

Diarrea crónica y colitis microscópica: ¿una asociación frecuente en medicina geriátrica?

F.J. Sanz^a, F. Robles^a, M.S. Alcázar^b, M. Gimeno^c, M. Beltrán de la Ascensión^a y J.M. López-Arrieta^a

^aServicio de Geriátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Cantoblanco. Madrid.

^bServicio de Medicina Digestiva. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Cantoblanco. Madrid.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Cantoblanco. Madrid. España.

RESUMEN

La diarrea es un problema clínico frecuente que puede ser expresión de enfermedades sistémicas, intestinales o bien estar en relación con formas de colitis de descripción relativamente reciente que pueden plantear dificultades de diagnóstico diferencial, por lo que se debe estar preparado para reconocerlas. En este sentido, la colitis microscópica es una causa no excesivamente infrecuente de diarrea crónica en el paciente geriátrico con colonoscopia normal y que requiere biopsias colónicas para llegar al diagnóstico. Esta entidad tiene dos subtipos, colitis colágena y linfocítica, según la presencia o ausencia de una banda colágena subepitelial engrosada, y que posiblemente correspondan a variantes de la misma enfermedad, con una clínica similar en ambas. Aunque un escaso porcentaje de pacientes presenta remisión espontánea, la evolución es por lo habitual intermitente y destaca que, a pesar del escaso número de ensayos terapéuticos controlados, dispone de un tratamiento eficaz para el control sintomático.

Palabras clave

Diarrea. Colitis microscópica. Paciente geriátrico. Tratamiento. Curso evolutivo.

Chronic diarrhoea and microscopic colitis: a frequent association in geriatric medicine?

ABSTRACT

Diarrhoea is a frequent clinical problem that may be a symptom of systemic or intestinal disease but it can also be related to forms of colitis that have only recently been described. These forms create difficulties in differential diagnosis and clinicians should be able to recognise them. In this context, microscopic colitis is a not infrequent cause of chronic diarrhoea in geriatric patients who show normal colonoscopy and who require colonic biopsy to establish the diagnosis. This entity has two subtypes, collagenous and lymphocytic colitis, depending on the presence or absence of a thickened subepithelial collagenous band. These two subtypes are possibly variants of the same disease and provoke similar symp-

oms. Although some patients present spontaneous remission, the clinical course is usually intermittent. Few controlled therapeutic trials are available but effective treatment for symptomatic control is available.

Key words

Diarrhoea. Microscopic colitis. Geriatric patient. Treatment. Clinical course.

INTRODUCCIÓN

Gracias a la utilización cada vez más exhaustiva de la colonoscopia en la investigación de las enfermedades del colon se ha conseguido profundizar en el conocimiento de formas menores de colitis cuya expresión clínica se caracteriza por la presencia de una diarrea crónica, acuosa y con escasa repercusión sistémica, con endoscopia normal o con cambios mínimos y con exploración radiológica normal, por tanto el diagnóstico es histológico. En el epígrafe de colitis microscópica tienen cabida 2 acepciones que hacen referencia a entidades separadas aunque similares: colitis colágena (CC)¹ y linfocítica (CL), con dos patrones histopatológicos diferentes aunque la definición de la última no se estableció claramente hasta hace 13 años².

El diagnóstico de ambas formas se debe llevar a cabo utilizando: a) criterios clínicos³⁻⁵, que proporcionan un elevado índice de sospecha ante la presencia de una diarrea acuosa crónica o intermitente, de inicio insidioso, tras descartar otras enfermedades con manifestaciones semejantes; asimismo hay que destacar que éstas pueden presentarse asociadas a colitis microscópica; b) criterios endoscópicos⁶⁻⁸, teniendo en cuenta que hasta en un 75% de los casos la colonoscopia es normal, y c) criterios histológicos^{5,9}, que son los que proporcionarán el diagnóstico definitivo. Por otro lado, los pacientes con CL y CC con frecuencia presentan asociadas de forma concomitante enfermedades de origen autoinmune e inflamatorio^{6,10,11}, y aproximadamente la mitad de los casos presentan malabsorción asociada de ácidos biliares, observada por la prueba de retención abdominal de 75 Se-homotaurocolato¹².

Correspondencia: Francisco José Sanz Segovia.
Moreno Nieto, 7, 2.º B. 28005 Madrid. España.
Correo electrónico: FSANZ5@terra.es

Recibido el 27-8-03; aceptado el 19-02-04.

Aunque en un escaso porcentaje de pacientes se pueden producir remisiones espontáneas con desaparición total de la diarrea^{3,13}, hecho más frecuente en la CC, lo habitual es que la gran mayoría de los pacientes requiera tratamiento que, aparte del sintomático, es básicamente empírico y se sustenta en el uso de fármacos, como el subsalicilato de bismuto, colestiramina, derivados del 5-ASA, sulfasalazina y corticoides orales; la alternativa quirúrgica, lógicamente agresiva, se reserva para casos refractarios al tratamiento médico y con sintomatología muy incapacitante^{4,5}. La evolución de la enfermedad suele ser intermitente, con fases alternativas de remisión y exacerbación de la clínica descrita. Tras conseguir la remisión clínica se debe intentar suspender el tratamiento, dependiendo de la severidad de la clínica y la aparición de brotes^{5,14}.

