

Colonoscopia total en pacientes con diarrea crónica: evaluación de una cohorte con colitis linfocítica y colagenosa

Rodrigo Castaño Llano*, Juan Darío Puerta Díaz**, Fernando Gutiérrez***

Resumen

Antecedentes y objetivos: se pretende demostrar la prevalencia de la colitis colagenosa y la linfocítica en pacientes con diarrea crónica, y describir las diferencias clínicas e histológicas de ambas entidades que las hacen únicas.

Materiales y métodos: se compararon las características clínicas e histológicas de pacientes con colitis colagenosa y linfocítica, confirmadas por un patólogo.

Resultados: se confirmó el diagnóstico histológico de colitis colagenosa y colitis linfocítica en 19 y 16 pacientes respectivamente. En 22% de los pacientes con colitis colagenosa se describieron hallazgos histológicos que se superpusieron con los de colitis linfocítica, mientras que el 25% de los pacientes con colitis linfocítica tuvieron un incremento de su banda colágena. Ambas entidades mostraron uniformidad en cuanto a las características de la edad, los antecedentes de ingestión de AINE, las enfermedades autoinmunes intercurrentes, la diarrea y el dolor abdominal. Para ambos grupos predominó el compromiso en mujeres; sin embargo, es más notorio este compromiso en la mujer con colitis colagenosa (relación 21:79) que con la linfocítica (relación 44:56) ($p=0,043$). No se encontró una relación con el consumo de algún fármaco en especial, que pudiese estar relacionado con la aparición de estas entidades. La duración promedio de los síntomas antes del diagnóstico fue de ocho semanas para la colitis linfocítica y de 14 semanas para la colitis colagenosa ($p=0,06$). El pronóstico, en general, es bueno para ambas entidades, con una respuesta del 33% en la colitis colagenosa y sólo del 63% en la colitis linfocítica ($p=0,03$).

Conclusiones: la colitis linfocítica y la colagenosa son entidades similares pero no idénticas. Los pacientes con colitis linfocítica son más jóvenes y con un tiempo menor de evolución de la entidad. Los síntomas son más leves y más fáciles de controlar en la colitis linfocítica. No se encontraron fármacos que estuvieran relacionados con esta entidad.

Palabras clave: colitis microscópica, colitis linfocítica, colitis colagenosa, diarrea crónica.

Summary

Background and aims: we evaluated the prevalence of lymphocytic and collagenous colitis in patients with chronic diarrhea. It is not known whether lymphocytic colitis and collagenous colitis represent di-

fferent clinical entities or constitute part of a spectrum of the same disease.

Methods: detailed clinical features and histological findings were compared in a large series of patients with confirmed lymphocytic and collagenous colitis.

Results: histological diagnosis was confirmed in 19 patients with collagenous colitis and 16 with lymphocytic colitis. Twenty two per cent of patients with collagenous colitis and 25% of patients with lymphocytic colitis had overlapping but less pronounced histological features. Both groups were equal in terms of age, use of non-steroidal antiinflammatory drugs, associated autoimmune conditions, arthritis, diarrhea, and abdominal pain. The male to female ratio was 21:79 for collagenous colitis and 44:56 for lymphocytic colitis ($p=0.043$). Mean duration of symptoms before diagnosis was eight weeks for lymphocytic colitis and 14 weeks for collagenous colitis ($p=0.06$). Overall prognosis was generally mild; 63% of patients with lymphocytic colitis and 33% of patients with collagenous colitis reported resolution or significant improvement ($p=0.03$).

Conclusions: collagenous and lymphocytic colitis are similar but not identical. Patients with lymphocytic colitis present somewhat earlier and in younger patients. Symptoms are milder and more likely to disappear in lymphocytic colitis. We did not find any drugs inducing colitis.

Key words: microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis, chronic diarrhea

Introducción

La diarrea crónica se define como la producción de heces líquidas con o sin incremento en el número de deposiciones, por un período mayor a cuatro semanas (1). La evaluación de estos pacientes puede ser compleja por la diversidad de causas, sin embargo, la correlación de los datos de la historia clínica, el examen físico, las pruebas de laboratorio, la imagenología y el examen endoscópico, pueden llevar a un diagnóstico correcto.

