
Colitis microscòpiques

PID_00262577

Dr. Eduard Cabré

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Dr. Eduard Cabré

Cap de Secció de Gastroenterologia al Servei d'Aparell Digestiu del l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, i professor associat de Medicina de la UAB. Llicenciat en Medicina per la UAB el 1977 i Doctor en Medicina per la UB el 1990 (premi extraordinari de doctorat). Ha publicat més de 175 articles en revistes científiques internacionals, i més de 50 capítols de llibres.

Índex

Objectius	5
1. Definició	7
2. Epidemiologia	8
3. Factors de risc	9
3.1. Fàrmacs	9
3.2. Tabac	9
3.3. Associació amb malalties de base autoimmune	9
4. Patogènia i mecanismes de diarrea	11
5. Quadre clínic	13
6. Diagnòstic	14
6.1. Formes incompletes i altres variants	16
7. Tractament	17
7.1. Budesonida	17
7.2. Mesalazina	18
7.3. Loperamida	18
7.4. Colestiramina	18
7.5. Immunosupresors	19
7.6. Agents anti-TNF	19
7.7. Altres fàrmacs	19
7.8. Indicacions quirúrgiques	19
8. Cas clínic	21
8.1. Cas clínic	21
Bibliografia	23

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Adquirir conceptes clars respecte de l'epidemiologia i la patogènia de les colitis microscòpiques.
- 2.** Conèixer les circumstàncies clíniques en què cal sospitar i buscar activament aquest diagnòstic.
- 3.** Conèixer els criteris histopatològics diagnòstics de colitis limfocítica i colitis col·làgena, així com l'existència de formes incompletes i variants rares.
- 4.** Conèixer les recomanacions actuals sobre el tractament mèdic de les colitis microscòpiques.

1. Definició

Segons el Grup Espanyol de Colitis Microscòpiques, colitis microscòpica (CM) és un concepte genèric que inclou dues presentacions principals —la colitis col·làgena (CC) i la colitis limfocítica (CL)— i que descriu una forma d'inflamació intestinal crònica i recidivant caracteritzada per la tríada de manifestacions següent:

- diarrea aquosa crònica o intermitent, sense sang;
- una mucosa del còlon macroscòpicament normal o gairebé normal avaluada per endoscòpia;
- uns trets histopatològics característics.

2. Epidemiologia

Des de la primera descripció el 1985, la incidència de la CM s'ha incrementat fins a assolir taxes properes a la d'altres tipus de malalties inflamatòries intestinals, segons estudis epidemiològics realitzats a Espanya, Europa i Amèrica del Nord. Una metanàlisi recent ha demostrat una incidència global de CC de 4,14 (IC del 95%: 2,89 a 5,40) per cada 100.000 persones/any i de 4,85 (IC del 95%: 3,45 a 6,25) per cada 100.000 persones/any en el cas de la CL. La incidència de CM va anar en augment fins l'any 2000 i s'ha estabilitzat a partir d'aquesta data. La majoria d'estudis mostren més freqüència de CM en dones postmenopàusiques.

3. Factors de risc

3.1. Fàrmacs

La potencial associació entre la ingestió de determinats fàrmacs i el desenvolupament de la CM és motiu de controvèrsia. Beaugerie i Pardi han desenvolupat un sistema de puntuació per a avaluar la probabilitat de desencadenar una CM pels fàrmacs que, en alguna ocasió, s'hi han incriminat.. Aquest sistema permet classificar la probabilitat en elevada, intermèdia o baixa (taula 1).

3.2. Tabac

L'associació entre tabaquisme i CM s'ha proposat recentment. Un estudi amb 340 pacients amb CM va demostrar que el tabaquisme és un factor de risc en el desenvolupament de la malaltia tant en homes com en dones amb una *odds ratio* ajustada de 4,37 per als fumadors actius (IC del 95%: 2,43 a 7,86). A més, en un estudi que avaluava les característiques de la malaltia en el moment del diagnòstic, es va trobar que els fumadors actius desenvolupaven CC a una edat més primerenca que els que no ho eren.

Taula 1. Fàrmacs avaluats i agrupats segons la probabilitat de desenvolupar colitis microscòpica

Elevada probabilitat de CM	Probabilitat intermèdia de CM	Baixa probabilitat de CM
<ul style="list-style-type: none"> · Acarbosa · Aspirina i AINE · Clozapina · Entocapona · IBP · Ranitidina · Flavonoides[†] · Sertralina · Ticlopidina 	<ul style="list-style-type: none"> · Carbamazepina · Celecoxib · Duloxetina · Fluvastatina · Flutamida · Oxetorona · Levodopa · Carbidopa · Simvastatina · Paroxetina 	<ul style="list-style-type: none"> · Cimetidina · Sals d'or · Piasclidina · Pembrolizumab · Topiramet · IECA · Bifosfonats · ARA-II · β-bloquejants

[†] Estan presents en medicaments venotònics (diosmina, rutina, hesperidina).