En la práctica de la medicina geriátrica es frecuente el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica. El objeto de la presente revisión es proporcionar al clínico los elementos necesarios para configurar un diagnóstico diferencial de dicha entidad, en el que debe figurar ineludiblemente la colitis microscópica.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El término colitis microscópica fue originalmente acuñado por Read et al¹⁵ en 1980 para la descripción de pacientes con un cuadro clínico consistente en diarrea crónica acuosa y hallazgos normales, tanto en la recto-colonoscopia como en el estudio baritado del colon, pero con inflamación microscópica en las biopsias de colon practicadas. Con anterioridad, en 1976, se describió la CC, en la que se observaban hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos similares pero que, como rasgo diferencial, presentaba una banda colágena subepitelial¹, y se consideró también una forma de colitis microscópica. Todavía no está claro si estas 2 condiciones son enfermedades diferentes o bien constituyen distintos fenotipos de una misma enfermedad, aunque de acuerdo con la nomenclatura actualmente utilizada, el término de colitis microscópica abarca la CC y la CL^{3,9,16,17}.

EPIDEMIOLOGÍA

La colitis microscópica aparece como diagnóstico en el 4-13% de los pacientes que están siendo estudiados por diarrea crónica^{18,19}. La incidencia media anual de CC varía entre el 0,6-1,3/10⁵ habitantes y la de la CL es de 3/10⁵ en 2 estudios de base poblacional realizados en Europa en períodos de 5 y de 10 años, respectivamente, con una prevalencia de 10-15/10⁵ para ambos subtipos^{20,21}, mientras que en España, Fernández-Bañares et al encuentran una incidencia media anual de 1,1/10⁵ habitantes en un período de 5 años y del triple de CL en el mismo tiempo de estudio^{18,22}. No se dispone de datos

epidemiológicos en Estados Unidos. La frecuencia es mayor en mujeres^{3-5,18,20,22}, sobre todo la CC, con una razón de 4,75:1 respecto a los varones, mientras que en el caso de la CL es de 2,70:1^{18,20,23}. Hay un pico de incidencia en mujeres de edad avanzada para ambas formas y la edad media de presentación se sitúa entre la sexta y la séptima décadas, lo que debería hacernos recordar esta entidad en el diagnóstico diferencial de diarrea crónica o intermitente en este grupo de edad, aunque se puede presentar también en personas jóvenes, por lo que no es una entidad exclusiva del paciente geriátrico^{10,18,24}. Por otro lado, se han descritos casos familiares de colitis microscópica y de la asociación de ésta con la enfermedad inflamatoria intestinal^{25,26} aunque, dada la escasez de estudios en este sentido, no está claro si dicha asociación es aleatoria o puede existir una auténtica predisposición familiar. Paralelamente, es necesario destacar que se han comunicado numerosos casos de neoplasias de pulmón en pacientes con CC²⁷, quizá relacionado con el tabaquismo, hábito más asociado con este subtipo que con la CL²⁴.

ETIOPATOGENIA

La naturaleza de esta enfermedad aún no está clara, aunque podría tratarse de un proceso inflamatorio de causa desconocida desencadenado por múltiples mecanismos: hereditario, autoinmune/hormonal, infeccioso, farmacológico, metabolismo anormal del colágeno, etc.^{3,4,10,28}. Se han formulado diversas hipótesis que describiremos brevemente a continuación:

1. Asociación con antígeno de histocompatibilidad (HLA): se han observado diferentes haplotipos del HLA que podrían estar afectados cuantitativamente, tanto en la CL como en la CC, aunque con resultados contradictorios y en muchas ocasiones enfrentados²⁸. Se ha descrito una expresión anormal HLA DR en las células epiteliales colónicas que podría traducir una activación inmunitaria defectuosa del complejo mayor de histocompatibilidad²⁹. A tenor de lo dicho, es arriesgado en el momento actual extraer conclusiones que puedan sugerir una asociación aparente colitis microscópica-HLA.

2. Mecanismo autoinmune e influencia hormonal: se encuentra avalado por la asociación de la colitis microscópica con diversas condiciones autoinmunes, como enfermedades tiroideas, esprue, artritis reumatoide, diabetes y otras como síndrome de Sjögren, arteritis de células gigantes, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, miastenia grave, psoriasis, anemia perniciosa y enfermedad inflamatoria intestinal^{3,10,11,30}; de forma paralela, es más frecuente en mujeres, como otras enfermedades autoinmunes, e igualmente se ha descrito la resolución de la enfermedad con el embarazo¹⁰, lo que apoyaría la posibilidad de que tuviera una influencia hormonal, aunque no hay datos concluyentes en este sentido.

3. Reacción anormal al antígeno intraluminal, puesta de manifiesto por diversas evidencias: la CL puede coexistir con esprue celíaco y pueden inducirse cambios histopatológicos CL-*like* mediante la administración de enemas que contengan gluten en pacientes con esprue; igualmente, se puede conseguir la remisión clínica y la resolución de los cambios histológicos característicos de la CL mediante la realización de una ileostomía derivativa³¹. No obstante, todavía no se ha podido filiar con exactitud la naturaleza de dicho antígeno²⁹.

4. Alteraciones de la homeostasis: en algunos estudios se han descrito anomalías en la secreción y absorción de líquido y electrolitos junto a elevación intraluminal y sérica de los valores de óxido nítrico³², así como de su síntesis en la CC, sin que esté claro el papel que puede desempeñar este agente en la fisiopatología de esta entidad. También se ha sugerido que, posiblemente, otros agentes podrían ser mediadores de la secreción, ya que se ha observado un aumento de la concentración de prostaglandinas lumbales y de la mucosa colónica en la colitis microscópica³³.

