



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COLITIS
MICROSCÓPICA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL
DE MÉXICO”**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA
PRESENTA:
DR. SALVADOR RAZO GARCÍA**

**ASESOR:
DR. EDGARDO SUÁREZ MORÁN**



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



DR. JÓRGÉ PÉREZ MANAUTA
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



DR. EDGARDO SUÁREZ MORÁN
PROFESOR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



DEDICATORIA

A mi madre Q.E.P.D.: Tributo in memoriam

A mi padre

A mi hermana

A mis hijos Astrid y Salvador

A mi esposa Carolina

A mis tíos Héctor y Ofelia

AGRADECIMIENTOS

FAMILIAR.

A Dios y a la Virgen María, por darme la sabiduría y haberme permitido terminar esta etapa importante en mi vida profesional.

A mi madre, Sra. Ma. Estela A. García S. Q.E.P.D., mujer ejemplar, que me dio la vida, me brindó su amor infinito y su apoyo incondicional a lo largo de mi vida y aún no estando físicamente a mi lado. Te llevo en mi mente y en mi corazón mamá.

A mi padre, Sr. Salvador Razo L. a quien respeto y admiro por ser un hombre con gran sentido de responsabilidad, por haberme enseñado como ganarse la vida y compartir lo poco o mucho que se tenga. Gracias papá, por permitir formarme como profesionista y hombre de bien.

A mi querida hermana, Dra. Laura Mónica, por su cariño y paciencia, por tener siempre presente nuestro lazo de unión y apoyo incondicional. A Oscar por su apoyo y muestras de afecto. A mis queridos sobrinos André y Omar, por su cariño y por considerarme el tío favorito, es mutuo el sentimiento.

A mis adorables hijos Salvador y Astrid, bendición de Dios, que con su existencia y cariño han sido un impulso de superación. A mí querida esposa Carolina, por compartir su vida conmigo, por su cariño infinito, apoyo y paciencia, por sus palabras de aliento durante los momentos difíciles y por su alegría durante los momentos de felicidad. Miremos siempre hacia adelante.

A mis tíos Héctor y Ofelia, por su adopción, cariño y apoyo incondicional que me han brindado durante momentos importantes en mi vida.

A mi tía Oliva por su cariño, sabiduría y apoyo incondicional.

A mi tío Joaquín por sus palabras de aliento.

A mis queridos primos Héctor, Carlos, Paz y Gerardo, por su hermandad y ejemplo de superación.

A mis grandes amigos Ing. Claudio Castillo, Drs. Rafael Huerta, Julio Zaballa y Set Aguilera, por su hermandad y apoyo incondicional.

A mi tía Lic. Araceli Rico y a mis primos Dennise, Araceli y Sergio, por su apoyo y muestras de afecto.

A mi padrino Lic. Refugio López V. por contribuir a mis principios morales y religiosos.

Al Sr. Mario Colin y a la Sra. Rocio Rico, por su apoyo y muestras de afecto.

ACADEMICO

A mi maestro Dr. José Espíndola Rivera Q.E.P.D., por sus conocimientos y por haber sembrado en mí, el interés y el gusto por la Medicina.

Al Dr. Juan Abraham Bermúdez, maestro y amigo, forjador de médicos y hombres de bien.

A mi maestro Dr. José Alanis, por haberme mostrado el camino de la Gastroenterología, durante mi vida de estudiante de Medicina.

A mi maestro Dr. José Naves González Q.E.P.D., por su legado en mis conocimientos de la Gastroenterología.

A mi maestro, Dr. Jorge Pérez Manauta, por brindarme la oportunidad de formarme como Gastroenterólogo, por sus conocimientos y apoyo incondicional durante momentos importantes en mi vida profesional y personal.

A mi asesor y maestro Dr. Edgardo Suárez Morán, por haber contribuido a través de sus conocimientos y consejos en mi formación profesional, por impulsar mi sentido de investigación y por su apoyo en la realización de esta obra.

A mis maestros Drs. José Luís Sanjurjo García, Jaime Solana de Lope, Juan Francisco Rivera Ramos, Javier Vinageras Barroso, Ricardo Raña Garibay, Alberto García Menéndez, Pedro Brito Lugo y Mauricio de Ariño Suárez, por su contribución a mi formación profesional.

A mi maestra Dra. Alejandra Zarate Osorno, por su legado en la Patología Digestiva.

A mi maestra Dra. Linda E. Muñoz del Hospital Universitario de Nuevo León, por su legado en mis conocimientos de la Hepatología.

Al Dr. Marco Reyes, por su enseñanza y amistad durante mi residencia en Medicina Interna.

A la Dra. Amalia Esquivel y Dra. Virginia Campillo por sus conocimientos y por compartir el gusto por la Gastroenterología, mientras cursaba el internado rotatorio de pregrado y la residencia en Medicina Interna.

Al Dr. Gabriel Espinosa por sus conocimientos, consejos y su amistad.

A mis amigos Drs. Diego Ángulo, Juan Carlos Salceda y Carlos Cerda, compañeros de residencia en Gastroenterología, por su apoyo, paciencia y muestras de afecto.

A todos aquellos que contribuyeron de una u otra manera en mi formación como ser humano o como profesionista.

INDICE

1.	INTRODUCCION	1
1.1	Colitis microscópica	1
1.1.1	Aspectos epidemiológicos	1
1.1.2	Manifestaciones clínicas	2
1.1.3	Analítica y radiología	3
1.1.4	Hallazgos endoscópicos	3
1.1.5	Enfermedades asociadas	4
1.1.6	Anatomía patológica	6
1.1.6.1	Incremento de la densidad de linfocitos en el epitelio de superficie	6
1.1.6.2	Lesión del epitelio de superficie	6
1.1.6.3	Infiltrado inflamatorio mononuclear de la lamina propia	6
1.1.6.4	Engrosamiento subepitelial de colágena	7
1.1.7	Etiopatogenia y fisiopatología	9
1.1.7.1	Reacción anormal a antígenos lumbinales	10
1.1.7.2	Anormalidades en la homeostasis de líquidos	11
1.1.7.3	Infección	12
1.1.7.4	Asociación y efecto local de medicamentos	13
1.1.8	Metabolismo anormal de colágena	14
1.1.9	Disfunción de la vaina de fibroblastos pericriptas	14
1.1.10	Tratamiento	15
1.1.10.1	Medidas generales	15
1.1.10.2	Antidiarreicos	15

1.1.10.3	Aminosalicilatos	15
1.1.10.4	Esteroides	16
1.1.10.5	Inmunomoduladores	16
1.1.10.6	Probióticos	17
1.1.10.7	Boswellia serrata extract	17
1.1.11	Pronóstico y complicaciones	17
1.2	Justificación.	19
1.3	Hipótesis	19
1.4	Objetivos generales	19
1.5	Objetivos secundarios	19
2.	RESUMEN	20
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	22
4.	RESULTADOS	23
4.1	Pacientes	23
4.2	Síntomas y analítica	23
4.2.1	Manifestaciones clínicas	24
4.2.2	Analítica	24
4.3	Hallazgos endoscópicos	26
4.4	Factores de riesgo asociados	27
4.4.1	Enfermedades asociadas	27
4.4.2	Exposición a fármacos asociados a colitis microscópica	27
5.	DISCUSION	30
6.	CONCLUSIONES	32
7.	BIBLIOGRAFIA	33

1. INTRODUCCIÓN

El término colitis microscópica (CM) fue empleado por vez primera por Read y cols. en 1980, para describir el hallazgo incidental de un incremento leve en el número de células inflamatorias en biopsias de colon en un subgrupo de pacientes investigados por diarrea crónica. (1) Ha sido identificada en 10% de pacientes con diarrea crónica. (2) Se ha clasificado en dos subtipos: la colagénosa (CC), descrita por Lindström en 1976, para reportar el caso de una mujer con diarrea crónica acuosa, mucosa rectal macroscópicamente normal y una banda de colágena subepitelial engrosada en la histología, (3) y linfocítica (CL), descrita por Lazenby y cols., en 1989. (4) Los términos de CC y CL son actualmente empleados para hacer notar la asociación entre diarrea crónica acuosa y hallazgos endoscópicos normales o casi normales de la mucosa colónica, con cambios inflamatorios histológicos específicos.

