






ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo asociados a pacientes con colitis microscópica

Risk factors associated with patients with microscopic colitis

Fatores de risco associados a pacientes com colite microscópica

Reyner Clavel-Rosales<sup>1\*</sup> , Yoel Ricardo-Serrano<sup>1</sup> , Jorge Omar Cabrera-Lavernia<sup>1</sup> , Gloria Mabel Martí-Garcés<sup>1</sup> , Maythe Peláez-Llorente<sup>II</sup> 

<sup>1</sup> Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes”, Granma, Cuba.

<sup>II</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [reynerclavel@gmail.com](mailto:reynerclavel@gmail.com)

Recibido: 5 de abril de 2022

Aprobado: 8 de septiembre de 2022

RESUMEN

**Introducción:** la primera descripción de la colitis microscópica se realizó en el año 1976. Actualmente, agrupa tres subgrupos de patologías, las clásicas colitis linfocítica y colitis colagenosa, el tercer subgrupo corresponde a la colitis microscópica incompleta. **Objetivo:** identificar los principales factores asociados al desarrollo de colitis microscópica en el Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes”, de Bayamo, Granma, en el período marzo de 2019 hasta agosto de 2021. **Método:** se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles en pacientes con edad igual o mayor de 18 años con diarreas acuosas crónicas atendidos en el servicio de gastroenterología de dicho hospital, donde se estudiaron las variables: presencia de colitis microscópica, edad, sexo, hábito de fumar, uso de medicamentos, comorbilidades, dolor abdominal, fatiga, incontinencia fecal, pérdida de peso. El tamaño de la muestra para estudios pareados se determinó mediante el programa

STATA 17. Para su estimación se consideró lo siguiente: nivel de confianza, poder del estudio, relación de casos y testigos y *Odds Ratio* mínimo. **Resultados:** no existió asociación entre la edad mayor de 50 años y la probabilidad de presentar colitis. Predominó el sexo femenino (62,5 %). Del total de pacientes con colitis microscópica (n=16) el 62,5 % fumaba. El OR obtenido indicó que los pacientes fumadores tienen 2,5 veces más riesgo. La diabetes mellitus se asoció significativamente al diagnóstico de colitis microscópica y quintuplicó el riesgo. **Conclusiones:** existe una relación entre el sexo femenino, el hábito de fumar, la diabetes mellitus, la colecistectomía, el consumo de tres o más fármacos y la incontinencia fecal con la presencia de colitis microscópica.

**Palabras clave:** colitis microscópica; colitis linfocítica; colitis colágena; factores de riesgo



**ABSTRACT**

**Introduction:** the first description of microscopic colitis was made in 1976. Currently, it groups three subgroups of pathologies, the classic lymphocytic colitis and collagenous colitis, the third subgroup corresponds to incomplete microscopic colitis. **Objective:** to identify the main factors associated with the development of microscopic colitis at the Hospital General Provincial "Carlos Manuel de Céspedes", Bayamo, Granma, from March 2019 to August 2021. **Method:** an observational, analytical study of cases and controls was carried out in patients aged 18 years or older with chronic watery diarrhea treated at the gastroenterology service. The variables studied were: presence of microscopic colitis, age, sex, smoking habit, use of medications, comorbidities, abdominal pain, fatigue, fecal incontinence and weight loss. The sample size for paired studies was determined using the STATA 17 program. For its estimation, the following were considered: confidence level, statistical power of the test, ratio of cases and controls and minimum Odds Ratio. **Results:** there was no association between age over 50 years and the probability of presenting colitis. The female sex prevailed (62.5%). Of the total number of patients with microscopic colitis (n=16), 62.5% smoked. The OR obtained indicated that smoker patients have 2.5 times more risk. Diabetes mellitus was significantly associated with the diagnosis of microscopic colitis and increased the risk fivefold. **Conclusions:** there is a relationship between female sex, smoking, diabetes mellitus, cholecystectomy, consumption of three or more drugs and fecal incontinence with the presence of microscopic colitis.