Los pacientes pueden presentar diarrea crónica sin una etiología evidente y tener una colonoscopia aparentemente normal, pero con anomalías histológicas características en la biopsia. La biopsia al azar de la mucosa colónica, durante la colonoscopia para descartar la colitis linfocítica o colágena, la colitis eosinofílica, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa, han asumido un importante papel en el enfoque del paciente con diarrea crónica. La colitis colagenosa (CC) y la colitis linfocítica (CL) son dos entidades histológicas distintas que se han implicado en esta situación. Estas dos entidades se acuñan en forma equivocada bajo el ambiguo término de colitis microscópica (2).

* Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia. Profesor Universidad de Antioquia. Servicios de Gastrohepatología Hospital Pablo Tobón Uribe

** Cirujano General y Coloproctólogo Instituto del Seguro Social

*** Patólogo. Clínica las Vegas.

Existen dudas de si la CC y la CL son diferentes períodos evolutivos de una misma enfermedad, con publicaciones más escasas para la colitis linfocítica. Las características clínicas para estas colitis y el tratamiento, se fundamentan en algunos reportes de casos y en pequeñas series no controladas (3-8).

El propósito de este estudio es describir los hallazgos clínicos, demográficos e histológicos de una serie de pacientes sometidos a biopsia por colonoscopia, por la presencia de diarrea crónica.

PACIENTES Y MÉTODOS

• Pacientes

Los pacientes objeto del presente estudio fueron aquellos a quienes se les practicó una colonoscopia total -por uno de los autores- (RC), por la presencia de diarrea crónica en el período comprendido entre enero de 1998 y junio de 2001 y cuya biopsia sugirió la presencia de colitis microscópica. En los bloques de parafina de todos los pacientes se hicieron nuevos cortes cuando fue necesario. Se tiñeron con hematoxilina y eosina y los recibió un patólogo.

• Criterios de inclusión

Para hacer parte del estudio, la colonoscopia del paciente con diarrea crónica debía llegar hasta el íleon y realizarse con una buena preparación del colon. Los pacientes se sometieron a tres grupos de biopsias: íleon terminal, ciego, sigmoides y recto. Estos tres sitios se consideran necesarios para determinar la naturaleza difusa del compromiso y así permitir una medición segura de la banda de colágeno y un conteo adecuado de los linfocitos intraepiteliales.

Los pacientes se diagnosticaron con colitis linfocítica cuando el número de estas células intraepiteliales era mayor de 20 por cada 100 células en el campo de mayor aumento. El diagnóstico de colitis colagenosa se hizo cuando la medición de la banda subepitelial de colágeno excedía las 10 mm. Además, un infiltrado mixto inflamatorio, de predominio mononuclear, en la lámina propia estaba presente en las dos entidades.

Se encontraron frecuentemente otros cambios epiteliales regenerativos con depleción de mucina, daño de la superficie epitelial con descamación e infrecuente infiltración por neutrófilos y eosinófilos en el epitelio y la lámina propia, que no se requirieron para el diagnóstico. Los casos de superposición de hallazgos histológicos para ambas entidades, se clasificaron de acuerdo con los hallazgos más predominantes. La medición de la banda colágena se hizo con un micrótopo ocular en secciones de, por lo menos, tres criptas adyacentes, cortadas en el plano vertical. Esta medida se hizo en tres localizaciones y la medición se expresó como un promedio.

Además de estos hallazgos, como criterio de inclusión se requería la presencia de diarrea crónica sin causa obvia, según hallazgos de estudios coproscópicos, radiológicos y endoscópicos negativos. Excepto por la presencia de divertículos en algunos pacientes, no hubo ningún otro hallazgo patológico en la colonoscopia.