1.1 COLITIS MICROSCÓPICA

1.1.1 Aspectos epidemiológicos

Existe escasa información epidemiológica sobre CM. En Europa la incidencia anual reportada para CC es de 0.6 a 5.2/100,000 personas año, con una prevalencia de 10-15.7/100,000, mientras que para CL, una incidencia de 3.7 a 4.0/100,000 y una prevalencia de 14.2/100,000. (5-6) En un estudio sueco se reportó una incidencia anual media para CC de 4.9/100,000 y 3.6-6.2/100,000 de CL, con una edad media al diagnóstico de 64 años en CC y 59 en CL. (7) En Norteamérica la incidencia reportada de CC y CL es de 3.1/100,000 y de 5.5/100,000 respectivamente, mientras que la prevalencia de 3.9/100,000 para CC y de 63.7/100,000 para CL. (8) Un estudio

realizado en Calgary Canadá, reporto una tasa de incidencia anual de 10/100,000 de CM, 5.4/100,000 de CC y 4.6/100,000 de CL, identificando un riesgo incrementado para CM en individuos mayores de 65 años de edad y en género femenino para ambos subtipos. (9) Otro estudio realizado en México, reportó 26 casos de CM en 10 años, con una relación mujer: hombre 1.8:1 y una edad media al diagnóstico de 56.5 años. (10)

1.1.2 Manifestaciones clínicas

El síntoma cardinal de la CM es la diarrea acuosa, que puede tener un curso crónico o intermitente, cuyo espectro puede variar de leve y autolimitada, hasta severa, refractaria a tratamiento y con una afección importante de la calidad de vida del paciente, relacionada con urgencia o incontinencia fecal. (11) El inicio de la diarrea suele ser súbito, (12) pudiendo confundirse en estadios tempranos con diarrea de origen infeccioso. La deposición nocturna es común, al igual que en el síndrome de intestino irritable, con el que debe realizarse diagnóstico diferencial. La deshidratación es rara, esta relacionada con la intensidad de la diarrea, y puede acompañarse de anomalías electrolíticas. (13) La malabsorción intestinal no es habitual en la CM, cuando esta presente se manifiesta por esteatorrea leve (14, 15) y enteropatía perdedora de proteínas. (16) Otros síntomas presentes, pero en menor proporción son: náusea, anorexia, distensión, dolor abdominal o pérdida ponderal. Los síntomas pueden estar presentes por meses o años antes del diagnóstico. El examen físico habitualmente es normal.

1.1.3 Analítica y radiología

Desde el punto de vista analítico, la citometría hemática suele ser normal. Pueden encontrarse alteraciones en los iones séricos, especialmente hipokalemia, en relación a la intensidad de la diarrea. (13) Se ha reportado hipoalbúminemia relacionada a malabsorción intestinal. (16) Respecto a la evaluación de las heces, cerca de la mitad de los casos muestran leucocitos en heces (17) y el estudio microbiológico es normal. Las investigaciones radiológicas son poco útiles, y el diagnóstico depende fundamentalmente de las biopsias colónicas.

Un estudio que evaluó la presencia de un panel de autoanticuerpos en pacientes con CC que incluyó inmunoglobulinas, anticuerpos citoplásmico perineural antineutrófilo (pANCA), anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide y autoanticuerpos tiroideos, encontró únicamente un incremento significativo de los niveles de IgM comparado con el grupo control. (18)

1.1.4 Hallazgos endoscópicos

Desde el punto de vista endoscópico, la mucosa colónica típicamente es normal; (Fig. 1) sin embargo, en una proporción de casos, se han reportado cambios leves de la mucosa tales como: eritema, edema, erosiones de la superficie y anormalidades del patrón venoso. (10, 14, 19) La ulceración colónica es rara, cuando esta presente, puede relacionarse al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). (L. J. Bugart, unpublished data) (20)

Se recomienda la toma de las biopsias en el colon distal, cerca de la proximidad al recto para maximizar el diagnóstico.



Fig. 1 Mucosa colónica normal en colonoscopia.

1.1.5 Enfermedades asociadas

De particular interés es la asociación de ambos subtipos de CM con sprue celiaco. Una serie de 176 pacientes con CC y CL, reportó 10 casos de enfermedad celiaca (EC) concomitante. (13) Cuando son asociadas ambas entidades, es común que el diagnóstico de EC preceda al de CM y se sospeche en esta última entidad, cuando el tratamiento con dieta libre de gluten ha fallado. Un estudio que evaluó el antígeno leucocitario humano (HLA) de pacientes con CM con ausencia de anticuerpos específicos de EC, demostró que existe una incidencia aumentada de alelos asociados a EC que incluyó HLA-DQ2, comparados con el grupo control; además, se evidenció que la mayoría de los pacientes con CM tenían cambios de la mucosa del intestino delgado, como infiltrado inflamatorio leve e incluso atrofia de vellosidades, similar a la observada en pacientes con EC. (21)

La relación entre EC y CM es compleja, por un lado la EC, muestra cambios histológicos similares a los observados en CL. Este grupo de pacientes ha demostrado responder a una dieta libre de gluten, por lo que se ha sugerido el

término de “enfermedad celiaca del colon”. Por otro lado, la mayoría de pacientes con CM no responden a una dieta libre de gluten. Dos grupos de pacientes con EC y CM asociadas han sido identificados: Un grupo de pacientes con EC no tratada, con cambios histológicos de CM, sin manifestación clínica de CM, que responden a una dieta libre de gluten; y un segundo grupo de pacientes diagnosticados como CM, que ocurre a pesar de haber instaurado una dieta libre de gluten. El porque este último grupo no responde al retiro del gluten, se desconoce. Se ha planteado la posibilidad de que estos pacientes reaccionan a pequeñas cantidades de gluten en la dieta o a la presencia de antígenos diferentes al gluten.

Los pacientes con EC y CM, son a menudo 10 años más jóvenes que aquellos pacientes con CM sola;⁽²²⁾ por lo que, individuos menores de 60 años con diagnóstico de CM, con signos de malabsorción y cambios histológicos a nivel ileal, es imperativo la determinación de anticuerpos específicos para EC a fin de documentar esta asociación y establecer un tratamiento específico, siendo la medida inicial el retiro de gluten en la dieta.

Una asociación con otras enfermedades autoinmunes ha sido notada en CM, incluyendo enfermedades tiroideas, artritis reumatoide, diabetes mellitus, síndrome de Sjôgren, síndrome de CREST, esclerodermia , anemia perniciosa y sarcoidosis;⁽²³⁾ sin embargo, esta asociación no ha sido sometida a un análisis estadístico.

1.1.6 Anatomía patológica

Lazenby y cols. establecieron los criterios histológicos para el diagnóstico de CM. Varios autores han confirmado subsecuentemente los hallazgos originales de Lazenby. (15) Las características histopatológicas para el diagnóstico de CM son:

1.1.6.1 Incremento de la densidad de linfocitos en el epitelio de superficie

Esta característica es sine qua non de CL. (Fig 2) El epitelio colónico normalmente contiene menos de 5 linfocitos por 100 células del epitelio de superficie. En la CL un promedio de 25 linfocitos por 100 células epiteliales es visto. La infiltración de linfocitos en el epitelio de las criptas es menos extensa. (4) La mayoría de estos linfocitos son CD8+ y expresan el receptor $\alpha\beta$ de células T. (24) Lo anterior es importante, dado que, en la enfermedad celiaca los linfocitos intraepiteliales también son CD8+, pero expresan el receptor $\gamma\delta$ de células T. (25,26)

1.1.6.2 Lesión del epitelio de superficie

Puede haber aplanamiento de las células del epitelio de superficie, acompañado de áreas de desprendimiento o pérdida epitelial; sin embargo, estas características son más comunes en la CC. (4,15) Las criptas están preservadas, pero puede encontrarse aumento en el número de mitosis (27) o metaplasia de células de Paneth en el colon izquierdo. (28)

1.1.6.3 Infiltrado inflamatorio mononuclear de la lamina propia

La lámina propia es infiltrada por células mononucleares que incluyen linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, macrófagos y mastocitos. Es poco común que los neutrófilos formen parte del infiltrado inflamatorio y a diferencia del tipo de células T (CD8+) evidenciada a nivel epitelial, estos son de tipo CD4+. (24)

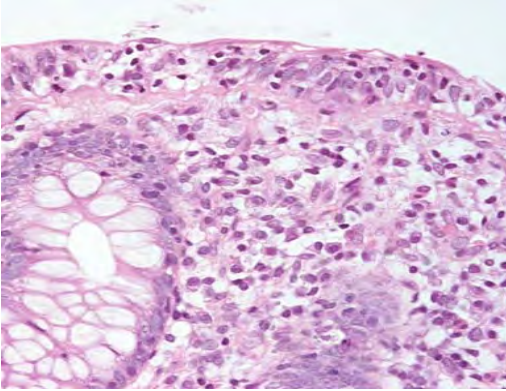


Fig 2. Colitis linfocítica. Notece la linfocitosis intraepitelial y el infiltrado inflamatorio mixto en la lámina epitelial, mediante tinción de hematoxilina-eosina.