5. Malabsorción de ácidos biliares: se ha descrito atrofia vellositaria en la mucosa del íleon terminal y depósito de colágeno en algunos pacientes con CC y CL, lo que sugiere un posible mecanismo atribuible a la malabsorción de ácidos biliares^{6,12}. Estudios recientes comunican que aproximadamente la mitad de los casos de CC y CL presentan malabsorción asociada de ácidos biliares, objetivada por la prueba de retención abdominal de 75 Sehomotaurcolato^{10,12}, con desaparición de la diarrea en estos casos tras el tratamiento con colestiramina¹², pero también en más del 60% de los casos en los que el test es normal, lo que arroja sombras sobre la validez de esta prueba y, es más, sobre la importancia de la malabsorción de ácidos biliares en la etiopatogenia y en un tratamiento directo en dicha localización.

6. Fármacos: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más implicados como posible agente causal, dada la asociación observada en algunos estudios^{13,34} entre colitis microscópica y el uso de estos fármacos, aunque otros estudios²⁴ no lo han confirmado. Aparte de los AINE, otros fármacos relacionados son carbamacepina, simvastatina, ticlopidina, inhibidores de la bomba de protones, anti-H2, flutamida y otros^{24,35}. Parece claro, no obstante, que algunos pacientes con colitis microscópica mejoran tras la suspensión de los AINE, por lo que se desaconseja su uso de forma continuada^{3-6,34}.

7. Infecciones: la colitis microscópica muestra numerosas similitudes, tanto clínicas como histológicas, con el cuadro clínico conocido como diarrea de Brainerd³⁶, que presenta evidencias epidemiológicas que postulan una etiología infecciosa por lo que, por elevación, se ha sugerido igualmente que agentes infecciosos pueden estar involucrados en la etiopatogenia de la colitis microscópica¹⁰. Esto se ve reforzado, además, porque muchos pa-

cientes presentan un antecedente inmediato de una infección aguda sobrepasada y porque algunos ya diagnosticados responden a tratamiento antibiótico^{6,10,37}. Por otro lado, se han evidenciado cambios histopatológicos CL y CC-*like* en pacientes positivos para el VIH con diarrea crónica³⁸ y en pacientes con infección asociada a *Clostridium difficile*¹³, respectivamente. Sin embargo, no se ha aislado ningún agente causal en la diarrea de Brainerd ni en la colitis microscópica, por lo que esta hipótesis tampoco es concluyente.

8. Metabolismo anormal del colágeno y disfunción de la vaina fibroblástica pericriptica: la banda subepitelial de la CC está constituida fundamentalmente por colágeno de tipo VI, aunque en otros estudios, además de éste, se ha encontrado colágeno de tipos I y III. La presencia de colágeno de tipo III podría indicar la existencia de un proceso reparativo en dicha zona (fibrosis cicatrizal) o de respuesta a un fenómeno de inflamación crónica^{3,16,39}, mientras que, a su vez, el tipo VI, colágeno sintetizado por los fibroblastos pericripticos, puede traducir un aumento de la síntesis o, alternativamente, una disminución de la degradación³⁹.

Los fibroblastos pericripticos se encargan en condiciones normales de la producción y el depósito de colágeno en la membrana basal y, por extensión, del mantenimiento de la arquitectura y la función de la mucosa colónica. En la CC, la vaina pericriptica está separada del epitelio y los fibroblastos son activados con un incremento de su actividad sintética, asumiendo características de miofibroblastos. Se ha postulado que los fibroblastos pericripticos emigran por encima de la cripta y maduran, lo que produce un exceso de colágeno que se deposita bajo la membrana basal y adopta el aspecto de una banda colágena subepitelial engrosada⁴⁰. Hoy día se considera que esta anomalía es un fenómeno secundario que no explica el origen del infiltrado inflamatorio y, además, no se encuentra presente en la CL. Paralelamente, la severidad de la diarrea en la CC es proporcional al grado de inflamación, sin que tenga relación con el engrosamiento de la banda de colágeno⁴¹. Por último, los cambios estructurales y funcionales observados en los fibroblastos pericripticos en la CC son idénticos a los que aparecen en el estadio fibrótico de la colitis ulcerosa, por lo que no es un fenómeno específico o diferencial de aquella.

DIAGNÓSTICO

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo del número de casos diagnosticados de esta entidad, y este hecho, como ya se ha mencionado anteriormente, se encuentra casi con toda seguridad en relación con el incremento de las biopsias endoscópicas realizadas en distintas zonas de la mucosa colónica en el estudio practicado a pacientes con diarrea crónica de origen no filiado, aunque el aspecto macroscópico de la muco-

TABLA 1. Causas de diarrea crónica por orden de frecuencia

Colon irritable
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
Parasitosis
Malabsorción
Enfermedades del colon: diverticulitis, impactación fecal, neoplasia
Fármacos, alimentos, alcohol
Cirugía previa
Endocrinopatías
Intoxicación por plomo y mercurio
Miscelánea: síndrome de <i>dumping</i> , tuberculosis intestinal, linfoma intestinal, insuficiencia pancreática, etc.

sa sea normal^{4,18}. Inicialmente, el abordaje diagnóstico debe pasar por la enumeración de las causas de diarrea crónica que vemos reflejadas en la tabla 1 y la aplicación de una serie de criterios histopatológicos, endoscópicos y clínicos.

CRITERIOS HISTOLÓGICOS

En este sentido, la colitis colágena (fig. 1) se caracteriza por la existencia de un depósito irregular de colágeno que constituye una banda subepitelial mayor de 10 micras que puede llegar hasta las 70-80 micras en la mucosa colónica. Si se tiñe de color rosado con la técnica de hematoxilina-eosina se observa un infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, con conservación de la arquitectura de las criptas, lesión del epitelio de superficie de forma parcheada sin erosión ni ulceración de éste, así como un aplanamiento de las células dañadas, con depleción de mucina y vacuoladas, con núcleos dispuestos irregularmente y aumento del número de linfocitos intraepiteliales, aunque de forma no tan marcada como en la CL. Por tanto, la clave para el correcto diagnóstico de CC es analizar la suma de varios cambios inflamatorios más la collagenización subepitelial.

