

**Universidad Nacional
"Hermilio Valdizán"**

Facultad de Medicina

**RELACIÓN ENTRE CONSUMO DE ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS, DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y
ANTECEDENTE DE GASTROENTERITIS INFECCIOSA CON
COLITIS MICROSCÓPICA EN PACIENTES CON DIARREA
CRÓNICA EN EL HOSPITAL II ESSALUD-HUÁNUCO EN EL
PERIODO 2011 - 2013.**

Tesistas:

**Alex López Contreras
José Francisco Sabrera Gremyos
María Virginia Vidal Ruiz**

**Para Optar el Título Profesional de
Médico Cirujano**

**Huánuco – Perú
2015**

DEDICATORIA

A Dios por darnos la fortaleza para seguir el camino que escogimos.

A nuestros padres y familiares por su apoyo y comprensión.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Bernardo Dámaso Mata por su valiosa asesoría, enseñanza y motivación permanente durante la realización del presente estudio.

Al Dr. Luis Huamán Gonzales por su iniciativa, colaboración y participación en la ejecución del presente trabajo.

RELACIÓN ENTRE CONSUMO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y ANTECEDENTE DE GASTROENTERITIS INFECCIOSA CON COLITIS MICROSCÓPICA EN PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA EN EL HOSPITAL II ESSALUD-HUÁNUCO EN EL PERIODO 2011 - 2013.

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de diarrea crónica en la población occidental varía dependiendo de las diferencias poblacionales; es reportada en 4-5% de la población occidental, en un 7-14% de la población mayor de 60 años y es motivo de consulta frecuente en los servicios de medicina general, medicina interna y gastroenterología. La colitis microscópica antes considerada una patología rara y poco diagnosticada, ha emergido como una causa frecuente de diarrea crónica especialmente en adultos mayores. Diferentes estudios plantean diversos factores asociados a la colitis microscópica, pero a nivel nacional no hay estudios donde se pueda corroborar dichas relaciones. Un último estudio nacional reporta que la prevalencia de CM obtenida en pacientes con diarrea crónica es alta si se le compara con lo observado en países desarrollados (35,8% vs. a lo más 15%).

Objetivo. Determinar que el consumo de AINES, el consumo de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica en el Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.

Metodología. El tipo de estudio es observacional, correlacional, transversal, retrospectivo. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de diarrea crónica con estudio por colonoscopia y toma de biopsia, de Enero del 2011 a Octubre del 2013, del servicio de Gastroenterología en el Hospital II EsSalud-Huánuco. El muestreo es probabilístico de tipo aleatorizado simple.

Resultados: De 325 reportes de colonoscopia más biopsia, 129 pacientes cumplían los criterios de inclusión, de los cuales se revisaron 98 historias clínicas en forma aleatoria; determinándose 32 casos y 66 controles; la frecuencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica fue de 32.7%. La edad promedio (casos: 52.75 años y controles: 52.98 años) y el género de los casos frente a los controles tuvieron un $p > 0.05$. La relación de consumo de AINES y CM presentó un $p < 0.05$ con OR: 17.7 (IC: 2.27 – 138.0) y su razón de prevalencia de la exposición 1.52 (IC: 1.26-1.85). El consumo de IBP y CM, un $p < 0.05$ con OR: 2.75 (IC: 1.14 – 6.64) y su razón de prevalencia de la exposición 1.60 (IC: 1.09 - 2.35). El antecedente de infección gastrointestinal y CM, un $p < 0.05$ con OR: 3.97 (1.56 – 10.11) y su razón de prevalencia de la exposición 2.58 (IC: 1.37 – 4.84).

Conclusiones: El consumo de AINES, el consumo de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica del hospital II EsSalud-Huánuco.

Palabras claves: Colitis microscópica, diarrea crónica, prevalencia, AINES, IBP, gastroenteritis infecciosa.

RELATION BETWEEN CONSUMPTION NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, PROTON PUMP INHIBITORS AND BACKGROUND OF INFECTIOUS GASTROENTERITIS WITH MICROSCOPIC COLITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC DIARRHEA IN THE HOSPITAL II ESSALUD-HUÁNUCO IN THE PERIOD 2011-2013.

ABSTRACT

Background: The prevalence of chronic diarrhea in Western populations varies depending on the population differences, it is reported in 4-5% of the Western population, 7-14% of the population over 60 years and is frequent complaint in services general medicine, internal medicine and gastroenterology. Microscopic colitis once considered a rare and underdiagnosed disease, has emerged as a common cause of chronic diarrhea especially in older adults. Different studies suggest several factors associated with microscopic colitis, but no national studies that can corroborate these relationships. A recent national study reports that the prevalence of CM obtained in patients with chronic diarrhea is high when compared with that observed in developed countries (35.8% vs 15 %).

Objective: Determine the consumption of NSAIDs, PPI consumption and history of infectious gastroenteritis related to microscopic colitis are diagnosed by biopsy in patients with chronic diarrhea in the Hospital II Essalud -Huánuco in the period 2011 - 2013.

Material and methods: The type of study is observational, correlational, cross-sectional, retrospective. They include patients with a diagnosis of chronic diarrhea with colonoscopy and biopsy from January 2011 to October 2013, the Gastroenterology Service at the Hospital II Essalud - Huánuco. Sampling is simple randomized probabilistic type.

Results: From 325 reports colonoscopy biopsy, 129 patients met the inclusion criteria, of which 98 medical records were reviewed at random; determined 32 cases and 66 controls; the frequency of microscopic colitis in patients with chronic diarrhea was 32.7%. The average age (cases: 52.75 years and Controls: 52.98 years) and gender of cases versus controls had a $p > 0.05$. The relation of consume NSAIDs and CM showed a $p < 0.05$ with OR: 17.7 (CI: 2.27 - 138.0) and prevalence ratio of exposure 1.52 (CI: 1.26-1.85). Consume of PPIs and CM, $p < 0.05$ with OR: 2.75 (CI: 1.14 - 6.64) and prevalence ratio 1.60 Exposure (CI: 1.09 - 2.35). The history of gastrointestinal infection and CM, $p < 0.05$ with OR: 3.97 (1.56 - 10.11) and prevalence ratio of exposure 2.58 (CI: 1.37 - 4.84).

Conclusions: Consumption of NSAIDs, use of PPIs and history of infectious gastroenteritis related to microscopic colitis are diagnosed by biopsy in patients with chronic diarrhea hospital - II Essalud Huánuco.

Keywords: Microscopic colitis, chronic diarrhea, prevalence, NSAIDs, PPIs, infectious gastroenteritis.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	5
I. MARCO TEÓRICO.....	7
1.1 Antecedentes de investigación.....	7
1.2 Bases teóricas	13
1.2.1 Diarrea crónica	13
1.2.2 Colitis microscópica (CM).....	13
1.3 Factores relacionados a colitis microscópica.....	22
1.3.1 Colitis microscópica y antiinflamatorios no esteroides(AINEs).....	22
1.3.2 Colitis microscópica e inhibidores de bomba de protones (IBPs).....	23
1.3.3 Colitis microscópica y gastroenteritis infecciosa.....	25
II. METODOLOGÍA.....	28
2.1 Situación problemática.....	28
2.2 Formulación del problema.....	30
2.3 Hipótesis	30
2.3.1 General.....	30
2.3.2 Específicas.....	30
2.4 Objetivos.....	31
2.4.1 General.....	31
2.4.2 Específicos.....	31
2.5 Definiciones operacionales.....	32
2.6 Tipo y diseño general del estudio.....	36
2.7 Población y muestra.....	36

2.7.1	Tamaño de muestra.....	38
2.7.2	Muestreo.....	39
2.8	Procedimientos y técnicas.....	39
2.8.1	Procedimiento para recolección de datos.....	39
2.8.2	Instrumentos.....	40
2.8.3	Validación de los instrumentos de recolección.....	42
2.9	Plan de análisis de los datos.....	42
2.10	Aspectos éticos.....	46
III.	RESULTADOS.....	47
IV.	DISCUSIÓN	50
	CONCLUSIONES.....	54
	RECOMENDACIONES.....	55
	LIMITACIONES.....	56
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
	ANEXOS.....	61

INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica (CM), constituye un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, que se caracteriza por la presencia de diarrea crónica, secretora, sin sangre, con mucosa colónica, macroscópicamente normal que puede ir acompañada o no de dolor abdominal, con presencia de cambios histopatológicos concordantes con colitis. (20), presente en pacientes de mediana edad (7). Fue descrita por primera vez en 1976 (4) y actualmente se la define como un síndrome clínico de etiología desconocida, sin cambios macroscópicos en el intestino grueso, por lo que un diagnóstico definitivo sólo es posible mediante análisis histológico. Epidemiológicamente, el impacto de esta enfermedad se ha vuelto cada vez más evidente en los últimos años (4).

Las colitis microscópicas se reconocen cada vez con mayor frecuencia como causas de diarrea crónica, sobre todo en la población adulta mayor. Las CM se divide en dos grupos hitopatológico: la colitis colagenosa (CC) y la colitis linfocítica (CL). Ambas se presentan con más frecuencia en personas mayores, con predominancia del género femenino. Estudios recientes sugieren que entre 10% y 30% de pacientes mayores a 60 años estudiados por diarrea crónica y con una mucosa endoscópicamente normal, desarrollan colitis microscópica (4, 23). La colitis colagenosa afecta mayormente a mujeres de mediana edad, alcanzando su máximo nivel de incidencia a los 65 años; en la que la relación de afección mujer - hombre es de 7:1, aunque puede presentarse a cualquier edad incluyendo niños; en cambio, la

colitis linfocítica que también tiene un pico de incidencia a los 65 años, la relación mujer - hombre es de 2 - 3: 1. (20).

Hasta el año 1990, a nivel Sudamérica, existían sólo 29 citas referidas a CM; en 1992 esta cifra se elevó a 92 y en el 2006 eran más de 220 las publicaciones; ya a partir de entonces, se incrementó considerablemente debido a una mayor incidencia mundial anual, en el que se reporta entre 4/6 casos por cada 100,000 habitantes. (11)

Estudios realizados en el año 2007 en pacientes con colitis microscópica del Hospital Clínico Universitario de Chile; demuestran que la CM es una patología que se presenta con mayor frecuencia en mujeres de edad media, correspondiendo el mayor número de casos para colitis colagenosa. Además de los síntomas típicos de duración y frecuencia variable, se presentó dolor abdominal; en la colonoscopia macroscópica se observó normal o presencia de inflamación inespecífica, pero más de la mitad de pacientes presentaron baja ponderal de peso. (10)

Estudios realizados en México, demuestran que la colonoscopia con toma sistemática de biopsias es muy útil en el estudio de pacientes con diarrea crónica, permitiendo establecer un diagnóstico específico en 28% de enfermos y detectar colitis microscópica en 11%; presentando todos ellos, mucosa de aspecto normal. (20). Estudios realizados en el 2010 sobre incidencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica en el Hospital Juárez de México, concluyeron que la CM debe considerarse como una posibilidad en todo paciente con diarrea crónica y colonoscopia macroscópicamente normal (1).

