



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

---

EII: COLITIS ULCEROSA

IBD: ULCERATIVE COLITIS

Autor

**Juan Jiménez Cauhé**

Directores

**Jesús Lázaro Pérez**  
**Teresa Ramírez Gasca**

Departamento de Anatomía Patológica  
Facultad de Medicina  
2015-2016



## ÍNDICE

---

Resumen.....	1
Hipótesis de trabajo.....	2
Introducción.....	3
<b>Características clásicas de la colitis ulcerosa.....</b>	<b>6</b>
Distribución de las lesiones. Características macroscópicas y microscópicas	
<b>Diagnóstico histológico.....</b>	<b>9</b>
Presentaciones atípicas	12
Cambios con el tiempo y el tratamiento	14
Colitis indeterminada	14
<b>Actividad de la colitis ulcerosa.....</b>	<b>16</b>
Actividad clínica y endoscópica	16
Actividad histológica. El concepto de remisión histológica	17
<b>Displasia y cáncer.....</b>	<b>20</b>
Estrategias de vigilancia	20
Clasificación microscópica	21
Clasificación macroscópica	24
Manejo de los pacientes con displasia	25
Limitaciones de la histología	26
<b>Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

---

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, resultado de la interacción de factores genéticos, inmunes y ambientales. Cursa en forma de brotes alternados con períodos de remisión clínica y sufre cambios a lo largo de su evolución, inducidos por el tiempo y por el tratamiento. Estos cambios se ven reflejados en los hallazgos microscópicos de las biopsias obtenidas tanto en la endoscopia como en el espécimen quirúrgico. Un diagnóstico preciso requiere conocer las características clásicas de la enfermedad para distinguirla de la enfermedad de Crohn y de otras colitis, así como una serie de variantes atípicas con las que puede presentarse la CU. En ocasiones esto no es posible, llevando al diagnóstico provisional de colitis indeterminada. La evaluación de la actividad, por su parte, permite clasificar la enfermedad en activa, inactiva o en remisión, contribuyendo al pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas. En este sentido, el estudio anatomopatológico refleja el estado de la mucosa mejor que la actividad clínica o endoscópica, y aquellos pacientes que consiguen la remisión histológica presentan resultados clínicos más favorables, en términos de menor tasa de recaídas, menos hospitalizaciones y menor necesidad de colectomía. Por último, los pacientes con CU de larga evolución tienen un riesgo aumentado de cáncer colorrectal. La displasia epitelial es el primer marcador de malignidad, siendo el objetivo de las estrategias de vigilancia en estos pacientes. El diagnóstico y clasificación de las lesiones displásicas se establece mediante sus características endoscópicas e histológicas, que determinan el manejo adecuado de los pacientes. En definitiva, el examen histopatológico juega un papel esencial en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la CU, pero siempre debe ser interpretado en el contexto clínico, radiológico y endoscópico del paciente.

**Palabras clave:** colitis ulcerosa, evaluación histológica, actividad, displasia.

## ABSTRACT

---

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease resulting from the interaction of genetic, immune and environmental factors. The clinical course consists of flares followed by periods of remission, and changes time and treatment-induced are seen during its evolution. These changes are reflected in the microscopic features observed in biopsies obtained from endoscopy or surgical specimens. Accurate diagnosis requires knowledge of the classic features of the disease in order to distinguish it from Crohn's disease and other colitides, as well as several atypical presentations of UC. Sometimes this is not possible, leading to a provisional diagnosis of indeterminate colitis. Classification in active, inactive or remission is achieved by the assessment of disease activity and contributes to the prognosis and therapeutic decision making. In this regard, histological activity reflects the mucosal condition better than clinical and endoscopic activity, and patients reaching histological remission have better clinical outcomes, in terms of lower relapse rate and reduced need for hospitalization and colectomy. Finally, patients with longstanding UC have an increased risk of colorectal cancer. Epithelial dysplasia is the first marker of malignancy and, thus, the main goal of the surveillance programs. Diagnosis and classification of dysplastic lesions are made by both endoscopic and histological features, which determine an appropriate management of the patients. All things considered, histopathological evaluation plays a main role in the diagnosis, prognosis and management of UC, but it must always be interpreted in the clinical, radiological and endoscopic context of the patient.

**Keywords:** ulcerative colitis, histological evaluation, disease activity, dysplasia.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

---

Se plantea la realización de una revisión bibliográfica sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), específicamente sobre la Colitis Ulcerosa (CU), con el objetivo de perfilar los criterios mínimos en biopsia endoscópica requeridos para llegar al diagnóstico de CU en sus distintas fases evolutivas, y que deberían incluirse en el informe anatomopatológico para ser útiles al clínico en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Se pretende revisar también el protocolo a seguir para mejorar la calidad de la evaluación de la biopsia y disminuir así la variabilidad interobservador.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

---

En primer lugar se realizó una búsqueda de documentos y guías de práctica clínica de las principales asociaciones españolas e internacionales sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la Colitis Ulcerosa. También se consultaron varios libros de texto al respecto. Posteriormente se llevó a cabo una búsqueda de revisiones en PubMed usando los términos “inflammatory bowel disease”, “ulcerative colitis”, “histology”, “histopathology”, “histological” y “diagnosis” en distintas combinaciones. Tras la lectura de varias revisiones, se buscaron artículos más concretos usando las bases de datos PubMed y ScienceDirect de Elsevier, con acceso desde la biblioteca electrónica de la Universidad de Zaragoza.

En total, para la realización de este trabajo se incluyeron 54 documentos publicados en los últimos 15 años: 7 guías y documentos de distintas asociaciones, 6 capítulos de libros de texto, 23 revisiones narrativas, 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis y 15 artículos originales.

## INTRODUCCIÓN

---

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica idiopática caracterizada por una inflamación difusa de la mucosa del colon que, junto con la Enfermedad de Crohn (EC) y otras entidades, constituye la denominada Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). La afectación comienza en el recto y se extiende proximalmente, pudiendo alcanzar el ciego, y cursa en forma de brotes seguidos de períodos de remisión. Existen distintos criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos para diagnosticar la enfermedad y para evaluar su extensión, gravedad y actividad. Esta última parte es fundamental para establecer el tratamiento médico óptimo en cada paciente y mantener la situación de remisión clínica, ya que el único tratamiento curativo es la proctocolectomía total. Además, la CU asocia frecuentemente manifestaciones extraintestinales y un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, por lo que es importante la vigilancia estrecha de estos pacientes.

La incidencia ha ido aumentando en las tres últimas décadas en países desarrollados y ahora lo hace en países en desarrollo, siguiendo la tendencia de otras enfermedades con componente inmune. Oscila entre 0,5 y 31,5 casos por 100000 habitantes por año, dependiendo de la población estudiada.<sup>1</sup> Dado que es una enfermedad crónica con baja mortalidad, la prevalencia es considerablemente superior (hasta 30 veces la incidencia), oscilando entre 63 por 100000 habitantes en Asia hasta 238 por 100000 en EEUU.<sup>1,2</sup>

En cuanto a la edad, hay un pico de incidencia en la tercera y cuarta década de la vida y otro a partir de los 60 años. No se observa predominio de ningún sexo y la mortalidad es similar a la de la población general.<sup>3</sup>

Si bien la etiología de la CU es desconocida, actualmente se habla de una enfermedad multifactorial que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos, influidos por determinados factores ambientales. La teoría más aceptada es que la mutación de diversos genes altera la función de barrera del epitelio intestinal, desencadenando una respuesta inmune exagerada frente a las bacterias comensales, que sería responsable de la inflamación crónica.<sup>4</sup>

### *Factores genéticos*

Hasta ahora se han encontrado 163 *loci* de susceptibilidad para la EII<sup>5</sup>, muchos de ellos compartidos entre la CU y la EC. Estos genes están involucrados en funciones como el reconocimiento de bacterias (mutación del receptor *toll-like 4* del epitelio intestinal, que genera una respuesta pro-inflamatoria frente a algunas bacterias de la flora), la síntesis de citoquinas (mutación del receptor de la IL-23), la integridad de la mucosa (moléculas de adhesión, alfa-defensinas) o la resistencia a fármacos (MDR1, gen asociado al desarrollo de la CU y falta de respuesta al tratamiento con corticoides y ciclosporina).<sup>5,6</sup>

La concordancia de CU en gemelos monocigotos es sólo del 16% (4% en dicigotos) y la agregación familiar de EII en pacientes con CU es del 8-14%.<sup>7</sup> Esto, sumado a la gran variabilidad geográfica de la enfermedad, destaca la importancia de los factores ambientales en su patogénesis.

### *Factores ambientales*

El tabaco es el factor ambiental con mayor asociación a la EII. Los fumadores tienen casi el doble de riesgo de desarrollar EC (OR 1,76) y presentan más recaídas y necesidad de cirugía. Por el contrario, es un factor protector para la CU (OR 0,58 para fumadores), y dejar de fumar aumenta la actividad de la enfermedad.<sup>7</sup> Hay varias teorías al respecto, pero ninguna ha conseguido explicar claramente los efectos del tabaco sobre la EII.

El estilo de vida también influye en el desarrollo de EII. Un exceso de grasas saturadas en la dieta, un bajo consumo de fibra o el déficit de vitamina D podrían tener algún papel en la patogénesis. Asimismo, el estrés, la ansiedad, la depresión y el sedentarismo podrían modificar el curso de la enfermedad, favoreciendo las recaídas.<sup>8,9</sup>

Se ha estudiado el efecto de algunos fármacos en el curso de la enfermedad. La asociación más fuerte es con los AINEs, que pueden desencadenar recaídas hasta en uno de cada tres pacientes. Otros fármacos, como los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva, presentan mayor controversia.<sup>6,8</sup>

Por último, la apendicectomía es otro factor diferencial entre CU y EC. En una gran cohorte de pacientes intervenidos antes de los 20 años se encontró una reducción de la incidencia de CU y un aumento de EC.<sup>8</sup>

#### Factores bacterianos

En los pacientes con CU se ha encontrado una alteración, tanto en composición como en localización, de la microbiota intestinal, denominada disbiosis. *Bacteroides spp*, *Lactobacillus spp* y *Clostridium leptum*, entre otras, están disminuidas; mientras que ciertas bacterias patógenas como *E. coli*, *Campylobacter* o *Enterococcus*, se encuentran aumentadas.<sup>6,10</sup> Esta microbiota es importante para mantener el sistema inmune asociado a mucosas y la homeostasis del epitelio, y su disfunción favorece la translocación bacteriana, perpetuando la inflamación crónica. Recientemente, se ha llegado a considerar la CU como una infección polimicrobiana mantenida por defectos en la barrera intestinal.<sup>10</sup>

#### Factores inmunes

La luz y la pared intestinal están poblados de microorganismos (hasta  $10^{14}$ )<sup>6</sup>. En condiciones normales el sistema inmune es capaz de diferenciar entre comensales y patógenos y generar una respuesta adecuada, de tolerancia o de inflamación. Sin embargo, en la CU el problema comienza a nivel de la inmunidad innata, con las alteraciones de la barrera intestinal descritas, y continúa en la inmunidad adquirida, con un desequilibrio en la respuesta inflamatoria. Ésta última ha sido muy estudiada en los últimos años, y se ha encontrado un desequilibrio en la activación y diferenciación de las distintas poblaciones de linfocitos T helper (estirpe predominante en el infiltrado inflamatorio de la CU), a favor de los Th2 y Th17.<sup>6,11</sup>

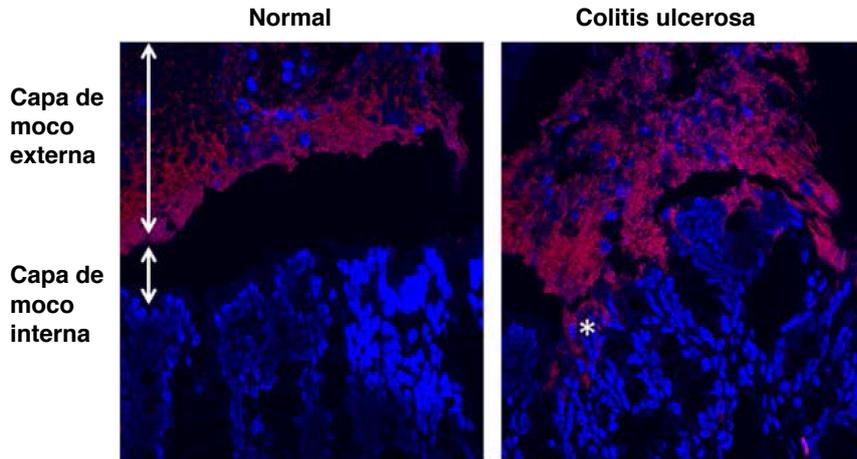
Inmunidad Innata/Barrera intestinal	
Enterocitos	Alteración de las uniones intercelulares, aumentando la permeabilidad a bacterias.
Células caliciformes	Disminución de la producción de moco y alteración de las mucinas MUC2 y MUC3.
Células de Paneth	Disminución de la secreción de alfa-defensinas, favoreciendo la colonización por bacterias patógenas.
Células dendríticas	Pérdida de la tolerancia frente a bacterias comensales, activando células proinflamatorias (Th2, Th17).
Inmunidad adquirida	
Linfocitos Th2	Aumentados. Presencia de Th2 hiperreactivos en biopsias de CU.
Natural Killer	Diferenciación atípica, con aumento de la producción IL-13 (aumentada en biopsias de CU).
Linfocitos Th17	Aumento de la producción de IL-17A pro-inflamatoria. En su activación participa la IL-23 (en cuyo gen se han encontrado polimorfismos en pacientes con EII)

**Tabla 1.** Alteraciones en la barrera intestinal y en la inmunidad adquirida en la CU.

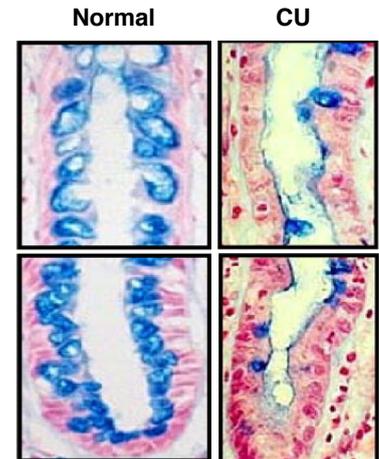
La presentación clínica de la CU depende de la extensión y la gravedad del brote con el que debuta. Lo habitual es un inicio insidioso de semanas o meses, pero puede debutar con un ataque grave con síntomas sistémicos hasta el 15% de los casos.<sup>12</sup> El síntoma más frecuente es la sangre visible en heces (90% de los casos).<sup>14</sup> La CU extensa suele asociar diarrea crónica con sangre y/o moco, urgencia defecatoria, tenesmo y dolor abdominal; sin embargo, los pacientes con proctitis pueden presentar estreñimiento.<sup>13</sup> Además, los pacientes con pancolitis que presentan un brote grave pueden desarrollar complicaciones como megacolon tóxico (5%), caracterizado por una dilatación aguda del colon por

inflamación de todas sus capas, asociada a un cuadro tóxico sistémico; o hemorragia masiva y perforación (1%), que puede ser mortal en el 50% de los casos si se retrasa la cirugía.<sup>13</sup> La presencia de fístulas, abscesos y lesiones perianales es rara en la CU y debe orientar al diagnóstico de EC.