Para poder valorar adecuadamente la banda colágena subepitelial en el estudio histológico, es útil la tinción de tricrómico y, en casos dudosos, la tinción de rojo Congo, para descartar una acumulación subepitelial de sustancia amiloide, que en las tinciones sistemáticas puede tener un aspecto similar al de la banda colágena de la colitis colágena.

Las características histológicas de la colitis linfocítica (fig. 2) son prácticamente superponibles a las de la CC, a excepción de la ausencia, que es definitoria, de la banda de colágeno subepitelial y de la presencia de un incremento de linfocitos intraepiteliales en un número siempre superior a 20/100 células epiteliales, cuando en condiciones normales no deben de superar la cifra de cin-

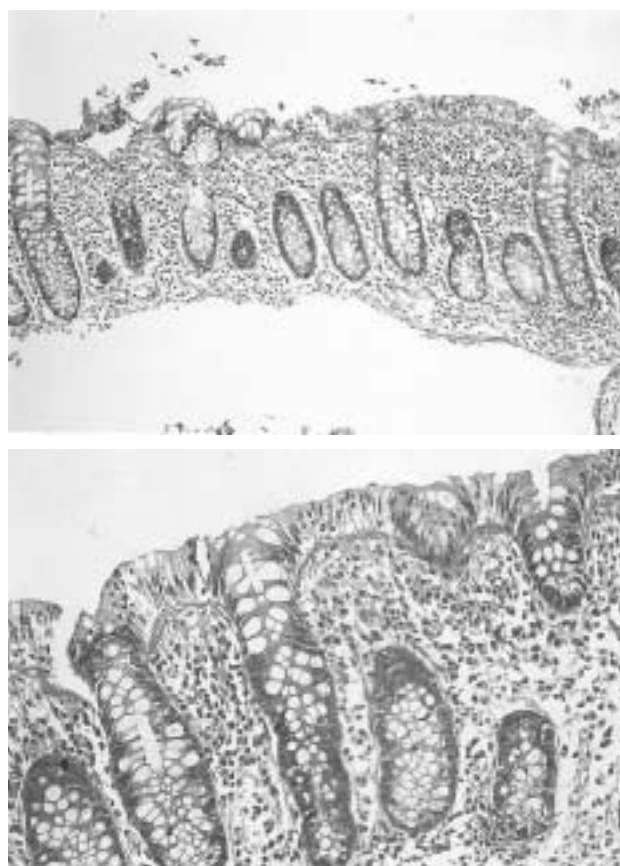


Figura 1. Colitis colágena.

co^{2,5,9,16,24}. Un hecho característico de la CL es el daño epitelial con pérdida celular, infiltrado del epitelio superficial con eosinófilos y neutrófilos, y mínima distorsión de las criptas. A diferencia de la CC, las características histológicas de la CL se distribuyen generalmente de forma uniforme a través de todo el intestino grueso. Cabe destacar que los linfocitos intraepiteliales, tanto en la CC como en la CL, son linfocitos T CD8, con el mismo inmunofenotipo que los linfocitos intraepiteliales de la mucosa colónica normal²⁹.

La heterogeneidad en la distribución geográfica de las lesiones en la CC, con predominio en el colon derecho, a diferencia de la CL, en la que los cambios inflamatorios se distribuyen uniformemente a lo largo del colon, llevó a postular la necesidad de realizar biopsias escalonadas desde el ciego al colon distal para llegar al diagnóstico de CC^{3,16}. Hoy día se ha aceptado en general que las biopsias practicadas en el colon descendente son razonablemente fiables para proporcionar el diagnóstico de colitis microscópica en el 90-95% de los casos, y se aconseja que en caso de biopsias no diagnósticas y con un alto índice clínico de sospecha se valore la realización de una nueva colonoscopia y la toma de muestras proximales^{5,13,38}.