Si el diagnóstico histológico inicial no era confirmado con la revisión de las biopsias, el caso se descartaba. Sólo los pacientes que satisfacían los anteriores requisitos, hicieron parte del estudio.

• Datos clínicos

Los datos se recolectaron en un formulario diseñado para tal fin y se procesaron en una base de datos para su posterior análisis (Epi-Info versión 6,04).

Se tuvo en cuenta la edad en el momento del diagnóstico; historia de ingestión de fármacos con énfasis en ASA o AINE; el tipo, la duración y la frecuencia de la diarrea; el dolor abdominal, el meteorismo, la pérdida de peso o los síntomas extraintestinales. Se buscó expresamente la presencia de sida, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea, trastornos tiroideos, enfermedad celíaca, lupus sistémico, fenómeno de Raynaud, polimialgia, asma o alergias, y en los casos en que se tenía un seguimiento endoscópico con biopsias, éste se registro.

• Colonoscopia

Se contó con el reporte del estudio en el cual se descartó la presencia de pólipos o tumores y la entrada o no al íleon.

• Histología

Se registró el número y la localización de las muestras. La evaluación microscópica incluyó: 1) Componente epitelial: irregularidad de la superficie, arquitectura de las criptas, anomalías de la célula en la superficie o en la cripta y presencia de úlcera o erosiones; 2) Banda colágena subepitelial: aspecto y grosor promedio medido, por lo menos tres sitios; 3) Presencia de infiltrado inflamatorio: número de linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales contadas en tres diferentes campos de mayor aumento.

• Estadísticas

Se realizó un análisis estadístico no paramétrico con la prueba de Wilcoxon y el Ji2 en el programa Epi-Info versión 6,04.

Resultados

Entre enero de 1998 y junio de 2001 se realizaron 1.466 colonoscopias, cuya indicación por diarrea crónica estaba claramente identificada en 244 pacientes (16,6%); se excluyeron 90 pacientes con diarrea por no ajustarse a los criterios de inclusión. Los criterios de exclusión se presentan en la tabla 1.

Características demográficas y riesgos potenciales

Las características demográficas para ambas variantes de colitis microscópica se presentan en las figuras 1 y 2. La edad promedio para la colitis linfocítica fue de 49,4 años (rango: 24 a 76) y de 52,4 años (rango de 25 a 75) para la colitis colagenosa, diferencia no significativa.

La edad mostró una distribución uniforme para los hombres en la CL y la CC; sin embargo en la CL se nota un pico de presentación en las mujeres hacia la quinta y sexta décadas. La distribución por sexo mostró un predominio para las mujeres en ambas patologías; no obstante, es marcadamente mayor el compromiso de las mujeres en la colitis colagenosa.

No se encontraron diferencias en el consumo de AINE o ácido acetilsalicílico como factor de riesgo para ambas entidades.

Tabla 1. Criterios de exclusión.

Criterios	n
Patología evidente	41
Sida	20
Mala preparación	12
Fallo de la intubación ileal	9
Estudio incompleto	8
Total	90

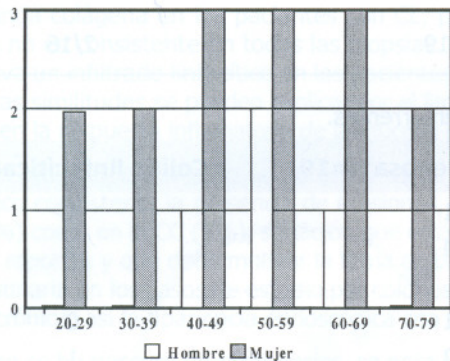


Figura 1. Distribución para la colitis collagenosa por edad y sexo.

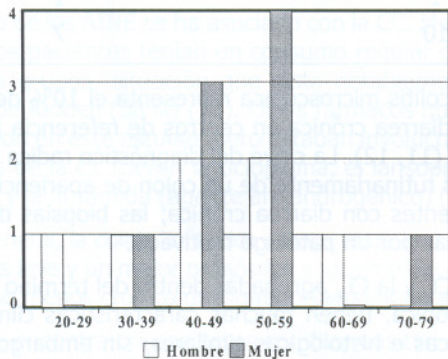


Figura 2. Distribución para la colitis linfocítica. por edad y sexo.