**Keywords:** microscopic colitis; lymphocytic colitis; collagenous colitis; risk factors

**RESUMO**

**Introdução:** a primeira descrição da colite microscópica foi feita em 1976. Atualmente, agrupa três subgrupos de patologias, a colite linfocítica clássica e a colite colagenosa, o terceiro subgrupo corresponde à colite microscópica incompleta. **Objetivo:** identificar os principais fatores associados ao desenvolvimento de colite microscópica no Hospital Geral Provincial "Carlos Manuel de Céspedes", em Bayamo, Granma, de março de 2019 a agosto de 2021. **Método:** estudo observacional analítico de casos e controles em pacientes com 18 anos ou mais com diarreia aquosa crônica atendidos no serviço de gastroenterologia do referido hospital, onde foram estudadas as variáveis: presença de colite microscópica, idade, sexo, tabagismo, uso de medicamentos, comorbidades, dor abdominal, fadiga, incontinência fecal, perda de peso. O tamanho da amostra para estudos pareados foi determinado por meio do programa STATA 17. Para sua estimativa foram considerados: nível de confiança, poder do estudo, razão de casos e controles e Odds Ratio mínimo. **Resultados:** não houve associação entre idade acima de 50 anos e probabilidade de apresentar colite. O sexo feminino prevaleceu (62,5%). Do total de pacientes com colite microscópica (n=16), 62,5% fumavam. A OR obtida indicou que pacientes tabagistas apresentam risco 2,5 vezes maior. O diabetes mellitus foi significativamente associado ao diagnóstico de colite microscópica e aumentou o risco em cinco vezes. **Conclusões:** existe relação entre sexo feminino, tabagismo, diabetes mellitus, colecistectomia, consumo de três ou mais medicamentos e incontinência fecal com a presença de colite microscópica.

**Palavras-chave:** colite microscópica; colite linfocítica; colite colagenosa; fatores de risco

**Cómo citar este artículo:**

Clavel-Rosales R, Ricardo-Serrano Y, Cabrera-Lavernia JO, Martí-Garcés GM, Peláez-Llorente M. Factores de riesgo asociados a pacientes con colitis microscópica. Rev Inf Cient [Internet]. 2022 [citado día mes año]; 101(4):e3820. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3820>



## INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la colitis microscópica (CM) se realizó en el año 1976 por Lindström, quien publica el caso de una paciente con cuadro de diarrea acuosa crónica que en la biopsia rectal se encuentra un importante depósito de colágeno subepitelial, pero no es hasta 1980 cuando Read y colaboradores introducen el término colitis microscópica.<sup>(1)</sup>

Actualmente, la CM agrupa tres subgrupos de patologías, las clásicas son la colitis linfocítica (CL) y la colitis colagenosa (CC), que histológicamente se distinguen por la presencia o ausencia de engrosamiento subepitelial; el tercer subgrupo corresponde a la colitis microscópica incompleta (CMI), que incluye a pacientes que no cumplen los criterios clásicos de colitis microscópica.<sup>(2)</sup>

La incidencia de esta enfermedad es entre 2 y 8 veces más alta en mujeres que en hombres; sin embargo, la edad contribuye más que el sexo. La tasa de incidencia global agrupada de colitis microscópica es de 11,4 % (95 % colitis linfocítica) 9,2 - 13,6 casos por cada 100 000 habitantes. La incidencia de CC y CL varía de 0,6 a 16,4 casos por 100 000 personas-año y de 0,6 a 16,0 casos por 100 000 personas-año, respectivamente.<sup>(3,4)</sup>

El síntoma principal es la diarrea crónica acuosa, no sanguinolenta. Otros síntomas frecuentes incluyen el dolor abdominal (50 % - 70 %), lo que hace que muchos pacientes con colitis microscópica cumplan criterios de síndrome de intestino irritable.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico definitivo es histológico, definiendo la CL mediante el hallazgo de más de 20 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales y la CC con un engrosamiento de la capa de colágeno subepitelial mayor a 10  $\mu$ m. La toma de biopsias debe ser en múltiples localizaciones, ya que las alteraciones histológicas no son continuas ni uniformes.<sup>(5)</sup>

Betancourt-Vicencio, *et al.* han descrito al igual que en el resto de la literatura que el tratamiento con budesónida es el de elección, seguido de medidas higiénico-dietéticas, suprimir el posible factor causal y loperamida. La colectomía se ha estudiado ante pacientes que continúan siendo refractarios.<sup>(6)</sup>

En Cuba existen insuficientes estudios estadísticamente significativos, con universo representativo que nos permitan conocer el comportamiento de los factores de riesgos asociados a la colitis microscópica; por ello, es objetivo del presente trabajo identificar los factores de riesgo asociados a la colitis microscópica en pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital General Provincial "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo, en el período de marzo 2019 hasta agosto del 2021.

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles en pacientes con edad igual o mayor de 18 años con diarreas acuosas crónicas atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital General Provincial "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo, en el período de marzo 2019 hasta agosto del 2021.