Asimismo, es frecuente que aparezcan manifestaciones extraintestinales hasta un 50% de los pacientes. Las más características son la espondilitis anquilosante (mucho más frecuente en CU que en EC), asociada en el 80% de los casos a HLA-B27 positivo; la colangitis esclerosante primaria, que cursa de forma independiente a la CU y aumenta el riesgo de cancer colorrectal y colangiocarcinoma; el pioderma gangrenoso; y la uveítis anterior, también asociada a HLA-B27.<sup>13,14</sup>



**Figura 1.** Hibridación por fluorescencia *in situ*. En rojo: bacterias comensales. En azul: células epiteliales. La capa de moco interna (negro) es impenetrable para las bacterias en el colon normal. En la colitis ulcerosa se encuentra muy disminuida, permitiendo el contacto de las bacterias con el epitelio(\*).



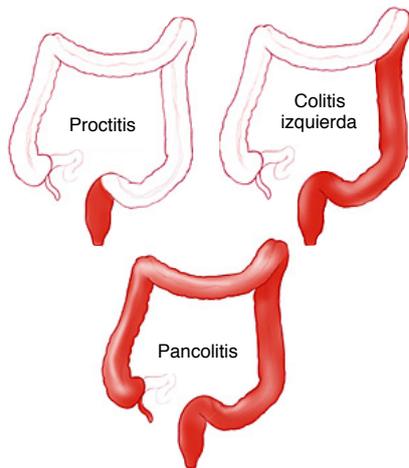
**Figura 2.** Tinción con azul alcian de las células caliciformes de una cripta colónica. Nótese la gran depleción de mucina en la colitis ulcerosa.

## CARACTERÍSTICAS CLÁSICAS DE LA CU

### Distribución de las lesiones

La CU, a diferencia de la EC, es una enfermedad confinada al colon. La inflamación comienza en el recto, que está afectado en todos los casos, y posteriormente puede extenderse proximalmente.

Lo más frecuente es la afectación del colon izquierdo (50-55% de los casos), seguido de la inflamación limitada al recto (proctitis; 35-40%) y la extensión a todo el marco cólico (pancolitis; 10-15%).<sup>15</sup> La clasificación más comúnmente utilizada es la de Montreal, aunque en edad pediátrica se usa también la escala de París (Tabla 2).<sup>16</sup>



	Montreal	París	
E1	Proctitis ulcerosa (distal a la unión rectosigmoidea)		E1
E2	Colitis izquierda o distal (distal al ángulo esplénico)		E2
E3	Colitis extensa o pancolitis (proximal al ángulo esplénico)	Colitis extensa (distal al ángulo hepático)	E3
		Pancolitis (proximal al ángulo hepático)	E4

**Tabla 2.** Clasificación de Montreal y de París para la CU.

### Características macroscópicas

La afectación típica de la CU es difusa y continua, sin áreas sanas que alternen con áreas dañadas. Otra característica importante es que la pared intestinal mantiene su grosor normal ya que la inflamación está limitada a la mucosa, a diferencia de la afectación transmural típica de la EC.<sup>17</sup>

La apariencia macroscópica de las lesiones varía con la evolución de la enfermedad (Figura 3). Así, en fases tempranas se puede observar edema y eritema en una mucosa húmeda y brillante, pérdida del patrón vascular normal, friabilidad de la mucosa y hemorragias petequiales o sangrado al roce. A pesar del nombre de la enfermedad, la ulceración de la mucosa puede estar ausente en fases precoces.

En las formas más intensas aparecen úlceras irregulares de distintos tamaños, y la mucosa adquiere un aspecto granular, con erosiones, exudado purulento y sangrado espontáneo.

En etapas crónicas se aprecia una mucosa atrófica y se desarrollan pseudopólipos secundarios a la regeneración de la mucosa. Si bien su aspecto típico es rojizo, sésil y pequeño, en ocasiones pueden ser grandes y filiformes o pediculados, pudiendo suscitar dudas con un proceso neoplásico.

En casos severos avanzados, puede presentar un aspecto “en empedrado” o un estrechamiento de la luz, ambos típicos de la EC.<sup>17,18</sup>

### Características microscópicas

Como se ha descrito anteriormente, la CU se limita a la mucosa, con participación leve de la submucosa. Las capas muscular y serosa permanecen intactas.

Las alteraciones histológicas se pueden clasificar en tres categorías: cambios en la arquitectura, infiltrado inflamatorio y cambios epiteliales. Es importante valorar las tres ya que, por ejemplo, la alteración de la arquitectura puede no acompañarse de inflamación si el brote remitió antes de la toma de la biopsia.<sup>19</sup>



**Figura 3.** Piezas de colectomía de pacientes con CU. **A**, forma activa con hiperemia y ulceraciones limitada al recto. **B**, forma crónica que muestra pseudopólipos sobre una mucosa atrofiada. **C**, forma leve con mucosa de aspecto granular.

### Arquitectura

La inflamación crónica produce erosiones y destruye criptas que, posteriormente, se regeneran de forma anómala. Con un aumento medio se puede ver al microscopio esta distorsión de las criptas que incluye: criptas bifurcadas o ramificadas (tanto en cortes transversales como longitudinales), pérdida de la organización paralela de las criptas “en tubos de ensayo”, variabilidad entre los diámetros internos de las criptas (Figura 4c). También es indicativo de cronicidad la atrofia de las criptas, que puede verse como una disminución de la densidad de criptas, aumento de la distancia intercriptal, o acortamiento de su longitud, quedando un espacio considerable entre la base de la cripta y la *muscularis mucosa* subyacente (Figura 4a). Asimismo, la superficie mucosa se vuelve irregular y puede adquirir un aspecto vellositario o “en piezas de puzzle”. Esto ocurre, sobre todo, cuando a la distorsión arquitectural se suma una actividad inflamatoria intensa (Figura 4b).<sup>19,20,21</sup>

### Inflamación

La intensidad y el tipo de infiltrado inflamatorio reflejan, en cierta medida, la actividad de la enfermedad. Así, la presencia de **polimorfonucleares** (PMN) es indicativa de enfermedad activa. El infiltrado neutrofílico puede ser difuso, localizándose en los bordes de las zonas ulceradas, en la lámina propia, alrededor de los capilares y en la superficie mucosa; o focal, con acúmulos de PMN en las criptas. Esto último es un proceso característico, aunque no específico, de la CU, y se puede distinguir entre criptitis (PMN en el epitelio criptal) o abscesos criptales (PMN en la luz de las criptas) (Figura 4d).<sup>17,19</sup> En ocasiones, la ruptura de las criptas con la consiguiente salida de moco, puede inducir la formación de

granulomas intramucosos a cuerpo extraño, pericriptales, que no deben ser confundidos con los granulomas típicos de la EC (Figura 4e).<sup>18,19,21</sup>

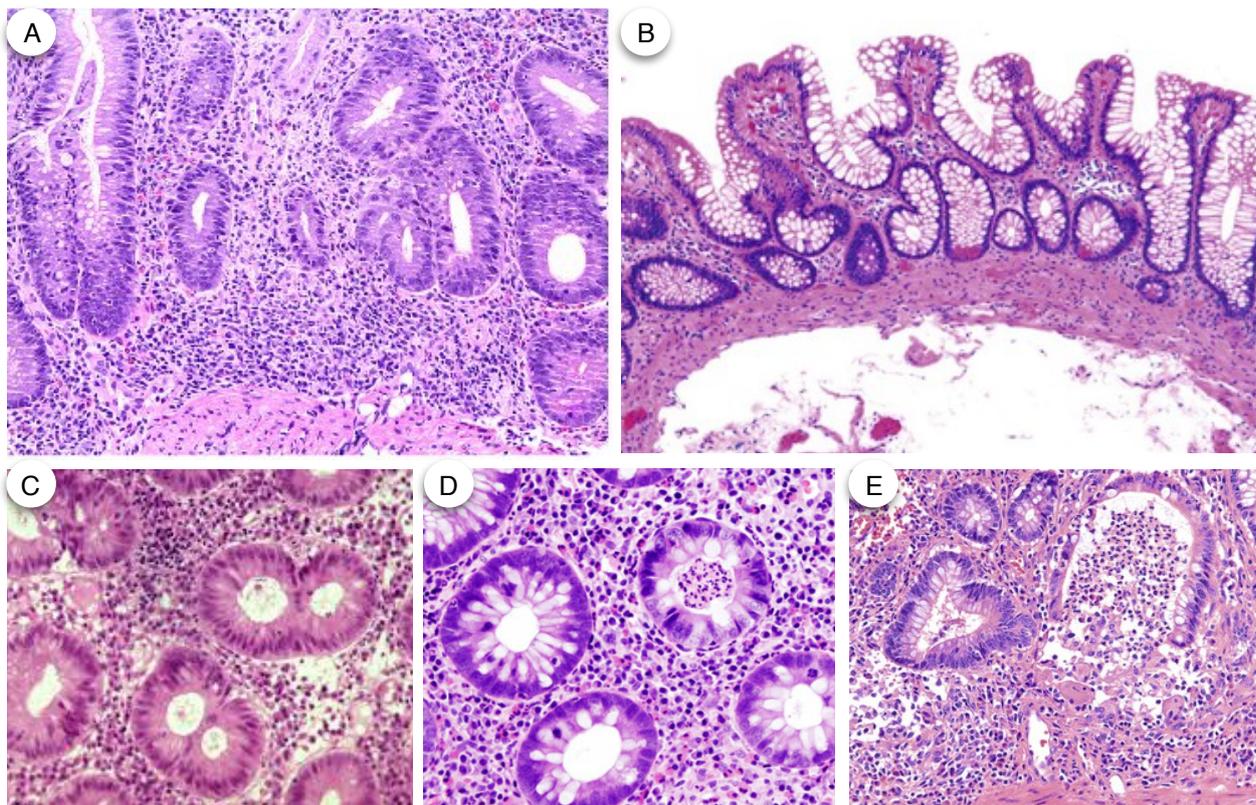
El infiltrado **linfoplasmocitario** predomina en las formas crónicas. La plasmocitosis basal es típica y consiste en un acúmulo de estas células en el tercio inferior de la mucosa, a menudo separando la base de las criptas de la *muscularis mucosa* (Figura 4a).<sup>19</sup> En ocasiones los linfocitos pueden agruparse formando agregados basales linfoides.<sup>20</sup>

Otras células descritas son los **mastocitos**, que pueden acumularse en el límite que separa la mucosa normal de la lesionada<sup>18</sup>, y los **eosinófilos**. Para valorar la hipereosinofilia tisular como lesión, ésta debe ser muy intensa (más de 60 por 10 CGA) o aparecer en las criptas (criptitis eosinofílica).<sup>19</sup>

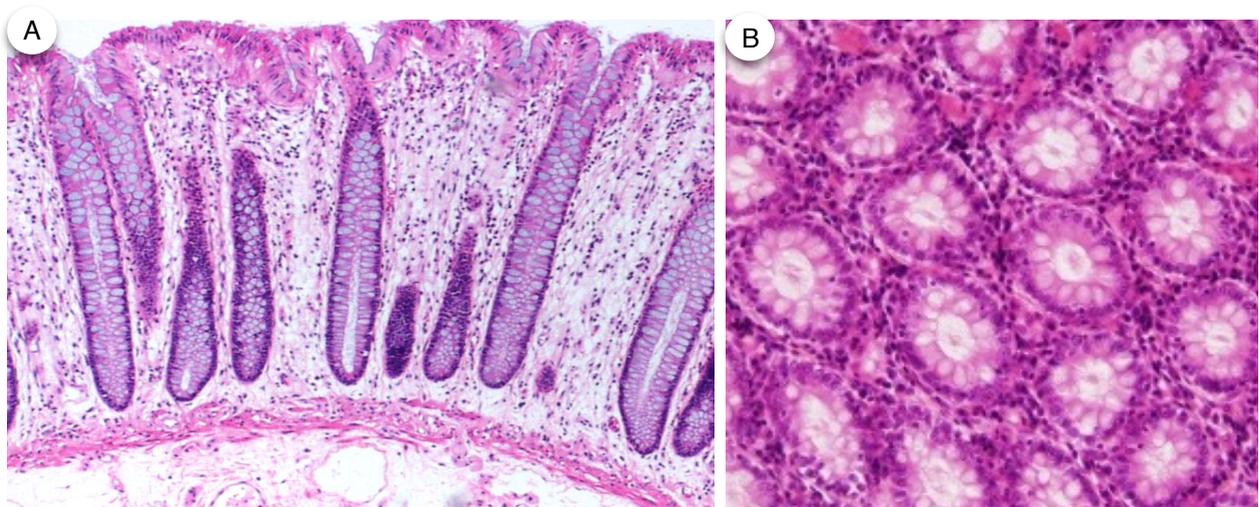
### Epitelio

El epitelio colónico también evoluciona con la actividad de la enfermedad. Con frecuencia se observan úlceras con necrosis, cubiertas por fibrina y tejido de granulación. Esto se combina con cambios celulares regenerativos que incluyen aumento del tamaño e hiper cromatismo nuclear, nucleolo prominente y aumento del número de mitosis. En fases tardías, estos cambios pueden llevar a la formación de los pseudopólipos hiperplásicos ya descritos.<sup>17</sup>

Otros dos tipos celulares se ven implicados en etapas avanzadas: en las células caliciformes se aprecia una disminución del contenido de mucina; y las células de Paneth (normalmente ausentes en el colon) pueden aparecer como una expresión de metaplasia, sobre todo si aparecen distales al ángulo esplénico (Figura 4b).<sup>18,20</sup>



**Figura 4.** Histología de la CU. **A**, plasmocitosis basal que separa la base de las criptas de la muscularis mucosa. Se aprecia una cripta bifurcada. **B**, distorsión de las criptas, superficie de aspecto vellositario, y metaplasia de células de Paneth (intensamente eosinófilas). **C**, corte transversal de dos criptas bifurcadas, con diámetros internos irregulares. Se aprecia también una depleción de mucina en las células caliciformes. **D**, absceso criptal. **E**, ruptura de un absceso criptal con formación de un granuloma pericriptal.



