



## **ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL ESPECTRO DE LA COLITIS MICROSCÓPICA**

*Santiago Vivas*

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial  
Universitario de León. Instituto de Biomedicina,  
Universidad de León.

### **DEFINICIÓN**

En el año 1980 Read y colaboradores describen un cuadro clínico de diarrea acuosa con mucosa cólica de aspecto normal en el estudio endoscópico pero con signos de inflamación en el estudio anatomopatológico. Estas características habían sido descritas por dos autores previamente en sendos casos clínicos y Read definió el término de colitis microscópica (CM) para designar a esta nueva entidad. Desde entonces se ha producido un marcado incremento tanto en el número de publicaciones como en número de casos diagnosticados, lo que conlleva un mejor conocimiento de su fisiopatología y tratamiento<sup>1</sup>.

El término colitis microscópica comprende dos formas de colitis idiopática incluidas dentro de las enfermedades inflamatorias intestinales: colitis linfocítica (CL) y colitis colágena (CC)<sup>2</sup>.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La CM afecta con mayor frecuencia a mujeres con una edad media de 60-65 años. Estudios recientes encuentran unas cifras de incidencia similar a la que pueden tener la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. El número de casos diagnosticados se ha incrementado en los últimos años, y presenta un claro gradiente nort-sur, con mayor incidencia en países nórdicos como EEUU, Canadá o Suecia, y menor en países del sur como España. Un reciente estudio epidemiológico realizado por el grupo de Tarrasa muestra cómo la incidencia de la colitis linfocítica se ha mantenido estable en los últimos 15 años (2,2/10<sup>5</sup> hab/año) mientras que la de la colitis colágena ha pasado de 1,1 a 2,6/10<sup>5</sup> hab/año en el mismo periodo<sup>3</sup>. En un estudio que presentamos en este congreso realizado en el área sanitaria de León, hemos encontrado un claro aumento del diagnóstico anual en los últimos 10 años. Este incremento puede ser debido a

un mayor índice de sospecha de la enfermedad, y por otro lado a la realización de un mayor número de colonoscopias y biopsias.

### **ETIOPATOGENIA**

La etiología no es conocida y parece haber implicados varios mecanismos, así como factores de riesgo que pueden ocasionar un origen multifactorial de la C.M:

- El consumo de tabaco parece asociarse de manera independiente con un aumento del riesgo 2-4 veces.
- La autoinmunidad y la genética pueden ser otros factores relacionados con la CM. Entre los trastornos autoinmunes destacan la artritis reumatoide, la tiroiditis, la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad celíaca. Ésta última comparte con la CM la presencia del alelo HLA-DQ2/DR3, que sugiere una interesante vía de investigación para la búsqueda de marcadores serológicos con aplicación clínica para el diagnóstico.
- Numerosos fármacos han sido estudiados como factores ambientales asociados a la CM o bien desencadenantes de la misma. Las más estudiados son: AINEs, IBPs, ISRS (sertralina principalmente) y estatinas. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos pueden por sí mismos provocar diarrea como efecto secundario. Tampoco está claro el mecanismo por el que podrían desencadenar la CM: daño directo de la mucosa, reacción de hipersensibilidad o alteración de la microbiota<sup>4</sup>.
- Una alteración en la absorción de los ácidos biliares se ha observado en un porcentaje elevado de pacientes con CM. Esto hace que el uso de sequestradores de sales biliares como la colestiramina sea eficaz en el tratamiento de la CM, especialmente en casos donde se ha demostrado esa malabsorción.
- Anomalías en la estructura, producción o degradación del colágeno se han observado en la CC. También el aumento de diferentes mediadores de la inflamación como el óxido nítrico, prostaglandinas, TGF- $\beta$ , VEGF e IFN- $\gamma$  entre otros.
- Mecanismos osmóticos y secretorios parecen relacionarse con la reducción en la absorción de sodio y cloro junto con la disfunción de la barrera mucosa en la CC.

### **CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO**

Las dos formas de CM comparten características clínicas e histológicas. La clínica predominante es la típica diarrea acuosa de más de 3 deposiciones al día que afecta claramente la calidad de vida de estos pacientes. Hasta una cuarta parte de los casos presentan >10 deposiciones/día con diarrea nocturna. El curso puede ser intermitente y producir en algunos casos pérdida de peso, dolor abdominal y meteorismo. Este cuadro, ante

---

#### **CORRESPONDENCIA:**

E-mail: svivasa@gmail.com

la ausencia de alteraciones analíticas y endoscópicas puede sugerir en un principio un síndrome de intestino irritable.

La colonoscopia no suele mostrar alteraciones en la mucosa salvo ligero eritema o edema y en algunos casos pequeñas erosiones. La histología nos dará el diagnóstico definitivo y definirá las dos formas principales de presentación: CC o CL (**Tabla I**). Destaca el hecho de que el grado de infiltrado linfocitario o el tamaño de la banda de colágeno no se asocian con la intensidad de la diarrea.

