



## “COLITIS MICROSCÓPICA”

Israel Grilo-Bensusan. FEA Aparato Digestivo. Hospital de Écija. Área de Gestión Sanitaria de Osuna. Sevilla.

Javier Torres-Gómez. FEA Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

### **Resumen.**

La colitis microscópica es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso cuyo síntoma fundamental es la diarrea. Se incluyen dos procesos en este concepto que son la colitis linfocítica y la colitis colágena. Su incidencia y prevalencia han aumentado en las últimas décadas. Aunque su patogenia es desconocida, existen estudios que determinan una serie de factores de riesgo que ayudan a sospechar esta enfermedad. El diagnóstico se basa en la realización de una colonoscopia y en los hallazgos histológicos de las biopsias del colon, ya que el resto de las pruebas complementarias sólo sirven para descartar otras enfermedades orgánicas. El tratamiento de inducción de elección es la budesónida y en muchos casos también es necesario su uso como tratamiento de mantenimiento.

En este tema se pondrá especial énfasis en la actualización de los conocimientos acerca de la colitis microscópica. En especial desde un punto de vista práctico, se focalizará en la reciente publicación de guías de práctica clínica y al aspecto colaborativo entre el especialista de Aparato Digestivo y de Anatomía Patológica.

**Palabras clave:** Colitis microscópica, colitis linfocítica, colitis colágena, diarrea crónica, colonoscopia, biopsias de colon.

### **Introducción**

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria que afecta al intestino grueso y que incluye la colitis colágena (CC), la colitis linfocítica (CL) y recientemente a las formas incompletas de la misma: CM incompleta. (1) Su diagnóstico se basa fundamentalmente en los



hallazgos histológicos obtenidos mediante el estudio de biopsias colónicas en pacientes con una diarrea acuosa persistente. Se trata de una patología cuya incidencia ha aumentado en los últimos años, equiparándose en algunas regiones a la enfermedad inflamatoria intestinal. La implicación y la colaboración del gastroenterólogo y del patólogo son importantes para un adecuado diagnóstico del paciente.

### **Definición**

La CM, según las recomendaciones del grupo español de CM, es un término genérico que incluye a la CL y a la CC. Se refiere a una enfermedad inflamatoria del intestino que se caracteriza por la existencia de una diarrea crónica o intermitente, sin sangre en las heces, con hallazgos macroscópicos en la colonoscopia que son normales o casi normales y que presenta unas características histológicas definidas. (2) Cuando estas características histológicas no se cumplen de manera completa, en pacientes con síntomas compatibles, se ha acuñado el término de CM incompleta. (3)

### **Epidemiología.**

La CC fue descrita, por primera vez, hace más de cuatro décadas, en el año 1976 por Lindstrom. El término CM se introdujo por Read et al en el año 1980 y finalmente Lanzeby introduce el término de CL. (4) Hoy en día, el término CM incluye a la CC, la CL y a la CM incompleta.(1)

La incidencia de la CM de manera global se estima en 11.4 casos por cada 100.000 hab/año. (3) Existen diferencias entre países desde los 6,8 a los 24,7 cada 100.000 habitantes/año. (1) Con respecto a la CC, en el Norte de Europa y en Norte América varía entre los 5,2 y 10,8 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo inferior en España situándose en menos de 2,9 casos por cada 100.000 habitantes/año. La CL es más frecuente, con una incidencia en el Norte de Europa y Norte América de 4 a 19 casos por cada 100.000 hab/año y en España de 2,3 a 16 casos por 100000 hab/año. (2) Su incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas, aunque parece haber alcanzado unos niveles estables a partir de la década del 2010. (1) Este aumento ha provocado que su incidencia se equipare a la de la enfermedad inflamatoria



intestinal, y en algunos países supere la incidencia de la enfermedad de Crohn. (5,6) El aumento de la incidencia se atribuye a un mayor acceso a la realización de una colonoscopia, a una mayor sospecha y concienciación por parte de los gastroenterólogos y patólogos, y por una mayor exposición a factores de riesgo, pero ninguno de estos aspectos ha sido confirmado mediante estudios diseñados con dicho objetivo. (1,6)

La incidencia es de 2 a 8 veces superior en mujeres que en hombres. Esta diferencia es mayor cuanto mayor es la edad del diagnóstico y mayor en la CC frente a la linfocítica. (1–3)

El riesgo de padecer una CM aumenta con la edad, con un pico de incidencia que se produce en la séptima década de la vida con una edad media para el diagnóstico de la CC de 64,9 años y de 62,2 años en la CL, entre 61.1 +/- 6,5 años en la CM globalmente. (2,7) Sin embargo, hasta un 25 % de los casos se producen en menores de 45 años y también se han descritos casos en niños. (2)

La prevalencia estimada de la CM es de 119 casos/100000 hab, siendo para la CC de 50,1 por cada 100.000 hab y para la CL de 61,7 por cada 100.000 habitantes. (3)

### **Patogenia**

La patogenia de la CM es desconocida. La hipótesis más aceptada es la existencia de una respuesta inmunológica inadecuada, como respuesta a estímulos de la mucosa colónica, en personas genéticamente susceptibles. Esta respuesta provoca una inflamación de la mucosa que da lugar al síntoma fundamental de la enfermedad que es la diarrea. (1,6)

Con respecto a la respuesta inmune, el infiltrado que se observa en la lámina propia en la CM está formado por linfocitos CD8 citotóxicos y linfocitos CD4 helpers. Su presencia provoca un aumento de citoquinas, interleucinas, factor de necrosis tumoral e interferón gamma que actúan como factores proinflamatorios. La formación del colágeno se asocia a un desequilibrio en su proceso de producción y destrucción, asociados al aumento de expresión del factor de crecimiento tumoral beta. (1,6) Esta respuesta inflamatoria provoca un aumento de la permeabilidad intestinal, mediada por el IFN-gamma y por el TNF y que se asocia a una



disminución de las claudinas unas proteínas responsables de las uniones intercelulares del epitelio colónico. (1)