**Figura 5.** Mucosa colónica normal. **A**, criptas normales “en tubos de ensayo”, paralelas, con las bases adyacentes a la *muscularis mucosa*. **B**, corte transversal donde se aprecia una buena densidad de criptas con luces de diámetro similar.

## DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

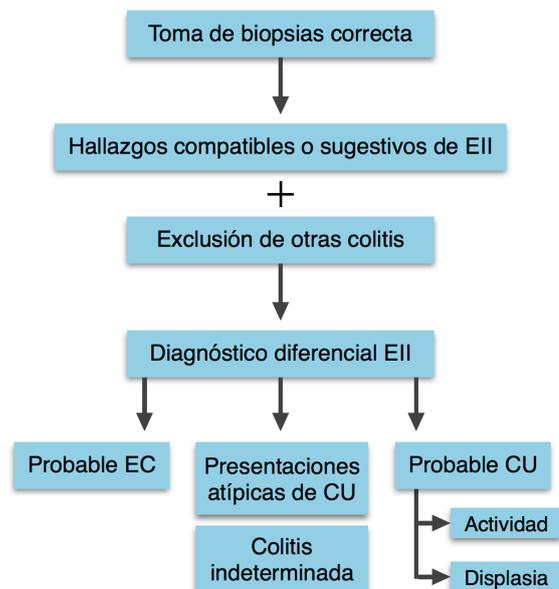
Las características descritas anteriormente corresponden a la presentación típica de la CU. Sin embargo, hay ciertos aspectos que pueden dificultar la tarea del patólogo en el diagnóstico histológico. En primer lugar, no existen hallazgos patognomónicos de la CU y las lesiones se solapan a menudo con las que se pueden encontrar en la EC. Hasta tal punto que, en ocasiones, no es posible distinguir entre ambas enfermedades, diagnosticándose de Colitis Indeterminada. Además, existen excepciones a la presentación clásica de la CU que pueden llevar a un error diagnóstico. Por todo ello es importante seguir unos “pasos” para llegar a un diagnóstico histológico preciso (Figura 6).

### 1. Toma de biopsias

La colonoscopia con toma de biopsias segmentarias es la prueba de elección para establecer el diagnóstico y la extensión de la enfermedad. No solo está indicada en el debut de la enfermedad, sino también en pacientes en remisión clínica (ya que tiene valor pronóstico), en la reevaluación de las recaídas y en CU dependiente o refractaria al tratamiento, previo a la colectomía.<sup>12</sup> Se deben tomar biopsias tanto de las zonas afectas como de las aparentemente sanas. Se recomienda tomar de 2 a 4 muestras de cada segmento del colon, incluido recto y sigma, y también del íleon.<sup>20</sup> También es importante tomar las biopsias iniciales antes de empezar el tratamiento médico, ya que modifica el curso de la enfermedad y las lesiones encontradas.<sup>22</sup>

### 2. Diagnóstico de EII

Toda la patología microscópica descrita hasta ahora es compatible con la EII, pero algunas lesiones pueden aparecer también en colitis de otra etiología. Por ello, a la hora de realizar el diagnóstico



**Figura 6.** Esquema simplificado del proceso diagnóstico de una biopsia inicial en un paciente con sospecha clínico-endoscópica de CU.

diferencial conviene saber qué hallazgos sugieren EII con mayor probabilidad que otros. Esto depende, no sólo de la prevalencia de cada lesión en las distintas enfermedades, sino también del grado de objetividad o precisión con que los patólogos pueden detectarlas. En la tabla 3<sup>20</sup> se recogen estos hallazgos y su importancia en el diagnóstico diferencial. El hallazgo que sugiere con más fuerza EII sobre otras colitis es la plasmocitosis basal. La ausencia de ésta, así como una arquitectura criptal preservada debería hacer considerar otras opciones diagnósticas.<sup>20</sup>

Las formas de colitis que más frecuentemente pueden entrar en el diagnóstico diferencial son:<sup>19</sup>

- **Colitis isquémica:** en la forma crónica puede haber criptas bifurcadas, por lo que debería considerarse como alternativa, sobre todo en pacientes mayores con diarrea crónica. Un dato característico es la presencia de microtrombos.
- **Colitis infecciosas:** puede plantear dudas con el primer brote de CU, al presentar infiltración de neutrófilos en el epitelio superficial y en las criptas. El dato diferencial es que las colitis infecciosas de nuestro medio no muestran alteraciones en la arquitectura, a diferencia de la colitis en la EII.
- **Colitis pseudomembranosa:** aparecen pseudomembranas sobre la superficie de la mucosa, entre las desembocaduras de las criptas, que contienen neutrófilos agrupados en fila india.
- **Colitis microscópicas:** las colitis colágenas y la colitis linfocitaria pueden mostrar infiltrado de neutrófilos y eosinófilos o distorsiones crípticas. En las primeras, el dato diferencial es el engrosamiento de la membrana basal subepitelial mayor de 10 micras; mientras que la segunda presenta una gran linfocitosis en los laterales de las criptas.

Ante la sospecha de CU, por tanto, deben realizarse coprocultivos que ayudarán a descartar diarreas de origen infeccioso, incluyendo *C. difficile*, *Campylobacter*, *E. coli* O157:H7 y, en pacientes inmunodeprimidos, *Citomegalovirus*.<sup>12</sup>

Hallazgo histológico	Frecuencia observada en distintas colitis (%)				Reproducibilidad		Valor discriminatorio	
	Infecciosa	EII	CU	EC	IOV %	κ	EII >infecciosa	CU >EC
Plasmocitosis basal	0-6	69-100	76			0,53-0,84	+++	
Distorsión de criptas	0-30	28-100	57-89	27-32	4-25	0,4-0,77	+++	++
Atrofia de criptas	0-15	10-33	29-66	12-23	6-29	0,27-0,67	+++	++
Superficie vellositaria	0-7	11-27	30-50	12	4-19	<0,4	+++	++
Granuloma no criptolítico	0-2	6-27	0	21-62	4-6	>0,4-1	++	-----
Agregado linfoide basal	0-7	18-35	21-60	8	10-16	0,52	++	
Infiltrado neutrofílico	47-86	0-73	61-63	55-61	21	>0,4-0,57	+	
Metaplasia cél. de Paneth	0	4-15	16-19	4	13	0,33-0,75	+	+
Abscesos crípticos	47-54	75-90	41-66	19	18	>0,4-0,66	+/-	+
Depleción de mucina	70	92	67-69	29-57	21	>0,4-0,57	+/-	++
Arquitectura preservada	85	8	6-10			>0,4	---	

**Tabla 3.** Hallazgos más frecuentes descritos en las biopsias, ordenados de mayor a menor probabilidad de EII. La fuerza con la que cada hallazgo sugiere una u otra enfermedad se basa en la frecuencia observada, la consistencia entre estudios y la reproducibilidad del hallazgo.

IOV: variabilidad interobservador; κ: estadístico kappa de concordancia interobservador (valor máximo: 1). La reproducibilidad se considera aceptable cuando κ >0,4 y IOV < 20%.

+++ muy a favor; ++ moderadamente a favor; + ligeramente a favor; +/- poco fiable; - en contra.

### 3. Diagnóstico de CU

Una vez se ha establecido el diagnóstico de EII, es el momento de clasificar la enfermedad en CU o EC. En la tabla 4 se resumen las diferencias más importantes entre CU y EC.<sup>17-22</sup>

En algunas ocasiones, como un brote de CU muy florido o la presencia de granulomas típicos de EC, se puede alcanzar un diagnóstico preciso (los granulomas no criptolíticos son el hallazgo más útil para discriminar entre CU y EC<sup>20</sup>). Sin embargo, a veces esto no es posible en las biopsias iniciales, sobre todo en los brotes de CU, que suelen ser leves e histológicamente menos característicos.<sup>19</sup>

Por ello, el resultado de la biopsia debe interpretarse siempre en el contexto de los hallazgos clínicos, radiológicos y endoscópicos. Actualmente se emplean los criterios de Lennard-Jones, aceptados internacionalmente, para el diagnóstico de la CU.<sup>2,12,15</sup>

- **Criterios clínicos:** rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales.
- **Criterios radiológicos:** cambios en la mucosa, como úlceras espiculares, mucosa granular, pseudopólipos; y cambios del calibre, como estrechamiento de la luz, acortamiento del colon o pérdida de haustración.
- **Criterios endoscópicos:** lesiones continuas y con afectación prácticamente constante, tales como mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable; exudado o ulceraciones; hemorragia espontánea o al roce; pólipos y pseudopólipos.
- **Criterios anatomopatológicos:** se consideran criterios mayores la inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes; mientras que el infiltrado crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa e hiperplasia linfoide constituyen criterios menores.

	CU	EC
<b>Distribución de las lesiones</b>	Difusa, continua	Segmentaria, parcheada.
Afectación	Limitada al colon	De boca a ano
Predominio	Colon izquierdo	Colon derecho
Preservación del recto	Excepcional	90 % de los casos
Afectación del íleon	Raro	Común
Enfermedad perianal	Raro	75% (fisuras, fístulas)
<b>Afectación microscópica</b>	Limitado a mucosa (± submucosa)	Transmural
Distorsión arquitectural	Importante	Leve o ausente
Atrofia y cambios regenerativos	Marcada	Mínima
Edema	Escaso	Importante
Granulomas no criptolíticos	Nunca	Presentes en el 60%
Pseudopólipos	Frecuentes	Raros
<b>Evolución</b>		
Respuesta a corticoides	75 %	25 %
Cirugía	16% a los 5 años Curativa	46% a los 5 años Recidivas frecuentes
Disfunción de ileostomía	Rara	Frecuente
Displasia-CCR	Poco frecuente	Raro

**Tabla 4.** Diferencias entre CU y EC.

## Presentaciones atípicas de la CU

Como se ha dicho, no siempre se cumplen estas diferencias clásicas entre la CU y la EC, lo que dificulta el diagnóstico diferencial y puede llevar a clasificar la enfermedad como Colitis Indeterminada. Para evitar esto conviene conocer algunos patrones inusuales con los que puede presentarse la CU, muchos de ellos simulando una EC.

### *Colitis fulminante*

Aunque ya no se recomienda usar este término<sup>12</sup>, la colitis fulminante es una colitis aguda grave asociada a un síndrome “tóxico” (fiebre, taquicardia, hipotensión), con el que debutan entre un 5-20% de pacientes.<sup>23</sup> Macroscópicamente se aprecia una mucosa edematosa con grandes úlceras hemorrágicas y fisuras rodeadas, en ocasiones, por pseudopólipos. La mayoría de colitis fulminantes resultan ser, tras el estudio del colon resecaado, CU con algunas características de EC, como conservación del recto total o relativa, lesiones parcheadas, fisuras o inflamación transmural (Figura 7a y 7b).<sup>22,23</sup>

### *CU con infección por Citomegalovirus*

Esta asociación es más frecuente en pacientes con actividad alta de CU. Aparece entre el 10-85% de los casos de CU refractaria al tratamiento. Por ello, sólo se recomienda realizar IHQ para CMV en pacientes con serología positiva y con índice de actividad de CU alto. En la histología el hallazgo típico son células endoteliales de gran tamaño con inclusiones nucleares eosinofílicas rodeadas por un halo blanco.<sup>17</sup>

### *CU con conservación del recto*

Se ha descrito conservación del recto hasta en un 30% de biopsias endoscópicas preoperatorias de pacientes con CU. Sin embargo, esta cifra descendió a 5,4% cuando se analizaron las piezas de colectomía de dichos pacientes.<sup>24</sup> En adultos, aparece en el 13% de los pacientes con colitis fulminante y hasta en el 44% de pacientes tratados por vía tópica o sistémica. En niños se ha descrito en biopsias iniciales previas al inicio del tratamiento hasta en un 30% de los casos.<sup>25</sup> Asimismo, se observa hasta en un 65% de pacientes, adultos y pediátricos, con CU y colangitis esclerosante primaria.<sup>26</sup>

### *CU con afectación segmentaria*

Muchos estudios han identificado lesiones parcheadas o segmentarias en pacientes recién diagnosticados de CU. Esto ocurre en pacientes con CU izquierda o proctitis, en los que se describen lesiones en colon ascendente, apéndice o ciego, con preservación del colon transverso. La lesión más frecuente es la inflamación periapendicular, a menudo descrita como “parche cecal” o “inflamación del orificio apendicular” (Figura 7c). Se ha descrito hasta en el 75% de pacientes con CU establecida y tratada<sup>25,26</sup>; y en pacientes recién diagnosticados varía entre el 32 y el 41%.<sup>26,27</sup> En estos últimos, además, se encontró una relación inversa entre la frecuencia de lesión apendicular y la extensión de enfermedad (37% en pacientes con proctitis, 17% con colitis izquierda y 0% con pancolitis).<sup>27</sup>

### *Ileítis por reflujo*

Algunos pacientes pueden mostrar inflamación activa leve en el íleon terminal, que no debe ser confundida con EC. La teoría más aceptada lo achaca a reflujo del contenido cecal (“backwash ileitis”) al íleon (Figura 7d).<sup>28</sup> Este hallazgo se encuentra en el 17% de las piezas de colectomía y ocurre, sobre todo, en pacientes con pancolitis.<sup>29</sup> Los estudios no son concluyentes en cuanto a sus implicaciones pronósticas (displasia, complicaciones del reservorio) ni se han definido unos criterios claros para el diagnóstico.