1.1.6.4 Engrosamiento subepitelial de colágena

La presencia de un engrosamiento subepitelial de colágena es la única característica diagnóstica de la CC. El infiltrado intraepitelial de linfocitos es menor respecto al de la CL. El reconocimiento de la banda de colágena subepitelial es logrado mediante tinciones especiales como tricrómico de Masson, aunque, puede ser reconocida como una banda amorfa por debajo del epitelio de superficie intercripta con hematoxilina-eosina. (Fig 3) La membrana basal es normal, como ha sido demostrado mediante estudios de inmunohistoquímica o microscopia electrónica. (29,30) El grosor normal de la banda de colágena subepitelial es menor de $3\mu\text{m}$. (31) En la CC la banda de colágena oscila entre 10 y $100\mu\text{m}$ de grosor. Algunos investigadores han empleado arbitrariamente un grosor $>10\mu\text{m}$ como punto de corte para definir la CC, (12,13) pero el patrón del engrosamiento es probablemente más importante, ya que en más del 30% de los casos, la banda de colágena tiene una distribución en parches o en forma discontinua. (14, 27, 32) El grado de celularidad inflamatoria en la lámina propia ha sido correlacionado con la severidad de la diarrea, no así el grosor de la banda de colágena subepitelial. (14, 33)

Los hallazgos histológicos tanto en CC como en CL están restringidos habitualmente al colon; sin embargo, se han reportado casos de involucro ileal (17,34) e incluso pangastroenteropatía. (35) Es importante destacar que estas anomalías histológicas no son específicas de CM. Hallazgos de CL han sido reportados en sujetos sin diarrea, (11, 36, 37) en individuos con VIH (38) con diarrea crónica acuosa, y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EEI), especialmente enfermedad de Crohn. (39) Hallazgos similares a CC han sido descritos en pacientes con infección por *C. difficile*, EEI, cáncer de colon, diarrea por síndrome carcinoide, bypass yeyunoileal, pólipos hiperplásicos e incluso en constipación; sin embargo, el grosor de la banda de colágena subepitelial es menos prominente. (15, 28, 39-42) Otra situación de interés es la sección tangencial del espécimen de biopsia, el cual puede condicionar que la membrana basal normal sea observada como un engrosamiento de subepitelial pudiendo conducir a un diagnóstico inadecuado de CC. (42) La ausencia de células inflamatorias en el epitelio y en la lámina propia, ayudan a evitar este problema.

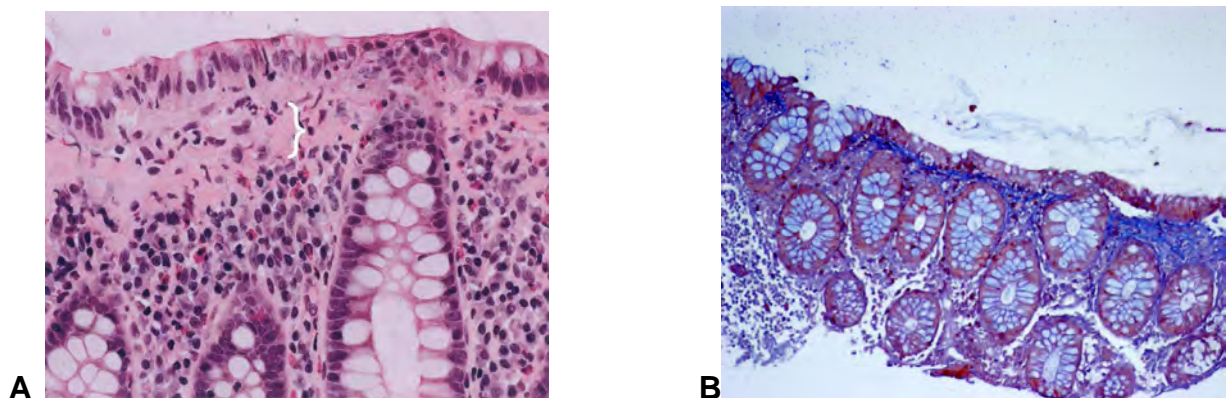


Figura 3. Colitis colagénosa. A. Notese el engrosamiento de la banda de colágena subepitelial y el infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia, mediante tinción de hematoxicila-eosina. B. La tinción con tricrómico de Masson evidencia la banda de colágena subepitelial engrosada, teñida en color azul.

1.1.7 Etiopatogenia y fisiopatología

La CM es una entidad de etiología desconocida; sin embargo, existe evidencia que apoya la teoría de ser el resultado de una respuesta inmune anormal contra componentes de la mucosa colónica, inducida por uno o varios estímulos luminales, en pacientes con una predisposición genética.

Un estudio que analizó haplotipos en pacientes con CC y CL, encontró una asociación con el HLA DR3 –DQ2, en ambos tipos de CM, relacionados con EC como ya fue descrito. En este mismo estudio se reportó una asociación con el alelo del factor de necrosis tumoral 2 (TNF2) relacionado a fenómenos de autoinmunidad.

(43)

La asociación con enfermedades autoinmunes, la elevada prevalencia de anticuerpos antinucleares, antigliadina y anti-Saccharomyces cerevisiae en pacientes con CC (44) y la expresión reducida de CD1d (una molécula clase I-like del complejo mayor de histocompatibilidad) en las células del epitelio colónico de pacientes con CM involucrada en la regulación de la inmunidad normal en el tracto gastrointestinal, (45) son factores que podrían jugar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad relacionada a autoinmunidad.

Una influencia hormonal ha sido considerada en CM teniendo en cuenta la predilección por el género femenino y reportes de resolución de la enfermedad con el embarazo.

(12)

1.1.7.1 Reacción anormal a antígenos lumbinales

Existe evidencia que sugiere que una respuesta anormal a antígenos lumbinales, forma parte de la fisiopatología de la enfermedad. Cambios de colitis “like” linfocítica pueden ser inducidos en pacientes con sprue celiaco por un enema de gluten. (46) Además los síntomas y los cambios histológicos de CM pueden resolverse después de una ileostomía. (47)

Varias series han postulado la mala absorción de sales biliares (MASB) como parte de la patogénesis de la CM, concretamente con CC. Esta hipótesis es plausible debido a que los pacientes conocidos con MASB (por ejemplo resección ileal) desarrollan diarrea. Además de que la exposición de sales biliares causa daño de la mucosa colónica, contribuyendo así a la diarrea en este trastorno. (45, 48, 49) Un estudio que evaluó la presencia de MASB en pacientes con CC encontró que 44% de pacientes tuvieron una prueba ⁷⁵Se-homotaurocolato (SeHCAT) anormal, además evaluaron la respuesta terapéutica con colestiramina o colestipol, encontrando una marcada y rápida mejoría (97%) en el grupo de pacientes con MASB; comparado con 67% de los pacientes con CC con una SeHCAT negativa. Además se demostró que los pacientes con CC y MASB tenían una historia más larga y una mayor frecuencia de diarrea, concluyendo que la mala absorción de ácidos biliares es común en pacientes con este subtipo de CM, incluso en aquellos pacientes sin algún factor condicionante de MASB, constituyendo así un posible factor importante en la fisiopatología de esta enfermedad. (50)

1.1.7.2 Anormalidades en la homeostasis de líquidos

Varios estudios han reportado anormalidades en la absorción o secreción de líquidos e iones en la CM, (51, 52) lo que sugiere una alteración de la permeabilidad de la mucosa colónica condicionada por el proceso inflamatorio local; o bien, por la presencia de polipéptidos (proteína catiónica eosinófila, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento del endotelio vascular y albúmina) que pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la CC. (53)