Los desencadenantes de esta respuesta inmune inadecuada son desconocidos. Se implican fundamentalmente a la exposición a productos bacterianos, a fármacos o a otros productos químicos. En relación con las bacterias, un reciente estudio danés asocia la incidencia de CM a infecciones entéricas por *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter concisus*, sin asociarse con la infección por *Salmonella* spp. También se implica a la microbiota en la patogénesis de la enfermedad en base a su mejoría cuando se deriva el flujo fecal mediante una ileostomía, o la aparición o mejoría del cuadro cuando se realiza un trasplante fecal. Algunos hallazgos reseñables en la microbiota de los pacientes con CM son la existencia de una disbiosis con una reducción de la diversidad de las especies. Entre ellas se observa una reducción en la familia Ruminococcaceae, Collinsella, Coriobacteriaceae, Clostridiales, Akkermansia y Alistipes. No obstante, son necesarios más estudios para corroborar estos hallazgos. (1) Los fármacos que se asocian a un mayor riesgo de CM son los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Sin embargo, esta asociación no implica su relación causal. El uso crónico de IBPs aumenta el riesgo significativamente de CM con una OR de 2,95 (IC 95%: 1,82-4,8). Este riesgo es mayor para la CC. El mecanismo propuesto para este aumento de riesgo parece estar relacionado con la modificación de la permeabilidad intestinal y de la microbiota intestinal. Los AINES también aumentan el riesgo de CM con una OR de 2,4 (IC 95%: 1,99-2,89). El uso concomitante de IBP y AINES podría incrementar aún más el riesgo. Finalmente, los ISRS también aumentan el riesgo con una OR de 2,98 (IC 95%, 2,35-3,78). No se conocen los mecanismos por los que los AINES y los ISRS favorecen el desarrollo de la CM. Otros fármacos que pueden aumentar el riesgo son la terapia hormonal sustitutiva en mujeres, asociándose un mayor riesgo a un mayor tiempo de tratamiento. También la inmunoterapia oncológica produce enterocolitis que en algunos casos cumple los criterios histológicos de CM. En estos casos existe respuesta a budesónida y tienen mejor pronóstico que otras formas de enterocolitis provocadas por estos fármacos. Una menor evidencia de su implicación en el desarrollo de CM tiene la ticlopidina, los betabloqueantes, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), y los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA-2), antidiabéticos orales y estatinas. (1,3)

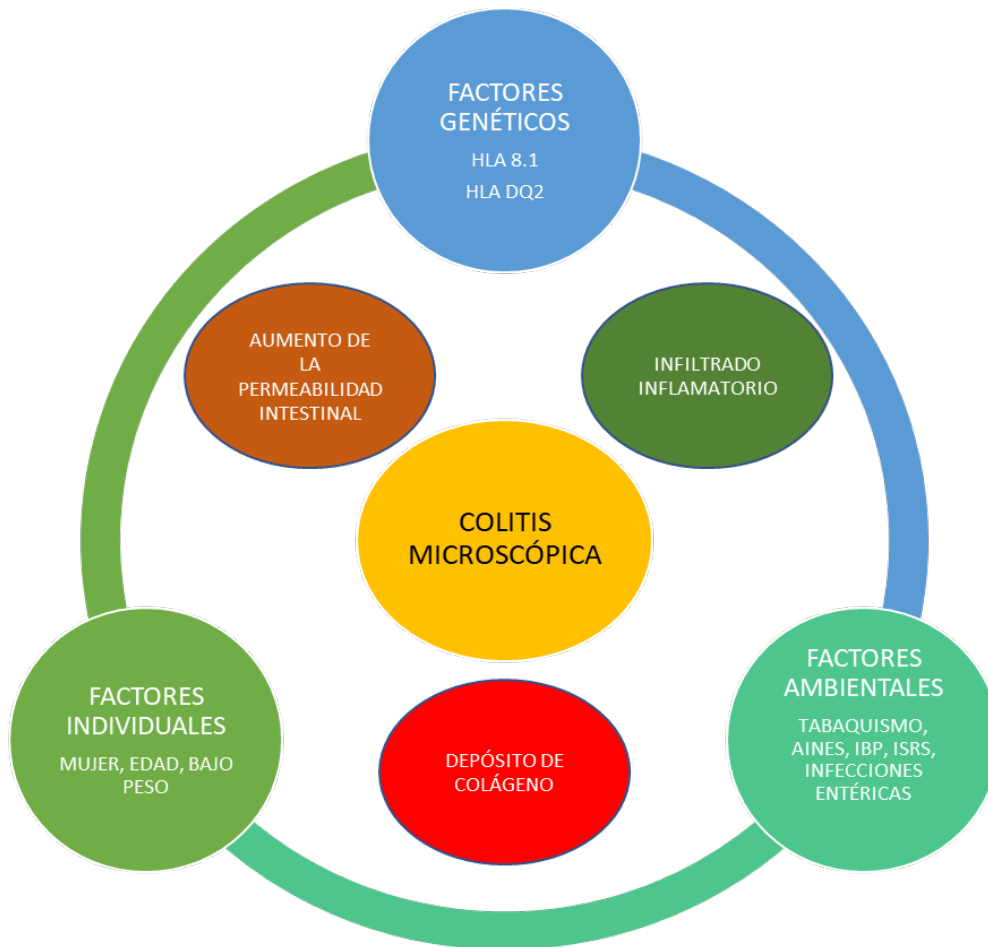
Fármacos con mayor evidencia	OR
IBPs	2,95 (IC 95%: 1,82-4,8)
AINEs	2,4 (IC 95%: 1,99-2,89)
ISRS	2,98 (IC 95%, 2,35-3,78)
Otros fármacos asociados	
Terapia hormonal sustitutiva	
Ticlopidina	
Inmunoterapia oncológica (checkpoint inhibitors)	
Betabloqueantes	
ARA-2	
Antidiabéticos orales	
Estatinas	

*Tabla 1: Fármacos asociados a un mayor riesgo de CM.* IBP: Inhibidores de la bomba de protones. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ARA-2: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