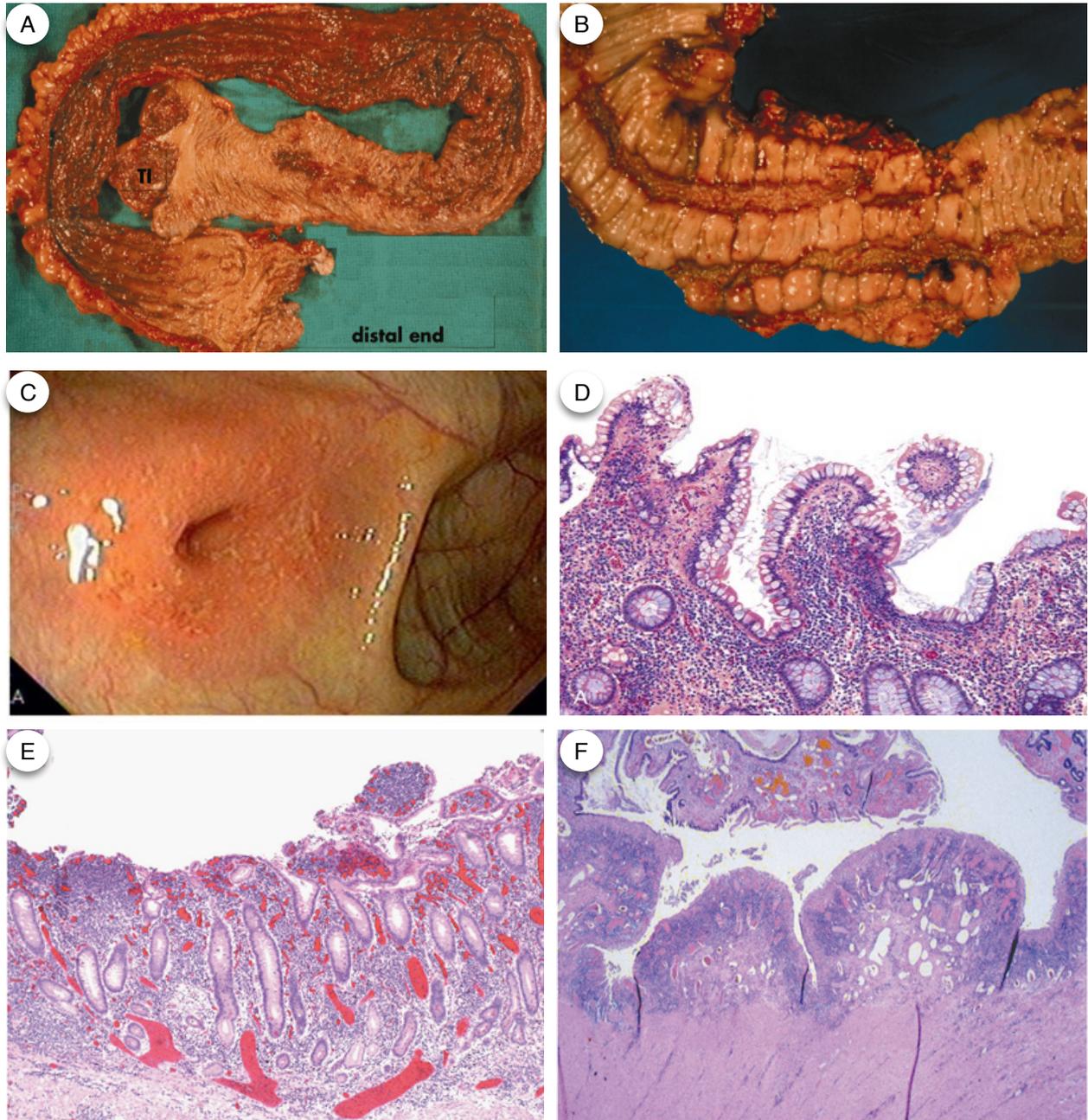
### *CU con afectación del tracto gastrointestinal alto*

Se han descrito algunos casos de afectación gástrica o duodenal en pacientes con CU confirmada, aunque todavía no está claro si se trata de una manifestación de la CU o aparece de forma independiente. En un 10% de pacientes con CU se encontró duodenitis con características similares a la CU (Figura 7e).<sup>28</sup> Otras alteraciones descritas son la “gastritis focal” y los microagregados de

macrófagos (con tinción IHQ para CD68+). Estas últimas aparecen, casi exclusivamente, con infección concomitante de *H. pylori*, en el 4,2 y 8% de los casos, respectivamente.<sup>30</sup>

*CU en edad pediátrica*

Un reciente estudio de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN) mostró que la presentación atípica en los niños no tratados no es rara. Un 5% presenta conservación del recto, cuya frecuencia es inversamente proporcional a la edad de presentación. La afectación del trato GI alto ocurre en un 4%, más frecuentemente gastritis focal. Por último, un 2% de los pacientes presentaban lesiones segmentarias en forma de “parche cecal”.<sup>31</sup>



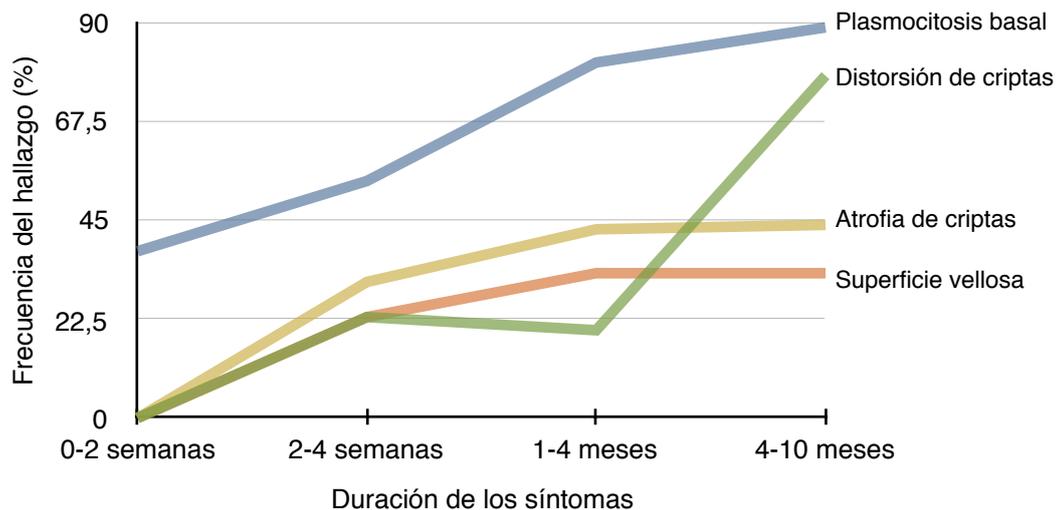
**Figura 7.** **A**, colitis fulminante. Se aprecia conservación rectal relativa (“distal end”), lesiones parcheadas en colon ascendente y úlceras longitudinales. **B**, colitis fulminante con úlceras longitudinales. **C**, inflamación del orificio apendicular en paciente con colitis izquierda. **D**, ileítis por reflujo. La mucosa del íleon muestra expansión de la lamina propia por neutrófilos y células plasmáticas y vellosidades ensanchadas. **E**, duodenitis en paciente con CU. Se aprecia atrofia vellositaria, plasmocitosis basal y distorsión de criptas. **F**, colitis fulminante. Se aprecian pseudopólipos separados por úlceras.

## Cambios con el tiempo y el tratamiento

Las características microscópicas útiles para el diagnóstico de CU varían en función de la duración y la actividad de la enfermedad (Figura 8).

En etapas tempranas de la enfermedad, las características clásicas de la CU no suelen estar presentes, por lo que el diagnóstico puede ser difícil. De hecho, hasta un 50% de los casos de CU pediátrica no presentan ninguna alteración en la primera biopsia.<sup>32</sup> La plasmocitosis basal es el hallazgo más precoz y con mayor valor predictivo, pudiendo ser la única alteración histológica en el primer brote de CU.<sup>21</sup> Puede identificarse en las dos primeras semanas tras el inicio de los síntomas en el 38% de los pacientes, al principio como plasmocitosis focal y, más tarde, difusa.<sup>20,21,25</sup> Sin embargo, en esta fase la arquitectura puede estar conservada, con criptas de tamaño y morfología normal en las primeras dos semanas, y el infiltrado neutrofílico no siempre es transmucoso.<sup>25</sup>

En la CU establecida predomina la distorsión arquitectural de las criptas, los cambios atróficos de la mucosa y superficie irregular o vellosa. También son características de cronicidad la metaplasia de células de Paneth en el colon izquierdo o la fibrosis de la lámina propia.<sup>12,20,25</sup> Posteriormente, con el tratamiento, la extensión de la enfermedad tiende a disminuir, llegando a mostrar una mucosa rectal normal en el 34-44% de los pacientes.<sup>25</sup> Paralelamente, la distribución puede pasar de ser continua a segmentaria, con lesiones focales y parcheadas. Conviene conocer estos posibles cambios en la CU establecida y tratada para no modificar, de forma errónea, el diagnóstico.



**Figura 8.** Cambios histológicos de la CU con el tiempo.

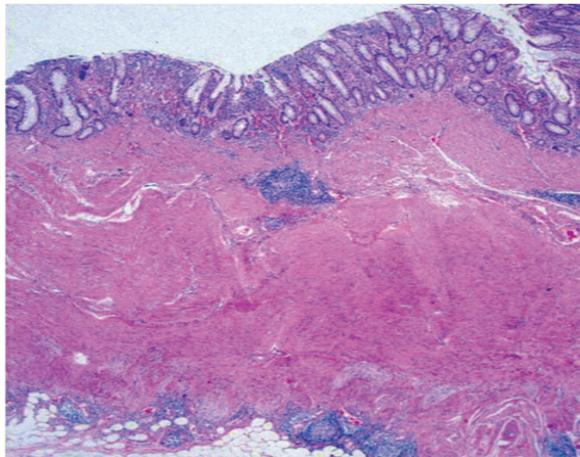
## Colitis Indeterminada

El análisis de varias biopsias tomadas de forma correcta permite la clasificación de CU o EC en un 66-75% de los pacientes recién diagnosticados, ascendiendo al 90% cuando se combina con los datos clínicos y endoscópicos.<sup>33</sup> Desafortunadamente, en el 10% restante de los pacientes no se puede llegar a un diagnóstico definitivo. Aunque existe controversia en cuanto a la terminología, actualmente se recomienda usar "EII Inclasificada" para estos casos; mientras que el concepto "colitis indeterminada" debe reservarse para aquellas colitis intervenidas quirúrgicamente en las que no se puede clasificar la enfermedad tras analizar la pieza de colectomía.<sup>12,19,25,28</sup> Esta recomendación se basa en que las biopsias endoscópicas representan un área pequeña y superficial de la pared colónica, y pueden obviar hallazgos que sí aparecen en el espécimen quirúrgico. De hecho, ese 10% de Colitis Inclasificadas preoperatorias se reduce hasta el 4% tras el análisis de la pieza de colectomía.<sup>32</sup>

La Colitis Indeterminada/Inclasificada no constituye una enfermedad *per se* y no existe consenso en los criterios diagnósticos. Representa un diagnóstico provisional que, en el 80% de los casos se consigue reclasificar durante el seguimiento de la enfermedad.<sup>34</sup> Esto se debe a que la mayoría de los casos corresponden, en realidad, a una CU que en el momento del diagnóstico presentaba características atípicas o ausencia de hallazgos específicos (Tabla 5).<sup>25</sup> Por ello, el cambio diagnóstico más frecuente con el tiempo es de Colitis Indeterminada a CU y, en menor medida, a EC (Tabla 6).<sup>25,34</sup>

En este punto merecen especial atención los marcadores serológicos, tema de interés creciente en el diagnóstico de la EII. Aunque no está justificado su uso de forma rutinaria, pueden ser útiles en casos difíciles de colitis indeterminada. Los **pANCA** (anti-citoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear) son positivos en el 20-85% de los pacientes con CU (y sólo en el 2-28% de EC); mientras que los **ASCA** (anti-*Saccharomyces cerevisiae*) son más frecuentes en la EC (39-69%) que en la CU (5-15%). Así, en un paciente con ASCA-/pANCA+ es 19 veces más probable el diagnóstico de CU sobre la EC. En esta última, por el contrario, predomina el inmunofenotipo ASCA+/pANCA-.<sup>35</sup>

Otros marcadores son los Anticuerpos contra elementos bacterianos, más frecuentes la EC (positivos en el 50% de los pacientes) que en la CU (10% de los pacientes). Los más importantes son los que actúan contra la porina C de la membrana externa de *E. coli* (anti-OmpC), la flagelina (anti-CBir1) y la secuencia I2 asociada a *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2).<sup>35</sup>



**Figura 9.** Colitis Indeterminada. Paciente con pancolitis con cambios de la mucosa sugestivos de CU. Sin embargo, se aprecian agregados linfoides de localización transmural, típico de la EC.