El universo y muestra estuvo compuesto por todos los pacientes con diagnóstico de colitis microscópica atendidos en dicho servicio médico. El tamaño de la muestra para estudios pareados se determinó mediante el programa STATA 17. Para su estimación se consideró los parámetros siguientes: nivel de confianza al 95 %, poder del estudio al 90 %, relación de casos y testigos 1:4 y *Odds Ratio* (OR: oportunidad relativa) mínimo a detectar 1,1.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión para los casos y los testigos: pacientes con 18 años o más de edad, con antecedente de padecer diarreas acuosas crónicas. La información se obtuvo de las hojas de referencia realizada por el especialista del área de salud, así como el interrogatorio y examen físico realizado por los especialistas.

Casos (incidentes): 16 pacientes con diarrea acuosa crónica y hallazgos histopatológicos específicos de colitis microscópica.

Controles: 75 pacientes diagnosticados con diarrea acuosa crónica y aspecto endoscópico de la mucosa del colon normal e histología normal.

Se estudiaron las variables presencia de colitis microscópica, edad, sexo, hábito de fumar, uso de medicamentos, comorbilidades, dolor abdominal, fatiga, incontinencia fecal, pérdida de peso, previo consentimiento del Comité de Ética de la Investigación en Salud (CEIS) del hospital conforme a los principios de la ética médica y a los principios de la Declaración de Helsinki.

Fueron excluidos los pacientes que al examen histopatológico mostraron defectos técnicos que dificultaran la evaluación histológica y los pacientes que no quisieron participar.

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características demográficas y antecedentes según histología, donde de los 91 pacientes analizados el 15,6 % presentó CM (16/91); no existió asociación entre la edad mayor de 50 años y la probabilidad de presentar colitis (OR: 2,16; IC 95 %; 0,52-12,8;  $p=0,205$ ). Predominó el sexo femenino con 10 casos (62,5 %), aunque no existió asociación desde el punto de vista estadístico entre el sexo femenino y la presencia o no de CM ( $P=0,990$ ); el límite superior del intervalo de confianza del OR calculado fue de 3,7. El hábito de fumar estuvo presente en 40 de los 91 pacientes (43,9 %), del total de pacientes con CM ( $n=16$ ) el 62,5 % fumaba; el OR obtenido indicó que los pacientes fumadores tienen 2,5 veces más riesgo que los no fumadores aunque en el intervalo de confianza este incluido el valor 1 y el valor de ( $P=0,09$ ) no mostró asociación estadísticamente significativa.

La presencia de hipertensión arterial (HTA) duplicó el riesgo de presentar CM. La diabetes mellitus (DM) se asoció significativamente al diagnóstico de CM y quintuplicó el riesgo, de igual forma, la fibromialgia lo quintuplicó, pero el valor de  $P$  no fue significativo; el intervalo de confianza del OR contiene el valor 1 y fue anormalmente muy amplio. La colecistectomía incrementó en 10 veces el riesgo de presentar CM, por lo que mostró asociación ( $P=0,000$ ) y un intervalo de confianza del OR igualmente amplio.



La enfermedad celíaca mostró asociación con la presencia de CM porque el único paciente celíaco tiene CM. Por otra parte, la apendicetomía, la enfermedad del tiroides, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la artritis reumatoide y la psoriasis no mostraron asociación con la CM.

**Tabla 1.** Pacientes con colitis microscópica según antecedentes, histología y características demográficas

Variables	Biopsia normal N=75 (82,4 %)	Colitis microscópica N=16 (15,6 %)	OR (IC 95 %)	p
<b>Edad</b>				
< 50 años	25 (33,3 %)	3 (18,7 %)	2,16 (0,52-12,8)	0,205
> 50 años	50 (66,7 %)	13 (81,3 %)		
<b>Sexo</b>				
Masculino	28 (37,3 %)	6 (37,5 %)	0,99 (0,3-3,7)	0,990
Femenino	47 (62,7 %)	10 (62,5 %)		
<b>Hábito de fumar</b>				
No	45 (60 %)	6 (37,5 %)	2,5 (0,7-9,2)	0,097
Sí	30 (40 %)	10 (62,5 %)		
<b>Hipertensión arterial</b>				
No	47 (62,7 %)	7 (43,7 %)	2,1 (0,6-7,5)	0,162
Sí	28 (37,3 %)	9 (56,3 %)		
<b>Diabetes mellitus</b>				
No	66 (88 %)	9 (56,3 %)	5,7 (1,2-22,2)	0,002
Sí	9 (12 %)	7 (43,7 %)		
<b>Artritis reumatoidea</b>				
No	66 (88 %)	12 (75 %)	2,4 (0,4-10,5)	0,177
Sí	9 (12 %)	4 (25 %)		
<b>Fibromialgia</b>				
No	73 (97,3 %)	14 (87,5 %)	5,2 (0,3-75,5)	0,081
Sí	2 (2,7 %)	2 (12,5 %)		
<b>Esclerodermia</b>				
No	72 (96 %)	15 (93,7 %)	1,6 (0,02-21,4)	0,690
Sí	3 (4 %)	1 (6,3 %)		
<b>Lupus eritematoso</b>				
No	70 (93,3 %)	13 (81,2 %)	3,2 (0,4-18,7)	0,121
Sí	5 (6,7 %)	3 (18,8 %)		
<b>Colecistectomía</b>				
No	70 (93,3 %)	9 (56,3 %)	10,8 (2,3-51,9)	0,000
Sí	5 (6,7 %)	7 (43,7 %)		
<b>Apendicetomía</b>				
No	69 (92 %)	13 (81,2 %)	2,6 (0,3-14,2)	0,191
Sí	6 (8 %)	3 (18,8 %)		
<b>Hiper o hipotiroidismo</b>				
No	72 (96 %)	16 (100 %)	-	0,415
Sí	3 (4 %)	-		
<b>Psoriasis</b>				
No	72 (96 %)	15 (93,7 %)	1,6 (0,02-21,4)	0,690
Sí	3 (4 %)	1 (6,3 %)		
<b>Enfermedad celíaca</b>				
No	75 (100 %)	15 (93,7 %)	-	0,029
Sí	-	1 (6,3 %)		
<b>Epilepsia</b>				
No	74 (98,6 %)	16 (100 %)	-	0,642
Sí	1 (1,4 %)	-		

El consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) mostró asociación estadísticamente significativa con la presencia de CM (P=0,000) al incrementar en 7,5 veces este riesgo, al igual que en las estatinas que lo incrementó 14 veces, el uso de hipoglucemiantes orales 6,5 veces (P=0,001) y el uso de antimicrobianos que llegó hasta 12 veces. Otros medicamentos como antidepresivos, los benzodiacepinas y los diuréticos si bien mostraron un OR superior a la unidad los intervalos de confianza calculados para todos ellos incluían el valor 1, tal como muestra la Tabla 2.

**Tabla 2.** Pacientes con colitis microscópica según consumo de medicamentos y resultado histológico

Variables	Biopsia normal N=75 (82,4 %)	Colitis microscópica N=16 (15,6 %)	OR (IC 95 %)	p
<b>IBP</b>				
No	84 (85,3 %)	7 (43,8 %)	7,4 (1,9-28,5)	0,000
Sí	11 (14,7 %)	9 (56,2 %)		
<b>Antidepresivos</b>				
No	74 (98,6 %)	15 (93,7 %)	4,9 (0,05-392)	0,223
Sí	1 (1,4 %)	1 (6,3 %)		
<b>Betabloqueadores</b>				
No	69 (92 %)	12 (75 %)	3,8 (0,6-18,8)	0,048
Sí	6 (8 %)	4 (25 %)		
<b>Benzodiacepinas</b>				
No	70 (93,3 %)	14 (87,5 %)	2 (0,1-13,6)	0,426
Sí	5 (6,7 %)	2 (12,5 %)		
<b>Diuréticos</b>				
No	68 (90,6 %)	13 (81,2 %)	2,2 (0,3-11,4)	0,274
Sí	7 (9,4 %)	3 (18,8 %)		
<b>Estatinas</b>				
No	72 (96 %)	10 (62,5 %)	14,4 (2,4-98,3)	0,000
Sí	3 (4 %)	6 (37,5 %)		
<b>IECA</b>				
No	56 (74,6 %)	8 (50 %)	2,9 (0,8-10,3)	0,049
Sí	19 (25,4 %)	8 (50 %)		
<b>Hipoglucemiantes</b>				
No	67 (89,3 %)	9 (56,3 %)	6,5 (1,5-26,1)	0,001
Sí	8 (10,7 %)	7 (43,7 %)		
<b>AINE</b>				
No	57 (76 %)	9 (56,3 %)	2,4 (0,6-8,6)	0,108
Sí	18 (24 %)	7 (43,7 %)		
<b>Antimicrobianos</b>				
No	73 (97,3 %)	12 (75 %)	12,1 (1,4-141)	0,001
Sí	2 (2,7 %)	4 (25 %)		
<b>Antimicóticos</b>				
No	74 (98,6 %)	16 (100 %)	-	0,642
Sí	1 (1,4 %)	-		

IECA: Inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina AINE: Antinflamatorios no esteroideos.

Fuente: Planilla de vaciamiento de datos.