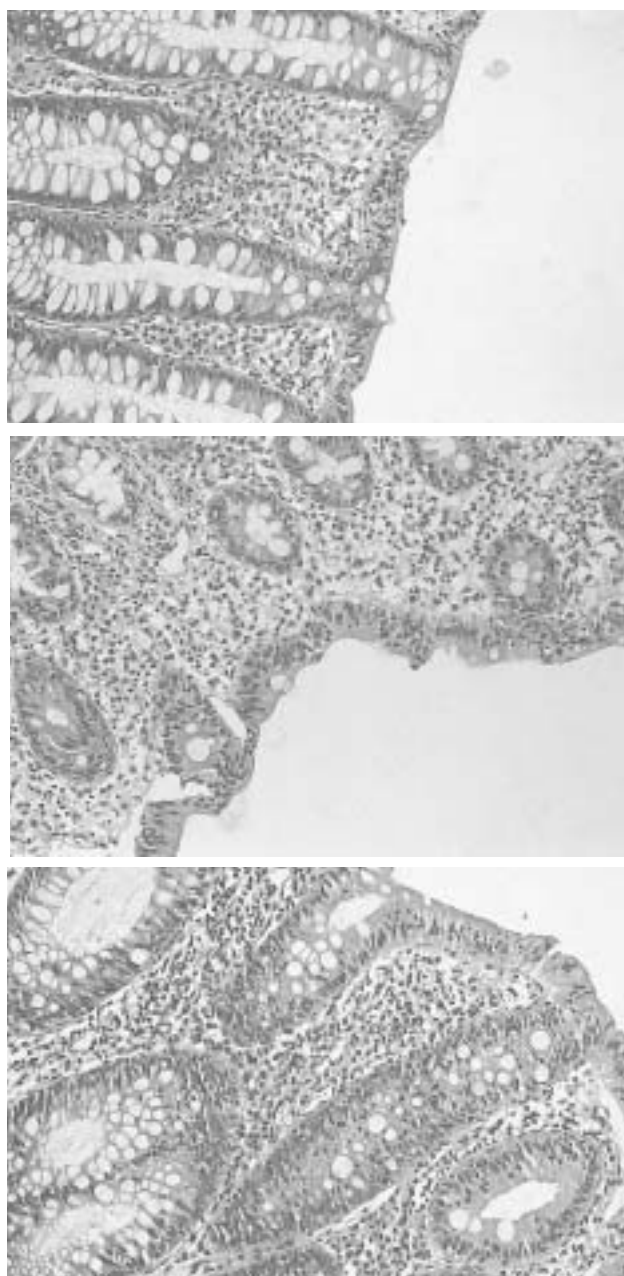


Figura 2. Colitis linfocítica.

Por desgracia, la colitis microscópica no posee hallazgos histopatológicos específicos, ya que cambios CL-like se han observado, como ya hemos mencionado con anterioridad, en varones positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana con diarrea crónica acuosa, en enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad injerto contra huésped, enteropatía por gluten e, incluso, en sujetos sin diarrea^{5,30,38}. Paralelamente, se han descrito cambios CC-like en pacientes con infección por *Clostridium difficile*¹³, enfermedad de Crohn³⁰, cáncer colorrectal, síndrome carcinoide, poliposis colónica, estreñimiento sin enfermedad asociada y también en sujetos normales sin diarrea^{5,13,38}.

CRITERIOS ENDOSCÓPICOS

La rectocolonoscopía es normal en aproximadamente el 80% de los casos de colitis microscópica, mientras que en el resto se encuentran cambios mínimos inespecíficos (fig. 3), en general eritema, edema o alteración del patrón vascular, sobre todo en el subgrupo de CC^{3,4,5,23,42}. La aparición de ulceraciones en la mucosa colónica es infrecuente, y cuando se visualiza, se relaciona generalmente con el uso de AINE⁵.

CRITERIOS CLÍNICOS

Aunque la presentación del cuadro clínico puede ser brusca, generalmente el inicio de la CL y la CC es insidioso en tres cuartas partes de los casos y tiene como síntoma fundamental la presencia de diarrea acuosa, de varios meses de evolución en el momento del diagnóstico y que habitualmente se acompaña de urgencia, tenesmo e incontinencia rectal, con la presencia de meteorismo, dolor abdominal y pérdida ponderal, que es poco significativa en el 50% de los pacientes. La calidad de vida se altera en relación directamente proporcional al grado de diarrea e incontinencia presente. En el 60% de los casos aparecen astenia y una discreta afección del estado general. Las deposiciones son acuosas y pueden, no obstante, acompañarse de moco y muy raramente de sangre^{3,4}. La deshidratación es infrecuente y pueden aparecer leucocitos en las heces; igualmente se ha comunicado la presencia de esteatorrea y enteropatía pierde-proteínas de grado leve^{43,44}. En lo que concierne a la asociación con enfermedades reumatológicas, no está claro si ésta se relaciona con la enfermedad en sí o con el consumo generalmente excesivo de AINE ligado a éstas³⁴, aunque, no obstante, la coexistencia de colitis microscópica con artralgias y diversas condiciones autoinmunes (artritis reumatoide, disfunción tiroidea, etc.) son comunes^{6,10}, por lo que en algunos pacientes se ha encontrado una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), positividad de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y otros marcadores autoinmunitarios^{5,11,25}.

La analítica sanguínea generalmente es normal, aunque se puede observar un ligero aumento de la VSG, o una ligera anemia y eosinofilia periférica; los coprocultivos, el examen de parásitos y la sangre oculta en heces son negativos y en ocasiones puede observarse esteatorrea^{4,18}. El diagnóstico es, por tanto, anatomopatológico, ya que el enema opaco y la colonoscopia son normales, salvo en un 20-25% casos, en los que aparecen hallazgos inespecíficos o mínimos cambios en la mucosa colónica como los ya enumerados y, sobre todo, en caso de colitis colágena^{4,5,42}. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con colitis microscópica presentan malabsorción asociada de ácidos biliares, de patogenia multifactorial, demostrada por la prueba de retención abdominal de 75 Se-homotaurocolato (SeHCAT)¹².

