al interrumpir el tratamiento con budesonida, la mayor parte de los pacientes perdía la respuesta conseguida previamente, lo que indica que el efecto beneficioso del fármaco se mantiene sólo mientras dura el tratamiento.

Por tanto, la budesonida ha demostrado ser eficaz para mantener la respuesta clínica e histológica obtenida en la fase activa si se mantiene el tratamiento con dosis de 6 mg/día durante 6 meses (fig. 2).

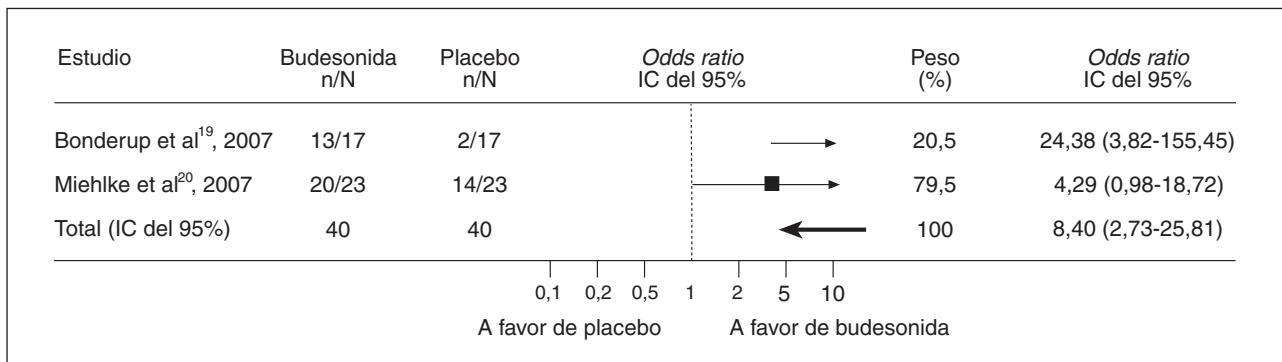


Fig. 2. Comparación de budesonida con placebo: mantenimiento de la respuesta clínica en colitis colágena. Modificada de Chande et al⁷.

Colitis linfocítica

Al igual que ocurre con la CC, se ha publicado una revisión reciente de la colaboración Cochrane²¹ en la que se revisan los estudios controlados para el tratamiento de la CL. Los distintos fármacos evaluados son: subsalicilato de bismuto¹⁹ y budesonida^{22,23}, ambos frente a placebo, y mesalazina frente a mesalazina con colestiramina¹⁶.

En el estudio de Fine et al¹⁹, ya comentado previamente en el apartado de CC, se incluyó sólo a 5 pacientes con CL. Aunque los 3 pacientes que recibieron el fármaco consiguieron mejoría clínica, frente a ninguno de los tratados con placebo, el escaso tamaño muestral hace difícil extraer conclusiones sobre la eficacia de este medicamento para el tratamiento de la CL.

Los resultados obtenidos por Miehlke et al^{22,23}, sólo publicados hasta la fecha en forma de resúmenes, indican que la budesonida (9 mg/día durante 6 semanas) es más eficaz para inducir tanto respuesta clínica como histológica (NNT = 3 para ambos efectos) que el placebo. Sin embargo, el hecho de que sólo se incluyera a 41 pacientes en el estudio hace que los resultados deban corroborarse por estudios futuros con un tamaño muestral mayor.

Por último, el estudio de Calabrese et al¹⁶, ya analizado también en el apartado de CC, incluyó a 41 pacientes con CL. Los pacientes del grupo mesalazina obtuvieron una respuesta clínica en el 85% de los casos, mientras que los adscritos al grupo de tratamiento combinado (mesalazina y colestiramina) respondieron clínicamente en el 86% de los casos. Por tanto, no parece que la adición de colestiramina al tratamiento con mesalazina mejore la respuesta clínica al tratamiento. Hay que recordar que este estudio no empleó un brazo de control con placebo, por lo que el verdadero efecto de la mesalazina, con o sin colestiramina para la CL, no puede valorarse de forma fiable hasta que no se realice un ensayo controlado con placebo.

Por lo tanto, en la CL el tratamiento con una evidencia más sólida para su empleo en la práctica clínica es la budesonida. Hay que destacar que esta conclusión se obtiene de un solo estudio con tamaño muestral pequeño, por lo que debería corroborarse mediante estudios futuros más amplios.