La Tabla 3 muestra la presencia de síntomas clínicos y el resultado histológico. La incontinencia fecal elevó 8 veces el riesgo de presentar CM ( $P=0,000$ ). La fatiga crónica con un OR de 0,9 (1,4-30,9) mostró asociación estadísticamente significativa con la presencia de CM. El dolor abdominal en menor medida mostró relación con la CM con un OR que casi quintuplicó el riesgo de presentarla. La pérdida de peso no mostró asociación estadística significativa con la CM, aun cuando el OR calculado incluyó el valor 1 1,7 (0,4-6,2).

**Tabla 3.** Pacientes con colitis microscópica según síntomas clínicos y resultado histológico

Variables	Biopsia normal N=75 (82,4 %)	Colitis microscópica N=16 (15,6 %)	OR (IC 95%)	p
<b>Dolor abdominal</b>				
No	40 (53,3 %)	3 (18,7 %)	4,9 (1,2-28,8)	0,011
Sí	35 (46,7 %)	13 (81,3 %)		
<b>Incontinencia</b>				
No	67 (89,3 %)	8 (50 %)	8,3 (2-33,5)	0,000
Sí	8 (10,7 %)	8 (50 %)		
<b>Pérdida de peso</b>				
No	56 (74,7 %)	10 (62,5 %)	1,7 (0,4-6,2)	0,322
Sí	19 (25,4 %)	6 (37,5 %)		
<b>Fatiga</b>				
No	69 (92 %)	10 (62,5 %)	6,9 (1,4-30,9)	0,001
Sí	6 (8 %)	6 (37,5 %)		

Fuente: Planilla de vaciamiento de datos.

Respecto a la asociación entre el consumo de fármacos y el resultado histológico (Tabla 4), se observó que a partir del consumo de 3 fármacos y 4 fármacos o más se incrementó el riesgo de desarrollar CM, en este último grupo si bien el OR obtenido sextuplicó el riesgo de la CM el IC está anormalmente amplio lo que indicó que pudieran existir otros factores que explicaran este hallazgo, sin embargo, el test de Ji-cuadrado resultó significativo ( $\text{Chi}^2= 34,31$ ;  $P=0,000$ ).

**Tabla 4.** Pacientes con colitis microscópica según número de fármacos y resultado histológico

Total de fármacos	Biopsia normal	Colitis microscópica	OR (IC 95 %)
No fármacos	18 (19,8 %)	2 (2,2 %)	0,11 (0,02-0,47)
Entre uno y dos fármacos	50 (54,9 %)	3 (3,3 %)	0,06 (0,01-0,19)
Tres fármacos	6 (6,6 %)	5 (5,5 %)	0,83 (0,25-2,73)
Más de tres fármacos	1 (1,1 %)	6(6,6 %)	6 (0,72-49,8)
<b>Total</b>	<b>75 (82,4 %)</b>	<b>16 (17,6 %)</b>	

Pearson  $\text{chi}^2 = 34,31$  Pr = 0,000

Fuente: Planilla de vaciamiento de datos.

La Tabla 5 muestra los resultados de la regresión logística binaria, donde fueron incluidas las variables que en el análisis bivariado resultaron significativas ajustadas por edad y sexo; la colecistectomía duplicó el riesgo de presentar CM; el uso de 3 o más fármacos eleva a 5 ese riesgo y, desde el punto de

vista clínico, la presencia de fatiga y de incontinencia fecal en un paciente con diarrea acuosa triplicó y duplicó el riesgo de presentar la enfermedad.

**Tabla 5.** Pacientes con colitis microscópica según resultado de la regresión logística binaria

VARIABLES	Coeficiente Beta	Error estándar	z	p	Límite inferior	Límite superior
Edad	-0,087	0,501	-1,74	0,082	-0,185	0,110
Sexo femenino	-0,747	1,069	-0,70	0,483	-2,839	1,343
Colecistectomía	2,756	1,689	1,63	0,103	0,558	6,068
Uso de tres o más fármacos	5,432	2,207	2,30	0,022	0,892	9,395
Fatiga	3,593	1,415	2,54	0,011	0,820	6,372
Incontinencia fecal	2,917	1,302	2,24	0,025	0,364	5,470
Constante	-0,456	1,715	-0,27	0,790	-3,817	2,904

Log likelihood = -17,08 LR Chi<sup>2</sup> = 50,45 Prob > Chi<sup>2</sup> = 0,0000 Pseudo R<sup>2</sup> = 0,5961

Fuente: Planilla de vaciamiento de datos.

## DISCUSIÓN

La incidencia de CM está aumentando con una edad media al momento del diagnóstico de 65 años, cifra significativamente superior a la obtenida en la presente investigación ( $p=0,000$ ), sin embargo, un 25 % de los pacientes se diagnostican antes de los 45 años, cifra que no coincide con este estudio, donde solo el 10 % de los casos con colitis ( $n=16$ ) están por debajo de los 45 años.