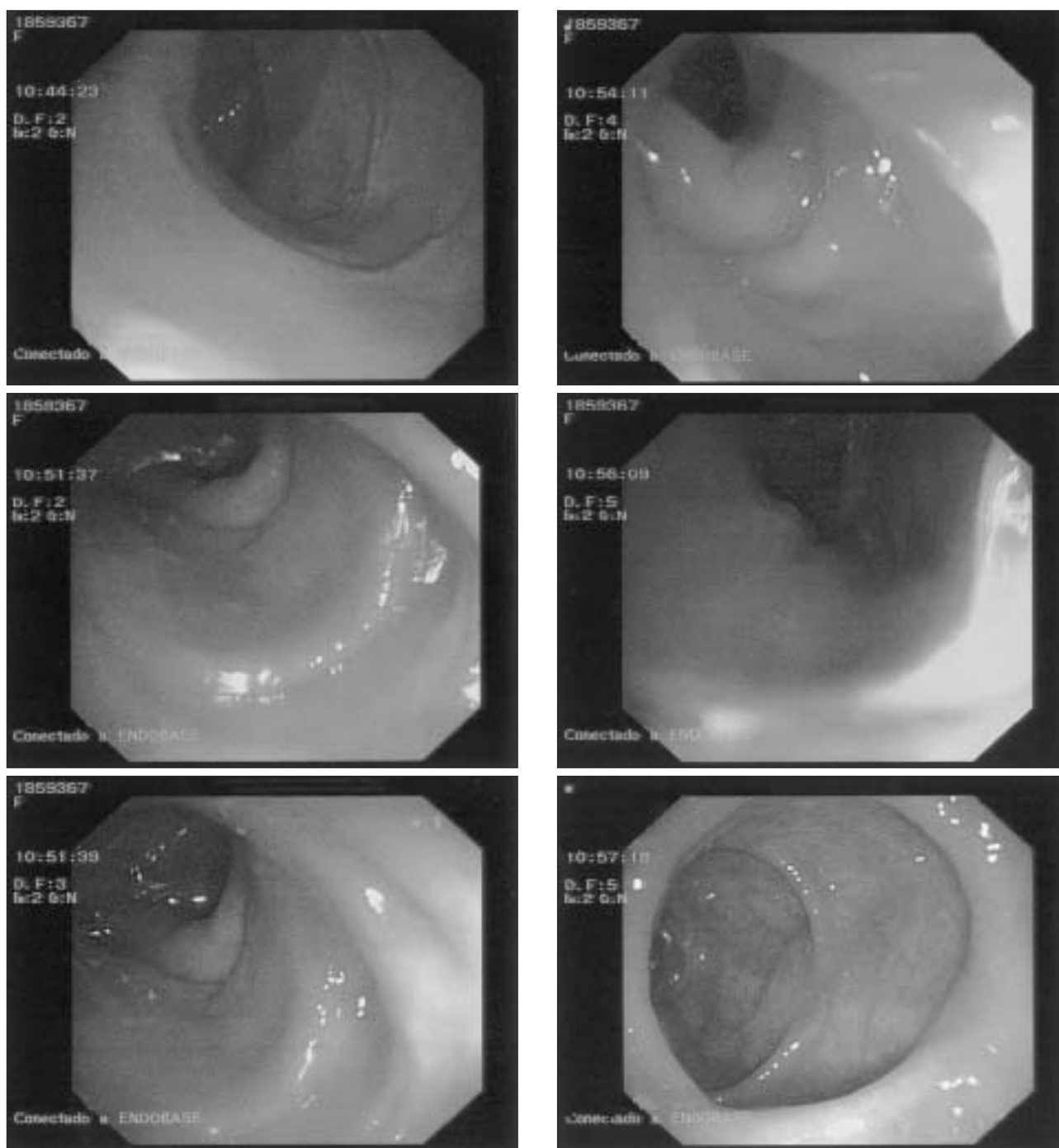


Figura 3. Colitis microscópica. Rectocolonoscopy.

La historia natural de la colitis microscópica es muy variable, ya que la remisión completa de los síntomas después de un período de seguimiento de 3-4 años oscila entre el 60 y el 90% de los casos en lo que concierne a la CL⁴⁵ y del 2 al 92% tratándose de la CC^{10,46}. El diagnóstico diferencial debe llevarse a cabo fundamentalmente con la enfermedad inflamatoria intestinal, colon espástico, enfermedad celíaca, malabsorción de ácidos biliares e intolerancia a la lactosa y otros azúcares^{23,30}.

Conviene reseñar el interés que desde un punto de vista general suscita la aparente asociación entre el esprue celíaco y la colitis microscópica, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes con esprue presentan cambios histológicos compatibles con aquella entidad; por otro lado, se encuentran anticuerpos anti gliadina y antiendomisiales en el 5% de los pacientes con colitis microscópica^{11,47}. Paralelamente, el HLA tipificado en la colitis microscópica parece ser muy similar

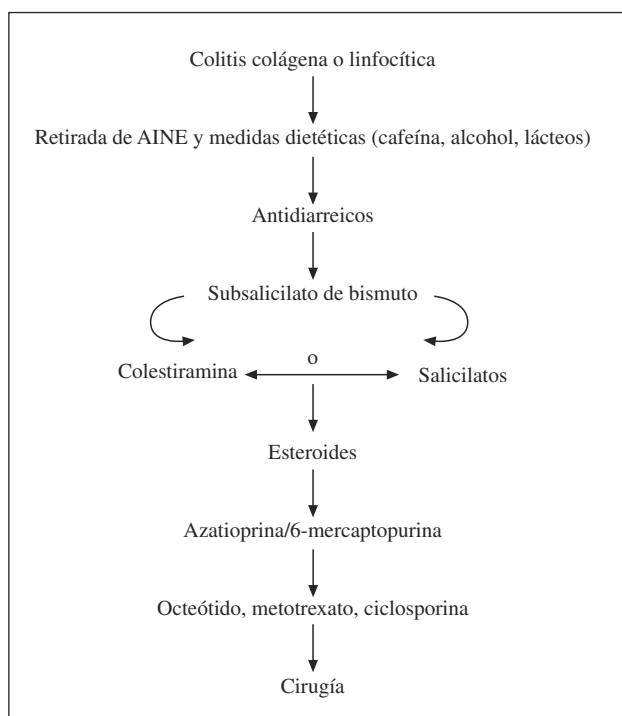


Figura 4. Algoritmo terapéutico de colitis microscópica. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. Adaptado de: Pardi DS, et al⁵.

al objetivado en el esprue celíaco⁴⁷. Aunque a la luz de estos datos se desprende que el esprue no es frecuente en pacientes con colitis microscópica, parece razonable llevar a cabo un cribado de anticuerpos en el paciente con sospecha de colitis microscópica como parte del abordaje diagnóstico inicial. Por otro lado, ante pacientes con colitis microscópica y refractariedad al tratamiento debe considerarse la posibilidad de asociación de esprue celíaco.