El óxido nítrico (ON), es un radical libre de vida corta, producido enzimáticamente a partir de la L-arginina. La óxido nítrico sintetasa (ONS), es la enzima involucrada en la producción del ON y puede encontrarse en tres formas: neuronal, endotelial (ONSe) y la forma inducible de ONS (ONSi). La expresión de ONSi es promovida por citocinas proinflamatorias y por una gran variedad de microorganismos, mientras que, una actividad de ON incrementada ha sido encontrada en colitis experimental (54) y un papel patogénico en la EII activa ha sido sugerido por una generación de ON colónico observado en estos pacientes. (55, 56)

Un estudio que evaluó los niveles de ON en gas colónico y la expresión epitelial de la ONSi y ONSe en el epitelio colónico de pacientes con CC y CL comparados con un grupo control, encontró niveles incrementados de ON luminal, así como una asociación positiva entre los niveles de ON, el estado histopatológico y la actividad clínica en pacientes con algún subtipo de CM. Además, una fuerte expresión de ONSi en el epitelio de superficie de pacientes con CC y CL fue encontrada; concluyendo que el ON está involucrado en la fisiopatología de la CM, y que las células epiteliales son probablemente la fuente más importante de ON luminal. (57)

Otro estudio reciente, encontró una producción de ON colónico 100 veces mayor en pacientes con CC activa con respecto al grupo control. (58)

La secuenciación y caracterización del gene del ONSi, hizo posible la detección de la expresión del RNAm mediante reacción en cadena a la polimerasa transcriptasa reversa; (59) ha este respecto, un estudio que evaluó la eficacia de budesonida en pacientes con CC, demostró que los niveles de RNAm ONSi se correlacionó con la inflamación y la actividad clínica, y una disminución del RNAm ONSi fue vista en pacientes sometidos a budesonida, apoyando el papel central del ON en la patogénesis de la CC. (60)

Otro estudio demostró un perfil de citocinas en la mucosa de células TH1, con una sobreexpresión de interferon gama como citocina predominante, con una inducción concomitante de ONS, similar al encontrado en enfermedad celiaca. (61)

1.1.7.3 Infección

La CM comparte características con la diarrea Brainerd, término relacionado a un síndrome de diarrea aguda crónica asociada a linfocitosis de la mucosa, sin distorsión arquitectural, destrucción epitelial o depósito de colágena. Existe evidencia epidemiológica que sugiere una etiología infecciosa para la diarrea Brainerd. Estas similitudes clínicas e histológicas, en particular con la CL, han planteado la posibilidad de una etiología infecciosa; además, del hecho de que un grupo de pacientes con CM responden a terapia antimicrobiana. Sin embargo, ningún agente causal ha sido identificado en ambas entidades. (62, 63)

1.1.7.4 Asociación y efecto local de medicamentos

La CM ha sido relacionada al uso de varios medicamentos. De especial interés la relación de CM con inhibidores de bomba de protones (IBP) y bloqueadores H2 de histamina empleados en gastroenterología. El lanzoprazol un potente IBP se ha relacionado a diarrea acuosa. Un estudio que evaluó la seguridad del lanzoprazol en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, reportó un 8% de diarrea como evento adverso en aquellos pacientes tratados con este IBP. (64) Más tarde en un reporte de casos se correlaciono las características clínicas e histopatológicas de la CM con el inicio y discontinuación del lanzoprazol. El mecanismo mediante el cual el lanzoprazol es capaz de inducir CM no esta bien determinado; sin embargo, se cree que posiblemente este relacionado a un efecto tóxico directo sobre los colonocitos, o indirectamente a metabolitos tóxicos después de la biotransformación hepática del fármaco.(65) La ranitidina, un bloqueador de receptores de histamina (H2), también ha sido asociada al desarrollo de CM, esta relación fue evidenciada en un reporte de caso de una paciente de 68 años de edad quien después de recibir ranitidina presento diarrea, se documento una CL y la resolución de la misma después de suspender el bloqueador H2. (66) Los antiinflamatorios no esteroideos han sido también relacionados a CM en especial el ácido acetil salicílico que ha sido asociado al desarrollo de CC. (67)

Un estudio sobre CM inducida por fármacos, propuso una escala para categorizar la probabilidad de que un fármaco específico pudiera inducir algún tipo de CM, basada en una revisión de la literatura. Se establecieron 3 categorías: alta, mediana y baja probabilidad para inducir CM. Ocho fármacos fueron asociados con una alta

probabilidad de inducción de CM (acarbosa, aspirina, cyclo3 fort, lansoprazol, AINE, ranitidina, sertralina y ticlopidine). Nueve fueron asociados a una probabilidad intermedia (carbamacepina, flutamide, lisinopril, madopar (levodopa y benserazide), oxetorone, paroxetina, simvastatina, tardyferon (sulfato de hierro y ácido ascórbico) y vinburnine. Cuatro fármacos fueron asociados con una nivel bajo de probabilidad (cimetidina, daflon (flavonoides), sales de oro y piascledina. (68) Reportes recientes de CM inducida por fármacos incluyen rofecoxib, celecoxib, (69) clozapine, (70) entacapone, (71) stalevo (72) y Esberiven Fort. (73)

1.1.8 Metabolismo anormal de colágena

El tipo de colágena de la banda subepitelial en CC es principalmente de tipo VI. (74) Otros estudios han reportado además la presencia de protocolágena, colágena I y III y protocolágena III. (75)

La presencia de colágena III podría sugerir un proceso de reparación o cicatrización en respuesta a una inflamación crónica; mientras que, la tipo IV sugiere una anomalía primaria en la síntesis de colágena. (76)

1.1.9 Disfunción de la vaina de fibroblastos pericripta

Los fibroblastos pericripta, son responsables de la producción y depósito normal de colágena en la membrana basal y para el mantenimiento de la mucosa colónica. En la CC la vaina de fibroblastos se separa del epitelio y los fibroblastos muestran una actividad incrementada asumiendo actividad de miofibroblastos. Es posible que estos fibroblastos anormales produzcan un exceso de colágena, la cual es depositada debajo de la membrana basal produciendo la banda de colágena subepitelial. (77, 78)

Sin embargo, la severidad de la diarrea en pacientes con CC no se ha correlacionada con el grado de engrosamiento de la banda de colágena, pero si con el grado de inflamación. (33)

1.1.10 Tratamiento

1.1.10.1 Medidas generales.

La suspensión de medicamentos asociados a CM, debe ser considerada inicialmente de acuerdo a la evidencia establecida. Agentes que pueden exacerbar la diarrea como la cafeína, el alcohol, entre otros, deberían ser evitados.

1.1.10.2 Antidiarreicos

La terapia antidiarreico inespecífica (loperamida) constituye el tratamiento sintomático inicial. El subsalicilato de bismuto administrado 3 a 4 veces al día ha demostrado ser benéfico en pacientes con CM. Fine y cols., reportaron que la mayoría de los pacientes tratados con bismuto tuvieron una resolución completa de la diarrea;(79) aunque, otros investigadores han encontrado una respuesta parcial.

1.1.10.3 Aminosalicilatos

El uso de aminosalicilatos y esteroides es recomendado en pacientes que no han respondido al tratamiento sintomático. La mesalazina y la sulfasalazina han sido reportadas como útiles en el tratamiento de la CM; (80) sin embargo, 1 estudio retrospectivo demostró una tasa de respuesta con sulfasalazina de 59%, mesalazina 50% y olsalazina 40%. Este mismo estudio reportó una tasa de respuesta con loperamida de 71% y con colesteramina de 59%. (81) Otro estudio

reciente donde se aleatorizaron 41 pacientes con CL y 23 con CC para recibir mesalazina 800mg vía oral 3 veces al día o mesalazina con colestiramina 4gr al día vía oral durante 6 meses, demostró que el 85.3% de los pacientes con CL y 91.3% con CC, tuvieron remisión clínica e histológica a los 6 meses de tratamiento, sin embargo, este estudio no incluyó un grupo placebo. (82)

1.1.10.4 Esteroides

La budesonida ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de CM, en especial con CC. Un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que evaluó la eficacia terapéutica de budesonida en el tratamiento de CC, demostró una mejoría clínica e histológica en aquellos pacientes que recibieron budesonida durante 8 semanas. (83) Otro estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en pacientes con CC, demostró una tasa de respuesta sostenida con budesonida administrada oralmente de 87% comparada con 39% del grupo placebo ($p=0.002$). (84) Existe escasa información respecto a la efectividad de los esteroides en pacientes con CL. A este respecto, un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado que evaluó la efectividad de 9mg de budesonida durante 6 semanas en pacientes con CL activa, demostró una remisión clínica en el grupo de budesonida del 86% contra 48% del grupo placebo ($p=0.010$). La remisión histológica fue observada en 73% de los pacientes con budesonida y en 31% del grupo placebo ($p=0.03$). (85)

1.1.10.5 Inmunomoduladores

Algunos pacientes que no responden al tratamiento sintomático, aminosalicilatos y esteroides, pueden beneficiarse del uso de inmunomoduladores como azatioprima y

6-mercaptopurina. (86) Un análisis retrospectivo de pacientes con CC que tomaban metotrexate, demostró que 16 de 19 pacientes reportaron una mejoría clínica parcial o buena con dosis de 10 a 25mg semanalmente;(87) pero las recomendaciones del uso de metotrexate en CM están limitadas por sus potenciales efectos secundarios.