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; IBP: inhibidors de la bomba de protons; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; ARA-II: bloquejants del receptor II de l'angiotensina.

3.3. Associació amb malalties de base autoimmune

S'ha proposat una associació entre la CM i la malaltia celíaca. L'estudi que ho proposa afirma que els pacients amb CM tenen un risc de patir la malaltia d'entre 50 i 70 vegades superior en comparació amb la població general. En un estudi de base poblacional del 2004 al 2008, 40 de 120 pacients als que se'ls havien pres biòpsies duodenals i de còlon van ser diagnosticats de CM i malaltia celíaca. El 90% eren dones amb una edat mitjana de cinquanta anys. Aquesta associació també es va demostrar en una cohort prospectiva de pacients amb malaltia celíaca establerta (1981 a 2006), en la qual es va diagnosti-

car CM en el 4,3% dels pacients, amb una tendència a ser de més edat i tenir atròfia vellositària més greu. Dels pacients amb CM i malaltia celíaca, el 64% dels pacients va ser diagnosticat de CM després de ser-ho de malaltia celíaca, mentre que un 11% van ser diagnosticats abans de CM i en el 25% restant ambdues malalties es van diagnosticar al mateix temps.

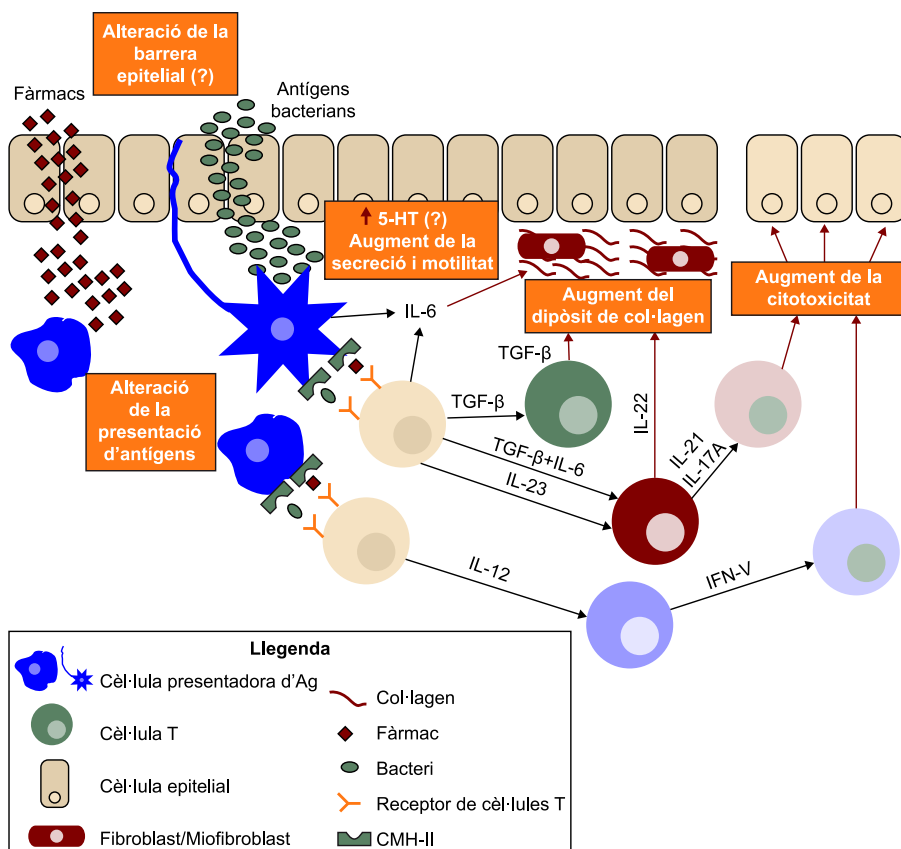
L'associació de CM i malaltia celíaca és clínicament rellevant, especialment en els pacients amb CM que es presenten amb diarrea refractària al tractament, en els quals es recomana l'avaluació de malaltia celíaca concomitant.

També s'han descrit associacions de la CM amb altres malalties autoimmunes, incloent-hi artritis reumatoide, psoriasi, malaltia tiroïdal i diabetis tipus 1.