El tabaquismo es otro factor que aumenta el riesgo para padecer una CM. El antecedente de consumo supone un aumento de riesgo con una OR de 1,6 (IC 95%, 1,4-1,9), mientras que el consumo activo aumenta el riesgo con una OR de 2,99 (IC 95 %, 2,15-4,15), siendo mayor para la CC (OR: 5,5, IC 95 %: 3,4-8,9). El mecanismo implicado es la alteración de la barrera intestinal, la alteración de la inmunidad humoral y celular, la alteración de la microbiota intestinal y la estimulación de la fibrogénesis por estimulación del TGF-beta. (1,3)

Un menor índice de masa corporal podría aumentar el riesgo de CM. No existen datos concluyentes con respecto al consumo de bebidas alcohólicas. (1)

Finalmente, desde el punto de vista genético se han detectado haplotipos del complejo HLA que aumentan el riesgo para padecer una CM. Concretamente el haplotipo ancestral HLA 8.1 se asocia a la CC, aunque no a la CL. La CC también se ha asociado a alelos más frecuentes en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. También se ha asociado con alteraciones en el cromosoma 6 (HLA DQ2) asociado a enfermedad celíaca. (1,6)



*Figura 1: Factores de riesgo y patogenia de la CM.*

### **Clínica**

El síntoma fundamental de la CM es la diarrea de tipo acuoso, crónica o intermitente, y sin sangre. La intensidad de la diarrea puede ser variable, aunque la media suele ser de 6-7 dep/día. El comienzo de la diarrea puede ser agudo en un tercio de los casos, pero suele ser insidiosa y antes del diagnóstico puede persistir durante unos 6 meses. Puede existir diarrea nocturna en un 25-50 % de los casos.(2,3)

Para determinar la gravedad de la diarrea se recomienda usar los criterios de Hjortswang que establecen que existe una remisión clínica de la colitis cuando existe una media durante una semana de menos de 3 deposiciones al día y menos de 1 deposición acuosa al día. Existe también un índice de actividad de la CM (MCDAI) que incluye como criterios de gravedad el número de deposiciones sin forma al día, los episodios nocturnos, el dolor abdominal, la pérdida de peso,



la urgencia defecatoria y la incontinencia fecal. Los criterios de Hjortswang han sido usados en más estudios incluyendo ensayos clínicos, probando su utilidad en la vida real, por lo que son los recomendados por la guía europea. (3)

El mecanismo por el cual se produce la diarrea en la CM no es del todo conocido, pero parece ser de origen multifactorial. En primer lugar, existe un componente osmótico puesto que el ayuno mejora los síntomas. También existe un mecanismo inflamatorio y secretor asociado. El papel de la malabsorción de ácidos biliares en la clínica de la diarrea y la patogénesis de la CM no está claramente establecido. Hasta en un 44 % de pacientes con CM tienen asociada una malabsorción de ácidos biliares demostrada mediante la técnica SeHCAT. Además, en pacientes con CM se observa una disminución del receptor X farnesoide a nivel colónico y en estudios en animales, el uso de agonistas de dicho receptor reduce el grado de inflamación colónica. Sin embargo, son estudios con muestras limitadas (1,2)

Además de la diarrea, otros síntomas frecuentes son el dolor abdominal (50-70 %), distensión abdominal, urgencia defecatoria (70%) solapándose los síntomas por tanto con una diarrea funcional o síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. También puede presentar incontinencia fecal (40 %) y discreta pérdida de peso en hasta el 50 % de los casos. (2)

En los pacientes con CM es más frecuente la presencia de enfermedades autoinmunes, estando presente entre el 30-50 % de los casos. La más frecuente de todas es la enfermedad celíaca, estando presente entre el 2-20 % de los pacientes con CM, recomendándose su cribado serológico en los pacientes con CM y especialmente si no hay respuesta al tratamiento. (2,3) Otras enfermedades autoinmunes asociadas son la diabetes tipo 1, la tiroiditis autoinmune, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la psoriasis. (2)

### **Historia natural**

La CM puede presentarse como un solo episodio de diarrea de unos meses de duración, como una diarrea crónica persistente o con episodios intermitentes de diarrea. No se conocen las tasas de remisión espontánea, aunque se sitúan en torno al 51 %. En el resto se observa una dependencia a corticoides en el 22 % de los casos y una recidiva tras un primer episodio en el 28 % de los casos. (2,3)



Sigue sin aclararse si la CC y la CL son dos subtipos histológicos de la misma enfermedad o son enfermedades diferentes. (2) Tampoco se conoce la evolución natural de la CM incompleta, aunque los datos sugieren que tiene una mayor tendencia a la remisión espontánea.(3)

La CM no se asocia a un aumento de la mortalidad, ni a un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal, ni a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, por lo que no se recomiendan estrategias específicas de cribado de dicho tumor. (1–3) Entre las complicaciones poco frecuentes se encuentra la perforación colónica espontánea o tras una colonoscopia. (2)

Aunque no se observe un aumento de la mortalidad, la CM sí se asocia a una menor calidad de vida que se correlaciona con una mayor actividad y gravedad de la enfermedad y sus comorbilidades. La calidad de vida mejora con el tratamiento con budesónida. No obstante, incluso en ausencia de actividad, los cuestionarios de calidad de vida ofrecen puntuaciones inferiores que la población sana, con mayor prevalencia de ansiedad, depresión y somatización.(1)

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la CM, tal y como se mencionó al principio, se basa en el hallazgo de unas características histológicas definidas en las biopsias colónicas obtenidas mediante una colonoscopia. Por lo tanto, la realización de la colonoscopia, la toma de biopsias y su posterior análisis anatomopatológico son cruciales para el diagnóstico. Ello es debido a que ni desde el punto de vista clínico, ni analítico, ni de los hallazgos macroscópicos de la colonoscopia existen criterios para establecer un diagnóstico.