1.1.10.6 Probióticos

Un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que incluyó 29 pacientes con CC, evaluó los efectos de 2 agentes prebióticos, el *Lactobacillus acidophilus* LA-5 y el *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12, durante un período de 12 semanas, sin demostrar una respuesta clínica significativa, por lo que, no estaría recomendado su empleo, de acuerdo a esta evidencia. (88)

1.1.10.7 Extracto de *Boswellia serrata*

Un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado evaluó el efecto del extracto de *Boswellia serrata* 400mg tres veces al día en pacientes con CC activa, hubo remisión clínica en un 66% comparada con 26.7% del grupo placebo, ningún efecto sobre los histología o la calidad de vida fue encontrado. (89)

1.1.11 Pronóstico y complicaciones

El pronóstico en términos generales es bueno. Un estudio basado en un cuestionario evaluó la remisión clínica en pacientes con CC después de 10 años de diagnóstico, se encontró que 11 de 47 pacientes (23.3%) tenían persistencia de la diarrea; mientras que 23 pacientes tuvieron una remisión completa de los síntomas (48.9%), 4 pacientes (8.5%) tuvieron solo mejoría, 9 (19.2%) tuvieron recaída. Esto demuestra que la CM y especialmente la CC es una enfermedad de curso cónico,

con períodos de recaída, aunque la remisión de la enfermedad por largos períodos puede ser lograda. (90)

Un estudio que analizó las complicaciones en la CC, encontró un posible riesgo de complicaciones gástricas e intestinales, como la gastritis colagénosa o linfocítica, la EII y la EC. Han sido descritos desgarros de la mucosa colónica, fracturas colónicas o perforación a partir de la insuflación durante la colonoscopia, debido al compromiso de la pared colónica a partir del depósito subepitelial de colágena, e incluso cambios similares han sido reportados en estudios contrastados con enemas de bario, relacionados a cambios de presión intracolónica. También han sido reportadas enfermedades malignas como carcinoma y enfermedades linfoproliferativas. (91)

1.2 JUSTIFICACIÓN

Información epidemiológica limitada a nivel internacional y nacional sobre colitis microscópica.

1.3 HIPÓTESIS

Las características epidemiológicas y los factores de riesgo asociados a colitis microscópica en pacientes del Hospital Español de México son similares a las reportadas en la literatura.

1.4 OBJETIVOS GENERALES

Conocer la prevalencia y los factores de riesgo asociados a colitis microscópica en una serie de casos del Hospital Español de México

1.5 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer la distribución de casos de colitis microscópica por género, edad y subtipo.

Evaluar las características clínicas, analíticas y endoscópicas.

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COLITIS MICROSCOPICA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

2. RESUMEN

Antecedentes: La colitis microscópica (CM) es una entidad rara, caracterizada por anomalías histológicas de la mucosa colónica, en pacientes con diarrea crónica acuosa y colonoscopia normal.

Objetivo: Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a CM en pacientes del Hospital Español de México.

Materiales y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CM identificados en la base de datos del departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital, en un periodo de 5 años. Los datos clínicos de cada paciente fueron obtenidos de sus historias clínicas.

Resultados: Se identificaron 26 casos de CM de 456 biopsias de colón, con una prevalencia de 0.05%. La relación mujer: hombre fue de 5.5:1, con una edad media al diagnóstico de 66.3±18 (rango de 27 a 93) años. 12 (46.2%) pacientes con CL (10 mujeres y 2 hombres), y 14 (53.8%) con CC (12 mujeres y 2 hombres). El síntoma más común fue diarrea en 21(80.7%) pacientes. Las anomalías macroscópicas de la mucosa colónica identificadas fueron: eritema o edema de la mucosa en 5 (19%) pacientes (3 CL y 2 CC). 7 (27%) pacientes tuvieron

divertículos en sigmoides (CL 3, CC 4). Un paciente tuvo un adenoma tubular y otro un adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado. 4 (15%) pacientes tuvieron una enfermedad autoinmune y 4 (15%) una enfermedad maligna asociada. 11 (42%) tuvieron exposición a fármacos de alta probabilidad para causa de CM (6 CL y 5 CC).

Conclusiones: La CM es una entidad colónica rara; nosotros identificamos una prevalencia baja igual a la reportada en la literatura mundial. Los principales factores de riesgo fueron la exposición a fármacos y la asociación con enfermedades autoinmunes y malignas; llamando la atención el porcentaje elevado de enfermedad diverticular.

Palabras claves: Colitis microscópica, colitis colagénosa, colitis linfocítica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con un diagnóstico de CM, identificados en la base de datos del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Español de México durante el período de enero 2003 a diciembre 2007. Los datos clínicos de cada paciente fueron obtenidos a partir de sus historias clínicas, y las características macroscópicas de la mucosa colónica, así como el sitio de toma de la biopsia, fueron revisadas en cada colonoscopia, a partir de la base de datos de la sección de endoscopia de nuestro hospital.

Los criterios histopatológicos para CL fueron:

- 1) linfocitosis intraepitelial igual o > 20 linfocitos por 100 células del epitelio de superficie.
- 2) daño epitelial como aplanamiento o depleción de mucina.
- 3) inflamación en la lámina propia, principalmente de mononucleares.
- 4) una capa de colágena subepitelial menor de 10um.

Para CC: criterios 2 y 3 y capa de colágena subepitelial > 10 um. Se revisaron las historias clínicas de cada paciente.

4. RESULTADOS

4.1 Pacientes

Se identificaron 26 pacientes con diagnóstico de CM de 456 biopsias de colón en un período de 5 años de estudio, cada uno de los cuales cumplía con los criterios histopatológicos para CL o CC. 22 mujeres (84.6%) y 4 hombres (15.4%) con edad media de 66.3 años (rango de 27 a 93 años). 12 pacientes (46.2%) con CL (10 mujeres y 2 hombres) y 14 (53.8%) con CC (12 mujeres y 2 hombres). Tabla 1, Figura 4 y 5.

REPORTE DE PATOLOGÍA	GÉNERO				
	FEMENINO	%	MASCULINO	%	TOTAL
Colitis colagenosa	12	85.7%	2	14.3%	14
Colitis linfocítica	10	83.3%	2	16.7%	12
TOTAL	22	84.6%	4	15.4%	26

Tabla 1. Distribución de pacientes con CM de acuerdo al tipo y al género

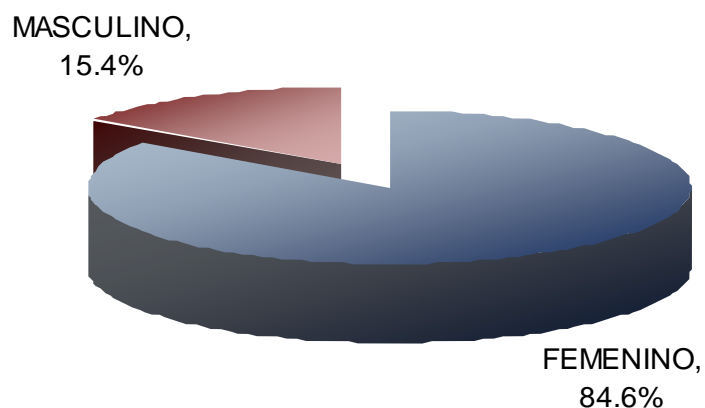


Figura 4. Distribución porcentual de pacientes con CM por género.