4. Patogènia i mecanismes de diarrea

La patogènia de la CM és poc coneguda, però probablement és multifactorial. Tan la CC com la CL es consideren reaccions específiques de la mucosa enfront de diferents antigens luminals en individus predisposats, el resultat de les quals és una resposta immune incontrolada. Com que ambdues entitats tenen una presentació clínica i una histologia similars —excepte per a la banda de col·lagen a la CC—, es discuteix si les dues malalties podrien ser diferents fases evolutives d'una mateixa entitat. Desafortunadament, l'estudi dels esdeveniments que condueixen al desenvolupament de la CM és particularment difícil, en gran part degut al fet que no hi ha models animals que reproduïxin aquestes malalties. Per aquest motiu, encara s'està lluny de poder definir el mecanisme patogènic íntim que duu a l'aparició i cronificació de la CM. Tanmateix, s'han proposat un quants mecanismes clau que es discuteixen tot seguit i es resumeixen a la figura 1.

Figura 1. Esdeveniments clau en la patogènia de la colitis microscòpica (adaptat de Pisani et al. (2016). *Inflamm Bowel Dis*, 22:450-8.).



Es creu que l'exposició a fàrmacs específics i antigens bacterians desencadena la cascada inflamatòria de manera inadequada. Tot i que no s'accepta universalment, s'ha suggerit que l'afluència d'antigens luminals a través de la mucosa intestinal augmentaria a causa d'una disminució constitutiva de la funció de

barrera epitelial, que incrementaria la permeabilitat de l'epiteli i la penetració bacteriana. A més, la superposició genètica amb la malaltia celíaca (amb alguns dels epítops de l'HLA comuns a ambdues entitats) suggereix que la presentació d'antigens dins de la làmina pròpia també estaria alterada. Tot plegat provocaria una hiperactivació de les respostes immunitàries Th1 i Th17 i, en última instància, un increment de la citotoxicitat mediada per Tc1 i Tc17. Les dades genètiques també suggereixen que a la CM hi hauria una alteració de la recaptació de serotonina (5-HT) que pot conduir a un augment dels seus nivells, contribuint així a l'increment de la motilitat i la secreció del còlon. L'augment dels nivells de citocines profibrogèniques com ara TGF- β , IL-6 i IL-22 sembla més específic per a la CC, la qual cosa concordaria amb el dipòsit subepitelial del col·lagen, que és la característica histològica típica d'aquest tipus de CM.

Els mecanismes pels quals es produeix diarrea amb la CM (taula 2) encara són força desconeguts. Ja el 1985, es van fer estudis de perfusió del còlon en pacients amb CM i es va concloure que hi havia «una reducció de l'absorció activa de sodi i clorur, una inhibició de l'intercanvi d'ions de clorur i bicarbonat, i una disminució de la permeabilitat passiva de la mucosa» com a «possible resultat d'un procés inflamatori». Així mateix, l'absorció de clorur de sodi s'ha estudiat *ex vivo* en biòpsies de pacients amb CC. En última instància, els investigadors van concloure que hi ha una disminució de l'absorció de sodi i clor, associada a una reducció de la resistència transepitelial —que reflecteix un increment de permeabilitat—, una menor expressió d'occludina i claudina-4, i una disminució de la regulació de les unions intercel·lulars estretes. Tots aquest mecanismes contribueixen a produir una diarrea secretora. La teoria de la diarrea secretora està recolzada, a més, per la producció de prostaglandina E₂ per part dels fibroblasts al voltant de les criptes del còlon.

Tot i predominar el component secretor, hi ha estudis que també han demostrat l'existència d'un component osmòtic en la diarrea de la CM. Altres factors involucrats en el mecanisme de la diarrea s'enumeren a la taula 2.

Taula 2. Mecanismes de diarrea en la colitis microscòpica

Canvis en la permeabilitat de la mucosa a causa d'una inflamació

- disminució de l'absorció de sodi i clor
 - inhibició de l'intercanvi de clor i bicarbonat
 - canvis en la resistència transepitelial
 - producció de prostaglandina E₂
-

Polimorfismes en el transportador de la recaptació de serotonina

- Impacte sobre la motilitat i la secreció
-

Malabsorció d'àcids biliars

Mediadors inflamatoris a la làmina pròpia

- Antigenes luminals (farmacològics, dietètics, sals biliars, bacteris)
 - Activació de limfòcits T supressors i de NF- κ B
-

5. Quadre clínic

Els pacients amb CM —habitualment dones de més de cinquanta anys— solen presentar-se amb diarrea crònica en forma de deposicions aquoses sense productes patològics. La freqüència de les deposicions pot ser molt variable, des de tres a més de deu deposicions, tan diürnes com nocturnes. Els pacients també poden presentar altres símptomes inespecífics com dolor abdominal, pèrdua de pes en funció de la gravetat de la diarrea, incontinència fecal, urgència i fatiga. La presentació clínica és similar en la CL i la CC. En molts casos, la clínica és indistingible d'una síndrome de budell irritable amb predomini de diarrea, o d'una diarrea funcional.