En el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica acuosa se incluyen procesos orgánicos como infecciones, la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y el cáncer de colon. Pero también, se incluye la patología funcional como el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y la diarrea crónica funcional. (8) En un metaanálisis se observó que en un 33,4 % de los casos con CM cumplirían los criterios diagnósticos de SII-D. En otro estudio, entre un 6-9 % de los pacientes con SII-D y con diarrea crónica funcional tenían realmente una CM, cuando se les realizaba una



colonoscopia con biopsias. (1,3) En un intento para reducir el número de colonoscopias y biopsias y aumentar el diagnóstico de la CM, se estableció un sistema de puntuación. En este sistema se puntúa la edad mayor o igual a 55 años, la evolución de la diarrea de menos o igual a 6 meses, la existencia de 5 o más deposiciones al día, un índice de masa corporal menor a 30 kg/m<sup>2</sup>, el tabaquismo activo y el tratamiento con AINEs o ISRS. Una puntuación mayor o igual a 10, tenía una sensibilidad de un 91-93 % con una especificidad del 49 % para el diagnóstico de CM. (9) No obstante, las recomendaciones de la guía europea y española de CM establecen que se debe realizar una colonoscopia con biopsias en pacientes con diagnóstico clínico de SII-D o diarrea funcional, cuando no haya respuesta al tratamiento o cuando existan factores de riesgo para la CM. Las recomendaciones de la AGA con respecto a la realización de una colonoscopia con toma de biopsias en el contexto del SII-D y la diarrea funcional son más ambiguas, considerándolas como no necesarias en ausencia de síntomas de alarma o en menores de 50 años en los casos de SII-D, aunque refiere que es el único método para descartarla en los casos de DF. (8)

<i>Factores predictores de CM en la diarrea crónica(9)</i>	
Factor	Puntos asignados
Edad $\geq$ 55 años	6
Duración de la diarrea $\leq$ 6 meses.	5
IMC menor a 30 kg/m <sup>2</sup>	3
Número de deposiciones $\geq$ 5 /d (media desde el comienzo de los síntomas)	3
Tabaquismo activo	3
Tratamiento actual con ISRS o IRSN	2
Tratamiento actual con AINEs	2
Puntuación $\geq$ 10 puntos: sensibilidad 91-93 %, especificidad 49 % para el diagnóstico de CM.	

*Tabla 2: Factores predictores de CM en la diarrea crónica.* IMC: Índice de masa corporal. ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.



Las pruebas de laboratorio son útiles en el diagnóstico diferencial con otros trastornos orgánicos, como, por ejemplo, la realización de coprocultivos o parásitos en heces para descartar procesos infecciosos o la serología de la enfermedad celíaca. La enfermedad celíaca se asocia con frecuencia a la CM y debe ser descartada. (3) Con respecto a los biomarcadores fecales, no existen estudios que sustenten su uso para el diagnóstico o el seguimiento de la CM. Aunque la calprotectina fecal en algunos estudios presenta unos niveles discretamente elevados en la CM frente a los trastornos funcionales, su valor predictivo es muy bajo y la guía europea desaconseja su uso.(3)

La realización de una colonoscopia con ileoscopia está indicada en el estudio de una diarrea crónica. (2,3) Los hallazgos macroscópicos de la mucosa del colon en la CM son generalmente normales cuando se realiza una colonoscopia. No obstante, hasta en cerca de un 40 % de los casos pueden encontrarse hallazgos inespecíficos como la existencia de edema, eritema, nodularidad, patrones vasculares alterados, erosiones lineales y pseudomembranas. No se han demostrado diferencias de estos hallazgos entre la CL y la CC. (3)

En el contexto de una diarrea crónica acuosa con hallazgos macroscópicos normales, se considera esencial la toma de biopsias del colon, debido a que la CM es la causa más frecuente de diarrea crónica con hallazgos endoscópicos normales.(2) Además también puede diagnosticar algunos casos de colitis de Crohn o de colitis infecciosas. La toma de biopsias es coste efectivo en el contexto de una diarrea crónica acuosa y su ratio es superior a la toma de biopsias duodenales en el estudio de una diarrea, anemia o antecedentes de primer grado de enfermedad celíaca. (2) La toma de biopsias debe realizarse de manera perpendicular a la pared del colon, para facilitar la medición de la banda colágena en el caso del diagnóstico de la CC. Existe consenso en que se deben tomar biopsias en botes separados del colon derecho y del colon izquierdo. Aunque la utilidad clínica de separar dichos botes es controvertida, puede ayudar al diagnóstico dada la diferencia de celularidad en la lámina propia del colon derecho e izquierdo. Según la guía clínica española se debe tomar al menos 2 biopsias del colon ascendente, transversal, descendente y sigma. (2) En la guía europea se recomienda tomar biopsias del colon derecho e izquierdo, sin especificar la localización específica ni el número de biopsias. (3)



En todos los casos de CM se recomienda descartar la coexistencia de la enfermedad celíaca. Sin embargo, no se recomienda el estudio de la malabsorción de ácidos biliares. (3)

Diagnóstico histológico.

Para el patólogo, igual que para su compañero el digestólogo, el diagnóstico de la CM supone un reto. Es cierto que su diagnóstico hunde sus raíces en descripciones de cuadros clínicos o clínico-patológicos, e incluso histológicos, que se desviaban de los criterios que cumplían más o menos estrictamente los asignados al grupo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que incluía a la colitis ulcerosa y a la Enfermedad de Crohn. En este sentido, es importante destacar dichos antecedentes para proseguir con la discusión.

1. Lindstrom en 1976 describió la CC.
2. Read y colaboradores utilizaron el término CM en 1980.
3. Kingham y Levison dijeron que la CM era antecedente de CC.
4. Lazaenby en 1989 describieron la CL en base a infiltración linfocitaria del epitelio junto a inflamación de la lámina propia.

De la definición de la CM se deriva la importancia que cobra un atento estudio histológico de las muestras remitidas, teniendo siempre en cuenta las características propias de la histología del colon en cada una de sus localizaciones. La especificación de la localización es fundamental para evitar malinterpretaciones en relación con el número de linfocitos existentes en la lámina propia, que podrían conducir, al inexperto e incluso el experto examinador, al error.