De todo lo anterior se desprende la idea de que el diagnóstico preciso y definitivo de CU no es sencillo. Las características de la enfermedad dependen de

diversos factores como la edad de presentación, el tiempo de evolución, la actividad de la inflamación, la gravedad del brote, la muestra analizada o la instauración del tratamiento. Por ello, es importante distinguir entre diferentes escenarios para el diagnóstico de CU:

- Biopsias obtenidas durante la fase inicial de la enfermedad (en las primeras 2 semanas de la aparición de los síntomas).
- Biopsias obtenidas de pacientes con enfermedad establecida antes del tratamiento (síntomas durante más de 4-6 semanas).
- Biopsias obtenidas de pacientes con enfermedad establecida después de tratamiento (sería conveniente el análisis de biopsias previas).
- Análisis de la pieza de colectomía

Colitis fulminante
Criterios clínicos, endoscópicos o histológicos insuficientes
Variantes atípicas de CU y EC
Fases muy temprana o avanzada de la CU
CU post-tratamiento

**Tabla 5.** Motivos más frecuentes que conducen al diagnóstico de Colitis Indeterminada

Colitis ulcerosa	60-90%
Enfermedad de Crohn	10-30%
Colitis infecciosa	<1%
Colitis isquémica	<1%

**Tabla 6.** Causas subyacentes de Colitis Indeterminada.

## ACTIVIDAD DE LA CU

El grado de actividad de la CU y la gravedad de los brotes son datos de vital importancia para el manejo de la enfermedad. Así, la gravedad de un brote determina si se inicia o no terapia oral, intravenosa o, incluso, quirúrgica; mientras que la remisión determina que un paciente se beneficie de tratamiento de mantenimiento. Por otra parte, la actividad aporta información pronóstica ya que, por ejemplo, la inflamación activa persistente en el tiempo aumenta la frecuencia de recaídas e incrementa el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.<sup>21</sup>

Se han propuesto multitud de escalas con el fin de estimar de forma precisa el grado de actividad de la enfermedad, pero ninguna se ha validado adecuadamente.<sup>12</sup> Existen escalas clínicas, endoscópicas e histológicas que a menudo se combinan para aumentar la precisión. Sin embargo, la correlación entre los tres tipos de escalas es escasa, pudiendo existir remisión clínica en un paciente con CU histológicamente activa.<sup>17</sup>

### Actividad clínica

En la práctica clínica, la escala más utilizada, y la recomendada por la ECCO, es el índice de Truelove-Witts, que clasifica la CU en leve, moderada o grave según parámetros clínicos.<sup>12</sup> El mayor problema de este índice es que no existe una definición validada de remisión clínica ni de mejoría, y no se puede medir de forma cuantitativa. Se han propuesto múltiples escalas cuantitativas como el Índice de Lichtiger, el Índice de St. Mark's, el Índice de Mayo o el Índice de Seo, pero ninguna ha demostrado ser superior al de Truelove-Witts.<sup>36</sup>

La clasificación de Montreal, ampliamente utilizada, recoge las tres categorías de Truelove-Witts y añade la colitis en remisión (Tabla 7).<sup>2,12</sup>

Gravedad	
S0	Colitis en remisión (silente, quiescente): no hay síntomas de la enfermedad.
S1	Colitis leve: $\leq 4$ deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia ni aumento de la VSG.
S2	Colitis moderada: criterios entre leve y grave, con signos de afección sistémica leve.
S3	Colitis grave: $\geq 6$ deposiciones diarias con sangre, fiebre o taquicardia o anemia o aumento de la VSG, a menudo con signos de afección ("toxicidad") sistémica grave.

**Tabla 7.** Clasificación de Montreal de la gravedad del brote de CU.

### Actividad endoscópica

Como se ha comentado, la clínica de la CU no siempre refleja el estado de la mucosa, por ello se combina con los datos endoscópicos para valorar la actividad de forma más precisa. Varios estudios han demostrado que la ausencia de síntomas no se correlaciona bien con la actividad inflamatoria, y que la curación endoscópica de la mucosa es mejor predictor pronóstico que las escalas clínicas.<sup>37</sup> La curación endoscópica, definida habitualmente por un índice de Mayo de 0 o 1, se ha convertido, por tanto, en el objetivo terapéutico de la CU, ya que se asocia a una remisión clínica prolongada, menor tasa de hospitalización y menor tasa de colectomía.<sup>38</sup>

- La remisión se define como la resolución de los síntomas (en la práctica clínica se acepta una frecuencia  $\leq 3$  deposiciones al día sin sangre y sin urgencia defecatoria) y una mucosa normal o sin signos de actividad en la endoscopia.<sup>12</sup>
- La respuesta al tratamiento se define como la mejoría clínica y endoscópica que, en general, se cifra en una disminución mayor del 30% en el índice de actividad utilizado.<sup>12</sup>
- La recaída consiste en la exacerbación de los síntomas en un paciente con CU establecida que se encuentra en remisión clínica. No hay consenso sobre la necesidad de una sigmoidoscopia con mucosa anormal para definir la recaída.<sup>12</sup>

Al igual que en la actividad clínica, existen muchas escalas endoscópicas. La mayoría se basan en el aspecto granular, el patrón vascular, la friabilidad de la mucosa y las lesiones de la mucosa. Entre ellos cabe citar el Índice de Matts, el de Baron, el de Sutherland o el de Mayo. Este último es muy utilizado y presenta, junto con el de Matts, la mayor concordancia inter e intraobservador.<sup>36</sup>

Cabe citar en este punto la calprotectina fecal, un marcador preciso de la inflamación crónica de la mucosa, de coste aceptable, que se correlaciona con la actividad endoscópica de la enfermedad. Así, valores superiores a 250 µg/g tienen un VPP del 100% para enfermedad activa de la mucosa. Esto permite identificar a pacientes que, aún estando en remisión clínica, tienen un mayor riesgo de recaída.<sup>39</sup>

Puntuación	Aspecto de la mucosa en la sigmoidoscopia
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve: eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve.
2	Enfermedad moderada: eritema evidente, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones.
3	Enfermedad grave: hemorragia espontánea, ulceraciones.

**Tabla 8.** Índice de Mayo para la CU.

### Actividad histológica. El concepto de remisión histológica

La curación endoscópica de la mucosa no siempre refleja el estado microscópico de actividad, pudiendo existir inflamación activa en las biopsias de pacientes con CU quiescente endoscópicamente. Por ello, cada vez más, se incluye la remisión o curación histológica como objetivo secundario en los ensayos clínicos, aunque todavía no está extendido en la práctica clínica.

El mayor problema es que existe un gran número de índices histológicos distintos pero ninguno está validado; además, no hay consenso en la definición de remisión histológica. Ello condiciona una gran variabilidad en los resultados en cuanto al valor pronóstico de la histología y su correlación con las escalas endoscópicas.<sup>37,38,40</sup>

#### Índices de actividad histológica

Actualmente existen hasta 18 índices distintos, de los cuales sólo tres están parcialmente validados: el de Truelove-Richards, el de Harpaz y el de Geboes.<sup>41</sup> Este último es el más comúnmente utilizado y el mejor validado, con el acuerdo interobservador más alto de todos ( $\kappa$  0,59-0,70).<sup>37,40,41</sup>

Los hallazgos histológicos que recoge cada escala para establecer los grados de actividad son diferentes (Tabla 9); sin embargo, la mayoría coinciden en la presencia de neutrófilos en el epitelio como hallazgo diferencial entre CU activa e inactiva.

Así, la enfermedad activa se define por la existencia de criptitis (neutrófilos en el epitelio criptal), que equivale a una puntuación de Geboes  $\geq$  3.1. Después se consideran otros hallazgos para clasificar la actividad en:<sup>41</sup>

- Leve: está caracterizada por criptitis sin formación de abscesos crípticos. En algunas escalas, como la de Gupta, se requiere menos del 50% de las criptas afectadas.
- Moderada: definida por la aparición de microabscesos, la destrucción de criptas o la criptitis en más del 50% de las criptas, según el índice utilizado.
- Severa: las erosiones y las úlceras son criterio de severidad en casi todas las escalas. Otros hallazgos son la presencia de tejido de granulación, cambios regenerativos o numerosos abscesos crípticos.

En la CU inactiva o quiescente, por el contrario, es un requisito esencial la ausencia de infiltrado neutrofílico epitelial. Pueden existir distintos grados de infiltrado crónico mononuclear<sup>37,38,40,41</sup> y algunas escalas incluyen la presencia de neutrófilos o eosinófilos en la lámina propia, como la de Rutter<sup>21</sup> o la de Geboes.<sup>37,38,40,41</sup>, o la depleción de mucina en el índice de Riley<sup>41</sup>.

Actividad	Características	
Grado 0	Mucosa normal o únicamente con cambios arquitecturales	Remisión/Curación
Grado 1	Infiltrado crónico sin neutrófilos o sólo presentes en lámina propia	Inactiva/Quiescente
Grado 2	Neutrófilos en epitelio (criptitis)	Activa leve
Grado 3	Criptitis con abscesos cripticos	Activa moderada
Grado 4	Erosiones o úlceras	Activa severa

**Tabla 9.** Resumen de los grados de actividad histológica de las distintas escalas.

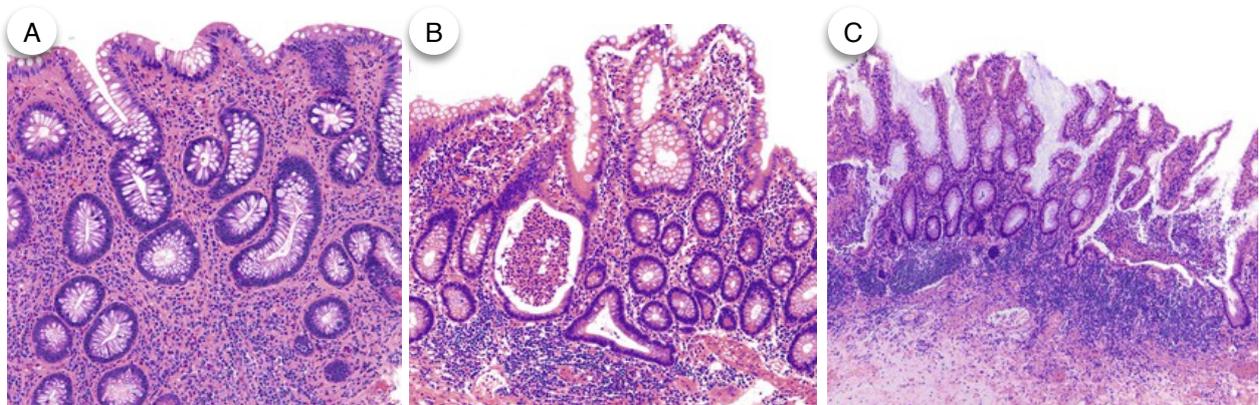
*Remisión histológica*

Los términos remisión y curación histológica están empezando a sonar con fuerza en la literatura científica, pero no existe una definición clara y, a menudo, se usan indistintamente como sinónimos.<sup>37</sup>

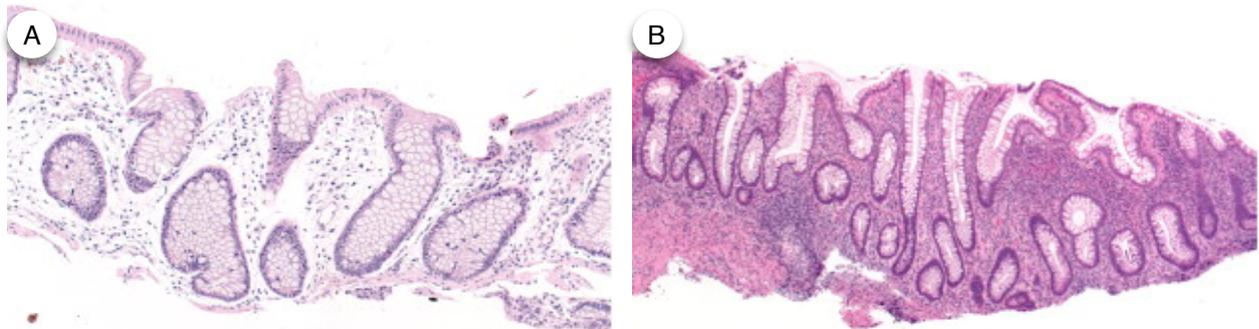
La remisión histológica debería incluir la ausencia de neutrófilos, la restitución de la lámina propia, sin infiltrado crónico ni plasmocitosis basal, y la reducción del número de eosinófilos a los límites normales. Puede persistir la distorsión arquitectural y la disminución de la densidad de criptas.<sup>37,38,40,41</sup>

La curación histológica consiste en la restitución de la mucosa normal, sin cambios inflamatorios ni estructurales. Es un concepto más amplio que refleja la recuperación de la función de barrera del epitelio intestinal.<sup>40</sup>

De nuevo, la calprotectina fecal podría ser de utilidad, ya que se correlaciona bien con la actividad de la inflamación. Los valores bajos de este marcador son un predictor de remisión histológica.<sup>42</sup>



**Figura 10.** CU crónica activa. **A**, actividad leve con mínima criptitis e infiltrado linfoplasmocitario en lámina propia. **B**, actividad moderada con criptitis y abscesos cripticos. **C**, actividad severa con úlceras y fisuras.



**Figura 11.** Biopsias de dos pacientes con remisión clínica y endoscópica. **A**, remisión histológica con cambios arquitecturales residuales. **B**, CU inactiva con infiltrado crónico mononuclear y eosinófilos en lámina propia.