Atès que els símptomes de CM se solapen amb els de síndrome de budell irritable i que no es disposa de criteris histològics per estratificar-ne la gravetat, és difícil avaluar l'activitat de la malaltia per poder guiar el tractament. Per aquest motiu, la **qualitat de vida s'utilitza com a mesura subsidiària per determinar la gravetat de la CM**. La remissió clínica es defineix com a <3 deposicions per dia i <1 deposició aquosa per dia, en la mesura que aquells pacients amb ≥ 3 deposicions diàries o una mitjana de ≥ 1 deposició aquosa per dia tenen un impacte negatiu global més gran sobre la qualitat de vida.

6. Diagnòstic

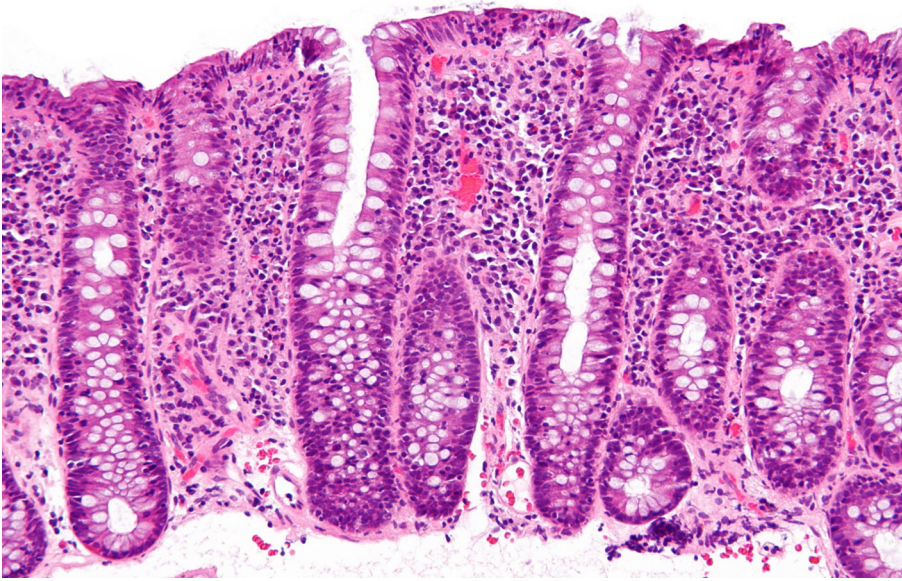
En general, el diagnòstic de CM es fa a partir de les biòpsies preses en el decurs d'una colonoscòpia normal o gairebé normal feta per estudiar una diarrea aquosa crònica. L'aparença endoscòpica és habitualment normal, tot i que pot haver-hi casos rars amb mínimes erosions superficials de la mucosa o amb un discret eritema de caràcter inespecífic.

És la combinació dels canvis histològics amb el context clínic adequat el que permet el diagnòstic. Hi ha controvèrsia sobre on i quantes biòpsies s'han d'obtenir en el moment de la colonoscòpia. Es recomana fer un mínim de dues biòpsies de cada un dels segments del còlon: còlon dret, transvers, descendent i sigma.

Histològicament, la CL es defineix per la presència d'un nombre incrementat de limfòcits intraepiteliais (LIEs) (>20 limfòcits/100 cèl·lules epitelials), juntament amb infiltrat inflamatori difús de la làmina pròpia, dany a l'epiteli de superfície i absència d'alteracions arquitecturals de la mucosa del còlon (figura 2). L'infiltrat inflamatori de la làmina pròpia està format per limfòcits i cèl·lules plasmàtiques, tot i que poden haver-hi ocasionals neutròfils o eosinòfils. En el cas de la CC, a més de les troballes anteriorment descrites, hi ha una banda subepitelial de col·lagen de gruix superior a 10 µm (figura 3), més visible amb la tinció de tricròmic o amb la tinció de tenascina.

La taula 3 enumera les recomanacions del Grup Espanyol de Colitis Microscòpica pel que fa al diagnòstic de les CM.

Figura 2. Imatge histològica de colitis limfocítica.



Font: Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lymphocytic_colitis_-_high_mag.jpg

Figura 3. Imatge histològica de colitis col·làgena.



Font: Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Collagenous_colitis_-_high_mag.jpg

Taula 3. Recomanacions per al diagnòstic de les colitis microscòpiques

- 1) La pràctica d'una colonoscòpia amb presa de biòpsies és essencial en pacients amb diarrea crònica aquosa per tal d'establir el diagnòstic de CM.
- 2) És recomanable obtenir biòpsies de cadascun dels segments còlics explorats (còlon ascendent, transvers, descendent i sigma) per separat, especificant la ubicació corresponent a cada biòpsia.
- 3) S'han de fer almenys dues biòpsies de cada segment explorat.
- 4) En la majoria de casos, l'ús de tincions convencionals com ara l'hematoxilina-eosina és suficient per a arribar al diagnòstic de CM.
- 5) En casos dubtosos, la immunohistoquímica amb anticossos anti-CD3 pot facilitar el recompte de LIE, i la tinció de tenascina pot ser d'ajut per a mesurar el gruix de la banda subepitelial de col·lagen.
- 6) La determinació de calprotectina fecal no ha demostrat utilitat ni en el diagnòstic ni en el seguiment dels pacients amb CM.