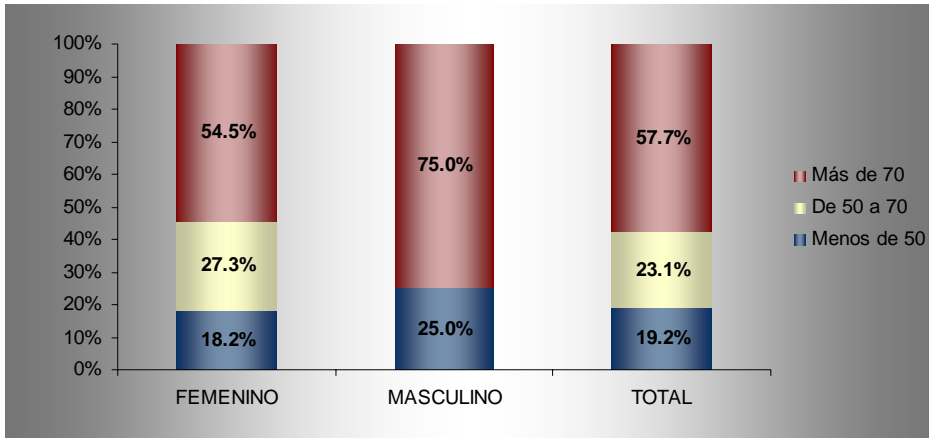


Figura 5. Distribución porcentual de pacientes con CM por edad y género.

El hábito tabáquico fue demostrado en 6 (23%) paciente, 4 (14%) con CL (2 mujeres y 2 hombres) y 2 mujeres con CC. 4 (15%) más tuvieron historia de tabaquismo.

4.2 Síntomas y analítica

4.2.1 Manifestaciones clínicas

El síntoma más común fue diarrea en 21 pacientes (80.7%), dolor abdominal en 7 (26.9%), distensión abdominal en 5 (19%), náusea en 5 (19%), meteorismo en 4 (15%), y pérdida de peso en 4 (15%). Figs. 6 y 7

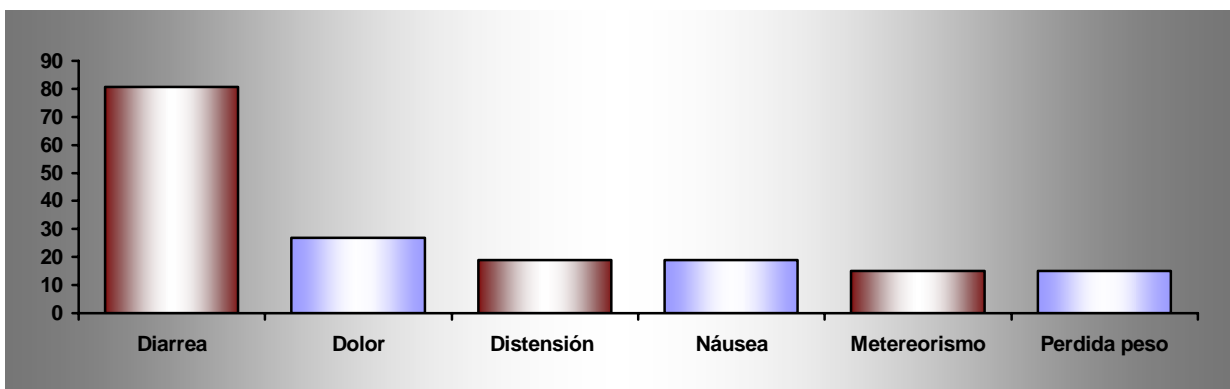


Figura 6. Manifestaciones clínicas en pacientes con CM

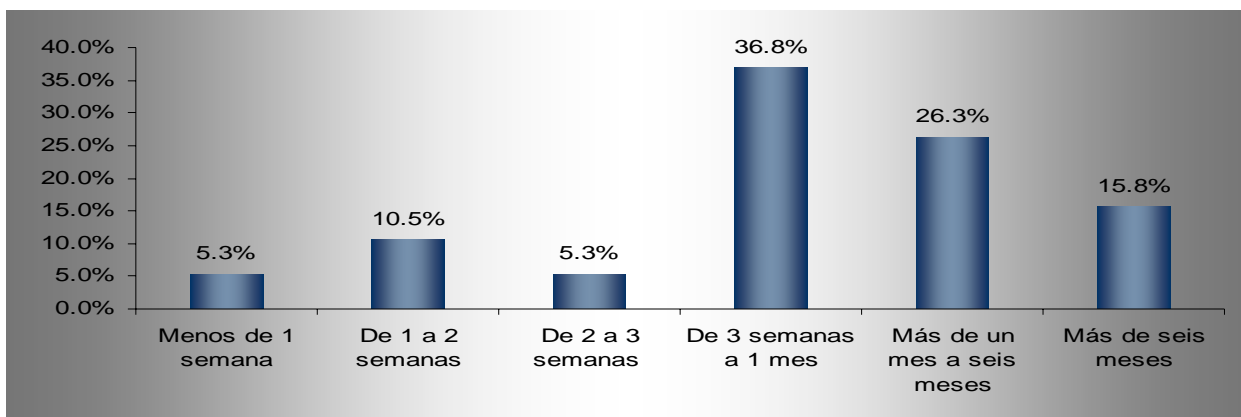


Figura 7. Tiempo de evolución de síntomas en pacientes con CM

4.2.2 Analítica

6 de 22 (27%) pacientes que contaban con niveles de hemoglobina séricos tuvieron anemia, (3 CC, 3 CL). Tabla 2. 3 de 19 pacientes con niveles de K mostraron hipokalemia (2 CL, 1 CC) Tabla 3. Solo un paciente con CL mostró niveles de albúmina sérica disminuidos. Tabla 4

REPORTE DE PATOLOGÍA	HEMOGLOBINA				
	ANEMIA	%	NORMAL	%	TOTAL
Colitis colagenosa	3	27.3%	8	72.7%	11
Colitis linfocítica	3	27.3%	8	72.7%	11
TOTAL	6	27.3%	16	72.7%	22

Tabla 2. Anormalidades de los niveles de hemoglobina de acuerdo al tipo de CM.

REPORTE DE PATOLOGÍA	POTASIO				
	HIPOKALEMIA	%	NORMAL	%	TOTAL
Colitis colagenosa	1	12.5%	7	87.5%	8
Colitis linfocítica	2	18.2%	9	81.8%	11
TOTAL	3	15.8%	16	84.2%	19

Tabla 3. Anormalidades de los niveles de potasio sérico de acuerdo al tipo de CM.

REPORTE DE PATOLOGÍA	ALBÚMINA				
	HIPOALBUMINEMIA	%	NORMAL	%	TOTAL
Colitis colagenosa		0.0%	4	100.0%	4
Colitis linfocítica	1	11.1%	8	88.9%	9
TOTAL	1	7.7%	12	92.3%	13

Tabla 4. Anormalidades de los niveles de albúmina sérica de acuerdo al tipo de CM.

4.3 Hallazgos endoscópicos

Todos los pacientes contaban con colonoscopia, la mayoría (50%) reportada como normal. Las anormalidades macroscópicas encontradas fueron eritema o edema de la mucosa en 5 (19%) pacientes (3 CL y 2 CC). 7 pacientes (27%) tuvieron enfermedad diverticular en sigmoides (CL 3, CC 4), en uno de los cuales fue resecado un pólipo sésil con reporte histopatológico de adenoma tubular. Un paciente tuvo un pólipo en recto, reportado como adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado. (Tabla 5) 18 (69.2%) biopsias fueron tomadas de colón derecho y 8 (30.8%) de colón izquierdo.

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS	NO. CASOS	CL	CC
Normal	13 (50%)	7	6
Eritema o edema	5 (19%)	3	2
Enfermedad diverticular*	7 (27%)	3	4
Pólipo recto**	1 (4%)		1
TOTAL	26	13	13

Tabla 5. Hallazgos endoscópicos de acuerdo al tipo de CM.

* Paciente con enfermedad diverticular y adenoma tubular.

** Adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado.

La relación de las anormalidades en la analítica y de los hallazgos endoscópicos de pacientes con CM mostró igual número de anormalidades bioquímicas en colonoscopias normales con respecto a aquellas con alguna anormalidad de la mucosa colónica o con enfermedad diverticular. (Tabla 6)

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS	No. casos	Anemia	Hipokalemia	Hipoalbuminemia
Normal	5	2CL/1CC	1CL	1CL
Eritema o edema	3	1CL	1CC/1CL	
Enf. Diverticular*	2	2CC		
Pólipo recto				
Total	10	6	3	1

Tabla 6. Relación entre anormalidades bioquímicas y hallazgos endoscópicos.