En una investigación realizada en Dinamarca y Suecia para determinar el papel clínico, microscópico e histológico de los pacientes con CM durante el período 2010-2016 se estudiaron 1 672 pacientes con una edad promedio de 66 años, rango de 19-96, sin embargo, en el subtipo de colitis colágena el rango fue de 4-91 años y la relación de mujer/hombre fue de 1,7:1, en ese mismo estudio la proporción total del tabaquismo fue del 66 % cifra similar a la proporción de este trabajo.<sup>(7)</sup>

La fisiopatología de la CM no está bien determinada, se considera o se piensa que es de origen multifactorial, mediado por una respuesta inmune no regulada frente a antígenos lumbinales en pacientes predispuestos; se ha demostrado asociación con enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca, DM y la enfermedad tiroidea a partir de polimorfismo de genes y la existencia de alotipos HLA-DQ 2; existe asociación inversa entre la apendicectomía a edades tempranas y la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal; se piensa que los pacientes operados antes de los 20 años tienen un menor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal fundamentalmente colitis ulcerativa, sin embargo, la asociación de la apendicectomía con la CM no ha mostrado datos concluyentes. La malabsorción de ácidos biliares se reporta entre el 27 % al 60 % de los pacientes con CM y es un hecho que aparece después de la colecistectomía como se manifestó en este estudio, sin embargo, otras investigaciones demuestran que no existe asociación entre colecistectomía y la presencia de CM<sup>(8)</sup>, aunque sí está demostrado la alta prevalencia de la diarrea biliar en estos pacientes por lo que los ácidos biliares pudieran ser dañinos en la mucosa colónica o actuar como un disparador de una respuesta inmune desregulada antes un factor intraluminal.





En un estudio realizado por Lyutakov, *et al.* en 109 pacientes con diarrea crónica a los cuales se le realizaron las determinaciones de 7-alfa-hidroxi-4-colestin-3-ona que es un intermediario de la síntesis bioquímica de los ácidos biliares a partir del colesterol y las concentraciones del factor de crecimiento de los fibroblastos, se obtuvieron que valores por encima de 48,9 ng/ml y 60 pg/ml, respectivamente; fue más frecuentes en los pacientes con CM y enfermedad inflamatoria intestinal y presuponen que pueden ser utilizados como biomarcadores para la pesquisa de la malabsorción de ácidos biliares en estos pacientes.<sup>(9)</sup>

A pesar de que se ha demostrado asociación entre la CM con enfermedades autoinmune y malabsorción de ácidos biliares existen evidencias que la exposición a varios tipos de fármacos está asociada a la presencia de esta enfermedad, entre los medicamentos más investigados están los IBP, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la recaptación de serotonina y las estatinas.

Verhaegh en una investigación realizada en el 2016 donde se emparejaron 1 211 casos con colitis microscópica con 6 041 controles con una edad media de 63,4 años y un 73,2 % de mujeres, se obtuvo que el uso de los AINE duplicó el riesgo de presentar CM (OR crudo 2,84; IC del 95 %; 2,16 -3,73) valor de  $P < 0,001$ ; sin embargo, cuando se ajusta con la presencia de enfermedades autoinmunes, elementos de intestino irritable, uso de IBP y de inhibidores de la recaptación de serotonina el OR disminuyó (1,86; IC 95 %; 1,39-2,49)  $P < 0,001$ , resultados que no coinciden con la presente investigación, donde 3 de 16 de pacientes con CM (16,7 %) consumieron ambos medicamentos.

Existen modelos en animales que muestran que el uso concomitante de IBP con AINE en ratas agrava significativamente el daño intestinal, desde el punto de vista farmacológico la disbiosis producida por el uso prolongado de IBP a través de la inhibición de la secreción clorhidropéptica en contraposición con los efectos causados por los AINE pudiera ser al menos subyacente de este daño a la mucosa. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede incrementar la permeabilidad intestinal, por lo tanto, pudiese favorecer la translocación de bacterias y toxinas lumenales, especialmente, en los casos que presentan modificación de la microbiota debido a inhibición de la secreción clorhidropéptica. El uso de los IBP en este mismo estudio se asoció significativamente con el riesgo de CM con un OR crudo de 4,19 (3,47-5,05) y ajustado igualmente por la presencia de artritis autoinmune, síndrome de intestino irritable, uso de AINE y uso de inhibidores de la recaptación de serotonina fue menor OR=3,37 (2,77-4,09) pero igualmente estadísticamente significativo, ambos OR inferiores obtenidos en esta investigación, donde el uso de IBP elevó a 7 el riesgo de CM en el análisis bivariado.<sup>(10)</sup>