CM: colitis microscòpica; LIE: limfòcits intraepiteliais

6.1. Formes incompletes i altres variants

En els darrers anys, s'han descrit alteracions histopatològiques a la mucosa del còlon en pacients amb diarrea crònica i colonoscòpia normal o gairebé normal, que no compleixen tots el criteris per a ser diagnosticats de CL o CC, habitualment per la presència de LIE inferior a 20 limfòcits/100 cèl·lules epitelials o una banda col·làgena subepitelial de gruix inferior a 10 µm. S'han utilitzat diversos termes per a anomenar aquestes formes de CM fins que es va encunyar el terme i el concepte de CM incompleta (CMi) per a designar aquests subtipus de CM (taula 4).

Taula 4. Característiques histològiques clau de les formes clàssiques i incompletes de colitis microscòpica

Subtipus	Limfocitosi intraepitelial	Gruix de la banda col·làgena subepitelial
CL	>20 LIE/100 cèl·lules epitelials	<10 µm
CLi	>10 i <20 LIE/100 cèl·lules epitelials	<5 µm
CC	<20 (a vegades >20) LIE/100 cèl·lules epitelials	>10 µm
CCi	<20 LIE/100 cèl·lules epitelials	>5 i <10 µm

CL: colitis limfocítica; CLi: colitis limfocítica incompleta; CC: colitis col·làgena; CCi: colitis col·làgena incompleta; LIE: limfòcits intraepiteliais.

Més enllà d'aquestes formes incompletes de CM, s'han descrit de manera ocasional altres variants de CM entre les quals cal mencionar:

- 1) La colitis limfocítica críptica, en què l'increment de LIE es localitza exclusivament a les criptes glandulars de l'epiteli del còlon.
- 2) La colitis col·làgena pseudomembranosa, caracteritzada per l'augment de la banda col·làgena subepitelial, juntament amb la presència de pseudomembranes damunt de l'epiteli formades per neutròfils, restes necròtiques i fibrina, en pacients en qui òbviament s'han descartat altres causes de les mateixes com ara isquèmia o infecció per *Clostridium difficile*.
- 3) La colitis microscòpica amb cèl·lules gegants, definida per la presència de cèl·lules gegants multinucleades en un quadre histològic d'altra banda indistingible d'una CL o una CC.

La CMi presenta un quadre clínic absolutament indistingible del de les formes clàssiques de CM i respon igual que aquestes al tractament farmacològic. És en aquest sentit que el seu diagnòstic és important, per tal de no deixar sense tractament aquests malalts. En canvi, les altres variants de CM són extremadament rares i el seu significat clínic està encara per determinar.

7. Tractament

L'objectiu primari del tractament de la CM és el control de la diarrea amb la consegüent milloria de la qualitat de vida del pacient. En aquest sentit, no cal avaluar la resposta histològica al tractament de forma rutinària.

De fet, hi ha poca informació sobre la correlació entre clínica i histologia a la CM, ni tampoc criteris histològics per a definir gravetat de la malaltia i resposta al tractament.

La primera mesura terapèutica a la CM és la retirada —quan sigui possible— dels fàrmacs potencialment associats a aquesta (taula 1), així com l'abandonament de l'hàbit tabàquic en els malalts fumadors. Atesa la intermitència dels símptomes, la major part de malalts que responen al tractament, el poden abandonar al cap d'un temps relativament curt. El curs de la malaltia, en aquells pacients que responen al tractament, acostuma a ser benigne, i només un 25-30% de pacients presenten recidiva clínica. Tanmateix, el caràcter crònic de la malaltia obliga a fer un seguiment clínic que —a falta de recomanacions— ha de ser necessàriament individualitzat. La figura 4 proposa un algoritme de tractament de la CM. La taula 5 recull les recomanacions del Grup Espanyol Colitis Microscòpica pel que fa al tractament de les CM. A continuació, es revisen breument els diferents fàrmacs disponibles pel tractament d'aquests malalts.