En Perú, existen numerosos estudios acerca de las causas de diarrea crónica mediante diagnósticos diferenciales; a partir del 2001 se determinó que Perú es un país con alta prevalencia de gastroenteritis infecciosa; determinando que la prevalencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica no seleccionados, el 40% presentaba colitis microscópica. (8) Últimos reportes del 2012, en base a estudios realizados en 226 pacientes, del Hospital Nacional Cayetano Heredia que presentaron diarrea crónica entre marzo 2008 a diciembre 2010; y con edad promedio de 53,6 años; en base a los informes de colonoscopia se determinó que 162 (71,7%) tuvieron una biopsia de colon disponible; el 85,8% de ellos presentó un colon macroscópicamente normal; en 14,8% de los pacientes se encontró que tenían una mucosa colónica normal o edema de la mucosa, el 35,8% de los pacientes presentó colitis linfocítica y el 28,4% tenía colitis paucicelular, reportando las biopsias colitis linfocítica, inusualmente frecuentes en comparación con otros informes. (2)

En el Hospital-II-EsSalud de la Región Huánuco, particularmente en el servicio de gastroenterología, que atiende aproximadamente al 7 % de los pacientes que acuden a los diversos servicios que brinda el hospital, anualmente se realiza un promedio de cien colonoscopias con biopsia, lo cual permite diagnosticar la colitis microscópica en pacientes que presentan un cuadro crónico de diarrea y/o dolor abdominal, por lo que decidimos realizar esta investigación con la finalidad de determinar la frecuencia de colitis microscópica diagnosticado por colonoscopia y biopsia; así como establecer si el consumo de AINES, de IBP y antecedentes de

gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica en el Hospital II EsSalud-Huánuco durante el período 2011 - 2013.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de colitis microscópica con diarrea crónica obtenida de los datos registrados en nuestro país es alta si se la compara con lo observado en países desarrollados; por lo que el presente trabajo pretende determinar la frecuencia con que se presenta CM, planteando la necesidad de un mayor reconocimiento de esta patología en los hospitales de nuestra región.

Después de casi 33 años desde que se describió por primera vez esta patología, aún no se conoce el mecanismo exacto que lo origina, pero sí se sabe de factores que se relacionan a la mayor probabilidad de padecerlo; es por ello que se plantea estudiar los posibles factores relacionados a la presentación de colitis microscópica observada en la práctica clínica comparándolo con pacientes con diarrea crónica sin colitis microscópica, así mismo ello nos permitirá obtener un mayor conocimiento científico de las características clínico epidemiológicas de esta patología, con la finalidad de reconocer la existencia de ciertas particularidades en nuestra región.

De los datos obtenidos podremos contrastar la frecuencia, factores relacionados y características epidemiológicas del presente estudio con los resultados de otros estudios similares y servirá como base de datos para el soporte científico de estudios posteriores de prevalencia y causalidad sobre colitis microscópica.

Los resultados serán empleados para aportar mayores datos a la valoración integral de los pacientes con diarrea crónica para una actitud terapéutica más adecuada cuando la colitis microscópica sea reconocida y tratada como tal, que

ayude a mejorar el tratamiento y pronóstico de pacientes catalogados como portadores de diarrea crónica funcional, mejorando así su calidad de vida; así aumentar la confianza del paciente con el médico procurando la mejora de la salud integral de la población.

Finalmente nos permitirá plantear la utilidad de colonoscopia con toma de biopsia sistemática en pacientes con diarrea crónica de causa no especificada.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

Las enfermedades diarreicas son comunes en las poblaciones de mayor edad y con frecuencia afectan notablemente su calidad de vida. (4) La diarrea crónica, definida como una disminución de la consistencia de las heces durante más de cuatro semanas, es un escenario clínico común pero difícil. Se puede dividir en tres categorías básicas: acuosa, grasos (malabsorción), e inflamatorias. (5)

La enfermedad diarreica crónica acuosa (diarrea sin moco, ni sangre y VIH negativo) es una entidad reconocida y de consulta creciente en cuyo algoritmo de estudio en muchas ocasiones existe la necesidad de emplear un método invasivo como la video colonoscopia con o sin biopsia y, con menos frecuencia, el colon por enema. (6)

La diarrea acuosa incluye el síndrome del intestino irritable, que es la causa más común de diarrea funcional. Otra causa de diarrea acuosa es la colitis microscópica, que es una diarrea secretora acompañada o no de dolor abdominal y se presenta en pacientes de mediana edad. (7) No toda diarrea crónica es estrictamente acuosa o por mala absorción, o inflamatoria, ya que algunas categorías se pueden superponer. (5)

Existen numerosos estudios que investigan las causas de diarrea crónica, planteando cada vez, mayores diagnósticos diferenciales. JI Valle-Mansilla y colaboradores, en el 2001 estudiaron en Perú, un país en desarrollo con alta prevalencia de gastroenteritis infecciosa, la prevalencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica no seleccionados, y en la que encontraron que de la muestra seleccionada, el 40% presentaba colitis microscópica. (8)

Un último estudio publicado el 2012 en Perú, fueron seleccionados pacientes con diarrea crónica de marzo 2008 a diciembre 2010 de la base de datos de informes de colonoscopia del Hospital Nacional Cayetano Heredia , 226 pacientes fueron incluidos, de los cuales 162 (71,7%) tuvieron una biopsia de colon disponible. La edad media de los pacientes fue de 53,6. Se informó que un 85,8% de los pacientes presento un colon macroscópicamente normal; 14,8% de los pacientes se encontró que tenían una mucosa colónica normal o edema de la mucosa, el 35,8% de los pacientes presentó colitis linfocítica y el 28,4% tenía colitis paucicelular. Concluyendo que la mayoría de las colonoscopias informaron hallazgos macroscópicos anodinos pero las biopsias reportan colitis linfocítica, inusualmente frecuentes en comparación con otros informes. (2)

La colitis microscópica fue descrita por primera vez en 1976(4). Actualmente se la define como un síndrome clínico de etiología desconocida, caracterizada por diarrea acuosa crónica en ausencia de cambios macroscópicos en el intestino grueso. Por lo tanto, un diagnóstico definitivo sólo es posible por el análisis histológico. El impacto epidemiológico de esta enfermedad se ha vuelto cada vez más evidente en

los últimos años, con la mayoría de los datos procedentes de los países occidentales.

(9)

Estudios recientes sugieren que entre el 10 y el 30% de los pacientes mayores, investigados por presentar diarrea crónica con un colon que aparece colonoscópicamente normal tendrán CM. (4)

Antonio Manrique y col. realizaron un estudio sobre la incidencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital Juárez de México para el año 2010 en el que concluyeron que la CM debe considerarse como una posibilidad en todo paciente con diarrea crónica y colonoscopia macroscópicamente normal, es necesario realizar un estudio a largo plazo e incluir mayor número de pacientes para poder establecer una incidencia real de esta patología. (1)

En otro estudio, realizado en el año 2007; Karolina Figueroa C y et.al realizaron un trabajo cuyo objetivo fue describir en forma retrospectiva las características clínica y evolución de un grupo de pacientes con colitis microscópica atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Chile. En esta serie de casos se observa que la CM es una patología que se presenta con mayor frecuencia en mujeres de edad media, con mayor número de casos para colitis colagenosa. Los síntomas se caracterizaron por diarrea crónica, de duración y frecuencia variable; dolor abdominal y presencia de colonoscopia macroscópicamente normal o presencia de inflamación inespecífica. Más de la mitad de los pacientes presentaron baja ponderal de peso. (10)

En el año 2006 aparece publicado en la Revista Actas de Gastroenterología un trabajo del Dr. Horacio Vázquez donde realiza una revisión en Pubmed y Medline sobre el tema y es curioso que hasta el año 1990 existían sólo 29 citas referidas a CM, ya en 1992 esta cifra se elevó a 92 y en el 2006 eran más de 220 las publicaciones. En ese trabajo se describe que la incidencia mundial anual se reporta entre 4/6 casos por cada 100,000 habitantes. (11)

La etiología de la CM es probablemente multifactorial con una respuesta de la mucosa específica a diversos agentes lumbales nocivos que ocurren en huéspedes predispuestos. (4)

Se han propuesto un número de teorías patogénicas a lo largo de los años, que implica el papel de los agentes lumbales, la autoinmunidad, los eosinófilos, el factor genético (antígeno leucocitario humano), los ácidos biliares, los antecedentes de gastroenteritis, la alteración de los fibroblastos alrededor de las criptas, y el consumo de drogas; drogas como la ticlopidina, carbamazepina o ranitidina se asocia especialmente con el desarrollo de CM de tipo linfocítica, mientras que CM de tipo colagenosa es más a menudo relacionado con cimetidina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y lansoprazol. (9)

La presencia de CM en poblaciones de mayor edad, se asocia con trastornos autoinmunes y algunos fármacos como lo demuestran diversos estudios. Nakamura y colaboradores presentaron un estudio prospectivo de la aparición de colitis colagenosa vinculada con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones

(IBP) (12), en otro estudio Miehke y colaboradores analizaron la respuesta serológica a las proteínas de membrana externa de *Yersinia* (YOP) en una cohorte de pacientes. Este estudio demuestra una alta prevalencia para anticuerpos séricos YOPH IgG en pacientes con colitis microscópica en comparación con los controles; esto sugiere un papel potencial del factor de virulencia específico de la *Yersinia* en la patogenia de la colitis microscópica. (13)

Keszthelyi de Holanda diseñó un estudio de casos y controles encaminado a demostrar la relación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y las CM, los especialistas concluyeron que existe una relación positiva entre la exposición a IBP y la posible función etiológica para la aparición de CM. (14)

Un diagnóstico definitivo sólo se puede realizar con biopsias de colon. (4). En este sentido el Dr. Ramón Carmona-Sánchez y colaboradores presentaron el siguiente estudio: Utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica, en el que demostró que la colonoscopia con toma sistemática de biopsias es muy útil en el estudio del paciente con diarrea crónica ya que permitió establecer un diagnóstico específico en 28% de los enfermos y detectar colitis microscópica en 11% de los pacientes con diarrea crónica todos ellos con mucosa de aspecto endoscópico normal. (15)

Es importante hacer el diagnóstico de esta patología, ya que los pacientes tienen la opción de recibir un tratamiento específico, diferente al de la enfermedad inflamatoria intestinal, que es su mayor análogo clínicamente al momento de hacer el

diagnóstico diferencial. Miehleke y colaboradores estudiaron los predictores de respuesta al tratamiento con budesonida y recaída clínica en la colitis colagenosa y se ha probado la budesonida oral actúa de manera efectiva para la inducción y el mantenimiento clínico y la respuesta histológica en los pacientes con colitis colagenosa. Sin embargo, existe un alto riesgo de recaída después de discontinuarla. Se realizó un meta-análisis de cuatro estudios controlados aleatorizados con budesonida. El grosor de la banda de colágena y el índice de inflamación no influyeron en la respuesta al tratamiento ni en el riesgo de recaída. Los autores concluyeron que los antecedentes remotos de diarrea con alta frecuencia en las evacuaciones incrementan el riesgo para recaída clínica en los sujetos con colitis colagenosa. Los individuos menores de 60 años también poseen un alto riesgo de recaída. (16).