Se sabe que la lámina propia del colon posee, en condiciones fisiológicas, un determinado número de células inflamatorias, bien localizadas, de modo aislado o conformando grupos más o menos definidos, incluyendo folículos linfoides (fundamentalmente primarios) y agrupaciones de células plasmáticas (si bien estas suelen visualizarse de modo individual). La presencia de aislados leucocitos polimorfonucleares neutrófilos no es frecuente, aunque puede observarse de modo ocasional. La visualización de eosinófilos es igualmente ocasional si bien



estos son cada vez identificados con mayor frecuencia, probablemente con relación al uso de métodos de preparación previa a la propia endoscopia. El número de células inflamatorias es mayor a nivel del colon derecho y desciende paulatinamente en sentido distal. Es por ello por lo que el patólogo concede gran importancia a la identificación de la localización de cada muestra y a la elaboración de protocolos que no solo establezcan la seriación de los distintos tramos, sino que de cada una de las localizaciones se obtenga el mayor número de biopsias posibles, aumentando con ello las posibilidades de una correcta interpretación de estas.

La Dra. Montgomery, una referente en el campo de la patología digestiva, siempre ha hecho hincapié en el conocimiento de la exacta localización de cada muestra remitida para su estudio histológico. En su conocido tratado “Biopsy interpretation of the Intestinal Tract Mucosa” llama la atención sobre el limitado repertorio de respuestas a las lesiones por parte de la mucosa colónica, hecho que ha contribuido a la emisión de tantos informes en los que el diagnóstico de “colitis crónica inespecífica” era la norma. También recalca que para realizar un diagnóstico histológico firme de colitis era necesario evidenciar la lesión epitelial y no solo constatar un incremento de la celularidad inflamatoria a nivel de la lámina propia pues la presencia de linfocitos y de células plasmáticas a dicho nivel es normal en el tramo comprendido entre el ciego y el colon distal.

Tsang y Rotterdam intentaron ir más allá definiendo la “inflamación inespecífica” como el incremento de la celularidad inflamatoria más allá de la esperada en según qué tramo del colon, una definición vaga a la vez que práctica siempre que se conozca la histología de las distintas regiones del colon:

- La lámina propia de los tramos proximales es más celular que la de los distales y la del recto, incluyendo células plasmáticas que pueden llegar a estar presentes en el completo grosor de la mucosa, linfocitos y eosinófilos. Distalmente, la lámina propia es mucho menos celular, la presencia ocasional de eosinófilos es menor (en condiciones basales) y las células plasmáticas solo están presentes a nivel del epitelio de superficie, ausentándose de localizaciones más profundas. A este respecto hay que destacar que un simple muestreo microscópico utilizando bajos aumentos (se puede recurrir a altos aumentos en caso de duda) puede permitir al patólogo experimentado aventurar el tramo del intestino grueso del que se ha obtenido la biopsia. No es necesario recurrir a

técnicas inmunohistoquímicas con marcadores tales como anticuerpos antiCD138 para la identificación de dichas células plasmáticas. La presencia de células de Paneth, escasas en colon proximal junto al paulatino incremento de las células caliciformes a nivel distal ayudarán en dicha valoración.

- Los agregados linfoides son frecuentes a nivel de una mucosa, como la colónica, que supone una primera barrera a la injerencia de antígenos externos. Dichos agregados pueden ser incluso prominentes sin ser considerados patológicos. También es habitual e incluso necesaria la presencia de macrófagos, responsables de la presentación de antígenos a las células del sistema inmune. Estos suelen situarse a nivel superficial, subepitelial en todos los tramos.
- La presencia de apoptosis en células epiteliales es más frecuente en tramos distales que en los proximales.



Figura 2: Colon derecho histológicamente normal. En la lámina propia se observa la presencia de linfocitos, células plasmáticas y dispersos eosinófilos.



Figura 3: Colon izquierdo histológicamente normal. Se comprueba una lámina propia menos celular.

No son deseables las siguientes prácticas:

- Realizar un seriado parcial del colon.
- Remitir en un mismo frasco contenedor muestras correspondientes a distintos tramos del colon-recto.
- No identificar la localización de las muestras remitidas.

A dicha lista, como se ha apuntado, podría añadirse la inclusión de una sola biopsia por tramo.

Realizadas las siguientes aclaraciones, el patólogo se enfrenta a un diagnóstico que tradicionalmente se ha fundido en negro con el de colitis inespecífica, aguda o crónica. No debiera achacarse tal actuación a dicho proceder pues las muestras y la correspondiente información clínica no siempre son remitidas de un modo cuidadoso y el estudio microscópico no siempre permite realizar el conteo de criterios necesarios para realizar con seguridad el diagnóstico de CL, de CC e incluso de colitis incompleta.



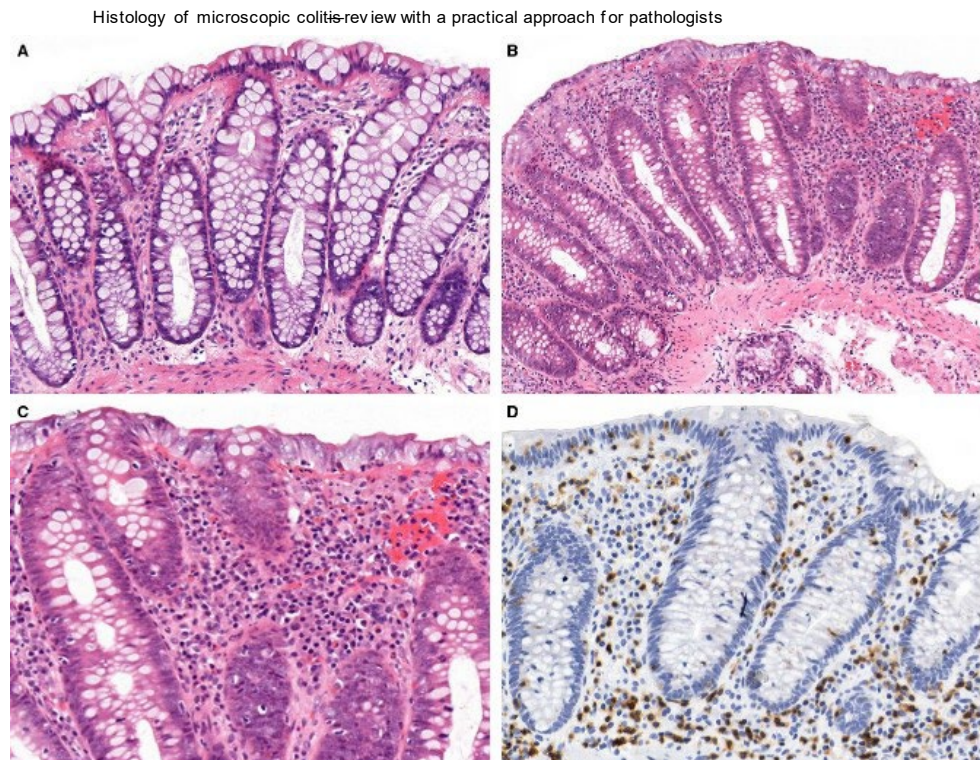
Dichos criterios han sido establecidos con cierta rigidez, hecho que permite sospechar que no es fácil diferenciar dos cuadros con hallazgos similares, al mismo tiempo que se deduce que dichos criterios podrían cambiar en función de establecimiento de consensos que sean más rígidos o flexibles y a los que haya que adaptarse.