## TRATAMIENTO

El manejo del paciente con CM comprende no solamente el tratamiento farmacológico, sino la evaluación previa de la severidad de la diarrea, estado nutricional y edad. Previamente al inicio de tratamiento farmacológico se debe tener en cuenta:

- En caso de síntomas leves, el tratamiento sintomático con anti-diarréicos (loperamida), muchas veces iniciado desde atención primaria, puede llevar al control sintomático y a la remisión espontánea que pueden presentar estos pacientes.
- Analizar la toma de fármacos que pudieran estar asociados a la CM e intentar su retirada o cambio: AINEs, IBPs (lansoprazol), ISRS (sertralina) y estatinas principalmente.
- Descartar enfermedades asociadas con frecuencia como la enfermedad celíaca o tiroidea de tipo autoinmune.
- Interrogar sobre factores dietéticos como la lactosa o fructosa que pueden contribuir a la diarrea, así como el abandono del hábito tabáquico.

Una vez realizado el diagnóstico y manejo inicial pasamos al tratamiento médico. Los fármacos que han sido evaluados en el tratamiento de la CM son: anti-diarréicos (loperamida), secuestradores de ácidos biliares (colestiramina), mesalazina, bismuto, corticoides (sistémicos o tópicos como la budesonida), inmunomoduladores (azatioprina, 6-MP, infliximab, adalimumab) o cirugía. De todos ellos, solamente la budesonida ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados y es de la que mayor nivel de evidencia se dispone. Otro aspecto a

tener en cuenta en el tratamiento médico es el curso clínico variable de ambas formas de CM, caracterizado por mejorías espontáneas y recaída de síntomas. La mayoría de los estudios evalúan la mejoría clínica y no la remisión histológica. No está claro si es importante conseguir la resolución histológica dada la variabilidad ya comentada de la historia natural de esta enfermedad con un alto porcentaje de remisión espontánea.

La reciente puesta al día y consenso del grupo europeo de CM<sup>4</sup> propone un algoritmo terapéutico muy completo basado en la evidencia actual disponible. En la **Figura 1** se ha plasmado una adaptación del algoritmo de manejo propuesto por este grupo. Vemos como inicialmente hay que valorar la severidad de la diarrea y adoptar las medidas previas arriba descritas. En los casos leves el uso de loperamida o colestiramina puede controlar los síntomas y no ser necesario pasar a otros tratamientos.

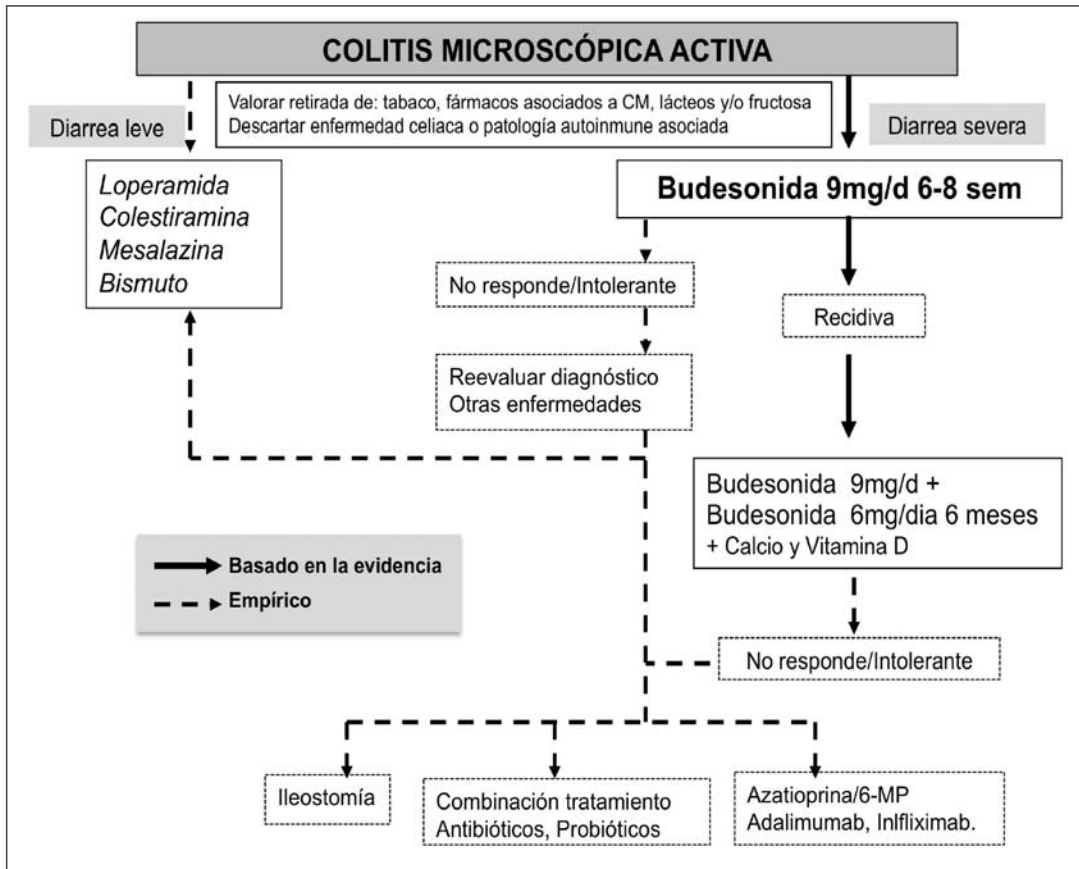
Después tenemos la vía de la evidencia (flechas de trazo continuo), que comienza con el uso de budesonida a la dosis de 9 mg/día. Este tratamiento sería el más adecuado en los casos de diarrea severa una vez confirmado el diagnóstico. Es efectivo y bien tolerado con una alta tasa de respuesta tanto en la CC como en la CL, con un NNT de 2 y 3 pacientes respectivamente según un reciente metaanálisis de la Cochrane<sup>5</sup>. El problema es la recidiva (a las 6-8 semanas) tras retirar la budesonida, que puede ocurrir en más de la mitad de los casos. En este caso se puede continuar con budesonida a dosis bajas (3-6 mg/día) o de forma intermitente, asociando calcio y vitamina D para prevenir alteraciones en la mineralización ósea. En los casos con intolerancia a la budesonida o ausencia de respuesta, las alternativas están basadas en series de casos con bajo nivel de evidencia:

- En primer lugar se debe reevaluar el caso para descartar otras enfermedades o intolerancias alimentarias asociadas (gluten, lactosa, fructosa...)
- La mesalazina puede ser una alternativa basada en ensayos no controlados como tratamiento a largo plazo. Su asociación con colestiramina podría aumentar la tasa de respuesta.
- El tratamiento con inmunosupresores puede plantearse en casos con clínica severa sin respuesta a la

TABLA I.-

### CRITERIOS HISTOLÓGICOS PARA LAS DOS FORMAS DE COLITIS MICROSCÓPICA

COLITIS LINFOCÍTICA	COLITIS COLÁGENA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20</math> linfocitos intraepiteliales (LIEs) por 100 células.</li> <li>• Inflamación de la lámina propia con linfocitosis y células plasmáticas.</li> <li>• Daño epitelial con alteración estructural</li> <li>• Banda de colágeno <math>&lt; 10 \mu\text{m}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la banda de colágeno subepitelial <math>&gt;10 \mu\text{m}</math></li> <li>• Inflamación de la lámina propia con linfocitosis y células plasmáticas</li> <li>• Daño epitelial con alteración estructural.</li> <li>• LIEs presentes en menor número</li> </ul>



**FIGURA 1.-** Algoritmo de manejo de la CM, modificado del consenso de tratamiento del Grupo Europeo de Colitis Microscópica (2012).<sup>4</sup>

budesonida. La azatioprina o 6-MP se han utilizado en algunos casos con buen resultado a las dosis empleadas en la enfermedad inflamatoria intestinal.

- El uso de fármacos biológicos de tipo anti-TNF puede ser una alternativa en aquellos casos refractarios a las medidas y fármacos anteriores. Otros tratamientos como probióticos, antibióticos como la rifaximina, metotrexate o combinaciones de todos ellos no han ofrecido resultados concluyentes y su empleo sería una alternativa final antes de la cirugía. La colectomía subtotal o la ileostomía se han realizado con éxito en casos muy refractarios.

En nuestra experiencia casi la mitad de los pacientes con CM no precisaron tratamiento médico y se controlaron con las medidas iniciales. A pesar de que la primera opción terapéutica es la budesonida, la mesalazina continúa siendo utilizada en una proporción similar como primera elección.

En un futuro probablemente se identifiquen aquellos fármacos directamente asociados con la etiología de la CM, así como los factores genéticos implicados. Esto permitiría seleccionar aquellos pacientes susceptibles de presentar más recidivas y de precisar tratamientos de mantenimiento a largo plazo o empleo de inmunosu-

presores más potentes. También sería necesario aclarar si es preciso repetir las biopsias de colon para comprobar la remisión histológica o no debería ser una práctica habitual salvo casos seleccionados.

## BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Chetty R, Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 209-18.
2. Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease—microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79-90.
3. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Pardo L, Casalots J, Forne M, et al. Evolution of the incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Terrassa, Spain: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1015-20.
4. Munch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernandez Banares F, Hjortswang H, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 932-45.
5. Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006096.