Asimismo en la DDW, Stewart y colaboradores mostraron una revisión sistemática y un meta-análisis en el cual se compara la prednisolona con la budesonida en el tratamiento para la colitis microscópica a corto y largo plazos. Concluyeron que la evidencia apoya el uso de la budesonida en la colitis microscópica. El tratamiento con budesonida es efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la colitis colagenosa y linfocítica a corto y largo plazos, aunque el índice de recaída es alto al suspender el tratamiento. (17)

1.2 BASES TEORICAS

1.2.1 DIARREA CRÓNICA

La diarrea se define como el aumento en la frecuencia, disminución en la consistencia de las evacuaciones o una combinación de ambas. Como signo, es un aumento en el volumen o en el peso de las evacuaciones (más de 200 g o más de 200 mL en 24 horas), con una dieta occidental. A diferencia de definición, la percepción del paciente sobre la diarrea es variable, por lo que la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), sugiere definirla como una disminución en la consistencia de las heces fecales, con o sin aumento en la frecuencia de las mismas. Aunque no hay consenso para definir su cronicidad, la mayoría de los expertos acepta que si la diarrea dura cuatro o más semanas, debe considerarse como crónica. (18) En diferentes estudios se encontró que 9% de la población de pacientes mayores experimentan diarrea. (19)

1.2.2 COLITIS MICROSCÓPICA (CM)

La colitis microscópica (CM), constituye un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, que se caracteriza por la presencia de diarrea crónica, secretora, sin sangre, con mucosa colónica macroscópicamente normal y cambios histopatológicos concordantes con colitis. (20)

Clasificación

La CM comprende dos subtipos:

- La colitis linfocítica (CL), caracterizada por la infiltración de linfocitos intraepiteliales.
- La colitis colagenosa (CC), caracterizada por la presencia de una banda de colágena subepitelial. (21)

Günther et-al. mostró que el aumento de la expresión del factor de crecimiento del tejido conectivo puede ser el mediador definitivo de fibrosis local en CC. (22)

Epidemiología

Las colitis microscópicas (CM) se reconocen cada vez con mayor frecuencia como causas de diarrea crónica, sobre todo en la población adulta mayor. Las CM agrupan a dos entidades distintas en el plano histopatológico: la colitis colagenosa (CC) y la colitis linfocítica (CL). Ambas se presentan con más frecuencia en los individuos mayores de 60 años y predominan en el género femenino. Estudios publicados en fecha reciente sugieren que entre 10% y 30% de los pacientes mayores a 60 años estudiados por diarrea crónica y con una mucosa endoscópicamente normal desarrolla CM. (23)

La *colitis colagenosa* afecta más a mujeres de mediana edad, con su pico de incidencia a los 65 años con una relación hombre - mujer 7:1 aunque puede presentarse a cualquier edad incluyendo niños. La *colitis linfocítica* tiene un

pico de incidencia a los 65 años con una relación hombre - mujer de 2 - 3: 1.
(20)

En un estudio realizado en México se demuestra que la colonoscopia con toma sistemática de biopsias es muy útil en el estudio del paciente con diarrea crónica ya que permitió establecer un diagnóstico específico en 28% de los enfermos y detectar colitis microscópica en 11%, todos ellos con mucosa de aspecto normal. (20)

Cuando se describió por primera vez la CM hace más de 30 años, se creía que era poco frecuente, sin embargo, los estudios han mostrado que es una causa común de diarrea acuosa, en particular en pacientes de mayores de sexo femenino. CM es una enfermedad que afecta predominantemente a pacientes de mayor edad, con tasas de incidencia en diferentes lugares de 5 a 10 veces más en los mayores de 65 años. (23)

La colitis microscópica es un trastorno gastrointestinal con frecuencia mal diagnosticados como síndrome del intestino irritable; su incidencia varía entre 0,2 y 5,5/100.000 habitantes / año y su prevalencia entre 10 y 16/100.000 habitantes / año. (24)

Colitis microscópica es una condición común en Canadá y se caracteriza por diarrea acuosa con mucosa de apariencia normal al examen endoscópico endoscopia con luz blanca.

En un estudio realizado en el *Hospital Edgardo Rebagliati-Perú: Estudio Retrospectivo 2005-2011*. Dentro de las principales etiologías de la diarrea crónica del adulto mayor, de 211 pacientes se encontró 71 que padecían colitis microscópica (35.2%) otras causas frecuentes fueron parasitosis, síndrome de intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano y tuberculosis intestinal. (25)

Etiopatogenia

Es multifactorial y desconocida. En el epitelio, se encuentran principalmente linfocitos T CD8 que se encargan del transporte de los receptores alfa y beta de las células T y en la lámina propia se encuentran linfocitos T CD4. En la colitis colagenosa se ha visto un incremento en los niveles lumbales de proteína catiónica eosinofílica, factores de crecimiento básico de fibroblastos y factor de crecimiento vascular endotelial. Mediante inmunohistoquímica se han verificado los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial. Las citocinas reguladoras predominantes son el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral alfa y la IL- 15. El aumento de la síntesis de colágeno se sustenta por el aumento en la actividad de los miofibroblastos. (1)

Factores lumbales

Colitis microscópica inducida por drogas. Se ha visto una fuerte asociación con acarbosa, ácido acetilsalicílico, ciclofort, AINEs, lanzoprazol, ranitidina, sertralina, diclopidina, ya que aumentan la permeabilidad intestinal habilitando sustancias lumbales para penetrar la lámina propia. (16)

Infecciones

Una causa infecciosa se ha sospechado especialmente en paciente con inicio súbito de la enfermedad, ocasionalmente se ha reportado asociación con *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* o *Clostridium difficile*. (26)

Ácidos biliares

La mala absorción de ácidos biliares puede coexistir con colitis microscópica, lo que condiciona, exacerbación de los síntomas. La mala absorción de ácidos biliares ha sido observada en 27 a 44% de los pacientes con colitis colagenosa y en 9-60% de la linfocítica. (26)

Autoinmunidad

Se ha asociado a enfermedades autoinmunes, concomitantes, entre ellas enfermedades de la tiroides, enfermedad celíaca, diabetes mellitus y artritis reumatoide, reportándose una incidencia de ésta de 40 a 50%. (1). Aún no se ha identificado ningún marcador o anticuerpo específico. (20)

Óxido nítrico

La producción de óxido nítrico colónico está aumentada en la colitis microscópica activa por la falta de regulación del óxido nítrico sintetasa. Los niveles de óxido nítrico se relacionan con la actividad clínica e histológica de la enfermedad. (20)

Manifestaciones clínicas

El síntoma principal es una diarrea líquida profusa, pero el curso de la enfermedad es variable, alternando episodios de remisión con recaídas. Los síntomas son semejantes para la colitis colagenosa y linfocítica, caracterizándose por diarrea líquida crónica o recurrente, no sanguinolenta, se puede asociar a diarrea nocturna, dolor abdominal difuso, pérdida de peso, náusea e incontinencia fecal. El inicio de la enfermedad puede ser súbito y simular diarrea de origen infeccioso, aunque el curso clínico es crónico presentando recaídas. Las complicaciones son raras pero se han reportado casos de perforación por colitis colágena; no se ha observado un aumento en el riesgo de cáncer colorectal. Algunos pacientes presentan síntomas leves que pueden orientar al diagnóstico de intestino irritable. Se informó que la frecuencia de las deposiciones nocturnas en CM fue entre el 30% y el 37% en algunos estudios. (27)

Criterios endoscópicos

La colonoscopia es normal en alrededor del 80% de los pacientes con colitis colágena y linfocítica. En el resto se pueden observar alteraciones inespecíficas, en forma de eritema y edema leve de localización focal. La colonoscopia total es necesaria en estos pacientes para descartar otras enfermedades orgánicas y permite la toma de biopsias múltiples del colon.

La única manera de establecer un diagnóstico precoz en estos pacientes es obtener biopsias múltiples del colon de forma rutinaria en todos los pacientes en que se realiza una colonoscopia para estudio de una diarrea crónica, cuando la mucosa del colon sea macroscópicamente normal o solo se evidencien cambios inflamatorios mínimos. Recientemente, se ha demostrado que las biopsias del colon transverso son las que presentan mayor rentabilidad diagnóstica, mientras que las biopsias del rectosigma son las que ofrecen un menor rendimiento. En el caso de realizarse una sigmoidoscopia en el diagnóstico diferencial de la diarrea, las biopsias deberían tomarse de la zona más proximal que se consiga visualizar. (20)

Criterios histológicos

Las alteraciones estructurales observadas en cada forma de colitis microscópica son las siguientes: (26)

Colitis Microscópica Linfocítica

- Linfocitosis intraepitelial (más de 20 linfocitos por cada 100 células del epitelio cobertor)
- Daño epitelial distrófico en las áreas de infiltración linfocítica: (acidofilia citoplasmática, picnosis y desarreglo nuclear, aplanamiento atrófico del epitelio cobertor y vacuolización citoplasmática).

- Inflamación de la lámina propia de la mucosa colónica con linfocitos predominantes, células plasmáticas, eosinófilos y escasos polimorfonucleares.
- Membrana basal de estructura y grosor normal (menor a 10 micras de espesor).