*Implicaciones pronósticas*

La concordancia entre la actividad endoscópica e histológica es buena, alcanzando el 75% en los casos de enfermedad activa moderada-severa. Sin embargo, en los casos de actividad leve o remisión endoscópica, a menudo persiste inflamación microscópica. Entre un 16-100% de pacientes sin actividad endoscópica muestra inflamación histológica en la biopsia, lo que sugiere que la endoscopia podría subestimar la actividad de la enfermedad.<sup>37</sup>

La inflamación histológica activa en pacientes con CU clínica y endoscópicamente quiescente predice la recaída en 1 año de seguimiento.<sup>38,41</sup> Así, los pacientes con un índice de Geboes  $\geq 3.1$  tienen un riesgo relativo de recaída de 3,5.<sup>43</sup>

Los hallazgos con mayor valor predictivo son el infiltrado inflamatorio agudo y las lesiones en el epitelio (Tabla 10). Asimismo, la plasmocitosis basal es cinco veces más frecuente en los pacientes que tuvieron una recaída.<sup>44</sup>

Hallazgos como la presencia de agregados linfoides o la criptitis severa se han asociado a brotes de CU refractaria al tratamiento médico.<sup>44</sup>

Esto concuerda con varios estudios que demuestran que la actividad histológica se correlaciona con la tasa de hospitalización y con la necesidad de colectomía.<sup>37,38,44</sup> Además, la presencia de CU activa en el margen anal aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones de la anastomosis ileoanal tras la colectomía.<sup>45</sup>

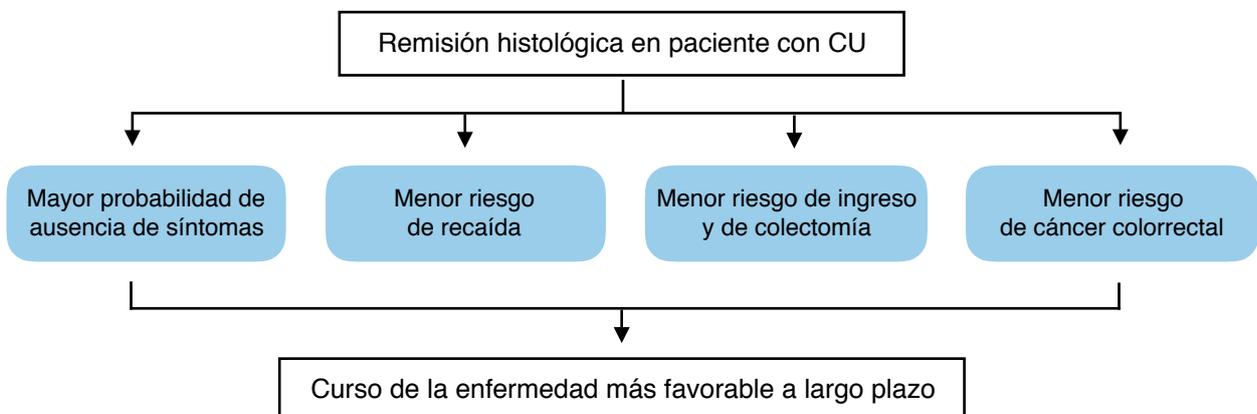
Por contra, los pacientes con remisión histológica presentan una reducción del riesgo de uso de corticoides del 58% y de necesidad de hospitalización del 79%<sup>38</sup>, así como una menor tasa de colectomía.<sup>37</sup> Además, tras un brote tratado con corticoides, un 58% de los pacientes que alcanzaron la remisión histológica tuvieron un año libre de síntomas, frente a un 16,7% de los que no la alcanzaron.<sup>44</sup>

La curación histológica también se asocia a una reducción del riesgo de cáncer colorrectal. Con la escala de Gupta, por cada unidad que aumenta la puntuación de la actividad histológica acumulada en el tiempo, el riesgo de neoplasia se multiplica por 3.<sup>44</sup>

Los datos anteriores reflejan la creciente evidencia que apoya el uso de la histología en la práctica clínica como un factor predictivo del curso de la enfermedad, especialmente en pacientes que ya están en remisión endoscópica o que presentan actividad leve. Muchos estudios la sitúan como el futuro objetivo terapéutico en la CU.

Hallazgo	Tasa de recaída	
	Presente	Ausente
Infiltrado neutrofílico	52 %	25 %
Abscesos crípticos	78 %	27 %
Depleción de mucina	56 %	26 %
Úlceras o erosiones	75 %	31 %

**Tabla 10.** Tasa de recaída en 1 año asociada a la presencia o ausencia de distintos hallazgos de actividad histológica.



**Figura 12.** Implicaciones pronósticas de la actividad histológica.

## DISPLASIA Y CÁNCER

El cáncer colorrectal (CCR) es una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes con CU y EC con afectación del colon, quienes presentan un riesgo de desarrollarlo de 3-5 veces mayor que la población general, y a edades más jóvenes (45 años en CU frente a 60-65 en población general).<sup>46</sup>

La prevalencia de CCR en estos pacientes es del 3%, con un riesgo acumulado del 2% a los 10 años del diagnóstico, 8% a los 20 años y 18% a los 30.<sup>46,47</sup> Como reflejan estos datos, la duración de la enfermedad es el mayor factor de riesgo de CCR, seguido de la extensión de la misma. El 80% ocurren en pacientes con pancolitis, mientras que el riesgo es intermedio en la colitis izquierda y mínimo en la proctitis. Otros factores implicados son la asociación con colangitis esclerosante primaria (incidencia del 10%, 33% y 40% a los 10, 20 y 30 años del diagnóstico de CU, respectivamente), los antecedentes familiares de CCR o el grado de actividad histológica (Tabla 11).<sup>46,47</sup>

A pesar de estos aspectos desfavorables, la supervivencia a 5 años es prácticamente idéntica a los pacientes con CCR esporádico sin CU.<sup>47</sup>

La localización más frecuente del CCR asociado a CU es el colon izquierdo, especialmente en sigma y recto. Comparado con el CCR esporádico, el cáncer en la EII suele ser de aspecto heterogéneo, mal delimitado e irregular. En ocasiones, puede simular lesiones estenóticas, úlceras o pólipos inflamatorios; mientras que otras veces se presenta en forma de una lesión plana indetectable. Además, no es infrecuente que sea multifocal. En un 10-30% de los casos existen dos o más lesiones neoplásicas sincrónicas, frente al 3-5% en la población general.<sup>48,49</sup>

Histológicamente, la mayoría son adenocarcinomas convencionales. Sin embargo, otras variantes aparecen con mayor frecuencia que en la población general: entre un 15-30% son mucinosos (frente al 10-15% en población general) y hasta un 7% son adenocarcinoma de células en anillo de sello (1% en población general).<sup>49</sup>

Aumentan el riesgo	Disminuyen el riesgo
Mayor duración de la enfermedad	Proctocolectomía total profiláctica
Mayor extensión de la enfermedad	Vigilancia con colonoscopias
Historia familiar de CCR	Quimioprotección con antiinflamatorios (5-ASA)
Presencia de colangitis esclerosante primaria	Hábito tabáquico
Mayor actividad histológica, presencia de estenosis o de pseudopólipos	Remisión endoscópica y/o histológica
Edad temprana de presentación	

**Tabla 11.** Factores implicados en el desarrollo de CCR en pacientes con CU.<sup>46-48</sup>

### Estrategias de vigilancia

La progresión a adenocarcinoma es similar a la de los pacientes sin CU (Figura 13). Habitualmente, éste va precedido de grados de displasia progresivamente mayores. No obstante, un pequeño porcentaje de casos puede evolucionar a carcinoma directamente desde displasia de bajo grado.<sup>48,49</sup>

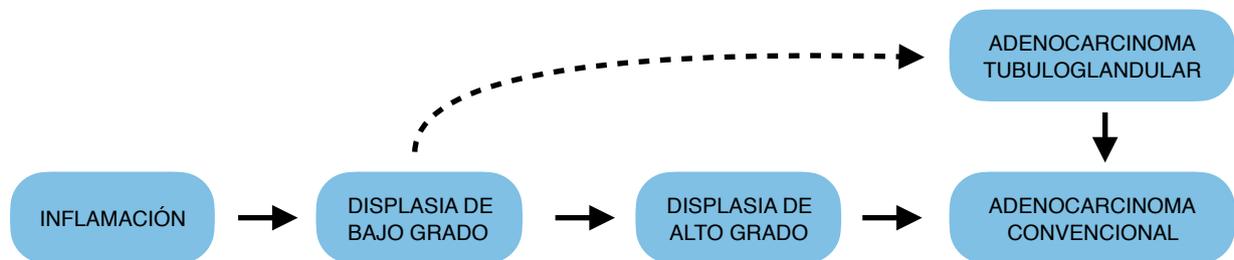
La displasia es, por tanto, la primera manifestación histológica del proceso neoplásico, y su diagnóstico, gradación y control son el objetivo de los programas de vigilancia.<sup>48</sup>

La mayoría de guías internacionales recomiendan hacer la primera colonoscopia de *screening* a los 8 años del diagnóstico de CU extensa o pancolitis; a los 15 años en caso de CU izquierda; y en el momento del diagnóstico si existe CU con colangitis esclerosante primaria.<sup>47</sup>

Debido a la multifocalidad y a que puede desarrollarse tanto en áreas afectas como en aquellas con curación mucosa, la displasia asociada a CU no siempre es visible en la colonoscopia. Por ello, la

recomendación clásica consiste en tomar 4 biopsias al azar cada 10 cm a lo largo de todo el colon, con un mínimo de 33 biopsias.<sup>47,48</sup>

Sin embargo, las últimas guías y consensos recomiendan el uso de la cromoendoscopia con biopsias dirigidas en lugar de la colonoscopia convencional. Esta técnica consiste en aplicar tinciones tópicas en la mucosa, lo que permite una mejor visión y caracterización de las lesiones, biopsiando, únicamente, aquellas sospechosas (Figura 17). Ha demostrado ser más barata y más efectiva en la detección de lesiones displásicas que la colonoscopia convencional con biopsias al azar, ya que requiere un menor número de biopsias e identifica hasta 2 veces más áreas displásicas.<sup>50</sup>



**Figura 13.** Secuencia de progresión a carcinoma.

### Clasificación microscópica de la displasia

La displasia epitelial se define como una transformación neoplásica inequívoca del epitelio intestinal que no sobrepasa la membrana basal.<sup>46-52</sup> El término “inequívoca” destaca la dificultad en la identificación de la displasia, que se ha de distinguir claramente no sólo del carcinoma invasivo sino también de los cambios reactivos o reparativos.<sup>51</sup> En general, las características morfológicas de la displasia asociada a EII son similares a las del adenoma esporádico e incluye cambios nucleares, citoplasmáticos y arquitecturales.

Las alteraciones celulares consisten en atipia y pleomorfismo de grado variable, hiper cromatismo nuclear, aumento de la relación núcleo/citoplasma, pérdida de la polaridad y estratificación nuclear o aumento del número de nucleolos. Suele haber una disminución de células caliciformes, aunque en ocasiones se pueden hallar aumentadas, desordenadas y con aspecto irregular o distrófico.

En la arquitectura se puede apreciar un aumento desordenado del número de criptas, con morfología cribiforme, tubular o viliforme, reflejando la pérdida del control de la proliferación celular.<sup>46,49,51</sup>

Según la presencia o ausencia de estas alteraciones, Riddell *et al.* propuso en 1983 un sistema de clasificación de la displasia que sigue siendo hoy el más utilizado.

#### *Epitelio negativo para displasia*

El diagnóstico es claro en las formas de remisión o de colitis inactiva; sin embargo, la colitis activa o en resolución puede simular cambios sugestivos de displasia. En la CU crónica activa suele haber disminución de las células caliciformes y alteraciones arquitecturales; y en la fase de resolución los cambios regenerativos pueden mostrar criptas con núcleos atípicos. En esta última, las células de la superficie de la cripta son un dato clave. En el epitelio regenerativo existen células inmaduras (con hiper cromatismo, agrandamiento y estratificación nuclear) en la base de la cripta, pero la superficie contiene células maduras, de morfología normal y ausencia de mitosis, apreciándose un gradiente de maduración desde la base hacia la superficie (Figura 15e). Por el contrario, el epitelio displásico carece de maduración en la superficie, existiendo atipias en toda la longitud de la cripta. Otro dato a favor de cambios regenerativos es saber que el paciente ha sido tratado recientemente por un brote, por lo que es importante interpretar las biopsias dentro del contexto clínico del paciente.<sup>22,49</sup>

*Epitelio positivo para displasia.*

Los cambios histológicos que ocurren en la displasia son un proceso continuo. Sin embargo, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva, es necesario establecer una gradación.

La diferencia fundamental entre displasia de bajo grado (LGD) y displasia de alto grado (HGD) se basa en el nivel de preservación o pérdida de la polaridad celular, reflejada por la estratificación de los núcleos. Una regla aceptada es que en la LGD los núcleos están confinados a la mitad basal del epitelio (Figuras 15a y 15b), mientras que la HGD muestra estratificación nuclear en todo el espesor del epitelio (Figura 15c).<sup>48,49</sup>

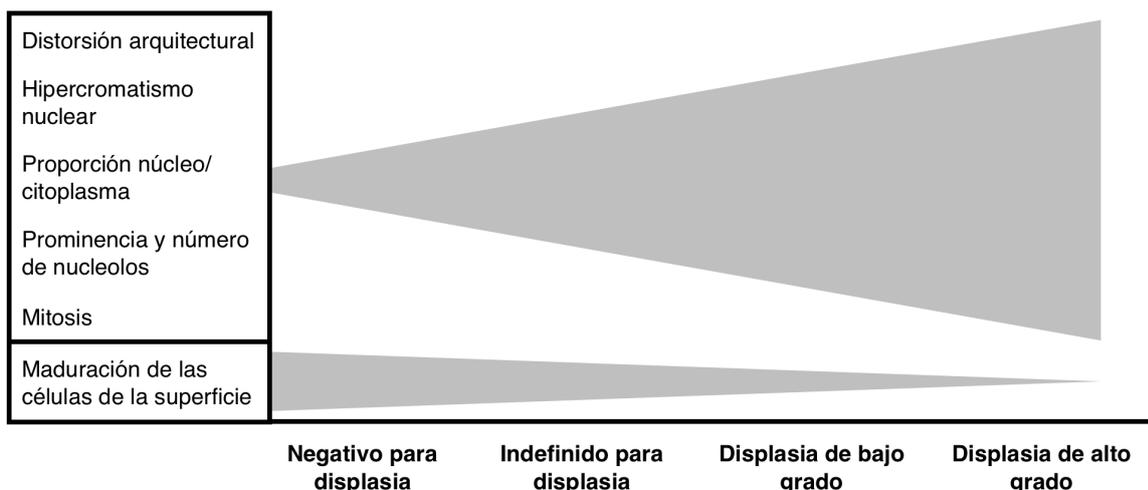
En la LGD, se aprecia un epitelio simple columnar, los núcleos son grandes e hipercromáticos, pero son relativamente uniformes, a veces elongados (Figura 15a). Conservan la polaridad (su eje longitudinal es perpendicular a la membrana basal), muestran nucleolos normales y mitosis típicas. No es infrecuente encontrar un aumento de células caliciformes, generalmente distróficas e invertidas (Figura 15b). Es importante recordar que estos cambios están presentes desde la base hasta la superficie de la cripta, sin gradiente de maduración.<sup>22,46,48,49</sup>

En la HGD, por el contrario, el epitelio muestra estratificación con núcleos apiñados de forma desordenada, hipercromáticos, irregulares, con pérdida de la polaridad nuclear. Pueden tener nucleolos prominentes y mitosis atípicas (Figura 15d). Además, pueden aparecer alteraciones arquitecturales como criptas agrupadas, adosadas o con patrón cribiforme o una superficie viliforme o papilar.<sup>22,48,49,51</sup>