Igualmente, se ha comunicado el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con colitis microscópica y, a la inversa, especialmente CL^{10,26,30,48}. No obstante, parece que el riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con colitis microscópica es pequeño.

TRATAMIENTO

El esquema terapéutico a seguir se encuentra desarrollado en el algoritmo de la figura 4. Un escaso porcentaje de pacientes (15%) presenta remisiones espontáneas^{3,4,5,13}, que son más comunes en los casos en los que la duración de la diarrea ha sido corta⁴⁶; otros (5-50%) mejoran con tratamiento sintomático, al suspender la ingesta de AINE o al eliminar de la dieta la lactosa, la fructosa, el sorbitol o los secretagogos intestinales (cafeína, alcohol, productos lácteos)^{3,4,5,6,34}. La inmensa mayoría requiere la instauración de tratamiento específico;

dado el frecuente curso en brotes, el reducido número de pacientes en el que se logra alcanzar el diagnóstico, así como el relativo conocimiento que se tenía de esta entidad hasta hace poco y la escasez de estudios controlados, que hacen difícil extraer conclusiones definitivas, el tratamiento es fundamentalmente empírico. Los antidiarreicos, como el difenoxilato, loperamida y otros son efectivos y bien tolerados^{10,37} y debe ser la primera terapia prescrita. Si no se obtuviera éxito con ellos, habría que recurrir al subsalicilato de bismuto, que ha mostrado beneficio en numerosos pacientes con unos elevados índices de remisión clínica e incluso histológica^{5,6,10,49,50}. En caso de refractariedad del síndrome diarreico, el siguiente escalón terapéutico consiste en la utilización de los derivados del 5-ASA (mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, etc.)^{3-5,10} o colestiramina. El índice de respuesta a la colestiramina es superior al 50%, incluso en casos en los que no hay malabsorción de ácidos biliares asociada^{10,12,51} y el de los salicilatos oscila entre el 60-90%^{4,6,10,37}, ambos inferiores al obtenido con los corticoides orales (80-90%)^{6,10,37}, que constituyen la siguiente opción en caso de persistencia de los síntomas. Antes de su utilización, conviene reevaluar el diagnóstico inicial y considerar otras posibilidades diagnósticas, incluida la coexistencia de enfermedad celíaca o hipertiroidismo; por otro lado, las recidivas son más frecuentes al suspender el tratamiento y es necesario llevar a cabo ciclos de mantenimiento. El esteroide más frecuentemente utilizado es la budesonida, tanto oral como tópica (enemas), dada su baja biodisponibilidad sistémica con menor riesgo de efectos secundarios, su mayor lipofilia y un posible efecto directo sobre el metabolismo del colágeno todavía no definido^{52,53,45}.

Por último, en caso de refractariedad a todas las medidas descritas convendría una vez más llevar a cabo una reevaluación diagnóstica y la exclusión de posibles enfermedades asociadas, así como valorar a continuación la utilización de fármacos modificadores de la respuesta inmunitaria como azatioprina o mercaptopurina, con el inconveniente de sus frecuentes efectos adversos^{5,6,37,54}. Otro abordaje farmacológico que puede proporcionar mejoría clínica incluye otros citostáticos, como el metotrexato o la ciclosporina^{10,37} y octeótida³⁷. Algunos antimicrobianos, como el metronidazol, la eritromicina o la penicilina G¹³, y fármacos como la mepacrina y el ketotifeno^{6,10,13} se pueden utilizar de forma alternativa, aunque la diarrea recurre habitualmente al suspender el fármaco. En casos con clínica muy marcada e incapacitante y nula respuesta a los tratamientos enumerados, puede estar indicada la realización de una cirugía derivativa mediante ileostomía (con una alta tasa de recidivas al restaurar la continuidad), con o sin colectomía^{3,4,55,56}.

A pesar de que hay casos con remisión espontánea de la clínica, la evolución es intermitente, con períodos de exacerbación y remisión; su presentación como episodio único o de curso crónico es menos frecuente^{4,10,18}. El curso clínico tras lograr la remisión es generalmente be-