Los criterios son los siguientes:

Colitis linfocítica.

- Linfocitosis intraepitelial (20 linfocitos intraepiteliales / 100 células epiteliales) sin distorsión arquitectural de las criptas asociada. Este conteo puede, si fuese necesario, apoyarse en la utilización de técnicas inmunohistoquímicas que pongan de manifiesto la presencia de linfocitos T en la muestra. Generalmente es el marcador CD3 el utilizado para tal fin, debiendo apostillarse que las muestras valoradas con dicha tinción terminan por obtener contajes de linfocitos T ligeramente superiores a los realizados con tinciones de rutina (hematoxilina y eosina, HE).
- Halo perinuclear linfocitario (no siempre presente).
- Cambios degenerativos o regenerativos del epitelio superficial, variable (aplanamiento, vacuolización, depleción de mucina...).
- Sólo se admite discreto engrosamiento de la banda colágena subepitelial (menos de 10  $\mu\text{m}$ ).
- Incremento de la celularidad en la lámina propia, con frecuente presencia de eosinófilos.
- Puede haber criptitis neutrofílica y abscesos crípticos pero la actividad neutrofílica sólo puede ser focal. (10,11)

Figura 4: Histología de la colitis linfocítica.



Histopathology, Volume: 66, Issue: 5, Pages: 61826, First published: 08 November 2014, DOI: (10.1111/his.12592)

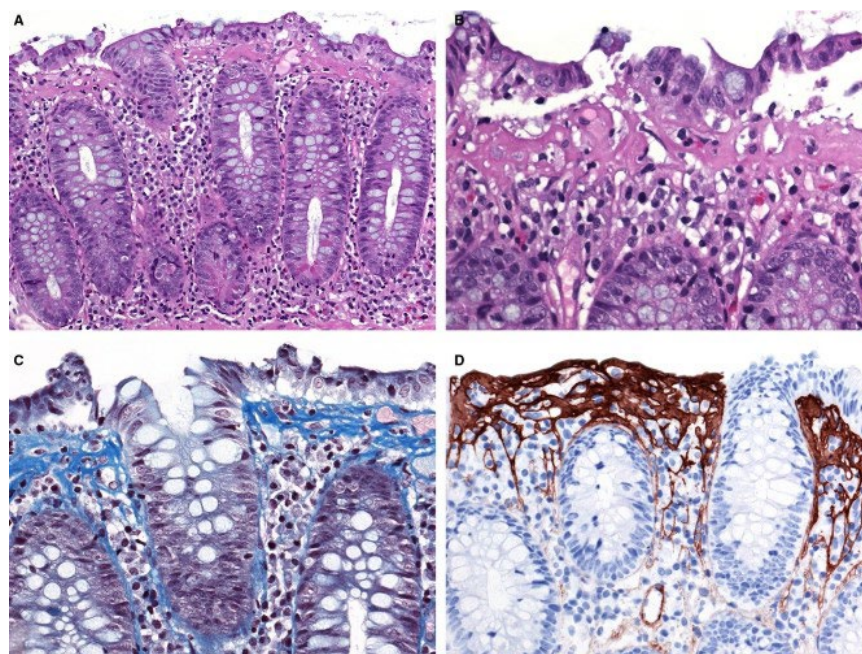
#### Colitis colágena.

- Engrosamiento de la banda de colágeno subepitelial a nivel superficial (mayor a 10  $\mu$ m).
- El engrosamiento es más fácil de identificar entre las criptas.
- En el seno de la banda podemos encontrar capilares, hematíes y células inflamatorias.
- Mayor daño epitelial y, por tanto, desprendimiento más frecuente del epitelio de superficie.
- Puede identificarse un aumento del número de linfocitos intraepiteliales, menor y no necesario para el diagnóstico.

- Se puede recurrir a la ayuda de técnicas histoquímicas para la demostración de la banda colágena (Masson, tenascina...).
- Similares criterios a nivel de lámina propia que la CL. (10,11)

Figura 5: Histología de la colitis colágena.

Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists



Histopathology, Volume: 66, Issue: 5, Pages: 61826. First published: 08 November 2014, DOI: (10.1111/his.12592)

#### CM incompleta

- La clínica coincide con la entidad, pero la histología característica es incompleta (no se alcanza el número mínimo de linfocitos intraepiteliales o el mínimo grosor del estrato colágeno).
- Aumento del número de linfocitos intraepiteliales pero menor de 20/100.
- Aumento del grosor de la capa colágena subepitelial pero menor de 10  $\mu\text{m}$ .(12)

Sin ánimo de repetirse, es conveniente tener siempre en cuenta una serie de detalles:



- Los cambios histológicos pueden ser focales y/o parcheados: se necesita un mapeo generoso por parte del endoscopista.
- La celularidad linfocitaria a nivel de colon derecho se encuentra incrementada y el gradiente de células plasmáticas en profundidad es menor: es necesario especificar el lugar del que se toman las muestras.
- La correlación clínico-patológica es esencial: necesidad de información por parte del clínico.
- Se trata de un diagnóstico relativamente subjetivo en el que existe una concordancia diagnóstica alta en casos completos y más baja en incompletos.
- La presencia de diarrea sanguinolenta debe ser siempre reflejada en los informes de petición de estudio anatomopatológico.
- El hallazgo de exceso de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en lámina propia, formando parte de una criptitis, al menos moderada o la presencia de abscesos cripticos, prácticamente descarta el diagnóstico de CM.