Colitis Microscópica Colágena

- Membrana basal engrosada por aposición de banda colágena (mayor a 10 micras de espesor y trazo irregular de su borde inferior con atrapamiento de células inflamatorias).
- Linfocitosis intraepitelial de grado leve a moderado.
- Daño epitelial distrófico similar al de la Colitis Microscópica Linfocítica.
- Inflamación de la lámina propia similar al de la Colitis Microscópica Linfocítica.
- Vacuolización y frecuente desprendimiento del epitelio cobertor.

Suzuki et al informaron que el uso de cromoendoscopia con pulverización de tinta carmín índigo en la colonoscopia puede mejorar la detección y caracterización de la colitis linfocítica y colágena. Reconocieron que un patrón de mosaico de la mucosa representa colitis linfocítica, mientras que un patrón nodular de la mucosa se observó con más frecuencia en la colitis colágena. Sin embargo, estos aspectos pueden solaparse unos con otros. (28)

Cimmino et al también han confirmado que los resultados de un patrón en mosaico podría estar asociado con la colitis microscópica. Por lo tanto, una inflamación sutil previamente reconocida sólo por la histología puede ser ahora identificado por una nueva generación de alta definición y alta resolución del equipo endoscópico combinado con técnicas de mejora de filtros como el iScan combinada con cromoendoscopia. (29) Esto también puede ser relevante para describir la curación de la mucosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que es actualmente un tema de gran interés. (30)

Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con CM consiste en investigar los antecedentes farmacológicos. Identificar y suspender un medicamento vinculado con CM llevan a la resolución de la diarrea en un máximo de 30 días (media de cinco). Habitualmente se eligen como tratamiento inicial la loperamida, mesalazina, bismuto o agentes que se unen a sales biliares, pero la evidencia que favorece la prescripción de estas sustancias es muy escasa.

La budesonida (9 mg/día) ha demostrado ser eficaz en varios estudios controlados y aleatorizados, tanto para CC como para CL, con remisión clínica en más del 80% a las seis semanas con un número de individuos a tratar de sólo dos a tres. En dos estudios recientes que valoraron el mantenimiento a largo plazo en personas con CC, la budesonida (6 mg/día) por seis meses se rela-

cionó con una recaída significativamente más baja respecto del placebo (25% vs. 65-88%).(20)

Pronóstico

El pronóstico de CM a largo plazo es generalmente bueno. De hecho, en un estudio de 37 pacientes con CC y 44 con CL seguidos en forma prospectiva por un período de 37 meses, que fueron tratados con distintas intervenciones, se vio suspensión de la diarrea a largo plazo en el 70% de los pacientes, con recaídas en 25 a 30%. (21)

1.3 FACTORES RELACIONADOS A COLITIS MICROSCÓPICA

1.3.1 COLITIS MICROSCOPICA Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)

Así, se ha visto que 21 drogas tendrían relación causa efecto con CM, dentro de las que se cuentan acarbosa, aspirina, lansoprazol, antiinflamatorios no esferoidales (AINES), ranitidina, sertralina y ticlopidina. (31,32) En relación a las drogas con mayor probabilidad de causar CM, cabe mencionar los AINES, que aumentarían la permeabilidad colónica, permitiendo que antígenos luminales entren a la lámina propia y desencadenen una respuesta inflamatoria de la mucosa. (33)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más implicados como posible agente causal, dada la asociación observada en algunos estudios entre colitis microscópica y el uso de estos fármacos. (34)

Parece claro, no obstante, que algunos pacientes con colitis microscópica mejoran tras la suspensión de los AINE, por lo que se desaconseja su uso de forma continuada. (33,34)

Varios autores establecen la asociación de AINES con un amplio rango de frecuencia, que varía del 30 al 70% de los casos, tanto para CC como CL. La ingesta de AINEs podría producir alteraciones de la permeabilidad intestinal, lo que llevaría el ingreso de antígenos y la consecuente reacción inflamatoria en la mucosa o podría presentarse el daño mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa colónica. (35)

1.3.2 COLITIS MICROSCOPICA E INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES (IBPs)

De la literatura actual se asume que los IBP se asocian con colitis microscópica y esto es válido para todos los IBP conocidos, aunque la evidencia de tal asociación parece estar mejor establecido para lansoprazol. (36)

Nakamura y colaboradores (14) presentaron un estudio prospectivo de la aparición de colitis colagenosa vinculada con el uso crónico de inhibidores de

la bomba de protones (IBP). En la bibliografía existen múltiples reportes que sugieren que los IBP, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, la ticlopidina, la ranitidina y la acarbosa inducen colitis colagenosa. Aunque múltiples casos se han atribuido a los IBP, específicamente al lansoprazol, no existen estudios prospectivos. Se incluyó en el estudio a 60 pacientes y se compararon lansoprazol y rabeprazol asignados de manera aleatoria.

Todos los pacientes recibieron tratamiento posterior a endoscopia con hallazgo de úlceras. Se realizó colonoscopia con biopsia en 10 sitios a las 21 semanas. Se indicó la colonoscopia inmediata a los pacientes que iniciaron con diarrea grave. Se confirmó el diagnóstico histopatológico basado en la medición de bandas de colágena con espesor mayor o igual a 10 μm (tinción Azan). Se realizó un cuestionario subjetivo de síntomas antes de la colonoscopia para explorar el consumo de fármacos relacionados con la colitis. Se confirmó colitis colagenosa en cinco casos y sólo uno presentó diarrea grave. Aunque la aparición de la colitis colagenosa no se vinculó con edad o género, los cinco pacientes se habían tratado con lansoprazol.

Keszthelyi (16) de Holanda diseñó un estudio de casos y controles encaminado a demostrar la relación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y CM. Ésta se trató en la única presentación oral sobre el tema durante la DDW. En un periodo de cinco años se identificaron 70 casos de CM y se parearon con controles sanos. Se observó que la exposición a IBP fue

significativamente mayor en el grupo de CM que en el control (35,7% vs. 12,8%; OR: 3,9), al igual que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (17,9% vs. 5,7%; OR: 3,8). Al reanalizar los datos para exposición concomitante no se comprobaron un riesgo aumentado para el consumo de AINEs. De esta manera, los especialistas concluyeron que existe una relación positiva entre la exposición a IBP y la posible función etiológica para la aparición de CM.

Hashimoto (37) propuso que la colitis relacionada con la administración de lansoprazol muestra hallazgos endoscópicos característicos que la hacen diferente de las CM. Este investigador estudió a 71 pacientes y en 19 de 25 casos que consumían lansoprazol encontró hallazgos endoscópicos característicos, como patrón vascular congestivo y ulceraciones o cicatrices lineales. Las biopsias demostraron la banda de colágena típica en 82% de los casos, que no se reconoció cuando se emplearon otros tipos de IBP. En consecuencia, Hashimoto concluyó que estos datos endoscópicos son altamente específicos.

1.3.3 COLITIS MICROSCOPICA Y GASTROENTERITIS INFECCIOSA

La colitis microscópica muestra numerosas similitudes, tanto clínicas como histológicas, con el cuadro clínico conocido como diarrea de Brainerd,

que presenta evidencias epidemiológicas que postulan una etiología infecciosa por lo que, por elevación, se ha sugerido igualmente que agentes infecciosos pueden estar involucrados en la etiopatogenia de la colitis microscópica. (9) Una causa infecciosa se ha sospechado especialmente en paciente con inicio súbito de la enfermedad, ocasionalmente se ha reportado asociación con *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* o *Clostridium difficile*. (33)

Agentes infecciosos como la *Yersinia enterocolitica* pueden intervenir en la patogenia de las colitis colagenosa y linfocítica. Miehlike y colaboradores analizaron la respuesta serológica a las proteínas de membrana externa de *Yersinia* (YOP) en una cohorte de pacientes. Las muestras séricas se recolectaron de pacientes consecutivos con colitis colagenosa y linfocítica sintomática (76 y 54 pacientes, respectivamente) y de sujetos control asintomáticos con histología colónica normal ajustada para edad y género (39 pacientes). Se midieron de manera semicuantitativa los anticuerpos YOP séricos por inmunoblot recombinante de manera ciega. Se encontró una elevada prevalencia de anticuerpos séricos YOPD IgG e IgA en pacientes con colitis colagenosa (84% y 45%) y linfocítica (59% y 37%) y en los sujetos control (84% y 48%). Los anticuerpos IgM YOPD se detectaron sólo en el 13% y 7.5% de los pacientes y 20% de los controles. En contraste, los anticuerpos YOPH IgG fueron significativamente más comunes en pacientes con colitis linfocítica (20.1%) y colagenosa (22.6%) respecto de los controles (2.6%) ($p = 0.01$). Este estudio demuestra una alta prevalencia para anticuerpos séricos

YOPH IgG en pacientes con colitis microscópica en comparación con los controles; esto sugiere un papel potencial del factor de virulencia específico de la *Yersinia* en la patogenia de la colitis microscópica (15).

Otros factores luminales como agentes infecciosos o incluso tóxicos son apoyados por estudios que encontraron ya sea al inicio de la colitis microscópica después de una infección gastrointestinal o mejoría de los síntomas con el inicio de los antibióticos en el contexto de una infección gastrointestinal demostrada o sospechada. (38) Especies de *Yersinia*, (39) *Clostridium difficile*, (40) y las especies de *Campylobacter* (41) se estudiaron en publicaciones de reportes de casos como causa de colitis microscópica, la interpretación de estas observaciones nos muestra que la presencia de estos agentes se presenta de forma esporádica.

CAPITULO II

METODOLOGIA

2.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

La prevalencia de diarrea crónica en la población occidental varía dependiendo de las diferencias poblacionales; es reportada en 4-5% de la población occidental, en un 7-14% de la población mayor de 60 años y es motivo de consulta frecuente en los servicios de medicina general, medicina interna y gastroenterología. (1) La búsqueda de su etiología muchas veces involucra un exhaustivo y extenso estudio a través de distintos elementos tanto clínicos como de laboratorio y en ocasiones encontrar la causa precisa puede ser difícil, costoso y frustrante.

Diversos estudios informan que la mayoría de diarreas crónicas son de causa funcional, siendo el síndrome del intestino irritable el más frecuente. Pero antes de establecer una causa funcional de diarrea crónica se requiere primero descartar las causas orgánicas subyacentes por lo que se debe estar preparado para reconocerlas; en tal sentido la colitis microscópica (CM), antes considerada una patología rara y poco diagnosticada, ha emergido como una causa frecuente de diarrea crónica especialmente en adultos mayores.