nigno y la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos a largo plazo. Casi todos los pacientes responden al algoritmo terapéutico descrito, pero todavía no está claro por cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento, aunque indudablemente, la terapia de mantenimiento está indicada en todos aquellos con síntomas recurrentes. Aproximadamente un tercio de los pacientes requerirá tratamiento de mantenimiento. En este sentido, destaca que éste tiene un efecto beneficioso en el curso evolutivo de la enfermedad, aunque se necesitan estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que aseveren esta impresión de forma concluyente^{4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhea. A new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87-9.
- Lazenby AJ, Yardley JH, Giardello FM, Jessurum J, Bayless TM. Lymphocytic colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20:18-28.
- Fernández-Bañares F, Salas A. Colitis microscópica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol* 1998;1:315-23.
- Miquel Plaza J, López SanFomán A, Del Pozo D, Peña E, Bermejo F, Baleriola I, et al. Curso evolutivo y respuesta al tratamiento de las colitis microscópicas. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:433-9.
- Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:794-802.
- Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: Subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1394-400.
- Thies W, Offen G, Van Bentem N, et al. High prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea and normal colonoscopy, a prospective study [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:A378.
- Alkhatib O, Fisher JB, Tinaw M, et al. Geographic distribution of microscopic colitis: Implications for endoscopic diagnosis [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:A918.
- Warren BF, Edwards CM, Travis PL. Microscopic colitis: classification and terminology. *Histopathology* 2002;40:374-6.
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-51.
- Bohr J, Tysk C, Yang P, Danielsson D, Järnerot G. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996;39:73-6.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Salas A, Viver JM. Bile acid malabsorption in collagenous colitis and lymphocytic colitis: an open label pilot trial of cholestyramine to induce clinical remission [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:A975.
- Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997;92:57-60.
- Mantzaris GJ, Archavlis EM, Koutessas D, Zoógrafos C, Petraki K, Triantafyllou G. The natural history of microscopic (lymphocytic) colitis and collagenous colitis alter long term treatment with 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1997;112:A1032.
- Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;76:264-71.
- Jawhari A, Talbot I. Microscopic, lymphocytic and collagenous colitis. *Histopathology* 1996;29:101-10.
- Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis cases revisited. *Gastroenterology* 1993;105:1594-6.
- 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.
- Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000;51:318-26.
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995;37:394-7.
- Paclot G, Queneau PE, Ottignon Y, et al. Incidence of collagenous colitis. A retrospective study in the east of France. *Gastroenterology* 1994;106:A23.
- Fernández-Bañares F, Forné M, Esteve M, Espinós J, Salas A, Viver JM. Collagenous colitis and lymphocytic colitis in Terrassa, Spain: an epidemiological study 1993-1996. *Gastroenterology* 1997;112:A15.
- Robertson DJ, Grimm IS. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:409-25.
- Baert F, Wouters K, D'Haens G, et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999;45:375-81.
- Van Tilburg AJ, Lam HGT, Sedlénrijck CA, et al. Familial occurrence of collagenous colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:279-85.
- Chutkan R, Sternthal M, Janowitz HD. A family with collagenous colitis, ulcerative colitis, and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3.638-41.
- Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:40-3.
- Giardiello FM, Lazenby AJ, Yardley JH, et al. Increased HLA A1 and diminished HLA A3 in lymphocytic colitis compared to controls and patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:496-9.
- Mosnier JF, Larvol L, Barge J, et al. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:709-13.
- Goldstein NS, Gyorfí T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis. Patterns of Crohn's colitis? *Am J Surg Pathol* 1999;23:1075-81.
- Williams PA, Gelfand DV. Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2147.
- Lundberg JO, Herulf M, Olesen M, et al. Increased nitric oxide production in collagenous and lymphocytic colitis. *Eur J Clin Invest* 1997;27:869-71.
- Paclot G, Queneau PE, Alber D, et al. Prostanoid concentration in the colic mucosae of patients with microscopic colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1994;106:A262.
- Giardiello F, Hansen C, Lazenby A, Hellman D, Milligan F, Bayless T, et al. Collagenous colitis in the setting of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990;35:257-60.
- Beaugerie L, Lubinski J, Brousse N, et al. Drug induced lymphocytic colitis. *Gut* 1994;35:426-8.
- Bryant DA, Mintz ED, Ruhr ND, et al. Colonic epithelial lymphocytosis associated with an epidemic of chronic diarrhea. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1102-9.
- Pardi DS, Ramnat VR, Loftus EV, et al. Treatment outcomes in lymphocytic colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A13.
- Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis: a «transatlantic» unifying concept. *Gastroenterology* 1994;106:1727.
- Aigner T, Neureiter D, Muller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997;113:136-43.
- Hwang WS, Kelly JK. Collagenous colitis: a disease of pericryptal fibroblast sheath? *J Pathol* 1986;149:33-40.
- Lee E, Schiller LR, Vendrell D, et al. Subepithelial collagen table thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1790-6.
- De la Hiva S, Betes M, Duque JM, Angós R, Muñoz Navas MA. Colitis colágena y colitis linfocítica: aspectos clínicos y endoscópicos. *Rev Esp Enf Dig* 2000;92:86-91.
- Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, et al. Collagenous colitis. A clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987;62:665-71.
- Stark ME, Batts KP, Alexander GL. Protein-losing enteropathy with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:780-3.
- Delarive J, Saraga E, Dorna G, Blum A. Budesonide in the treatment of collagenous colitis. *Digestion* 1998;59:364-6.
- Bonner GF, Petras PE, Cheong DMO, et al. Short and long-term follow-up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:85-91.
- Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974-82.
- Panaccione R, Tremaine WJ, Batts KW, et al. Diagnosis of lymphocytic or collagenous colitis in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease [abstract]. *Gastroenterology* 1999;116:A833.
- Fine KD, Lee E. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998;114:29-36.
- Fine KD, Ogunji F, Lee E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuto subsalicylate for microscopic colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1999;116:A880.

51. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-7.
52. Miquel Plaza J, Gil Grande L, García Hoz F, Peña E, Del Pozo D. Colitis colágena: una entidad con diversas opciones terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2000;200:602-4.
53. Tromm A, Griga T, Mölimann HW, May B, Müller KM, Fisseler A. Budesonide for the treatment of collagenous colitis: first results of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1871-5.
54. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001;120:1483-4.
55. Williams RA, Gelfand DV. Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2147.
56. Varghese L, Galandiuk S, Tremaine WJ, Burgart LJ. Lymphocytic colitis treated with proctocolectomy and ileal J-pouch anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:123-6.