7.1. Budesonida

La budesonida per via oral, a dosis de 9 mg/dia, és el tractament del que disposem de més evidència científica a la CM. Una metanàlisi de sis assaigs clínics aleatoris posa de manifest un clar benefici de budesonida per a induir remissió clínica, en comparació amb placebo o no tractament (risc relatiu: 2,52; IC 95%: 1,4-4,4). A més, cinc dels estudis van demostrar també resposta histològica, i en dos assaigs es va poder documentar una millora en la qualitat de vida, tot i que la diferència no va arribar a ser estadísticament significativa. En base a aquestes dades, i atès el seu bon perfil de seguretat, la budesonida per via oral es considera el tractament de primera línia en la CM simptomàtica. Si hi ha bona resposta clínica, s'aconsella suspendre el tractament al cap de vuit setmanes. Un cop suspès el fàrmac, una tercera part dels pacients es mantindran en remissió a llarg termini sense necessitat de cap més tractament. En la resta de pacients, el tractament de manteniment amb 6 mg/dia de budesonida s'ha mostrat efectiu per a evitar la recaiguda, segons una metanàlisi de dos assaigs clínics aleatoris (risc relatiu: 0,34; IC 95%: 0,2-0,6). No s'aconsella mantenir el

tractament amb budesonida més enllà d'un any. En aquestes circumstàncies hauria de considerar-se com a còrticodependent i plantejar tractaments alternatius, com es comentarà més endavant.

7.2. Mesalazina

Tot i que la mesalazina s'ha utilitzat àmpliament per al tractament de la CM, l'evidència sobre la seva eficàcia és escassa i es basa fonamentalment en estudis observacionals i sèries de casos. L'únic assaig clínic aleatori disponible va comparar mesalazina (3 g/dia) amb budesonida (9 mg/dia) i placebo, durant vuit setmanes, en la inducció de la remissió clínica de la CC. Les taxes de remissió van ser del 44%, 80% i 59%, respectivament. Cal destacar que — a més de mostrar-se inferior a la budesonida— la mesalazina no va demostrar ser superior al placebo. En base a aquestes dades no sembla recomanable l'ús de mesalazina pel tractament de la CC, tot i que algunes guies clíniques continuen recomanant el seu ús en pacients en els quals la budesonida no pugui utilitzar-se. Val a dir, tanmateix, que segons dades d'estudis observacionals, les taxes de remissió de la CL amb mesalazina són aparentment més altes que les obtingudes en CC.

7.3. Loperamida

Pel seu efecte antidiarreic, la loperamida ha estat emprada en molts casos en el tractament dels malalts amb CM. Tanmateix, l'evidència científica sobre la seva eficàcia en aquesta situació és molt escassa i és molt poc probable que aquest fàrmac tingui cap efecte sobre el procés inflamatori. Tot i això, l'administració de loperamida, en dosis que varien entre 2 i 16 mg/dia, pot ser d'utilitat per tal de millorar la diarrea, la incontinença i, consegüentment, la qualitat de vida d'aquests pacients.

7.4. Colestiramina

La colestiramina podria tenir un paper en el tractament de la CM, no només per la seva acció quelant dels àcids biliars (dels quals una proporció considerable de pacients amb CM presenta malabsorció), sinó també perquè el fàrmac s'adhereix a les toxines bacterianes, que s'ha suggerit que poden tenir un efecte patogènic, sobre tot en la CC. Potser per això, els estudis —la majoria no controlats— que han avaluat el paper de la colestiramina en el tractament de la CM descriuen taxes d'eficàcia entre el 20% i el 66%, amb independència que hi hagi o no malabsorció d'àcids biliars associada. Per això, la colestiramina es considera una bona alternativa en el tractament de la CM, particularment de la CC. Atès que la dosi efectiva és molt variable d'un pacient a l'altre i que el marge terapèutic és estret, es recomana començar amb dosis baixes (1 sobre de 4 g al dia) i augmentar progressivament la dosi fins a un màxim de 4 sobres (16 g) al dia.

7.5. Immunosupressors

Tot i que els arguments per l'ús d'immunosupressors tiopurínics (azatioprina, mercaptopurina) es basen en el paral·lelisme amb la malaltia inflamatòria intestinal, i que les evidències en la CM només provenen de sèries molt curtes de malalts, s'accepta que aquests fàrmacs poden ser útils en els casos —per fortuna poc freqüents— de CM (sobre tot CC) refractaris o dependents de budesonida. Les dosis són les mateixes que les recomanades per a la malaltia inflamatòria intestinal (2-2,5 mg/Kg/dia d'azatioprina, o 1-1,5 mg/Kg/dia de mercaptopurina). No hi ha cap evidència que el metotrexat sigui útil en la CM.

7.6. Agents anti-TNF

De manera similar als immunosupressors, l'ús d'agents anti-TNF (influximab, adalimumab) —amb les mateixes pautes emprades a la malaltia inflamatòria intestinal— s'ha proposat com a tractament de rescat pels rars pacients amb CM greu refractària a tots els altres tractaments, per tal d'evitar-los la colectomia. L'experiència publicada actualment es redueix a deu pacients en vuit dels quals es va assolir la remissió clínica i histològica, associada a una millora dels índexs de qualitat de vida.