Diferentes estudios plantean diversos factores asociados a la colitis microscópica, siendo señalados de manera frecuente el inducido por drogas (AINES, IBP y otros) y el relacionado al antecedente de gastroenteritis infecciosa; pero a nivel nacional no hay estudios donde se pueda corroborar dichas relaciones. Un último

estudio nacional reporta que la prevalencia de CM obtenida en pacientes con diarrea crónica es del 35,8% en comparación con los países desarrollados que es del 15%.(2)

En Huánuco se percibe un incremento de la demanda de pacientes que acuden al Hospital por síntomas persistentes como diarrea crónica y/o dolor abdominal, de los cuales se piensa que la mayoría son a causa de un trastorno funcional, pero haciendo un estudio más amplio de los pacientes se pueden encontrar causas orgánicas benignas que en su mayoría responden mejor al tratamiento y tienen mejor calidad de vida, a diferencia de las causas funcionales; esto es el caso de la colitis microscópica considerada una causa orgánica de diarrea crónica, que se está diagnosticando con mayor frecuencia en nuestra región. Esto se puede corroborar con los datos estadísticos del año 2012 del Hospital II EsSalud Huánuco que registraron 95 reportes anatomo-patológicos tomadas por colonoscopia, de los cuales 19 fueron colitis microscópica. (3) Esta considerable frecuencia puede estar relacionado al consumo cada vez mayor de AINES e IBP que se da en la población en general y además de encontrarnos en una zona con alta incidencia de gastroenteritis infecciosa.

En necesidad de conocer la frecuencia y posibles factores relacionados (consumo de AINES, consumo de IBP y antecedente de gastroenteritis infecciosa) a la presentación de colitis microscópica, además de reconocer ciertas características particulares que pueda presentar esta patología en el Hospital II EsSalud Huánuco; por lo tanto se formula la siguiente pregunta de investigación:

2.2 FORMULACION DEL PROBLEMA.

¿El consumo de AINES, de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica en el hospital II EsSalud - Huánuco en el periodo 2011-2013?

2.3 HIPOTESIS

2.3.1 GENERAL

El consumo de AINES, de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica del hospital II EsSalud-Huánuco.

2.3.2 ESPECÍFICAS:

H_{A1}: A mayor consumo de AINES, mayor probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.

H_{O1}: A mayor consumo de AINES, menor o igual probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.

H_{A2}: A mayor consumo de IBP, mayor probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.

H_{O2}: A mayor consumo de IBP, menor o igual probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.

H_{A3}: A mayor episodios de gastroenteritis infecciosa, mayor probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.

H_{O3}: A mayor episodios de gastroenteritis infecciosa, menor o igual probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.

2.4 OBJETIVOS

2.4.1 GENERAL:

Determinar que el consumo de AINES, de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica en el Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.

2.4.2 ESPECÍFICOS:

1. Identificar la relación entre el consumo de AINES con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.
2. Identificar la relación entre el consumo de IBP con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.

3. Identificar la relación entre el antecedente de gastroenteritis infecciosa con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.
4. Estimar la frecuencia de colitis microscópica diagnosticado por colonoscopia y biopsia en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.
5. Describir las características clínico-epidemiológicas de la colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica en el Hospital II EsSalud-Huánuco del 2011 - 2013.

2.5 DEFINICIONES OPERACIONALES

La operacionalización de variables se detalla a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	INDICADOR	FUENTE
V. DEPENDIENTE:	Colitis microscópica (CM)	Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, caracterizada por la presencia de diarrea crónica, secretora, sin sangre, con mucosa colónica usualmente macroscópicamente normal y cambios histopatológicos concordantes con colitis.		Pacientes con diarrea crónica diagnosticados de colitis microscópica por colonoscopia y biopsia colónica. Se reconoce dos tipos de CM. Tipo linfocítico: Linfocitosis intraepitelial más de 20 linfocitos. Tipo colagenoso: banda colágena mayor a 10 micras de espesor.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No	Resultado positivo a colitis microscópica en la biopsia.	Reporte anatómico-patológico de la biopsia de colon
V. INDEPENDIENTES	Consumo de AINES	Los AINES aumentarían la permeabilidad colónica, permitiendo que antígenos lumenales entren a la lámina propia y desencadenen una respuesta inflamatoria de la mucosa.	Frecuencia	Número de prescripciones de AINES en el último año previo a la biopsia.	Cuantitativa discreta	Razón	De acuerdo a los resultados del estudio	Número de recetas de AINES.	Historia clínica
			Cantidad	Número acumulado de tomas de AINES en el último año previo a la biopsia.	Cuantitativa discreta	Razón	De acuerdo a los resultados del estudio	Sumatoria de la cantidad de AINES recetados.	Historia clínica
	Consumo de IBP	Inhibidores de la bomba de protones (IBP), produce una potente inhibición de la secreción ácida.	Frecuencia	Número de prescripciones de IBP en el último año previo a la biopsia.	Cuantitativa discreta	Razón	De acuerdo a los resultados del estudio	Número de recetas de omeprazol.	Historia clínica
			Cantidad	Número acumulado de tomas de IBP en el último año previo a la biopsia.	Cuantitativa discreta	Razón	De acuerdo a los resultados del estudio	Sumatoria de la cantidad de omeprazol recetados.	Historia clínica
	Antecedente de Infección Gastrointestinal	Historia de inflamación y/o disfunción intestinal producida por un agente infeccioso o sus toxinas.		Pacientes con factores de riesgo y manifestaciones clínicas de infección intestinal, en el año previo a colonoscopia con biopsia	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No	Diagnóstico médico	Historia clínica
			Episodios	Espacio de tiempo en el que la persona presenta heces sueltas o líquidas tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona), en el último año previo a colonoscopia con biopsia.	Cuantitativa discreta	Razón	De acuerdo a los resultados del estudio	Número de episodios	Historia clínica

VARIABLES INTERVINIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	INDICADOR	FUENTE
Edad	Número de años cumplidos		Número de años cumplido a la fecha del resultado anatomo-patológico	Cuantitativa discreta	Razón	De acuerdo a los resultados del estudio	Número de años cumplidos	DNI
Género	Aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un punto de vista social, en contraste con los biológicos.		Características fenotípicas que distinguen al varón de la mujer.	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Fenotipo	DNI
Clínica de colitis	Signos, síntomas y otras características asociados a la presentación y evolución de colitis.	Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido en meses desde el establecimiento de la diarrea crónica hasta la toma de biopsia.	Cuantitativa discreta.	Intervalo	De acuerdo a los resultados del estudio	Número de meses	Historia clínica
		Inicio de enfermedad	Forma como se inició la enfermedad con respecto a la presentación de diarrea	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Insidioso • Súbito 	Anamnesis	Historia clínica.
		Curso de enfermedad	Tipo de evolución que siguió la enfermedad con respecto a la presentación de diarrea.	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Continuo • Intermitente 	Anamnesis	Historia clínica
		Distensión abdominal	Afección en la que el abdomen se siente lleno y distendido.	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Anamnesis y Examen físico	Historia clínica.
		Dolor abdominal crónico	Dolor abdominal mayor de tres meses no atribuido a otra causa orgánica	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Anamnesis	Historia clínica.
		Perdida de Peso	Pérdida de peso involuntaria que alcanza al 5% o más del peso habitual en un lapso de seis meses.	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Anamnesis y Examen físico	Historia clínica.
Diagnóstico de CM	Técnicas diagnósticas para determinar la patología macro y microscópica asociada a la clínica de colitis	Colonoscopia	Procedimiento de visualización del colon que se realizó conjuntamente con toma de biopsia para el Dx de CM.	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Anormal 	Examen colonoscópico.	Historia clínica
		Lugar de toma de biopsia	Porción del colon donde se hizo la toma de muestra para el estudio anatomo-patológico.	Cualitativa politómica	Nominal	De acuerdo a los resultados del estudio	Lugar donde se realizó la biopsia de colon	Reportes anatomo-patológicos
		Biopsia colónica	Toma de muestras de epitelio colónico para el Dx de CM.	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si CM • No CM 	Toma de biopsia	Reportes anatomo-patológicos.
		Tipos histológicos	Características histológicas en el epitelio colónico.	Cualitativa politómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Colitis colagenosa • Colitis linfocítica • C. Eosinofílica • C. Infecciosa • C. Inespecífica 	Resultado del reporte anatomo-patológico	Reportes anatomo-patológicos

VARIABLES INTERVINIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	INDICADOR	FUENTE
AINES asociados a CM	Antiinflamatorios no esteroideos que su consumo prolongado se ha relacionado a la presentación de CM		Nombre de los AINES que se han consumido al año previo a colonoscopia con biopsia.	Cualitativa politómica	Nominal	Ninguno Ibuprofeno Naproxeno Diclofenaco Indometacina	Receta médica	Historia clínica
IBP asociados a CM	Inhibidores de bomba de protones que su consumo prolongado se ha relacionado a la presentación de CM		IBP (omeprazol) que se han consumido al año previo a colonoscopia con biopsia.	Cualitativa	Nominal	Si No	Receta médica	Historia clínica
Consumo de otros fármacos asociados a CM	Fármacos que aumentan la permeabilidad intestinal habilitando sustancias lumenales para penetrar la lámina propia.		Consumo de otros fármacos diferentes a AINES e IBPs que estén asociados a la presentación de colitis, al año previo a colonoscopia con biopsia.	Cualitativa politómica.	Nominal	Ninguno Aspirina Ranitidina Sertralina.	Receta médica	Historia clínica
Características del antecedente de infección gastrointestinal	Historia de inflamación y/o disfunción intestinal producida por un agente infeccioso o sus toxinas.	Diagnostico	Pruebas de laboratorio en heces para corroborar el diagnostico de infección gastrointestinal	Cualitativa dicotómica	Nominal	Negativo Positivo	Reacción inflamatoria en heces Coprocultivo	Historia clínica.
		Tratamiento	Presencia o ausencia de haber recibido antibioticoterapia para tratar la infección GI, un año previo a colonoscopia con biopsia	Cualitativa dicotómica	Nominal	No recibió Si recibió	Receta médica	Historia clínica.
			Método indirecto que reafirma el Dx de infección gastrointestinal cuando se obtiene mejoría clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	No mejoría Si mejoría	Mejoría clínica	Historia clínica.
Antecedente de malabsorción de ácidos biliares	Se define como la presencia o llegada de ácidos biliares al lumen colónico		Presencia o ausencia de antecedente de colecistectomía o resección intestinal	Cualitativa dicotómico	Nominal	Si No	Antecedente de colecistectomía Antecedente de resección intestinal.	Historia clínica.
Otras patologías relacionadas a colitis microscópica	Antecedente de patologías relacionadas con la presentación de colitis microscópica		Presencia o ausencia de antecedente de otras patologías relacionadas a colitis microscópicas, certificado por diagnóstico médico	Cualitativa	Nominal	Ninguno Diabetes mellitus Enfermedad tiroidea Artritis reumatoide	Diagnóstico médico	Historia clínica