4.4 Factores de riesgo asociados

4.4.1 Enfermedades asociadas

4 (15%) pacientes tuvieron una enfermedad autoinmune asociada a CM (3 CL y 1 CC), la mayoría de las cuales correspondieron a enfermedad tiroidea (2 CL y 1CC). 4 (15%) pacientes con CL, tuvieron una enfermedad maligna asociada y ninguna en el grupo de CC. 2 pacientes tuvieron enfermedad de Parkinson. 3 pacientes tuvieron más de alguna enfermedad asociada: un paciente con artritis reumatoide y cáncer del cuello uterino, uno con cáncer de endometrio e hipotiroidismo y otro con enfermedad de Parkinson e hipotiroidismo. Tablas 7, 8 y 9.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A CM	NO. DE PACIENTES
Artritis reumatoide	1
Hipotiroidismo	3
TOTAL	4

Tabla 7. Relación entre enfermedades autoinmunes y CM

ENFERMEDADES MALIGNA ASOCIADAS A CM	NO. DE PACIENTES
Ca. basocelular	1
Ca. Endometrio+AdenoCa recto	1
Ca. Cervicouterino	1
Teratoma de ovario	1
TOTAL	4

Tabla 8. Relación entre enfermedades malignas y CM

ENFERMEDADES ASOCIADAS A CM	NO. DE PACIENTES	CL	CC
Artritis reumatoide	1	1	
Hipotiroidismo	3	2	1
Parkinson	2	2	
Ca. basocelular	1	1	
Ca. Endometrio+recto	1	1	
Ca. Cu.	1	1	
Teratoma de ovario	1	1	
TOTAL	10 (38.4%)	9	1

Tabla 9. Relación de enfermedades asociadas con el tipo de CM

La mayoría de los pacientes correspondían al género femenino, solo un paciente con enfermedad de Parkinson pertenecía al género masculino; el rango de edad en este grupo de pacientes con alguna enfermedad asociada fue de 64 a 86 años con una media de 77.8.

4.4.2 Exposición a fármacos asociados a colitis microscópica

11 (42%) pacientes tuvieron exposición a fármacos reportados como de probable causa de CM (6 CL y 5 CC). Tablas 10 y 11.

FÁRMACO PROBABLE QUE INDUJO CM	NO. DE PACIENTES
Ranitidina	4
Acido acetil salicílico*	4
Carbamacepina	1
Diclofenaco	1
Sinvastatina	1
TOTAL	11

Tabla 10. Relación de fármacos de probable causa de CM.

REPORTE DE PATOLOGÍA	MEDICACIÓN					
	ASPIRINA	CARBAMACEPINA	DICLOFENACO	RANITIDINA	SINVASTINA	TOTAL
Colitis colagenosa	3	1			1	5
Colitis linfocítica	1		1	4		6
TOTAL	4	1	1	4	1	11

Tabla 11. Relación de fármacos y el tipo de CM.

4.5 DISCUSIÓN

La CM es una enfermedad colónica responsable del 10% de las causas de diarrea crónica, con una incidencia y prevalencia variable según la población estudiada. Se caracteriza por diarrea crónica acuosa, una mucosa del colon normal en la endoscopia y cambios histológicos específicos. Dos variedades de CM han sido identificadas: CL y CC. Es una entidad de etiología desconocida; sin embargo, existe evidencia que apoya la teoría de ser el resultado de una respuesta inmune anormal contra componentes de la mucosa colónica, inducida por uno o varios estímulos luminales, en pacientes con una predisposición genética. La edad avanzada, el género femenino y la exposición a fármacos específicos, constituyen los factores de riesgo principales para el desarrollo de la enfermedad, y una asociación con enfermedades autoinmunes y malignas ha sido notada. Nosotros dirigimos un estudio donde investigamos la prevalencia de CM en un hospital y los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Identificamos 26 casos de CM en un período de 5 años, la prevalencia calculada fue de 0.05%. Una mayor frecuencia en mujeres (84.6%) y en pacientes mayores de 70 años (57.7%) fue identificada.

La CC (53.8%) fue más frecuente que la CL. El 80% de los pacientes tuvieron diarrea como síntoma más común (80%); sin embargo, otros síntomas inespecíficos como náusea, dolor o distensión abdominal, meteorismo y pérdida de peso fueron notados; aunque, en menor proporción. Una cuarta parte de los pacientes tuvieron anemia, sin repercusiones clínicas, las alteraciones iónicas y de los niveles de albúmina sérica fue notada en un bajo porcentaje (16 y 8% respectivamente).

La mitad de los pacientes tuvieron una colonoscopia normal. En 20% de los pacientes se encontró una correlación entre las anormalidades endoscópicas y la analítica. Es de llamar la atención que cerca de una tercera parte de los pacientes tuvieron enfermedad diverticular asociada; sin embargo, no fue posible someter esta variable a un análisis estadístico para validar si esta constituye un factor de riesgo más para el desarrollo de CM. Las posibles razones por las que pudiera contribuir al desarrollo de CM son las alteraciones del hábito intestinal con predominio de constipación, un factor relacionado a sobrecrimiento bacteriano, que atendería a unas de las causas implicadas en la patogenia de la CM. En un caso pudo ser demostrado una lesión premaligna y en otro un adenocarcinoma. 38.4% tuvieron una enfermedad asociada, 15% de los cuales correspondieron a una enfermedad autoinmune o maligna asociada, respectivamente y 8% a enfermedad de Parkinson. Cerca de la mitad (42%) de los pacientes tuvieron exposición a fármacos de alta probabilidad para el desarrollo de CM.

4.6 CONCLUSIONES

La CM constituye una causa de diarrea crónica, en la cual poco se piensa. Al igual que en otros estudios, encontramos una mayor frecuencia en pacientes de género femenino, de edad avanzada y con exposición a fármacos con probabilidad de asociación a CM. Una asociación con enfermedades autoinmunes y malignas fue comprobada. La sintomatología más común fue diarrea. Solo la mitad de los pacientes tuvieron una colonoscopia normal, un porcentaje elevado de pacientes tuvieron enfermedad diverticular, por lo que habrá que investigar si este constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CM. Una correlación entre la analítica y las anormalidades de la mucosa colónica fue notada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264-71
2. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:318–326.
3. Lindstrom CG: ‘Collagenous colitis’ with watery diarrhoea—a new entity? *Pathol Eur* 1976, 11:87-89.
4. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, et al. Lymphocytic (“microscopic”) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20:18-28.
5. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 418-423.
6. Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, et al. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci.* 2002; 47:1122-128.
7. M Olesen, S Eriksson, J Bohr, G Järnerot, C Tysk Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993–1998 *Gut* 2004; 53:346-350.
8. Pardi DS, Smyrk TC, Patricia P Kammer P et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota *Gut* 2007; 56:504-508.

9. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al. Microscopic colitis defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:35-40.
10. A. Rubio-Tapia: J. Martínez-Salgado : J. García-Leiva :M. Uribe Microscopic colitides: a single center experience in Mexico. *Int J Colorectal Dis* (2007) 22:1031-1036
11. Mullhaupt B, Guller U, Anabitarte M, et al. Lymphocytic colitis: Clinical presentation in long term course. *Gut* 1998; 43:629-33.
12. 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.
13. 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.
14. Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, Schroeder KW, Tremaine WJ. Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation [published erratum appears in *Mayo Clin. Proc.* 1988, March; 63 (3): 308] *Mayo Clin. Proc.*1987; 62: 665-71.
15. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello FM, Hamilton SR, Bayless TM. Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. *Hum.Pathol.* 1987; 18: 839-48.
16. Stark ME, Batts KP, Alexander GL. Protein-losing enteropathy with collagenous colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87: 780-3.
17. Zins BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA. Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leukocytes. *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70: 430-3

18. Bohr J, Tysk C, Yang P, Danielsson D, Järnerot G. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996; 39: 73-6.
19. De La Riva S, Betes MT, Duque JM, Angos R, Munoz Navas MA. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: clinical and endoscopic findings. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2000; 92: 86-96.
20. Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic Colitis: A Review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:794-802.
21. 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.
22. Wolber R, Owen D, Freeman H. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum. Pathol.* 1990; 21: 1092-6.
23. Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: subject review and therapeutic alternatives. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 1394-400.
24. Mosnier J, Larvol L, Barge J et al. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 709-13.
25. Pesce G, Pesce F, Fiorino N et al. Intraepithelial gamma/delta-positive T lymphocytes and intestinal villous atrophy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 110:233-7.
26. Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 1991; 32: 1412-14.

27. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37: 1903-9.
28. Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 57-60.
29. Aigner T, Neureiter D, Muller S, Kuspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136-43.
30. Widgren S, Jlidi R, Cox JN. Collagenous colitis: histologic, morphometric, immunohistochemical and ultrastructural studies. Report of 21 cases. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1988; 413: 287-96.
31. Gledhill A, Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. *Gut* 1984; 25: 1085-8.
32. Armes J, Gee DC, Macrae FA, Schroeder W, Bhathal PS. Collagenous colitis: jejunal and colorectal pathology. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 784-7.
33. Lee E, Schiller LR, Vendrell D, Santa Ana CA, Fordtran JS. Subepithelial collagen table thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1790-6.
34. Lewis FW, Warren GH, Goff JS. Collagenous colitis with involvement of terminal ileum. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36: 1161-3.
35. Castellano VM, Muñoz MT, Colina F, Nevado M, Casis B, Solís-Herruzo JA. Collagenous gastrobulbitis and collagenous colitis. Case report and review of the literature. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 632-8.

36. Olesen M, Erickson S, Bohr J, et al. Lymphocytic colitis: a retrospective study of 199 Swedish patients. *Gut*. 2004;53:536-541.
37. Wang N, Dumot JA, Achkar E, et al. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen band: a clinicopathologic study of 40 cases supporting a heterogeneous entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1068-1074.
38. Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis: a "transatlantic" unifying concept [letter]. *Gastroenterology*. 1994;106:1727.
39. Goldstein NS, Gyorfı T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis: patterns of Crohn's colitis? *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1075-1081.
40. Gubbins GP, Dekovich AA, Ma CK, et al. Collagenous colitis: a report of 9 cases and review of the literature. *South Med J*. 1991;84:33-37.
41. Flejou JF, Grimaud JA, Molas G, et al. Collagenous colitis: ultrastructural study and collagen immunotyping of four cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108:977-982.
42. Wang HH, Owings DV, Antonioli DA, et al. Increased subepithelial collagen deposition is not specific for collagenous colitis. *Mod Pathol*. 1988;1:329-335.
43. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemela SE, et al. Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20: 276-282.
44. Holstein A, Burmeister J, Plaschke A, et al. Autoantibody profiles in microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21:1016-1020.
45. Ge Y, Rampy BA, Wang HL, et al. Reduced CD1d expression in colonic epithelium in microscopic colitis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006;14:309-313.

46. Dobbins W, Rubin C. Studies of the rectal mucosa and celiac sprue. *Gastroenterology* 1964;47:471-9.
47. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, et al. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995;109:449-55.
48. Fernandez-Banares F, Esteve M, Forne M, et al. Bile acid malabsorption in collagenous colitis and lymphocytic colitis: An open label pilot trial of cholestyramine to induce clinical remission. *Gastroenterology* 1998;114:A975 (abstract).
49. Eusufzai S, Lofberg R, Veress B, et al. Studies on bile acid metabolism in collagenous colitis: No evidence of bile acid malabsorption as determined by the SeHCAT test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:317-21.
50. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-5.
51. Rask-Madsen J, Grove O, Hansen MGJ, et al. Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea due to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1983;28: 1141-6.
52. Loo FD, Wood CM, Soergel KH, et al. Abnormal collagen deposition and ion transport in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1985; 88:1481.
53. Taha Y, Raab Y, Carlson M, et al. Steroids reduce local inflammatory mediator secretion and mucosal permeability in collagenous colitis patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12: 7012-7018.
54. Rachmilewitz D, Stampler JS, Karmeli F, Mullins ME, Singel DJ, Loscalzo J, et al. Peroxynitrite-induced rat colitis: a new model of colonic inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105:1681-1688.

55. Boughton-Smith NK, Evans SM, Hawkey CJ, Cole AT, Balsitis M, Whittle BJ, et al. Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342:338–340.
- 56 Kimura H, Miura S, Sigematsu T, Ohkubo N, Tsuzuki Y, Kurose I, et al. Increased nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase activity in colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1047-1054.
57. Olesen M, Middelveld R, Bohr J, Tysk C, Lundberg JO, Eriksson S, et al. Luminal nitric oxide and epithelial expression of inducible and endothelial nitric oxide synthase in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:66-72
58. Lundberg JO, Herluf M, Olesen M, Bohr J, Tysk C, Wiklund NP, et al. Increased nitric oxide production in collagenous and lymphocytic colitis. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:869-871.
59. Xu W, Charles IG, Liu L, Moncada S, Emson P. Molecular cloning and structural organization of the human inducible nitric oxide synthase gene (NOS2). *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 219:784-788.
60. Bonderup OK, Hansen JB, Madsen P, et al. Budesonide treatment and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in colonic mucosa in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1095-1099.
61. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol.* 2007;60:382-387.
62. Bryant DA, Mintz ED, Puhr ND, et al. Colonic epithelial lymphocytosis associated with an epidemic of chronic diarrhea. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1102-9.

63. Osterholm MT, MacDonald KL, White KE, et al. An outbreak of a newly recognized chronic diarrhea syndrome associated with raw milk consumption. *JAMA* 1986;256:484-90
64. Penson J, Puttemans M, Fourie E, Roussel SA. Safety of lansoprazole in maintenance therapy for reflux oesophagitis. *Gut* 1995;37 (suppl 2): A163.
65. Yogesh Maheshwari, M.D., and Nora R. Ratcliffe, M.D Lansoprazole-Associated Microscopic Colitis: A Case series. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 11, 2908-13.
66. L Beaugerie, N Patey and N Brousse Ranitidine, diarrhoea, and lymphocytic colitis. *Gut* 1995; 37;708-711
67. R H Riddell, M Tanaka, G Mazzoleni Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut*, 1992, 33, 683-686.
69. Calvo N, Iversen E, Munck LK. Intestinal side effects of COX- 2 inhibitors. *Ugeskr Laeger.* 2006;168:1343-1344.
70. Pelizza L, Melegari M. Clozapine-induced microscopic colitis: a case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:571-574.
71. Maroy B. Entacapone-related lymphocytic colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:695-697.
72. Lim C, Macaigne G, Boivin JF, et al. Stalevo((R))-associated lymphocytic colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32: 698-699.
73. Macaigne G, Al Jannoud A, Boivin JF, et al. Esberiven Fort((R))-associated lymphocytic colitis. *Gastroenterol Clin Biol.*2008;32:697-698.
74. Aigner T, Neureiter D, Muller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997;113:136-43.

75. Gunther U, Schuppan D, Bauer M, et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. *Am J Pathol* 1999;155:493-503.
76. Stampfl DA, Friedman LS. Collagenous colitis. Pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci* 1991;36:705-11.
77. Hwang WS, Kelly JK. Collagenous colitis: a disease of pericryptal fibroblast sheath? *J Pathol.* 1986;149:33-40.
78. van den Oord JJ, Geboes K, Desmet VJ. Collagenous colitis: an abnormal collagen table? *Am J Gastroenterol.* 1982;77:377-381.
79. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998;114:29-36
80. Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: Subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1394-400.
81. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis: A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-51.
82. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22: 809-814.
83. O K Bonderup, J B Hansen, L Birket-Smith, V Vestergaard, P S Teglbjærg and J Fallingborg Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis *Gut* 2003;52;248-251.
84. Bonderup O, Hansen J, Teglbjaerg P, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *United European Gastroenterology Week.* 2007:FP-247.

85. Stephan Miehke, Ahmed Madish, Diana Karimi, Susann Wonschik, et al. Budesonide Is Effective in Treating Lymphocytic Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2009;136:2092-2100.
86. Darrell S. Pardi, Edward V. Loftus Jr. et. al. Sandborntreatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine *gastroenterology* 2001;120:1483-1484.
87. Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, et al. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22: 1589-1593.
88. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:395-401.
89. Madisch A, Miehke S, Eichele O, et al. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22:1445-1451.
90. Madisch A, Miehke S, Lindner M, et al. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol.* 2006;44:971-974.
91. Hugh James Freeman. Complications of collagenous colitis. *World J Gastroenterol* 2008 March 21; 14(11): 1643-1645