• **Histología**

Se confirmó la presencia de colitis microscópica en 35 pacientes (85%) de 41 pacientes en quienes se consideró inicialmente el diagnóstico. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con los hallazgos histológicos predominantes, como colitis collagenosa en 19 pacientes y colitis linfocítica en 16. Se excluyeron seis casos porque no hubo concordancia con el diagnóstico inicial (tres casos), o por falta de bloque para nuevos cortes (tres casos) (Tabla 2).

El grosor de la banda colágena es muy variable, depende del sitio de toma de la biopsia y no cursa con un incremento en el recuento de linfocitos intraepiteliales. Se encontró una ligera tendencia a describir bandas más gruesas en el lado derecho del colon, sin que fuera estadísticamente significativo.

El 22% de los pacientes con bandas colágenas tuvieron hallazgos que se superponen con los hallazgos de colitis linfocítica. El 25% de los pacientes con colitis linfocítica tuvieron hallazgos sugestivos de colitis collagenosa por

Tabla 2. Características histológicas de las colitis microscópicas.

	Colitis collagenosa=19	Colitis linfocítica=16
Grosor de la banda	11,1	5,3
Número de linfocitos/100 células epiteliales	12,7	28,4
Erosiones	1	0
Formas de superposición	22%	25%

incremento en su banda colágena.

Todos los pacientes mostraron un infiltrado crónico, polimórfico, en la lámina propia. Se encontraron tres erosiones en la CC y cuatro en la CL.

No se encontró una asociación de las entidades con el uso de algún medicamento en especial.

• **Cuadro clínico**

Los síntomas fueron muy similares en ambos grupos. La diarrea fue más frecuentemente acuosa, con más de tres movimientos en promedio al día, en más del 50% de los pacientes y para ambos tipos de colitis microscópica. Se destacó la presencia de una diarrea de características intermitentes en ambos tipos de colitis microscópica. Hubo una tendencia a un inicio más reciente de la diarrea en el grupo de pacientes con CL (ocho semanas) comparado con 14 semanas para la CC (p=0,07). El meteorismo y el dolor abdominal se presentaron en el 20% de los pacientes. Se reportó pérdida de peso en 37% de los pacientes con CC y en 35% de los pacientes con CL. No hubo una manifestación extraintestinal destacable en ninguno de los dos grupos (Tabla 3).

Se evaluaron las enfermedades intercurrentes con especial énfasis en las autoinmunes. Para ambas entidades se encontraron algunas enfermedades autoinmunes, sin un predominio en especial (Tabla 4).

El pronóstico para la CL es mejor que para la CC; después de un seguimiento de por lo menos seis meses; el 63% de los pacientes con CL y el 33% de aquéllos con CC han resuelto sus síntomas completamente. Persisten síntomas de dolor y diarrea en 22% de pacientes con CL y en 42% de aquéllos con CC (p=0,03).

• **Tratamiento, seguimiento y pronóstico**

La mayoría de los pacientes fueron tratados con una gran variedad de agentes anti-inflamatorios inespecíficos (Tabla 5). Los pacientes se trataron en promedio por 10 meses para la CL y 16 meses para la CC. En términos generales, el pronóstico fue bueno para ambas condiciones. Se contó con el seguimiento telefónico del 82% de los pacientes.

Discusión

El término de colitis collagenosa (CC) fue acuñado por Lindstrom en 1976, para describir los cambios histológicos subepiteliales de fibrosis e inflamación de la submucosa rectal en una mujer con diarrea crónica, cuya mucosa se apreciaba normal a la proctoscopia (9). Cuatro años después, Read (10) introdujo el término de colitis microscópi-

Tabla 3. Manifestaciones clínicas.