2.6 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Nuestro estudio recolectó datos e información de hechos pasados en un solo corte de tiempo, sin manipulación de las variables independientes, buscando identificar la relación entre estas y la variable dependiente (colitis microscópica), conformándose así dos grupos de comparación uno de casos y otro de control, por lo tanto podemos afirmar que este estudio es de tipo: **Observacional, Transversal, Analítico, Retrospectivo.**

- ✓ Según la interferencia del investigador: **Observacional.**
- ✓ Según el alcance del estudio: **Analítico- Explicativo.**
- ✓ Según la evolución del fenómeno estudiado: **Transversal.**
- ✓ Según el periodo en el que se capta la información: **Retrospectivo**

2.7 POBLACIÓN Y MUESTRA

- ✓ **POBLACION DIANA:** Pacientes con biopsia de colon.
- ✓ **POBLACIÓN ACCESIBLE:** Pacientes con biopsia de colon que se atendieron en el servicio de gastroenterología del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.
- ✓ **POBLACIÓN ELEGIBLE:** Pacientes con diarrea crónica y biopsia de colon que se atendieron en el servicio de gastroenterología del Hospital II

EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 – 2013 y además cumplían criterios de inclusión y exclusión; cuyo tamaño fue de 129 pacientes.

- ✓ **UNIDAD DE ANÁLISIS:** Una historia clínica de paciente con diarrea crónica y biopsia de colon, que acudió al servicio de gastroenterología del Hospital II EsSalud-Huánuco.

Criterios De Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diarrea crónica (mayor a cuatro semanas).
- Analítica de rutina normal (hemograma completo, perfil hepático, perfil renal, examen completo de orina).
- En el momento del diagnóstico coprocultivo y parasitológico de heces negativo.
- Pacientes con colonoscopia con toma de biopsia.

Criterios De Exclusión

- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa)
- Pacientes con inmunodepresión (pacientes con VIH-SIDA, en diálisis, corticoterapia crónica y quimioterapia)
- Pacientes con exámenes auxiliares incompletos.

2.7.1 TAMAÑO DE MUESTRA:

La prevalencia de la variable dependiente Colitis microscópica según estudios recientes sugieren que la colitis microscópica puede ser diagnosticada en 10 a 20 % de los casos de diarrea crónica (1).

El nivel de confianza (Z) es del 95% y la precisión absoluta (d) del 5%. La fórmula que se plantea se adecua para un tamaño poblacional no conocido con test unilateral por la prueba de hipótesis.

Se obtiene aplicando la formula siguiente:

$$n = \frac{z^2 P (P - 1)}{d^2}$$

Dónde:

$$P = 10\% = 0,1$$

$$P-1 = 90\% = 1 - 0,1 = 0,9$$

$$Z = 95\% = 1,645 \text{ (test unilateral)}$$

$$D = 5\% = 0,05$$

$$n = \frac{(1,645)^2(0,358)(0,642)}{(0,05)^2}$$

$$n = 97,42 = 98$$

$$n = 98 \text{ pacientes}$$

2.7.2 MUESTREO

Para la elección de los participantes primero se recolecto todos los reportes de colonoscopia con resultados de biopsia desde Enero de 2011 a Octubre del 2013, del servicio de Gastroenterología del Hospital II EsSalud-Huánuco; obteniéndose 324 reportes. Luego se revisó las historias clínicas de consultorio externo correspondientes a cada paciente y se encontró que 129 padecían diarrea crónica y cumplían con los criterios de inclusión; finalmente se hizo un muestreo probabilístico de tipo aleatorizado simple para llegar al tamaño de muestra anteriormente definido. Por lo que se trabajó con 98 pacientes, a los cuales se amplió su base de datos, con la revisión de las historias clínicas de archivos.

2.8 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

2.8.1 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizó la coordinación por parte de los investigadores, solicitando a las autoridades del Hospital Base II EsSalud-Huánuco, la realización de la investigación. Una vez obtenida la autorización por las autoridades, se procedió a revisar los reportes de colonoscopia y de anatomía patológica del consultorio de gastroenterología; luego se amplió la información con las historias clínicas procedente de consultorio externo y de archivos; los datos obtenidos se consignaron en la ficha de recolección de datos.

Se recolectó información de fuentes secundarias en diferentes días, según la coordinación con el personal de consultorio externo, archivos y estadística del hospital EsSalud – Huánuco base II, hasta completar la información requerida por el tamaño de muestra, necesaria para lograr los objetivos de la investigación.

Llevada a cabo la recolección de datos, se revisaron cuidadosamente cada uno de las fichas con el propósito de verificar que todas las preguntas hayan sido contestadas de acuerdo a las instrucciones. Se realizó la inferencia entre la presencia o ausencia de los factores relacionados en el grupo de pacientes con colitis microscópica en contraste con los pacientes sin colitis microscópica. Se empleó el software estadístico SPSS versión 20 y EpiDat 3.1, licencias adquiridas por la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, apoyado con el programa Microsoft Excel.

2.8.2 INSTRUMENTOS

Ficha de recolección de datos:

La ficha consistió de cuatro partes de 35 ítems, la primera de información general que consta de 3 ítems, la segunda para determinar los antecedentes patológicos y uso frecuente de medicamentos que consta de 22 ítems, la tercera para describir las manifestaciones clínicas del paciente que consta de 6 ítems y la cuarta parte para describir los resultados de la colonoscopia y biopsia que consta de 4 ítems. La ficha se encuentra detallada en el Anexo 3.

- **Primera parte:** Del ítem 1 al 3, describe el número de historia clínica y datos sociodemográficos para obtener la edad y género en el que sea más frecuente la aparición de colitis microscópica.
- **Segunda parte:** Del ítem 4 al 10, para la obtención de datos relacionados a los antecedentes del consumo de AINES en el último año previo a colonoscopia con biopsia; del 11 al 13, datos relacionados a los antecedentes del consumo de IBP; del ítem 14 al 17 para describir otros fármacos que podrían estar relacionados a colitis microscópica. Del ítem 18 al 23 se evalúa el Antecedente de infección gastrointestinal donde se recoge los resultados de pruebas como reacción inflamatoria en heces, coprocultivo, número de episodios en el último año previo a colonoscopia con biopsia y si hubo mejoría clínica con antibioticoterapia lo cual sugiere infección gastrointestinal previa. El ítem 24 busca el antecedente de colecistectomía o resección intestinal ya que estos procedimientos llevan al aumento de mal absorción de ácidos biliares y puedan relacionarse a la aparición de colitis microscópica. El ítem 25 identifica antecedentes de otras patologías que puedan intervenir en la aparición de colitis microscópica.
- **Tercera parte:** Del ítem 26 al 31, explora las manifestaciones clínicas más frecuentes de colitis microscópica como diarrea, dolor Abdominal,

distensión abdominal y pérdida de peso; además describe el tiempo, inicio y curso de la enfermedad.

- **Cuarta parte:** Del ítem 32 al 35 para el diagnóstico de colitis microscópica describiendo las características macroscópicas en la colonoscopia, lugar de la toma de la biopsia e identificar los tipos de colitis microscópica en la biopsia.

2.3.3 VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Los instrumentos utilizados en éste estudio fueron previamente validados por 5 expertos: tres gastroenterólogos y dos estadistas, dando un puntaje de **87.57**, el cual se aplicó en nuestra prueba piloto realizada en 20 pacientes. También se determinó el índice Kappa inter-observador obteniendo un valor mayor de 0,8.

2.9 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos elaborada en la hoja de Cálculo de Microsoft Office Excel 2013, el análisis descriptivo y analítico se realizó con el apoyo del paquete estadístico SPSS versión 20 y Epidat 3.1 licencias adquiridas por la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco.

Se realizó la prueba de homocedasticidad y Kolmogorov-Smirnov, para evaluar si nuestras variables cuantitativas siguen una distribución paramétrica.

En el análisis bivariado, las variables independientes cuantitativas y la variable dependiente colitis microscópica (CM), no seguían una distribución normal, por lo que se empleó la prueba U de Mann-Whitney; para las variables independientes cualitativas, género y CM se utilizó la prueba Chi-cuadrado; y finalmente para la variable edad y CM, se empleó t de Student, como se presenta en la Tabla 3.

TABLA 2
ANALISIS UNIVARIADO DE LAS VARIABLES

MEDIDAS DE RESUMEN	Tipo de Variable	Medida de Tendencia Central	Gráfica
V. DEPENDIENTE			
Colitis Microscópica	Cualitativa dicotómica	Proporción	Pastel
V. INDEPENDIENTE			
Consumo de AINES (frecuencia y duración)	Cuantitativa discreta	Media	Histograma Polígono de frecuencias
Consumo de IBP (frecuencia y duración)	Cuantitativa discreta	Media	Histograma Polígono de frecuencias
Antecedente de infección GI (Número de episodios previos)	Cuantitativa discreta	Media	Histograma Polígono de frecuencias
V. INTERVINIENTES			
Edad	Cuantitativa discreta	Media	Pastel Tabla de frecuencias
Género	Cualitativa dicotómica	Proporción	Histograma

TABLA 3
PLAN DE TABULACIÓN DE DATOS

OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	PLAN DE TABULACIÓN	ESTADÍSTICOS
Conocer qué relación existe entre uso prolongado de AINES con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco del 2011 al 2013.	A mayor consumo de AINES, mayor presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.	COLITIS MICROSCÓPICA (cualitativa dicotómica) CONSUMO DE AINES (cuantitativa discreta)	Asociación estadística	NO PARAMÉTRICA: U de Mann-Whitney
Conocer qué relación existe entre uso prolongado de IBP con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco del 2011 al 2013.	A mayor consumo de IBP, mayor presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.	COLITIS MICROSCÓPICA (cualitativa dicotómica) CONSUMO DE IBP (cuantitativa discreta)	Asociación estadística	NO PARAMÉTRICA: U de Mann-Whitney
Conocer qué relación existe entre el antecedente de gastroenteritis infecciosa con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco del 2011 al 2013.	A mayor episodios previos de gastroenteritis infecciosa, mayor de presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.	COLITIS MICROSCÓPICA (cualitativa dicotómica) ANTECEDENTE DE INFECCIÓN GASTROINTESTINAL (Cuantitativa discreta)	Asociación estadística	NO PARAMÉTRICA: U de Mann-Whitney

2.10 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación contó con la evaluación y aceptación de los Comités de Ética e Investigación del Hospital II EsSalud Huánuco.