SEGURIDAD: ¿LOS CORTICOIDES DE ACCIÓN LOCAL SON SEGUROS PARA EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS MICROSCÓPICA?

En el subanálisis de seguridad de todos los estudios sobre budesonida para el tratamiento de la fase activa de la CC¹¹⁻¹³, el mantenimiento de la respuesta en CC^{19,20} y el tratamiento de la CL en fase activa^{22,23}, cabe resaltar el buen perfil de seguridad de este fármaco, sin que se haya detectado efectos adversos graves; por ello, la budesonida es un fármaco bien tolerado.

Queda sin resolver la duda de qué efectos secundarios podrían aparecer si se decidiese prolongar la utilización de budesonida más allá de los 6 meses de los estudios de mantenimiento, ya que tanto la CC como la CL son enfermedades crónicas que tienden a reactivarse al suspender el tratamiento con budesonida. Para poder responder a esta pregunta, son necesarios estudios de seguimiento a más largo plazo.

¿CÓMO DEBEMOS USARLOS? (RESUMEN FINAL DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE Y RECOMENDACIONES)

1. La budesonida oral a dosis de 9 mg/día durante 6 semanas es el tratamiento de elección la CC en fase activa (nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A), para conseguir respuesta clínica, histológica y mejora de la calidad de vida de estos pacientes.
2. La budesonida oral a dosis de 6 mg/día durante al menos 6 meses es el tratamiento de elección para el mantenimiento de la respuesta clínica e histológica en la CC (nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A).
3. La budesonida oral a dosis de 9 mg/día es el tratamiento de elección de la CL en fase activa (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado tener los siguientes conflictos de intereses:

I. Marín-Jiménez es consultor para AstraZeneca y Dr. Falk Farma.

I. Yepes Barreto ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

ECC: Ensayo clínico controlado

EPE: Estudio epidemiológico español

MET: Metaanálisis

1. Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea-a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11:87-9.
2. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic («microscopic») colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol.* 1989;20:18-28.
3. Fernández Bañares F, Salas Caudevilla A, Viver Pi-Sunyer JM. Colitis microscópica. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 3.^a ed. Madrid: Arán ediciones SL; 2007. p. 415-21.
4. Fernández-Bañares F, Salas A, Forné M, Esteve M, Espinós J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94: 418-23. **EPE**
5. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós J, Rosinach M, Forné M, Salas A, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1-7.
6. Järnerot G, Hertevig E, Grano C, Thorhallsson E, Eriksson S, Tysk C, et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report of five families. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:959-62.
7. Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD003575. **MET**
8. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut.* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
9. Fine K, Ogunji F, Lee E, Lafon G, Tanzi M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology.* 1999;116:A880. **ECC**
10. Madisch A, Miehlke S, Eichele O, Mrwa J, Bethke B, Kuhlisch E, et al. Boswellia serrata extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1445-51. **ECC**
11. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology.* 2002;122:20-5. **ECC**
12. Miehlke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology.* 2002;123:978-84. **ECC**
13. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut.* 2003;52:248-51. **ECC**
14. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:606-10. **ECC**
15. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, Hanse BF, Nordgaard-Lassen I, Christensen S, et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis.* *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:395-401. **ECC**
16. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahnane D, Scialpi C, Di Febo GJ. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:809-14. **ECC**
17. Borrelli F, Capasso F, Capasso R, Ascione V, Aviello G, Longo R, et al. Effect of *Boswellia serrata* on intestinal motility in rodents: inhibition of diarrhoea without constipation. *Br J Pharmacol.* 2006;148:553-60.
18. Madisch A, Heymer P, Voss C, Wigginghaus B, Bastlein E, Bayerdorffer E, et al. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20:312-6.
19. Bonderup O, Hansen J, Teglbaerg P, Christensen L, Fallingborg J. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *United European Gastroenterology Week.* 2007;No. FP-247. **ECC**
20. Miehlke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, et al. Budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *United European Gastroenterology Week 2007;*No. PS-M-13. **ECC**
21. Chande N, McDonald J, Macdonald J. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD006096. **MET**
22. Miehlke S, Madisch A, Bethke B, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, et al. Budesonide in lymphocytic colitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2007;132 4 Suppl 2:A131-1. **ECC**
23. Miehlke S, Madisch A, Karimi D, Wonschik S, Beckmann R, Kuhlisch E, et al. MON-G-338. Budesonide for treatment of lymphocytic colitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *United European Gastroenterology Week October 29, 2007.* **ECC**