	Colitis colagenosa=19	Colitis linfocítica=16
Diarrea (%)IntermitenteCrónica	4644	4347
Duración de la diarrea(Semanas)MediaRango	144-320	84-240
Número de deposiciones/día (%)<23-5>5	144145	154045
Consistencia (%)AcuosaMucosa Sanguinolenta	73193	75151
Meteorismo (%)	18	16
Dolor abdominal (%)SeveroLeveIntermitente	122467	52555
Pérdida de peso (%)	35	37
Manifestaciones extraintestinales		
Dolor articular	3/19	2/16

Tabla 4. Enfermedades intercurrentes.

	Colitis colagenosa n=19	Colitis linfocítica=16
Artritis reumatoide	1	1
Enfermedad tiroidea	4	3
Diabetes		
Insulino-dependiente	1	0
No insulino-dependiente	2	1
Lupus	0	1
Asma	2	1
Consumo de AINE	1	1
Total	10	7

ca para describir la presencia de cambios inflamatorios de la mucosa (sin banda fibrosa) en pacientes con diarrea crónica y hallazgos colonoscópicos normales. Lazenby y Yardley (6) introdujeron el término de colitis linfocítica (CL) para enfatizar la presencia de una linfocitosis epitelial en esta forma de colitis microscópica.

La relación entre la CL y la CC no ha sido clara desde su descripción inicial. Dado que sus manifestaciones clínicas son tan similares y su apariencia histológica sólo difiere por la presencia de la banda colágena subepitelial, el amplio y equívoco término de colitis microscópica (2) se ha aplicado en forma más amplia para acoger ambas presentaciones.

La colitis microscópica representa el 10% de las causas de diarrea crónica en centros de referencia para esta entidad (11, 12). La clave del diagnóstico radica en tomar biopsias rutinariamente de un colon de apariencia normal en pacientes con diarrea crónica; las biopsias deben ser evaluadas por un patólogo motivado.

La CC y la CL, agrupadas dentro del término de colitis microscópica, tienen muchas características clínicas, endoscópicas e histológicas similares; sin embargo, la relación que pueda existir entre ellas es controvertida y está por determinarse.

Tabla 5. Tratamiento y seguimiento.

	Colitis colagenosa=19	Colitis linfocítica=16
Tipo de tratamiento (%)		
Dieta	45	48
Loperamida	12	14
Colestiramina	4	5
Sulfasalazina	12	13
Metronidazol	67	56
Esteroides	15	18
Duración del tratamiento		
Promedio (meses)	16	10
Pronóstico (%)		
Asintomáticos	33	63
Mejoría de síntomas	42	22
Sin cambios	25	15

La comparación detallada de los datos clínicos e histológicos en estas dos condiciones revela importantes diferencias. El diagnóstico de la totalidad de los pacientes se confirmó nuevamente en 35 de los 41 individuos (85%).

El diagnóstico de CC es más fácil, mientras que la CL es menos conocida y pasa frecuentemente subdiagnosticada (3).

En ambas entidades existen hallazgos microscópicos que se superponen. El significado de esto no es claro; mientras los hallazgos histológicos las relacionan en forma limitada, los datos clínicos muestran que éstas son dos condiciones diferentes. Puede observarse un leve incremento en la banda colágena en los pacientes con CL, pero este hallazgo no es consistente en todas las biopsias. También se observa un infiltrado linfocítico en los pacientes con CC, pero estas similitudes se pueden explicar por el limitado repertorio en la respuesta inflamatoria de la mucosa colónica.

En el presente estudio no se encontró como hallazgo histológico consistente la presencia de erosiones, tanto en la CL (0%) como en la CC (5%), situación que está descrita en otros reportes y que debe motivar la toma de biopsia en forma rutinaria en los casos de estudio por colonoscopia de diarrea crónica, así la apariencia endoscópica sea normal.

Como se ha descrito en otras series, se nota una clara diferencia por sexos entre los 50 y 60 años, con predominio del femenino principalmente en la CC, pero el diagnóstico debe sospecharse desde los 20 años.