Los procedimientos del estudio se enmarcaron dentro de los lineamientos de la declaración de la Convención de Helsinki de 1964, corregidas en la 59° Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, que regula la investigación biomédica con seres humanos, que implica lo siguiente:

La investigación no implicará ningún riesgo físico potencial, al no utilizarse procedimientos invasivos; sólo se obtuvo información a partir de los datos presentes en las historias clínicas.

Se garantizó la confidencialidad de la información en todo momento respetando el principio de autonomía.

CAPITULO III

RESULTADOS

- De 98 historias clínicas que represento la muestra se determinó: 32 pacientes con colitis microscópica que vendría a ser el grupo de casos y los 66 pacientes restantes conformaron el grupo control, por lo tanto la frecuencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica fue de 32.7%
- Las características epidemiológicas más relevantes se plasman en la tabla 1. El promedio de edad en el grupo de casos fue de 52.75 años, mientras que en grupo control fue de 52.98 años. El porcentaje de pacientes mayores de 50 años en el grupo de casos fue 62.5% y en el grupo control 57.6%. El porcentaje de mujeres en el grupo de casos fue 65.6% y en los controles fue 54.5%.
- El consumo de AINEs en el grupo de casos fue de 96.9% y en los controles 63.6; el consumo de IBPs fue de 62.5% en los casos y 42.4% en los controles. El antecedente de gastroenteritis infecciosa en el grupo de casos fue 46.9% y en los controles 18.2%.
- Las características clínicas más relevantes se presentan en la tabla 2. En los pacientes con CM se encontró que: el inicio de la diarrea fue insidioso en el 96.9%, el curso de la diarrea fue intermitente en el 84.4%, la distensión abdominal fue difusa en el 34.4% y el 50% no la presentó; el dolor abdominal se presentó en el 100% y la pérdida de peso fue del 15.6%

- Sobre las características diagnósticas resalta que: la colonoscopia fue normal en el 84.4% de los casos y en el 54,5% de los controles; el segmento colónico más comprometido en el grupo de casos y controles fue el colon ascendente en 68.7% y 63.6%, respectivamente. El tipo histológico en el total de los casos fue linfocítica, en los controles fue inespecífica en el 86.4% y eosinofílica en el 7.6%.
- El análisis bivariado evaluó la asociación entre la colitis microscópica y el consumo de AINES, IBP y el antecedente de infección gastrointestinal, los cuales se procesaron con un $p < 0.05$ y con un intervalo de confianza del 95%, los cuales se presentan en la tabla 3. El consumo de AINES presentó un $p < 0.05$ con un OR: 17.7 (IC: 2.27 – 138.0) y su razón de prevalencias de la exposición fue 1.52 (IC: 1.26-1.85). La media del N° de prescripciones de AINES un año previo a la biopsia en el grupo de casos fue 3.5, mientras que en los controles fue 1.3, así mismo la media del N° acumulado de tomas y aplicaciones de AINES un año previo a la biopsia en el grupo de casos fue 41.6, mientras que en los controles fue 12.4.
- El consumo de IBP presentó un $p < 0.05$ con un OR: 2.75 (IC: 1.14 – 6.64) y su razón de prevalencias de la exposición fue 1.60 (IC: 1.09 - 2.35). La media del N° de prescripciones de IBP un año previo a la biopsia en el grupo de casos fue 1.2, mientras que en los controles fue 0.5 y la media del N° acumulado de tomas y aplicaciones de IBP un año previo a la biopsia en el grupo de casos fue 31.2, mientras que en los controles fue 9.5.

- El antecedente de infección gastrointestinal presentó un $p < 0.05$ con un OR: 3.97 (1.56 – 10.11) y su razón de prevalencias de la exposición fue 2.58 (IC: 1.37 – 4.84). La media del número de episodios de infección gastrointestinal un año previo a la biopsia en el grupo de casos fue 0.69, mientras que en los controles fue 0.17. La media del tiempo de diarrea en el grupo de casos fue de 7.5 semanas, mientras que en los controles fue de 4.8.

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó en la ciudad capital de la Región Huánuco, en el Hospital-II-EsSalud, en el servicio de Gastroenterología, que atiende aproximadamente al 7 % de los 34 mil pacientes que anualmente acuden a los diversos servicios que brinda el hospital. Anualmente en el servicio de Gastroenterología se realiza un promedio de cien colonoscopías con biopsia, lo cual permite diagnosticar la colitis microscópica (CM) en pacientes que presentan un cuadro crónico de diarrea y/o dolor abdominal. Considerando que el nivel socio-económico-cultural de la población atendida, varía de media a alta, los resultados encontrados son los que corresponden al tipo de población estudiada. La colitis microscópica es una patología que por sus manifestaciones clínicas disminuye en gran medida la calidad de vida de los pacientes; actualmente el diagnóstico de esta enfermedad va en aumento, lo cual favorece el tratamiento oportuno y eficaz.

Varios estudios sostienen la relación entre el uso de AINEs y CM, de los cuales, Fernández BF y col (43), mencionan que el consumo de AINES aumenta el riesgo de colitis microscópica pudiendo ser factor desencadenante de la inflamación del colon en huéspedes predispuestos o pueden empeorar la evolución de la CM. Geramizadeh B y col. (44), sostienen que los AINES inducen lesión colónica que podría tener secuela clínicamente significativa; y Kakar S. y col (45), refieren que la CM con ulceración tiene una fuerte asociación con la ingesta de AINES y que su suspensión se debe considerar como una opción terapéutica en estos casos. Son muy

pocos los estudios que minimizan la relación entre estas variables como Keszthelyi D. (46) refiere en su revisión sistemática que el elevado número de usuarios de drogas y la relativa baja incidencia de colitis microscópica, sea debido a que los casos de CM inducidos por drogas son el resultado de una reacción idiosincrática. De lo anterior se puede concluir que el consumo de AINES es un factor relacionado a CM, pudiendo ser un desencadenante o un agravante de la evolución, causando lesión colónica potencialmente reversible tras su suspensión y cuya manifestación clínica podría ser significativa según la susceptibilidad del paciente.

Estudios recientes han mostrado la asociación entre exposición a los IBPs y la aparición de CM. Los resultados obtenidos apoyan significativamente considerar el consumo de IBP como posible factor relacionado a CM. Keszthelyi, et al.(14) diseñó un estudio de casos y controles observando que la exposición a IBP fue significativamente mayor en el grupo de CM que en el control, concluyendo que existe una relación positiva entre la exposición a IBP y la posible función etiológica para la aparición de CM. Capurso G, et al.(47) revisaron 10 publicaciones con 25 casos de colitis microscópica relacionado a lansoprazol; los casos de colitis colagenosa (CC) tuvieron más alteraciones macroscópicas en la colonoscopia. Fernández. F, et al. (48) investigaron los factores relacionados a CM observando que en el diagnóstico del tipo colagenosa es frecuente el consumo de lansoprazol; y en el tipo linfocítica el omeprazol. En medio de toda la discusión con respecto a los posibles riesgos relacionados con el IBP, el uso de éste puede promover la expansión y colonización de bacterias patógenas resultando un sobrecrecimiento bacteriano dando la posible

aparición de linfocitos. Monina F, et al. (49) identificaron 26 casos mencionando que el uso de IBP fue menos frecuente en pacientes con colitis microscópica que en los controles. Podríamos resumir que existe mayor evidencia que relaciona la CM con el consumo de IBP, tal como se demuestra en el presente estudio.

Existe evidencia que asocia el antecedente de gastroenteritis infecciosa con la presencia de CM como los estudios presentados por Nielsen H y col (50), donde se estableció el diagnóstico de CM en el 12% de 174 pacientes que tuvieron el antecedente de infección gastrointestinal por *Campylobacter jejuni* asociado a diarrea por más de 2 semanas. Un estudio realizado en Turquía (51), concluye que hasta el momento, la etiología de la colitis linfocítica no ha sido bien entendida; sin embargo, las infecciones gastrointestinales, enfermedades autoinmunes y diversos fármacos (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, ranitidina, carbamazepina, simvastatina, ticlopidina, flutamida, etc) se registraron como posibles factores causales. En el estudio realizado por M Olesen y col (52), no se encontró resultados significativos que apoyen al factor en mención, pero sugieren buscar una causa infecciosa en aquellos pacientes con un inicio súbito del cuadro diarreico; sin embargo, revisiones actuales como la realizada por Storr M (53), sugiere la presencia de factores lumbinales, como agentes infecciosos o enteroxinas, los cuales son apoyados por estudios que encontraron la aparición de colitis microscópica después de una infección gastrointestinal o una mejoría de los síntomas con el inicio de los antibióticos en el contexto de una infección gastrointestinal demostrado. De lo anterior se concluye que el antecedente de gastroenteritis infecciosa podría ser un

factor de riesgo para desarrollar colitis microscópica, según se demuestra en nuestro estudio.

En el estudio se encontró que el consumo de aspirina en el grupo de casos presenta porcentajes mayores en comparación con los controles, por lo que se somete a análisis estadístico obteniéndose un $p < 0.05$ con un OR: 4.34 (IC: 1.17– 16.14) y su razón de prevalencias de la exposición fue 3.61 (1.14 – 11.44), lo cual sugiere que la aspirina podría estar relacionado significativamente con la presentación de colitis microscópica.

La mayoría de los estudios refieren mayor vulnerabilidad de presentar colitis microscopia en adultos mayores y en el género femenino, en nuestro estudio al analizar los casos, la frecuencia del grupo vulnerable es casi el doble y en el grupo control la diferencia es menor, por lo que se realiza análisis bivariado de la edad y el género comparando casos y controles encontrándose un $p > 0.05$; esto se puede explicar porque en ambos grupos, los adultos mayores conformado más por mujeres, tienen mayor tiempo de exposición a los diferentes factores que podrían producir tanto CM u otro tipo de colitis.