Otras teorías se basan en que los IBP al modificar el pH pudiesen modificar la solubilidad de las sales biliares y su actividad sobre los colonocitos, estos cambios del medio ambiente intraestructural y de la flora bacteriana llevan a sobrecrecimiento bacteriano; otro mecanismo es que los IBP pueden inducir fugas transmucosas en el tracto digestivo superior, lo que está asociado con una alta frecuencia de defectos en la mucosa y, por último, se plantea que el lanzoprazol y/o sus metabolitos pudieran tener un efecto tóxico directo sobre los colonocitos, si bien la evidencia actual sugiere asociación entre los IBP y la CM no es posible obtener conclusiones a partir de los estudios realizados principalmente porque el riesgo de CM pudiese depender específicamente del fármaco en cuestión.<sup>(11)</sup>



La serotonina es uno de los neurotransmisores implicados en la motilidad, percepción y secreción en el tracto gastrointestinal siendo los niveles elevados de la 5 hidroxitriptamina un hecho frecuente en los pacientes con diarreas y elementos clínicos del síndrome del intestino irritable. Esta también ha mostrado efecto proinflamatorio en los pacientes con colitis, en la CM se reporta un aumento en la densidad de las células productoras de serotonina, así como, la concentración de esta; el pleomorfismo de los genes transportadores de la serotonina pudiese justificar los altos niveles encontrados en estos pacientes. La presente investigación no estudió este grupo farmacológico por no estar presente en nuestro medio.

Existen investigaciones que muestran la no asociación entre la exposición a las estatinas y el riesgo de CM. En un estudio realizado en el 2016 por Rashidian con el objetivo de investigar si la atorvastatina mejora la inflamación de la mucosa intestinal a través de la inhibición de los receptores TOLL-LIKE y el NF-KB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas) en ratones con colitis inducida por el ácido trinitrobenceno-sulfónico se obtuvo que el grupo al cual se le administró atorvastatina no mostró daños del epitelio. Este hecho pudiera ser explicado por la inhibición de la respuesta inflamatoria a través del bloqueo de citosinas, proteínas liberadas a partir de la respuesta TOLL-LIKE, sin embargo, los mismos autores recomiendan una evaluación posterior para determinar otros mecanismos por los cuales la atorvastatina pudiera ser utilizada como modulador antiinflamatorio intestinal<sup>(12)</sup>, este hecho es contradictorio con los resultados obtenidos en la presente investigación y puede ser atribuido a que de los 9 pacientes que consumían estatinas, 6 presentaron CM.

A pesar de que la CM es de etiología primaria desconocida se han evocado factores de origen infeccioso a partir de la interacción de la microbiota intestinal, microorganismos comensales y bacterias entéricas potencialmente patogénica.

En una investigación realizada por Nielsen de un estudio de corte poblacional donde se estudiaron por 5 años desde el punto de vista microbiológico todos los pacientes con diarrea crónica se asilaron 962 pacientes con *Campylobacter concisus*, 1 725 con *Campylobacter Jejuni*, 446 con Salmonella y 11 825 con coprocultivo negativo. El riesgo de colitis microscópica para el *Campylobacter concisus* fue de 34,4 (IC del 95 %; 18,9-55,6); de 3,7 (IC del 95 % 1,8 a 7,7) para el *Campylobacter Jejunis* y para la Salmonella de 2,2 (IC del 95 %; 0,5-10,8). Dichos resultados no pudieron ser explicados por los autores y se lo atribuyen al uso concomitante de IBP propuesto en el primer grupo. Más de 55 pacientes de este grupo fueron tratados con antibióticos, el más usado fue la ciprofloxacina y no se pudo determinar si la terapia antimicrobiana pudo haber modificado el riesgo de la CM.<sup>(13)</sup>

Kane en su estudio realizado en 2018 evalúa la presencia de fatiga y su asociación con la CM demuestra que la presencia de esta disminuye notablemente la calidad de vida.<sup>(14)</sup> En un artículo de revisión sobre CM y la exposición a fármacos se demuestra que los pacientes con uso concomitante de varios medicamentos (polifarmacia) son más susceptibles de padecer CM, resultados que coinciden con la presente investigación.