El uso de los AINE se ha asociado con la CC. Menos del 10% de los pacientes tenían un consumo regular de AINE en ambos grupos, situación que dista notablemente del hallazgo de Riddell (58%) (13). Otros fármacos que no se encontraron en este estudio, pero estaban involucrados en la génesis de la CL fueron la ticlopidina, el lansoprazol, la ranitidina y la flutamida (agente antiandrogénico) (14-19).

En general, la colitis linfocítica parece tener una presentación más leve y un mejor pronóstico e igualmente, presenta un curso menos crónico que lo reportado inicialmente.

No se encontraron pacientes con diarreas tan severas que atentaran contra su supervivencia y no hubo necesidad de considerar ileostomías ni resecciones colónicas, como se ha descrito (20-22).

La causa o las causas de la colitis microscópica se desconocen. En perros y gatos se presenta un problema similar de colitis microscópica que se resuelve con una dieta hipoalérgica (23), situación que no se presenta en los humanos con colitis microscópica que se someten a una dieta elemental por tres semanas (24). Los antígenos bacterianos en la luz colónica pueden ser importantes. Ratas transgénicas, genéticamente codificadas para expresar el HLA-B27, desarrollan rutinariamente un cuadro similar a una CL, aunque sólo son aquéllas con bacterias en el colon (25). No está claro si las toxinas bacterianas o sus antígenos constituyentes producen el cuadro. Algunos reportes sugieren un papel benéfico para el tratamiento con antibióticos en la CM (5).

En el humano, la colitis microscópica se ha asociado con el HLA-DQ2 y el HLA-DQ1,3 (y con subtipos como el DQ1,7- DQ1,8 y DQ1,9) (24). Estos loci se han relacionado con la CC y la CL e, igualmente, con el esprue celíaco, lo que sugiere un mecanismo autoinmune similar (26,27). La asociación de la CM con otras enfermedades autoinmunes

sugiere un origen autoinmune (28). Otros estudios han mostrado diferencias en el patrón del HLA para la colitis linfocítica pero no para la CC (29-30).

Independientemente del origen, la inflamación es la causa de la diarrea en la colitis microscópica. Los estudios de perfusión demuestran que la absorción de agua y sales está impedida en la CL y en la CC (31,32). La absorción de agua se correlaciona inversamente con la celularidad de la lámina propia, pero no con el grosor de la banda colágena. No se ha notado una secreción neta de agua ni sodio en estos pacientes.

Ung y colegas (33) sugieren que una malabsorción de ácidos biliares es un factor fisiopatológico frecuente en la CL. Encontraron una alta prevalencia de malabsorción de ácidos biliares, determinada por la prueba de la selenohomococilitaurina y una buena respuesta a las resinas de fijación de ácidos biliares, las cuales se suministraron aunque la prueba fuera normal. Sin embargo, esta malabsorción de ácidos biliares no es la única causa de la malabsorción en la CL. Primero, la administración de resinas de fijación de las sales biliares mejoran la malabsorción, pero no han demostrado una mejoría en la inflamación. Segundo, entidades que cursan con malabsorción de ácidos biliares, como la enfermedad ileal o su resección, no se asocian con un patrón inflamatorio microscópico del colon. Tercero, muchas formas de diarrea crónica se asocian con malabsorción de ácidos biliares, probablemente porque la causa de la diarrea induce cambios ileales o en la concentración de estos ácidos (34). La coexistencia de una malabsorción de ácidos biliares puede empeorar la diarrea en algunos pacientes, pero no es la causa de la diarrea en la mayoría. Finalmente, la capacidad de estas resinas de inactivar los ácidos biliares puede expresarse en otras sustancias diferentes que podrían tener una influencia más directa que los mismos ácidos en la colitis microscópica.

¿Deben ser los quelantes de ácidos biliares la primera opción en el tratamiento de los pacientes con colitis microscópica? La alta respuesta y la baja toxicidad de estos fármacos favorecen este concepto; sin embargo, el tratamiento debe continuarse en forma permanente con estos agentes para mantener su efecto, lo que no los hace una buena opción de tratamiento.