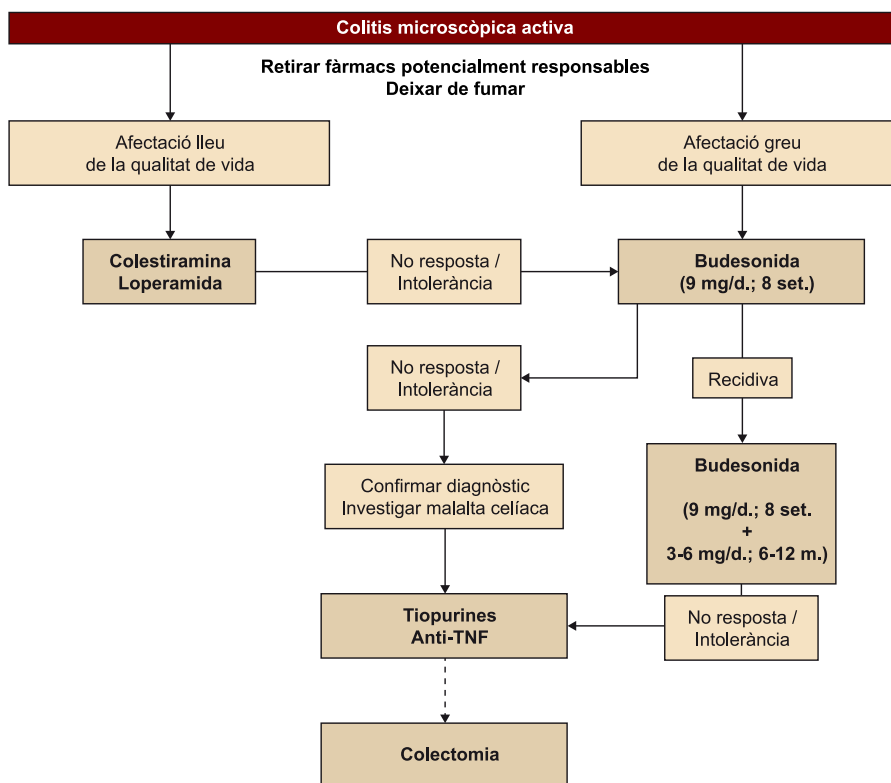
7.7. Altres fàrmacs

El subsalicilat de bismut és un fàrmac prometedor, que ha demostrat ser útil en un estudi no controlat i en els resultats preliminars d'un estudi controlat amb placebo. No obstant això, aquest medicament no està comercialitzat a Espanya. S'ha utilitzat octreotida (50-100 mg/8h. s.c.) en casos greus amb diarrea incoercible, en els quals altres fàrmacs han fracassat. Tant alguns antibiòtics (eritromicina, penicilina, metronidazol) com probiòtics s'han assajat en el tractament de la CM. Els antibiòtics només han mostrat certa eficàcia en sèries molt curtes de malalts, per la qual cosa el seu ús rutinari no es recomana. Un estudi doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo en 29 pacients amb CC va avaluar el tractament amb *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium animalis lactis* durant 12 setmanes, sense observar cap benefici respecte a placebo.

7.8. Indicacions quirúrgiques

En cas de símptomes incapacitants i refractaris al tractament farmacològic, i després de descartar malalties associades que poden ser causa de diarrea, podria estar indicada —de manera excepcional— la realització d'una derivació quirúrgica del trànsit intestinal mitjançant una ileostomia o la realització d'una proctocolectomia total amb ileostomia. Òbviament, aquesta indicació s'ha de valorar individualment per a cada pacient.

Figura 4. Algorisme de tractament de la colitis microscòpica (adaptat de Münch et al. (2012). JCC; 6: 932-45).



Taula 4. Recomanacions per al tractament de les colitis microscòpiques.

- 1) Es recomana el tractament amb budesonida oral per induir la remissió tan de la CL com de la CC.
- 2) La budesonida oral és eficaç per a mantenir la remissió de les CC que han respost prèviament al fàrmac.
- 3) La mesalazina oral no és recomanable per a induir la remissió clínica a la CC.
- 4) No hi ha prou evidència per a recomanar la mesalazina oral per a induir la remissió a la CL.
- 5) Se suggereix l'ús de loperamida en la CM lleu, ja que redueix la diarrea i la incontinència i, per tant, millora la qualitat de vida.
- 6) La colestiramina pot ser útil a la CM, independentment que hi hagi o no malabsorció d'àcids biliars associada.
- 7) El tractament amb octreotida pot ser útil en casos seleccionats de CC amb diarrea aquosa greu que no responguin al tractament convencional.
- 8) Es recomana l'ús d'agents anti-TNF per a induir la remissió en casos greus de CM que no responen a esteroides ni immunosupressors, com a alternativa a la colectomia.
- 9) Els antibiòtics no són recomanables en el tractament de la CM.
- 10) El subsalicilat de bismut* es podria considerar en el tractament de la CM activa.
- 11) No es recomana l'ús de probiòtics per a induir la remissió clínica de la CM.
- 12) Se suggereix l'ús d'azatioprina (o mercaptopurina) en la CM còrticodependent o còrticorefractària.
- 13) No es recomana l'ús de metotrexat per a induir la remissió clínica de la CM.