Es preciso incidir en este punto que los criterios definidos para clasificar histológicamente un cuadro como CL son cualitativos y, sobre todo, cuantitativos. De los datos se deriva la laboriosa ejecución de un diagnóstico preciso. Contar linfocitos es una tarea ingente que consume mucho tiempo, tiempo no siempre (casi nunca) disponible por el patólogo, sometido a una creciente actividad asistencial. Realizar mediciones en micras requiere objetivos especiales con escalas de medición específicas, no siempre disponibles en todos los centros. También es preciso tener en consideración la especialización y experiencia del patólogo encargado de la interpretación. La mayoría de ellos pueden realizar estimaciones certeras que culminan en un diagnóstico firme, sin recurrir a laboriosas estimaciones o contajes. Solo en centros en los que un patólogo especialista en patología digestiva con tiempo suficiente puede realizar las operaciones que conlleven un diagnóstico cuantitativo certero. A ellos también les afecta el factor tiempo.

Lo cierto es que la experiencia demuestra que el estudio minucioso y únicamente interpretativo y comparativo respecto a la histología no patológica permite llegar al diagnóstico. La pregunta que surge obligatoriamente a continuación es la concerniente a los cuadros de CM incompleta, teóricamente puramente cualitativa y no siempre posible, dependiente de interpretaciones sugestivas en las que el patólogo, sobre todo el patólogo general, puede añadir en un comentario al informe sus sospechas o sugerencias.

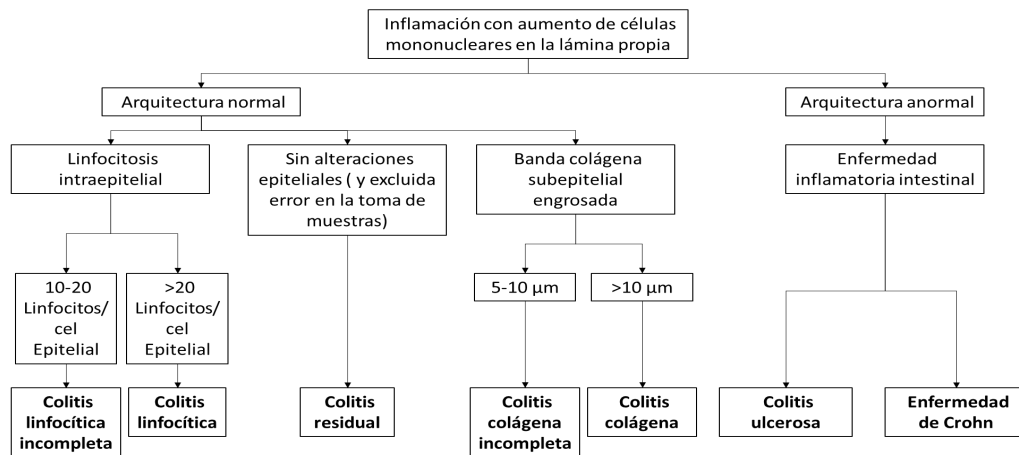


Figura 6: Diagnóstico diferencial histológico de las colitis.

### Tratamiento

El tratamiento con budesónida oral es el tratamiento de elección para alcanzar la remisión en la CM. Es un tratamiento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, y aunque ni éste ni ningún otro está aprobado por la FDA, es el recomendado por las guías americanas, española y europea de la CM.(1,3) Con una evidencia moderada en la CC y baja en la CL el tratamiento con budesónida consigue una respuesta clínica histológica y una mejora en la calidad de vida. (3)

El tratamiento de inducción se realiza a dosis de 9 mg/día por vía oral durante 6-8 semanas, con una tasa de remisión del 81% en la CC y del 95 % en la CL. No es necesaria ni la reducción de dosis progresiva, ni el uso concomitante de calcio y vitamina D. (3,13,14) Tampoco es necesario confirmar la respuesta histológica mediante la repetición de la colonoscopia con toma de biopsias. (3)



A pesar de conseguir tasas de inducción altas, la recidiva es frecuente. Por ello, cuando se produce una segunda recidiva, tras un tratamiento de inducción, se recomienda un tratamiento de mantenimiento con budesónida, con mayor evidencia en la CC. Las dosis usadas en los estudios de investigación fueron de 6 mg/día, o alternando 3 y 6 mg cada día, siendo las recomendaciones de la guía europea intentar usar la menor dosis eficaz. (2,3) El uso de budesónida a largo plazo es seguro. Aunque podría existir una disminución de la densidad mineral ósea con el tratamiento de mantenimiento no se ha demostrado un aumento del riesgo de fracturas, por lo que, aunque algunos autores recomiendan añadir vitamina D y calcio, especialmente si coexisten otros factores de riesgo de osteoporosis, la guía europea no lo hace. (3,13)

En los casos en los que no exista respuesta al tratamiento de inducción con budesónida, se recomienda descartar otras causas de diarrea crónica, como la malabsorción de ácidos biliares, el síndrome de intestino irritable o la enfermedad celíaca. Además, se recomienda la suspensión del consumo de tabaco y de los fármacos que se relacionan con la CM, aunque la evidencia al respecto de estas medidas es escasa y se suele plantear al diagnóstico de la enfermedad. Cumplidas estas premisas, ante la persistencia de los síntomas, la primera medida recomendada es añadir al tratamiento colestiramina y/o loperamida. Ambos fármacos también se pueden usar en los casos leves de la enfermedad (menos de 3 dep/día, y menos de 1 deposición acuosa al día) (3,13)

La colestiramina (3-4 gr/ 2 o 3 veces al día) ha mostrado eficacia en la remisión, especialmente cuando existe una asociación de la CM con una malabsorción de ácidos biliares. En este sentido, desde la guía europea se recomienda su uso, con baja evidencia, sólo en los casos en los que coexistan ambas enfermedades, mientras que la guía española no realiza dicha diferenciación. (2,3)

La loperamida (2-16 mg/día) no tiene estudios controlados que avalen su eficacia en la CM. Basada en series de casos, se recomienda para reducir el número de deposiciones, mejorar la incontinencia fecal y por tanto la calidad de vida. No se le atribuye ningún efecto en la patogenia de la enfermedad y se considera un tratamiento sintomático. (2,3)