Con respecto a los esteroides (35), a la sulfasalazina y a otros derivados 5-ASA (36), aunque no existen estudios controlados con estos fármacos, la experiencia no ha sido buena (37). La respuesta a éstos no va más allá del 40%, con recaídas frecuentes una vez se retira el medicamento. La prednisona debe usarse a dosis altas (60 mg/L) para inducir la respuesta y debe suspenderse muy lentamente para mantener la respuesta. Los pacientes ancianos son poco tolerantes a los esteroides a estas dosis e, incluso, algunos pacientes jóvenes tampoco la toleran (38).

En el momento, la mejor opción terapéutica la brinda el subsalicilato de bismuto. Este fármaco posee efectos antibacteriano, antiinflamatorio y antidiarréico que pueden inducir la respuesta clínica. Un estudio clínico en 12 pacientes con colitis microscópica que recibieron subsalicilato de bismuto, ocho tabletas masticables de 262 mg repartidas en el día, mejoró la diarrea en 11 de ellos luego de un curso de ocho semanas de terapia; la diarrea no presentó recidivas después de que se suspendió el tratamiento (39). Otro estudio controlado con placebo sugiere que dos tabletas de 262 mg, tres veces al día, presenta una mejor respuesta al tratamiento (40).

Las resinas de fijación de ácidos biliares, los derivados de 5-ASA y los esteroides se deben considerar cuando falla la terapia con el subsalicilato de bismuto. Recientemente, se han reportado buenos resultados (41) en casos tratados con 6-mercaptopurina y azatioprina en pacientes refractarios a las terapias ya planteadas.