* no està comercialitzat a Espanya.

8. Cas clínic

8.1. Cas clínic

A continuació es presenta un cas clínic il·lustratiu:

Es tracta del cas d'una malalta de setanta-dos anys, sense al·lèrgies, fumadora de deu cigarretes al dia, no bevedora, que consulta per a una segona opinió. Entre els seus antecedents destaquen: tres avortaments espontanis, colecistectomia per colelitiasi amb quaranta-cinc anys, artrosi generalitzada per la qual pren sovint paracetamol i AINE (ibuprofè) sempre associat a omeprazol. Hipertensió arterial en tractament amb enalapril, diabetis tipus 2 en tractament amb metformina i osteoporosi en tractament amb àcid alendrònic.

La pacient refereix que, des de fa aproximadament dos anys, té temporades llargues de diarrea en forma de quatre o sis deposicions líquides o semilíquides al dia, sense sang ni moc, de predomini diürn (tot i que ocasionalment la poden despertar a la nit). Experimenta urgència defecatòria, amb algun episodi d'incontinència. No millora amb dieta astringent. Entre aquests períodes en té de més normals amb 1-2 deposicions/dia pastoses (gairebé mai formades). Dolor abdominal ocasional i discret meteorisme. No refereix pèrdua de pes, ni intoleràncies alimentàries clares. L'exploració física no revela troballes d'interès.

Per la clínica descrita l'han vist el metge de família i dos digestòlegs, que li han practicat les exploracions següents: 1) analítica amb hemograma complet, proves de coagulació, proves de funció hepàtica i renal, glicèmia i perfil lipídic, normal, llevat de glicèmia de 175 mg/dl; 2) hormones tiroïdals, normals; 3) proteïna C reactiva, normal; 4) anticossos antitransglutaminasa IgA negatius; 5) colonoscòpia amb ileoscòpia (5 cm explorats) i fibrogastroscòpia fins a DII, sense lesions; 6) trànsit de budell prim (de mala qualitat) aparentment normal, i 7) TAC abdominal normal.

Amb aquests resultats, va ser diagnosticada de síndrome de budell irritable amb predomini de diarrea. Va fer tractament amb *Plantago ovata* i antiespasmòdics durant dos mesos, sense millora i, posteriorment amb dosis baixes d'antidepressius (amitriptilina) sense èxit. La malalta pren loperamida pel seu compte, en els períodes de més diarrea, amb discreta millora (si més no, evita la incontinència).

Una nova colonoscòpia amb presa esgraonada de biòpsies va permetre establir el diagnòstic de colitis col·làgena. Se li va aconsellar deixar de fumar (cosa que va fer) i abandonar o reduir la presa d'AINE i IBP (cosa que només va aconseguir parcialment). Davant la persistència de la diarrea es va iniciar budesonida (9 mg/dia, durant vuit setmanes) obtenint la remissió clínica. Després de dos anys de seguiment, la malalta només presenta algun episodi molt ocasional de diarrea que controla fàcilment amb dosis baixes de loperamida.

Bibliografia

Fernández-Bañares, F., Casanova, M. J., Arguedas, Y., i altres (2016). Current concepts on microscopic colitis: Evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther*, 43(3), p. 400-26.

Gentile, N., Yen, E. F. (2017). Prevalence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Microscopic Colitis. *Gut Liver* (doi: 10.5009/gnl17061).

Guagnozzi, D., Landolfi, S., i Vicario, M. (2016). Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol*, 22(38), p. 8.459-8.471.

Münch, A., Aust, D., Bohr, J., i altres (2012). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges. Statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*, 6(9), p. 432-45.

Nguyen, G. C., Smalley, W. E., Swaroop Vege, S., i altres (2016). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology*, 150(1), p. 242-6.

Pardi, D. S., Tremaine, W. J., Carrasco-Labra, A. (2016). American Gastroenterological Association Institute Technical review on the Medical management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology*, 150(1), p. 247-74.

Pisani, L. F., Tontini, G. E., Vecchi, M., Pastorelli, L. (2016). Microscopic Colitis: What do we know about pathogenesis?. *Inflamm Bowel Dis*, 22(2), p. 450-8.