No se recomienda el uso de antibióticos, probióticos, mesalazina, subsalicilato de bismuto ni otros corticoides en el tratamiento de la enfermedad. (1-3)

Cuando no existe respuesta al tratamiento de inducción a budesónida o budesónida más colestiramina/loperamida, o al de mantenimiento con budesónida se considera una CM refractaria. En estos casos, las recomendaciones son el uso de inmunomoduladores como la azatioprina o la 6-mercaptopurina, y entre los biológicos, los fármacos anti-factor de necrosis tumoral y el vedolizumab. No se recomienda el uso de metotrexato. No obstante, la experiencia es escasa y los casos deben ser seleccionados. (3)

Finalmente, la cirugía (ileostomía, sigmoidostomía, o proctocolectomía con pouch ileoanal) podría ser un tratamiento de rescate en casos muy seleccionados. (3)

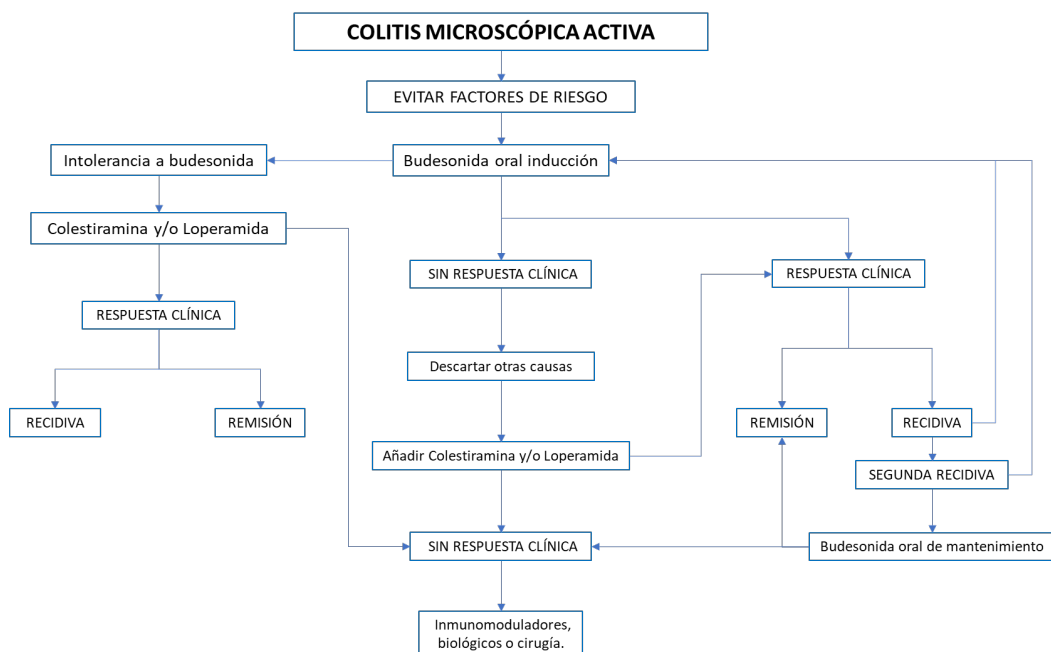


Figura 7: Esquema de tratamiento de la CM activa. Budesónida de inducción: 9 mg/24h/voral durante 6-8 semanas. De mantenimiento: 3-6 mg/24h/voral. Colestiramina: 3-4 gr/8-12h/voral. Loperamida: 2-16 mg/24h/voral.

### Conclusión.

La CM es una enfermedad de incidencia y prevalencia en aumento. Aunque no se asocia a un aumento de mortalidad afecta negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Su patogenia es desconocida y se deben producir avances en este sentido para mejorar la comprensión de la enfermedad y establecer al fin, la relación entre la colitis linfocítica y colágena



y su historia natural. Para el diagnóstico se sigue dependiendo de la realización de una colonoscopia con biopsias colónicas. Una línea de investigación sería la búsqueda de marcadores biológicos de la enfermedad o el desarrollo de nuevos estudios de puntuación clínicos para predecir el riesgo de CM. Esto evitaría la realización de colonoscopias y toma de biopsias en pacientes con patología funcional. Se recomienda la toma de biopsias en botes separados de colon izquierdo y derecho; aunque esta circunstancia, junto con el número de biopsias necesarias, deben aclararse en el futuro. Además, se debe determinar la historia natural y la relevancia clínica de la CM incompleta. La budesónida es el tratamiento de elección siendo frecuente la necesidad de tratamiento de mantenimiento con dicho fármaco, que tiene un buen perfil de seguridad. Serían necesarios nuevos estudios con fármacos en caso de refractariedad a budesónida.

### **Bibliografía**

1. Burke KE, D'Amato M, Ng SC, Pardi DS, Ludvigsson JF, Khalili H. Microscopic colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:19-25.
2. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, et al. Current concepts on microscopic colitis: Evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:400-426.
3. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021 22;9:13-37
4. Mihaly E, Patai Á, Tulassay Z. Controversials of Microscopic Colitis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:1-9.
5. Davidson S, Sjöberg K, Engel PJH, Löhrinc E, Fiehn AMK, Vigren L, et al. Microscopic colitis in Denmark and Sweden: incidence, putative risk factors, histological assessment and endoscopic activity. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:818-824
6. Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:305-314
7. Ahmad OF, Akbar A. Overview of microscopic colitis. *Br J Hosp Med*. 2020;81:1-7.
8. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, Chey WD. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157:859-580.



9. Cotter TG, Binder M, Harper EP, Smyrk TC, Pardi DS. Optimization of a Scoring System to Predict Microscopic Colitis in a Cohort of Patients With Chronic Diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:228-234.
10. Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1302-1308.
11. Boland K, Nguyen GC. Microscopic colitis: A review of collagenous and lymphocytic colitis. Vol. 13, *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 ;13:671-677
12. Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol.* 2016 ;22:8459-8471.
13. Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Treatment of microscopic colitis: The role of budesonide and new alternatives for refractory patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112:53-58.
14. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:242-246.