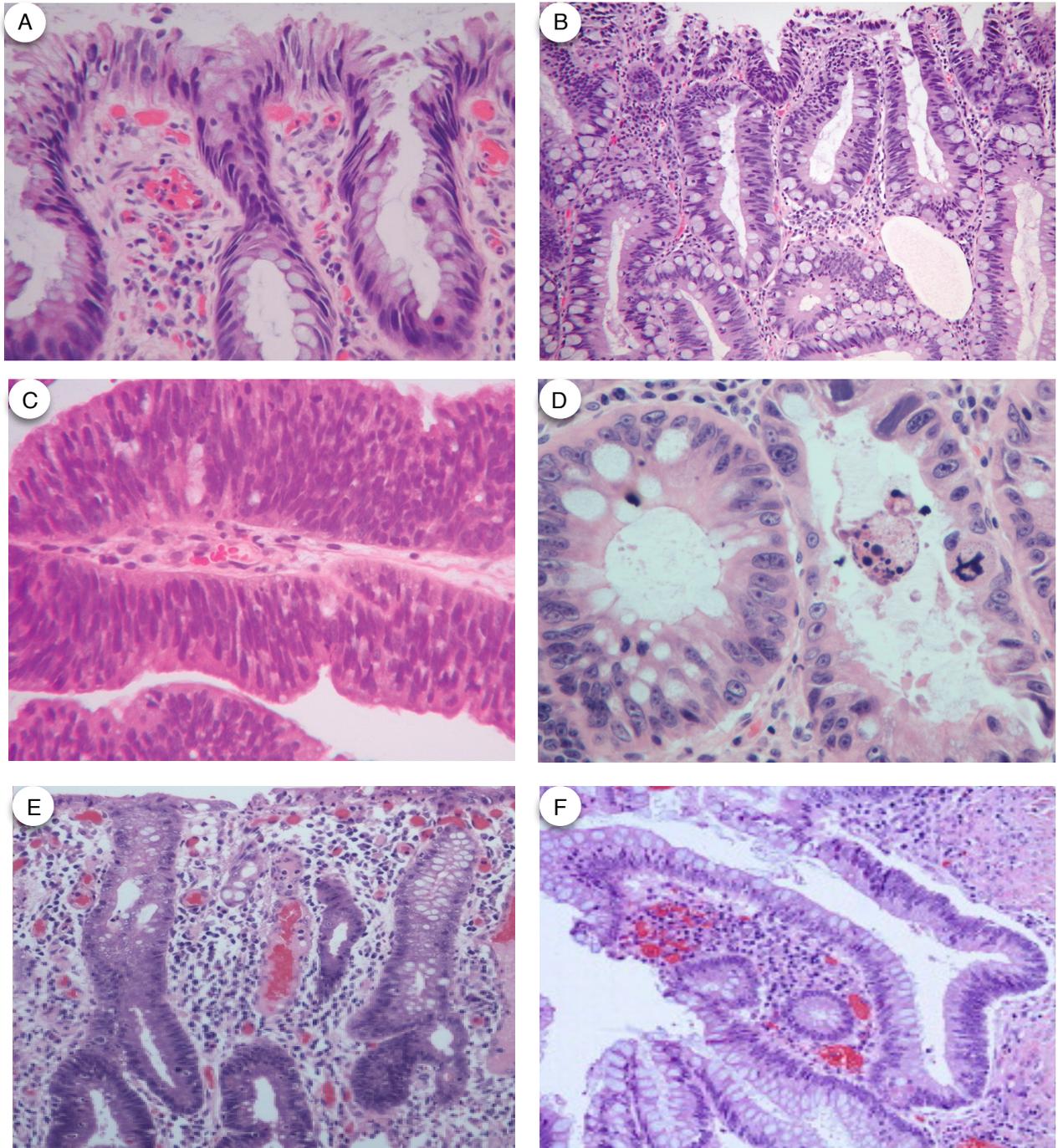
El resultado del estudio histológico se debe informar de acuerdo a su mayor grado. En caso de duda entre LGD y HGD, deben observarse cambios de alto grado en más de dos glándulas para poder clasificarlo como HGD.<sup>48,49</sup>

*Epitelio indefinido para displasia*

Esta categoría incluye alteraciones que no pueden definirse de forma inequívoca como negativo o positivo para displasia. Como se ha dicho, los cambios en las bases de las criptas siempre deben valorarse en comparación con la superficie. Ante la presencia de ulceraciones, por ejemplo, no puede valorarse la superficie, por lo que las atipias en la base no podrán ser calificadas de regenerativas o displásicas. Otros escenarios pueden ser los casos de inflamación muy florida o aspectos técnicos de la tinción, el corte o la fijación de la muestra.<sup>22</sup>



**Figura 14.** Progresión de los cambios de la displasia.



**Figura 15.** **A, B.** Displasia de bajo grado. Se aprecian atipias y estratificación nucleares limitadas, en su mayoría, a la mitad basal del epitelio, sin pérdida de la polaridad y ausencia de maduración en la superficie (A). Células caliciformes abundantes y distróficas (B). **C, D.** Displasia de alto grado. Se aprecia estratificación nuclear en todo el espesor del epitelio con pérdida de la polaridad nuclear (C) y marcada atipia nuclear (D). **E.** Negativo para displasia. Existe estratificación e hiperchromatismo nuclear en la base de las criptas que se continúa con un gradiente de maduración, típico de los cambios regenerativos. **F.** Indefinido para displasia. Se observan cambios sugestivos de displasia en la mitad derecha de la cripta, mientras que la mitad izquierda esta poblada de células maduras.

## Clasificación macroscópica de la displasia

Las muestras de las que se obtiene un diagnóstico histológico de displasia pueden provenir de una biopsia tomada al azar en una zona sin lesión endoscópica aparente, o bien de una lesión evidente, sobreelevada, que se ha resecado.

### *Displasia no visible en endoscopia*

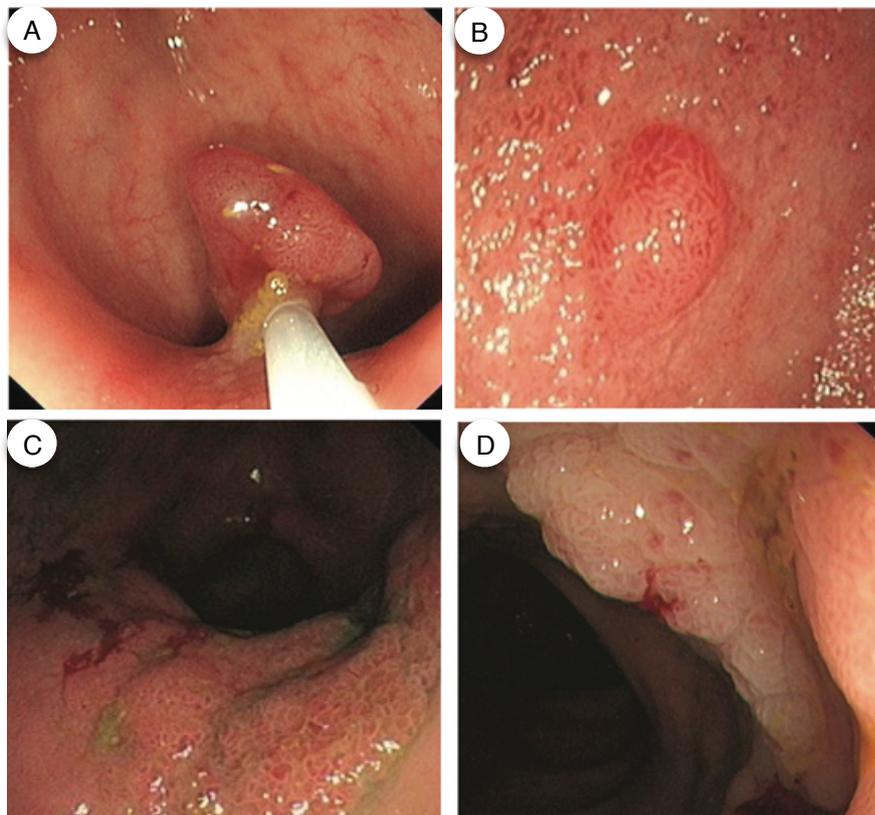
Corresponde a una lesión plana (definida como aquella cuyo grosor es menor de dos veces el grosor de la mucosa normal<sup>52</sup>), indetectable en la endoscopia convencional, que se obtiene en la toma de biopsias al azar. El riesgo de carcinoma sincrónico asociado a una displasia plana es alto por lo que, en general, se recomienda colectomía.<sup>46,48</sup>

### *Displasia visible en endoscopia*

En esta categoría se incluye un grupo heterogéneo de lesiones sobreelevadas, denominadas tradicionalmente DALM (“Displasia Associated Lesion or Mass”). Según su aspecto macroscópico y el estado de la mucosa donde asientan, pueden clasificarse en:

**Lesiones polipoides.** Son aquellas que protruyen más de 2,5 mm sobre la mucosa.<sup>50</sup> Suelen ser pequeñas y bien delimitadas y pueden ser pedunculadas (Figura 16a) o sésiles (Figura 16b). Se recomienda biopsiar la mucosa perilesional para descartar que la displasia no rebasa los límites visibles de la lesión.<sup>48,52</sup> Además, el estado de la mucosa adyacente permite definir si la lesión asienta sobre una zona afectada por CU o no. En caso afirmativo, la lesión se clasifica como “displasia polipoide similar a adenoma”; de lo contrario, se tratará probablemente de un adenoma esporádico.<sup>48</sup>

**Lesiones no polipoides.** Son aquellas que presentan poca (menos de 2,5 mm) o ninguna protrusión. Se denominan “displasia no similar a adenoma” y son consideradas las verdaderas DALM. Pueden ser lesiones planas visibles o ligeramente elevadas de base ancha (extensión “en alfombra”, figura 16c); placas o parches irregulares; o bien pueden mostrar un aspecto nodular o de masa irregular (Figura 16d). Habitualmente son lesiones no resecables por técnicas endoscópicas.<sup>22,46,48,52</sup>



**Figura 16.** Lesiones displásicas en endoscopia.  
**A,** lesión polipoide pedunculada.  
**B,** lesión polipoide sésil.  
**C,** lesión no polipoide “en alfombra”.  
**D,** lesión no polipoide con aspecto de masa.

### Manejo de los pacientes con displasia

El tratamiento y seguimiento de la displasia depende de su grado histológico, de las características endoscópicas y de si asientan sobre mucosa afectada por EII o no. Estos datos en conjunto determinan el riesgo de progresión a carcinoma y de la presencia de carcinoma sincrónico (Tabla 12).<sup>48,53</sup>

Existe acuerdo en la literatura para recomendar colectomía en casos de displasia plana de alto grado y en DALM de cualquier grado, ya que se considera irresecable; mientras que las lesiones polipoides pueden tratarse con polipectomía.<sup>22,48,53</sup>

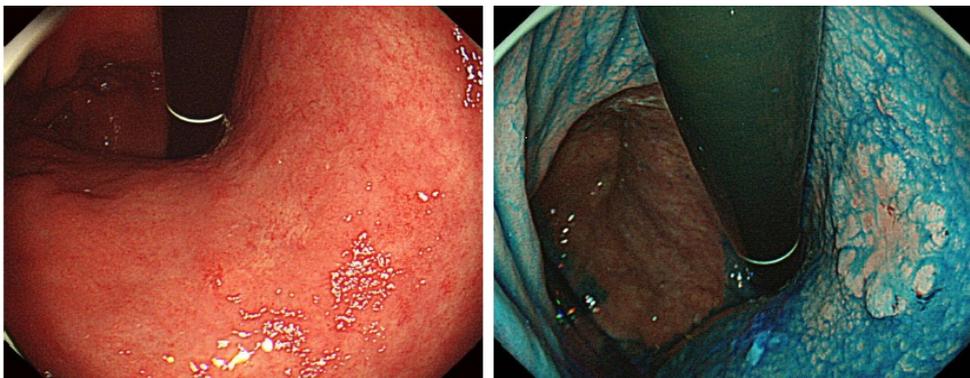
Diagnóstico	Riesgo de carcinoma sincrónico	Riesgo de progresión a carcinoma en 5 años	Manejo recomendado
Negativo para displasia	—	1,1 %	Repetir colonoscopia en 1-2 años
Indefinido para displasia	—	9 %	Repetir colonoscopia en 3-6 meses
Adenoma esporádico	Bajo	Bajo	Polipectomía + colonoscopia en 6 meses
Pólipo similar a adenoma	Bajo	Bajo	Polipectomía + colonoscopia en 6 meses
Displasia plana de bajo grado	16-34%	16-54%	Colectomía o colonoscopia en 6 meses
Displasia plana de alto grado	42-67%	25-32%	Colectomía
DALM no resecable	31-65%	38-83%	Colectomía

**Tabla 12.** Riesgo de cáncer y manejo según el tipo de displasia.

Sin embargo, las técnicas endoscópicas actuales permiten identificar displasias que previamente no eran visibles (Figura 17) y reseca lesiones cada vez más extensas e irregulares, pudiendo evitar en algunos casos la colectomía total. Con estos avances, el consenso internacional recomienda abandonar los términos DALM, displasia similar a adenoma o displasia no similar a adenoma y, en su lugar, clasificar las lesiones visibles en resecables con endoscopia o no resecables.<sup>50</sup> Una lesión es resecable si 1) tiene márgenes bien definidos; 2) tras ser resecada, da la impresión de resección endoscópica completa; 3) el patólogo confirma que la resección es completa; y 4) se confirma en la histología que no hay displasia plana en los márgenes de resección.<sup>46,50</sup>

Si una lesión cumple estos requisitos, independientemente del tipo y grado de displasia, y siempre que no sea multifocal, se puede ofrecer la resección endoscópica con vigilancia periódica, pudiendo evitar así la colectomía.<sup>48,50</sup>

Asimismo, en pacientes con displasia plana (no visible en endoscopia) confirmada por un patólogo, se puede realizar una pancromoendoscopia en lugar de colectomía inmediata, y decidir en función de los resultados.<sup>50</sup>



**Figura 17.** Cromoendoscopia en paciente con CU. Lesión displásica plana antes (izquierda) y después de la tinción con indigo carmín (derecha).