Conclusiones

- Se encontraron en una serie de 1.466 pacientes sometidos a colonoscopia, 244 pacientes con diarrea crónica (16,6%) y 35 casos de colitis microscópica (19 colitis colagenosa y 16 con colitis linfocítica).
- La colitis linfocítica y la colagenosa representaron el 14% de las causas de diarrea crónica.
- La edad mostró una distribución uniforme para los hombres en ambas entidades; para las mujeres hay un pico de presentación más tardío en la CL, hacia la quinta y la sexta décadas de la vida.
- Hubo superposición de hallazgos histológicos en el 22% de los pacientes con CC, y en el 25% de los pacientes con CL hubo hallazgos sugestivos de CC.
- No se encontró un cuadro clínico característico para estas entidades, pero las manifestaciones eran más prolongadas antes del diagnóstico en los pacientes con CC (14 semanas) que en aquéllos que tenían CL (ocho semanas).
- No hubo enfermedades autoinmunes ni manifestaciones gastrointestinales preponderantes en ninguno de los grupos.
- Los hallazgos histológicos, las diferencias en el sexo, la edad de presentación y el pronóstico sugieren que se tratan de síndromes diferentes.
- La CC y la CL son entidades relacionadas, pero definitivamente diferentes.
- La respuesta de la colitis linfocítica es significativamente mayor (63%), con respecto a la colitis colagenosa (33%).
- Se hacen necesarios estudios con fármacos y con controles con placebo, para definir un adecuado tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. **American Gastroenterological Association Medical Position Statement:** Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1461-63.
2. **Thomson A.** Microscopic colitis no longer an appropriate term? *Am J Gastroenterol* 1998;93:524-6.
3. **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.
4. **Mullhaupt B, Güller U, Anabitar M, et al.** Lymphocytic colitis: clinical presentation and long term course. *Gut* 1998;43:629-33.
5. **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.
6. **Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, et al.** Lymphocytic colitis («microscopic» colitis): a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20:18-28.
7. **Veress B, Lofberg R, Bergman L.** Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995;36:880-6.
8. **Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM, et al.** Lymphocytic (microscopic) colitis: clinicopathological study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1730-8.
9. **Lindstrom CG.** «Collagenous colitis» with watery diarrhea: a new entity? *Pathol Eur* 1976;11: 87-89.
10. **Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al.** Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264-71.
11. **Fine KD, Seidel RH, Do K.** The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000;51:318-26.
12. **Donowitz M, Kokke FT, Saidi R.** Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995;332:725-9.
13. **Riddel RH, Tanaka M, Mazzoleni G.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case control study. *Gut* 1992;33:683-6.
14. **Schmeck-Lindenau HJ, Kurtz W, Heine M.** Lymphocytic colitis during ticlopidine therapy [letter]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:479.
15. **Martinez Aviles P, Gisbert Moya C, Berbegal Serra J, et al.** Ticlopidine induced lymphocytic colitis [letter]. *Med Clin Barc* 1996;106:317.
16. **Berrebí D, Sautet A, Flejou JF, et al.** Ticlopidine induced colitis: a histological study including apoptosis. *J Clin Pathol* 1998;51:280-3.
17. **Ghilain JM, Schapira M, Maisin JM, De Maeght S, Piron A, Gerard R, et al.** Lymphocytic colitis associated with lansoprazole treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24(10):960-2.
18. **Beaugerie L, Patey N, Brousse N.** Ranitidine, diarrhoea and lymphocytic colitis. *Gut* 1995;37:708-11.
19. **Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, et al.** Drug induced lymphocytic colitis. *Gut* 1994;35:426-8.
20. **Bowling TE, Price AB, Al-Adnani M, et al.** Interchange between collagenous and lymphocytic colitis in severe disease with autoimmune associations requiring colectomy: a case-report. *Gut* 1996;38:788-91.
21. **Williams RA, Gelfand DV.** Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):2147.
22. **Järnerot G, Tysk C, Bohr J, et al.** Collagenous colitis and faecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995;109:449-55.
23. **Nelson RW, Stookey LJ, Kazacos E.** Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *J Vet Intern Med* 1988;2:133-7.
24. **Fine KD, Lafon G, Ogunji F.** The genetic and histopathologic relationship of microscopic colitis and celiac sprue or refractory sprue. *Gastroenterology* 1999; A879.
25. **Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, et al.** Normal luminal bacteria, especially bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA B-27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 1996;98:945-53.
26. **Gillett HR, Freeman HJ.** Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000;14(11):919-21.
27. **Giardiello FM, Lazenby AJ, Yardley JH, et al.** Increased HLA A1 and diminished HLA A3 in lymphocytic colitis compared with controls and in patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:496-9.
28. **Wollheim FA.** Collagenous colitis and rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(3):183-4.
29. **Bohr J, Tysk C, Yang P, et al.** Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996;39:73-6.
30. **Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, McCormack J.** High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1974-82.
31. **Lee E, Schiller LR, Vendrell D, et al.** Subepithelial collagen table thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1790-96.
32. **Lee E, Schiller LR, Fordtran JS.** Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric point-counting method. *Gastroenterology* 1988;94(2):409-18.
33. **Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H.** Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46(2):170-5.
34. **Schiller LR, Bilhartz LE, Santa Ana CA, Fordtran JS.** Comparison of endogenous and radiolabeled bile acid excretion in patients with idiopathic chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1990;98(4):1036-43.
35. **Tromm A, Griga T, Mollmann HW, May B, Muller KM, Fissler-Eckhoff A.** Budesonide for the treatment of collagenous colitis: first results of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1871-5.
36. **Marshall JK, Irvine EJ.** Lymphocytic and collagenous colitis: Medical management. Current treatment options in gastroenterology 1999;2(2):127-33.
37. **Schiller LR.** Microscopic colitis syndrome: lymphocytic colitis and collagenous colitis. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10(4):145-55.
38. **Schiller LR.** Pathophysiology and treatment of microscopic colitis syndrome. *Lancet* 2000;355: 1198-9.
39. **Fine KD, Lee EL.** Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998;114(1):29-36.
40. **Amaro R, Poniecka A, Rogers AI.** Collagenous colitis treated successfully with bismuth subsalicylate. *Dig Dis Sci* 2000;45(7):1447-50.
41. **Pardi DS, Loftus EV, Tremaine W, Sandborn W.** Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001;120:1483-4.