Entre las limitaciones de los estudios para determinar la asociación entre los fármacos y la colitis microscópica están los diferentes criterios empleados para definir la exposición al fármaco que van desde los 6 meses previos hasta el consumo actual considerando que la exposición al fármaco se produjo dentro de los 6 meses del inicio de los síntomas. La mayoría de los estudios se enfocan en mostrar la asociación entre los fármacos ya reportados.<sup>(15)</sup>

## CONCLUSIONES

Existe una relación entre el sexo femenino, el hábito de fumar, la diabetes mellitus, la colecistectomía, el consumo de tres o más fármacos y la incontinencia fecal con la presencia de colitis microscópica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauta Desdín JL, Pupo Zúñigas A. Colitis microscópica. CCM [Internet]. 2017 [citado 24 Ene 2022]; 21(2):526-539. Disponible <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/2316>
2. Prieto Ortiz RG, Prieto Ortiz JE. Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento. Revisiones de tema. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 2019 [citado 24 Mayo 2022] 34(4):339-403. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.377>
3. Zabana Y, Ferrer C, Aceituno M, Salas A, Fernández-Bañares F. Colitis microscópica: avances para una mejor identificación en los pacientes con diarrea crónica. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 [citado 12 Dic 2021]; 40(2):107-116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.01.013>
4. Miehle S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt S, *et al.* European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. United Europ Gastroenterol J [Internet]. 2021 Feb. [citado 24 Mayo 2022]; 9(1):13-37. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640620951905>
5. Rojas BR. Diagnóstico y manejo de la colitis microscópica. Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2019 [citado 22 Sept 2021]; 30(supl 1):s35-s38. Disponible en: <https://gastrolat.org/diagnostico-y-manejo-de-la-colitis-microscopica/>
6. Betancourt-Vicencio S, García-Monroy D, Garrido-Cepeda MEJ, Cabrera-Ordoñez C, Romero-Gómez F, Latorraca-Santamaría JI, *et al.* Colitis microscópica: serie de casos y revisión de la bibliografía. Rev Méd MD [Internet] 2019 May-Jul [citado 22 Sept 2021]; 10(4):265-270. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2019/md194f.pdf>
7. Davidson S, Sjobeig K, Engel PLH, Lorinc E, Fiehn A-MK, Vigren L, *et al.* Microscopic colitis in Denmark and Sweden; incidence, putatne risk factor, histologred assessmeril and endoscopic activity. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2018 [citado 22 Sept 2021]; 53(7):818-824. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1476583>
8. Green HD, Beaumont RN, Thomas A, Hamilton B, Wood AR, Sharp S, *et al.* Genome-wide association stady of microscopic colitis in the UK biobank



- confirms immune related pathogenesis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2019 [citado 9 Jul 2022]; 13(12):1578-1582. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijz104>
9. Lyutakov I, Lozanov V, Sugareva P, Valkov H, Penchev P. Serum 7 alfa-hydroxy-4 cholesten-3- one and fibroblast growth factor-19 as biomarkers diagnosing bile acid malabsorption in microscopic colitis and inflammatory bowel disease. *Europ J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado 19 Jul 2022]; 33(3):380-387. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001925>
  10. Verhaegh BPM, Vries F de, Masclee AAM, Keshavarzian A, Boer A de, Souverein PC, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 [citado 22 Jul 2022]; 43:1004-1013. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.13583>
  11. Law EH, Badoiowski M, Hung Y, Weems K, Sánchez A, Lee TA. Association between proton pump inhibitor and microscopic colitis: Implications for practice and future research. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2016 [citado 22 Jul 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1177/1060028016673859>
  12. Rashidian A, Muhammadnejad A, Dehpour AR, Ejtemai Mehr S, Akhavan Maziar M, et al. Atorvastatin attenuates TNBS-induced rat colitis: the involvement of the TLR4-KB signaling pathway. *Inflammopharmacol* [Internet]. 2016 [citado 23 Jul 2022]; 24:109-118. DOI: <https://doi.org/10.1007/s101887-016-0263-6>
  13. Nielsen HL, Dalager-Pedersen M, Nielsen H. High risk of microscopic colitis after campylobacter concisus infection: population- based cohort study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020 Nov. [citado 24 Jul 2022]; 69(11):1952-1958. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319771>
  14. Kane JS, Irvine AJ, Derwa Y, Ford AC. Fatigue and its associated factors in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado 8 Sep 2022]; 11:1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137548/>
  15. Lucendo AJ, Fernández-Bañares F. Colitis microscópica y exposición a fármacos: una revisión crítica. *Enferm inflam intest dia* [Internet]. 2015 [citado 25 Jul 2022]; 14(3):94-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/J.eii.2015.08.004>

**Declaración de conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

**Contribución de los autores:**

RCR y YRS: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, administración del proyecto, visualización, redacción – revisión y edición.

JOCL: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción – revisión y edición.

GMG: visualización, redacción – revisión y edición.

MPL: visualización, redacción – revisión y edición.

**Financiación:**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