### Limitaciones de la histología

Dado el componente de subjetividad inherente a toda clasificación histológica, la variabilidad interobservador en el diagnóstico y gradación de la displasia es un hecho reconocido. La dificultad radica en establecer grados en un proceso continuo, como es la secuencia displasia → carcinoma. La mayor discordancia se halla en el diagnóstico Indefinido para displasia, seguido de la displasia de bajo grado, principalmente por la dificultad de diferenciarla de cambios regenerativos. Mientras que en los extremos negativo para displasia y displasia de alto grado, la reproducibilidad y el acuerdo interobservador son aceptables.<sup>22,51,53</sup> En cualquier caso, se recomienda la confirmación del diagnóstico por más de un patólogo.<sup>20,22,48,51</sup>

Por otro lado, está la dificultad de determinar si una displasia está asociada a CU o se trata de un adenoma esporádico ya que, histológicamente, no hay criterios inequívocos para diferenciarlos. Algunos datos útiles pueden ser la edad (un adenoma esporádico es improbable por debajo de 50 años), la extensión de la CU (en la proctitis es más probable que sea esporádico que en en la pancolitis), la actividad inflamatoria típica de CU en el pólipo o la presencia de displasia plana alrededor de éste.<sup>48</sup>

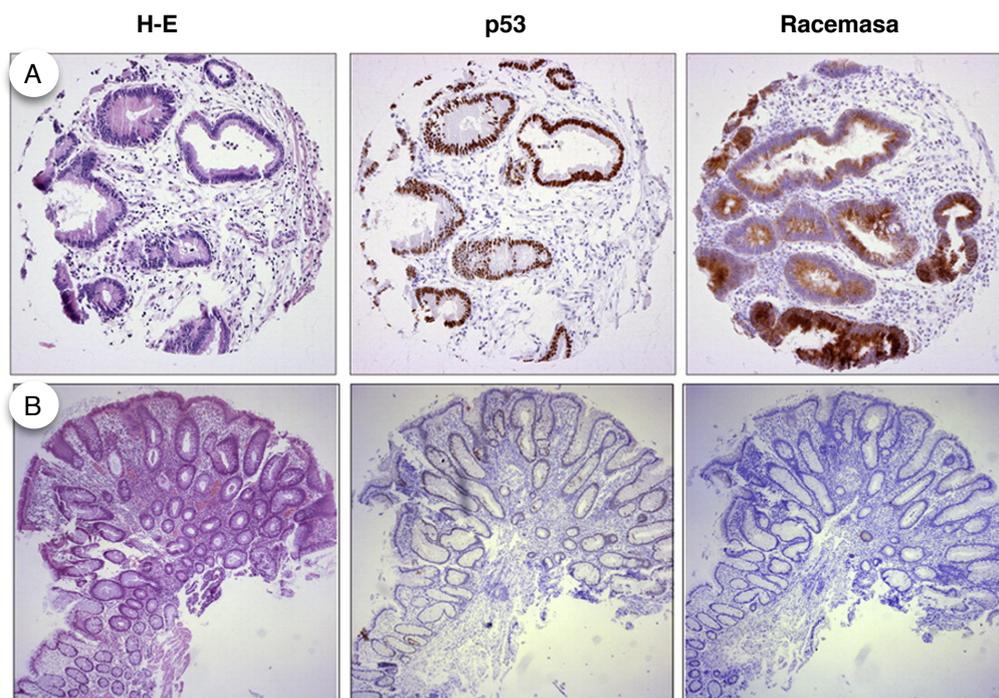
Estos problemas se pueden resolver con técnicas inmunohistoquímicas, aunque no se recomienda su uso de rutina.<sup>46,48</sup>

Para distinguir un epitelio displásico de uno regenerativo, la racemasa es el marcador con mayor sensibilidad y especificidad para displasia, ya que se expresa intensamente en el 90% de las LGD y en el 80% de HGD, mientras que es negativa o muy débil en el epitelio regenerativo (Figura 18).<sup>46,48</sup>

Lo mismo ocurre con p53, aumentando el rendimiento diagnóstico cuando se combinan ambas. El 75,8% de los tejidos neoplásicos (LGD, HGD y carcinoma) coexpresa racemasa y p53, mientras que sólo lo hace el 0,6% de tejidos no neoplásicos (epitelio regenerativo o con inflamación activa).<sup>54</sup>

Aunque es menos específico, la expresión de Ki-67 desde la base hasta la superficie de la cripta apoya también el diagnóstico de displasia.<sup>46</sup>

Con respecto a las diferencias patogénicas entre la displasia asociada a EII y la esporádica, la primera presenta mutaciones de p53 más precozmente, mientras que en la segunda se producen antes las mutaciones en los genes APC y beta-catenina. La combinación de expresión extensa de p53 (en más del 50% de las células del área sospechosa), en ausencia o con débil expresión de beta-catenina nuclear parece apoyar la displasia asociada a EII sobre una displasia esporádica.<sup>48</sup>



**Figura 18. A**, biopsia diagnosticada como displasia de bajo grado en la que se aprecia una expresión intensa de p53 y de racemasa. **B**, biopsia diagnosticada como indefinido para displasia. No muestra positividad para los marcadores inmunohistoquímicos, lo que sugiere cambios regenerativos más que displásicos.

## CONCLUSIONES

---

1. El examen histológico es fundamental para el diagnóstico y manejo de la CU. Sin embargo, ningún hallazgo aislado es patognomónico de la enfermedad, por lo que debe ser interpretado siempre en el contexto de los datos clínicos, endoscópicos y radiológicos.
2. Para un mejor diagnóstico y seguimiento de la EII, es esencial emitir un informe anatomopatológico estructurado y detallado, que debería incluir:
  - A. Descripción de los hallazgos inflamatorios en la lámina propia, distorsión de la arquitectura y cambios en el epitelio, reflejando su localización (recto, sigma, colon transverso, íleon...), distribución anatómica (continua o segmentaria) y patrón de afectación mucosa (difusa, parcheada, focal).
  - B. Interpretación: probabilidad o certeza de EII sobre otras etiologías y, si es posible, probabilidad de CU sobre EC o viceversa.
  - C. Valoración de la actividad: activa (leve, moderada, severa), inactiva o en remisión histológica.
  - D. Valoración de la displasia: Negativo para displasia, Positivo para displasia (de alto o bajo grado) o Indefinido para displasia, usando técnicas inmunohistoquímicas si es necesario.
3. Debe exigirse al endoscopista la toma, en un mismo acto endoscópico, de múltiples biopsias a diferentes niveles intestinales antes de plantear un diagnóstico de certeza de CU.
4. Las diferencias clásicas entre la CU y la EC no siempre están presentes. Es importante conocer las presentaciones atípicas de la CU (conservación del recto, distribución segmentaria, ileítis por reflujo) que pueden simular una EC o una colitis de otra etiología.
5. La remisión histológica es un mejor predictor clínico que la curación endoscópica y se postula como el potencial objetivo del tratamiento en la CU. Para poder avanzar en este aspecto, es necesario llegar a un consenso en su definición, así como validar completamente una escala de actividad histológica.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Da Silva BC, Castro A, Rocha R, Oliveira G. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9458–9467. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110577/>
2. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2012. Disponible en <http://apps.elsevier.es/>
3. Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009;39:135-145. Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317359012>
4. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9468-9475. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071341>
5. Ellinghaus D, Bethune J, Petersen BS, Franke A. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis--status quo and beyond. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(1):13-23. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523552>
6. Villeda MA, Yamamoto JK. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. En Yamamoto JK. *Enfermedad inflamatoria intestinal. Aspectos básicos y clínicos.* 1ª ed. México DF: Alfil; 2010.
7. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-71. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17120402/>
8. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Dig Dis Sci.* 2015;60(2):290-8. Disponible en <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v12/n4/full/nrgastro.2015.34.html#ref4>
9. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4807-4812. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937461>
10. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9468-9475 Disponible en <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i28/9468.htm>
11. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J of Gastroenterol.* 2014;20(1): 91-99. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886036/>
12. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chower Y, Geboes K et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 1: Definiciones y diagnóstico (versión española). *Rev Gastroenterol México.* 2014;79(4):263-289. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090614000883>
13. Bermejo F, Guerra I, López-Sanromán A. Colitis ulcerosa. *Medicine.* 2012;11(5):266-74. Disponible en <http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S0304541212702986?np=y>
14. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C et al. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med Clin.* 2005;125(8):297-300. Disponible en <http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S0025775305720248>
15. Ricart E. Colitis ulcerosa. En Montoro MA, García JC. *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.* 2ª ed. Madrid: Jarpyo; 2012. p. 459-471.
16. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russel RK et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314-1321. Disponible en [http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/ibd/Paris\\_Classification.pdf](http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/ibd/Paris_Classification.pdf)
17. Martínez B, Ángeles A. Características morfológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. En Yamamoto JK. *Enfermedad inflamatoria intestinal. Aspectos básicos y clínicos.* 1ª ed. México DF: Alfil; 2010. p. 51-58.
18. Odze RD, Goldblum JR. *Patología quirúrgica del tracto GI, Hígado, Tracto Biliar y Páncreas.* 3ª ed. Londres: Elsevier; 2014.
19. Colina F, Ibarrola C, Salamanca J, López G, Rodríguez Y. Guía para la interpretación de biopsias endoscópicas con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. *Rev Esp Patol.* 2014;47(3):

- 161-177. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-articulo-guia-interpretacion-biopsias-endoscopicas-con-90334443>
20. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005-1026. Disponible en <http://jcp.bmj.com>
  21. Geboes K. Histopathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. En Satsangi J, Sutherland LR. *Inflammatory Bowel Diseases*. 4ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone; 2003. p. 255-276.
  22. De Roche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):178-92. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942757>
  23. Odze, RD. A contemporary and critical appraisal of 'indeterminate colitis'. *Mod Pathol* 2015;28:30-46. Disponible en <http://www.nature.com/modpathol/journal/v28/n1s/full/modpathol2014131a.html>
  24. Joo M, Odze RD. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(5):689-96. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410806>
  25. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*. 2014;464(5):511-27. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24487791>
  26. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(3):125-130. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071881/>
  27. Tagle M, Scavino Y, Luna E. Inflamación del orificio apendicular en colitis ulcerativa distal. *Rev Gastroenterol Perú*. 2010;30(3):228-231. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924432>
  28. Odze RD. Diagnostic Problems and Advances in Inflammatory Bowel Disease. *Mod Pathol*. 2003;16(4):347-358. Disponible en <http://www.nature.com/modpathol/journal/v16/n4/full/3880772a.html>
  29. Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Odze RD et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(11):1472-81. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224214>
  30. Magalhães-Costa MH, Reis BR, Chagas VL, Nunes T, Souza HS, Zaltman C. Focal enhanced gastritis and macrophage microaggregates in the gastric mucosa: potential role in the differential diagnosis between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(4):276-82. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591154>
  31. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):370-7. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570259>
  32. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol*. 2004;57:1233-1244. Disponible en <http://jcp.bmj.com>
  33. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol*. 2009;62:201-205. Disponible en <http://jcp.bmj.com/content/62/3/201.abstract>
  34. Zhou N, Chen W, Chen S, Xu C, Li Y. Inflammatory bowel disease unclassified. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(4):280-286. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072591/>
  35. Cioffi M, De Rosa A, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(1):13-22. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325297/>
  36. Garcia E, da Gama HO, Paiva F, de Abreu ML, Menezes M, Sales A. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(9):872-881. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297045/>
  37. Bryant RV, Winer S, Travis SPL, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1582-97. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994614002621>
  38. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: Histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016;65(3):408-14. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986946>

39. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2218-24. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344983>
40. Bressenot AM, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S. The Histological Assessment of Disease Activity in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(8):957-967. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304292>
41. Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Behling C, Kaplan K et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(3):564-75. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412993>
42. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC et al. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(3):623-30. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829408?report=docsum>
43. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, Boyle M, Nanda KS, Wolf JL. Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):685-90. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26977756>
44. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(6):929-34. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911875>
45. Gawad N, El Demellawy D, Wayne C, Bass J, Nasr A. Histologic inflammatory activity of the rectal margin as a predictor of postoperative complication in ileoanal anastomosis (J-pouch) procedure in children with refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2016. pii: S0022-3468(16)00085-3. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921936>
46. Lam-Himlin D, Bhajjee F, Arnold C. Classification and diagnosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease. *Diagnostic Histopathol.* 2015;21(7):283-289. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S175623171500105X>
47. Cervantes C, Yamamoto JK. Vigilancia y escrutinio para cáncer en enfermedad inflamatoria intestinal. En Yamamoto JK. *Enfermedad inflamatoria intestinal. Aspectos básicos y clínicos.* 1ª ed. México DF: Alfil; 2010. p. 163-168.
48. Ibarrola C, Colina F, Rodríguez Y, Salamanca J, Marín JC, López G. Guía práctica para el diagnóstico de displasia y de carcinoma colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Patol.* 2015;48(1): 25-34. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S1699885514001184>
49. Harpaz N, Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: pathology, clinical implications, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):876-95. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524866>
50. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC Guideline Development Panel. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(3):639-651. Disponible en [http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications\\_public/Practice\\_guidelines/SCENIC\\_consensus\\_statement.pdf](http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications_public/Practice_guidelines/SCENIC_consensus_statement.pdf)
51. Salas A. Evaluación de la displasia en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(10): 602-11. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-evaluacion-displasia-las-enfermedades-digestivas-13112598>
52. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827-51. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870728?report=docsum>
53. Harpaz N, Ward SC, Mescoli C, Itzkowitz SH, Polydorides AD. Precancerous lesions in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(2):257-67. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S1521691813000681>
54. Marx A, Wandrey T, Simon P, Wewer A, Grob T, Reichelt U. Combined  $\alpha$ -methylacyl coenzyme A racemase/p53 analysis to identify dysplasia in inflammatory bowel disease. *Human Pathol.* 2009;40(2): 166-173. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/roble.unizar.es:9090/science/article/pii/S0046817708003523>