En el estudio, el total de casos presentó colitis linfocítica, esto puede deberse al consumo de omeprazol y aspirina, ambos relacionados a dicho tipo histológico: además, el diagnóstico es de cierta forma patólogo dependiente el cual tiene que aplicar los criterios histopatológicos para alcanzar un diagnóstico correcto de las diferentes variedades histológicas.

CONCLUSIONES

1. El consumo de AINES está relacionado significativamente con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.
2. El consumo de IBP está relacionado de forma significativa con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 – 2013.
3. El antecedente de gastroenteritis infecciosa está relacionada significativamente con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.
4. La frecuencia de colitis microscópica diagnosticado por biopsia en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013, fue 32.7%, la cual duplica las frecuencias internacionales y es concordante con la frecuencia nacional.
5. Los adultos mayores y el género femenino tuvieron mayor frecuencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 – 2013.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios dirigidos a conocer la prevalencia o frecuencia de diarrea crónica y colitis microscópica en nuestra localidad para de esta manera determinar la magnitud de dicha enfermedad.
2. Realizar estudios de tipo longitudinal para plantear la asociación entre el consumo de AINEs, IBP y otros medicamentos con CM, donde se pueda considerar la dosis y el tiempo de exposición a los fármacos; con la finalidad de poder disminuir su impacto.
3. Tomar mayor interés en el estudio de gastroenteritis infecciosa, procurando un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, considerando agente causal y mecanismos de resistencia.
4. Promover el uso racional de AINEs, IBPs evitando la automedicación, sobredosificación, principalmente en adultos mayores y el género femenino.
5. Realizar la toma sistemática de biopsia en pacientes con diarrea crónica aun cuando el aspecto endoscópico del colon sea normal.

LIMITACIONES

- La base de datos del Hospital no contaba con la codificación específica de diarrea crónica, para cuantificar e identificar el total de pacientes con dicho diagnóstico, que sirviera como punto de partida para seleccionar la muestra.
- La recolección de datos fue de historias clínicas preexistentes, no se pudo registrar el consumo total de medicamentos recetados, ni el uso extra de medicamentos de venta libre en los pacientes del estudio.
- El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico histológico puede variar en gran medida entre los pacientes, lo que hace que la evaluación del tiempo de la exposición al fármaco sea más difícil.
- El diagnóstico de colitis microscópica es patólogo dependiente; en nuestro estudio no se pudo determinar la concordancia inter-observador entre los patólogos que analizaron las biopsias, pudiéndose alterar el diagnóstico y en alguna medida modificar los resultados del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manrique A, Juárez Valdés E, Chávez García M, Pérez Valle E, Pérez Corona T, Álvarez Castelló R, et al. Incidencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Juarez Mex.* 2010; 77(2): 101-5.
2. Gálvez J, Sotelo Olivera M, Cok J, Piscoya Rivera A, Huerta Mercado J. Colonoscopic Findings in Peruvian Patients with Chronic Diarrhea. *PLoS ONE.* 2012. 7(10): e46690.
3. Base de datos estadísticas-2012 Hospital II EsSalud Huánuco. Prueba piloto de Colitis microscópica. 2013.
4. Williams J, Beck P, Andrews C, Hogan D, Storr M. Microscopic colitis a common cause of diarrhoea in older adults. *Age Ageing* 2010; 39(2): 162–8.
5. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of Chronic Diarrhea. *Rev American Family Physician.* 2011; 84(10): 1119-26.
6. García Jordá E, Díaz Canel Fernández O, García Menocal J, Anido Escobar V. Colitis microscópica: Revisión actualizada. *Rev Coloproctología Mex.* 2008; 14(2): 69-73.
7. Menduiña Guillén M, Alaminos García P, Valenzuela Barranco M. Colitis microscópica. Un diagnóstico a tener en cuenta en caso de diarrea secretora. *An. Med Interna Esp.* 2004; 21(8): 387-90.
8. Valle Mansilla JI, León-Barúa R, Recavarren Arce S, Berendson Seminario R, Biber Poillevard M. Colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Perú.* 2002; 22(4).
9. Ianiro G, Cammarota G, Valerio L, Annicchiarico B, Milani A, Siciliano M, et.al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(43): 6206-15.
10. Figueroa C, Quera R, Smok G. Colitis microscópica: un diagnóstico diferencial a considerar. Presentación de una experiencia local y revisión de la literatura. *Rev HCUCh.* 2007; 18: 19-26
11. Vázquez H. Colitis microscópica. Es necesaria la biopsia de colon ante una mucosa endoscópicamente normal? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2006; 36(1): 51-6.
12. Nakamura M, Arisawa T, Shibata Y. Prospective study of collagenous colitis onset associated with long term administration of proton pump inhibitors. *Gastrointest Endoscop.* 2011; 73(4) Su 1517.
13. Miehlike S, Madish A, Morgner A. Relevance of Yersinia outer membrane proteins in collagenous and lymphocytic Colitis. *Gastroenterol.* 2011; 140(5): s-694.

14. Keszthelyi D, Jansen S, Scholtes B. Proton pump Inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Rev Gastroenterol*. 2010; 138(5): S-55.
15. Carmona-Sánchez R, Álvarez Tostado-Fernández F, Esmer-Sánchez D. La utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007; 72(4): 349-54.
16. Miehlike S, Hansen JB, Schwarz F. Predictors for treatment response to budesonide and for clinical relapse in collagenous colitis. *Gastroenterol*. 2011; 140(5): s-265.
17. Stewart M, Seow CH, Storr M. Prednisolone and budesonide for short and long term treatment of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(10): 881-90.
18. Remes Troche, Gómez Escudero. Guía de diagnóstico y tratamiento de la diarrea crónica. *Epidemiología, etiología y clasificación*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010; 75(02): 23-5.
19. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(11): 2816-23.
20. Aceves Tavares G. Colitis microscópica. *Rev de Gastroenterol Méx*. 2010; 75(1):35-7
21. Carmona Sánchez R. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. *Rev Gastroenterol Méx*. 2011; 76(1):39-45.
22. Günther U, Bateman AC, Beattie RM, Bauer M, MacDonald TT, Kaskas BA. Connective tissue growth factor expression is increased in collagenous colitis and coeliac disease. *Histopathology*. 2010; 57(3): 427-35.
23. Perez Manauta J. Colitis microscópica. *Rev Gastroenterol Méx*. 2011; 76(1):72-4.
24. Pardi DS, Kelly CP – Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140:1155- 65.
25. Arcana López R, Frisancho Velarde O, Chacaltana A. Etiología de la Diarrea Crónica en el Adulto Mayor del Hospital Edgardo Rebagliati - Lima-Perú: Estudio Retrospectivo 2005-2011”. *Rev. Gastroenterol Perú*. 2012; 32(4): 366-70.
26. Recavarren S, Recavarren R, Recavarren C. Colitis Microscópica: Patogénesis. *Rev gastroenterol Perú*. 2007(2); 27: 155-60.
27. Calabrese C, Gionchetti P, Liguori G. Clinical course of microscopic colitis in a single-center cohort study. *J Crohns Colitis*. 2011; 5(3): 218-21.

28. Suzuki G, Meliander MR, Suzuki A. The usefulness of colonoscopy examination with indigo carmine in diagnosing microscopic colitis. *Endoscopy*. 2011; 43(12): 1100-4.
29. Cimmino DG, Mella JM, Pereyra L. A colorectal mosaic pattern might be an endoscopic feature of collagenous colitis. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(2): 139-43.
30. Iacucci M, Ghosh S. Looking beyond symptoms relief: Evolution of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4(2): 129-43.
31. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. *WJ Gastroenterol* 2008; 14(48): 7280-88.
32. Chande N, Driman D, Reynolds R. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: patient characteristics and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(3): 343-47.
33. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós J. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(2): 324-30.
34. Beaugerie L, Pardi D. Review article: drug-induced microscopic colitis—proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(4): 277-84.
35. García E, Díaz O, Martínez R, García J, Anido V. Colitis microscópica: Revisión actualizada. *Rev Mex Colopro*. 2008; 14(2): 69-73.
36. Hilmer S, Heap T, Eckstein R, Lauer C, Shenfield G. Microscopic colitis associated with exposure to lansoprazole. *Med J Aust*. 2006; 184(4): 185-6.
37. Hashimoto Y, Takano Y, Sakiyama A. Lansoprazole associated colitis is a new drug induced enteropathy presenting unique clinical manifestations and endoscopic findings. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(5): 0.
38. Storr M. Microscopic Colitis: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Current Management. *Gastroenterol*. 2013; 2013: Article ID 352718.
39. Mäkinen M, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T. Collagenous colitis and *Yersinia enterocolitica* infection. *Dig Dis Sci*. 1998; 43(6): 1341-6.
40. Perk G, Ackerman Z, Cohen P, Eliakim R. Lymphocytic colitis: a clue to an infectious trigger. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34(1): 110-2.
41. Erim T, Alazmi W, O'Loughlin C, Barkin J. Collagenous colitis associated with *Clostridium difficile*: a cause effect? *Dig Dis Sci*. 2003; 48(7): 1374-5.

42. Hernández R.; Fernández C. y Baptista, P. Metodología de la investigación. 5ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 2010.
43. Fernández BF, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, Viver JM. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb; 102(2):324-30.
44. Geramizadeh B, Taghavi A, Banan B. Clinical, endoscopic and pathologic spectrum of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2009 Jul-Aug;28(4):150-3.
45. Kakar S, Pardi DS, Burgart LJ. Colonic ulcers accompanying collagenous colitis: implication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug; 98(8):1834-7.
46. Keszthelyi D, Penders J, Masclee AA, Pierik M. Is microscopic colitis a drug-induced disease? *J Clin Gastroenterol*. 2012 Nov-Dec; 46(10):811-22.
47. Capurso G, et al. Lansoprazole-induced microscopic colitis: An increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Digestive and Liver Disease*. 2011; 43 (5): 380-385.
48. Fernández. F et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb; 19 (2):411-7.
49. Monina F, et al. Microscopic colitis and Medication Use. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2010 May 18; 2010(3): 11–19.
50. Nielsen H, Engberg J, Ejlersen T, Bücker R. Short-term and medium-term clinical outcomes of *Campylobacter concisus* infection. *Clinical Microbiol and Infec*. 2012; 18: E459–E465.
51. L Erdem, S Yıldırım, N Akbayır, B Yılmaz, N Yenice, et. al. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(27): 4319-23.
52. M Olesen, S Eriksson, J Bohr, G Ja'merot, C Tysk. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53:536–41.
53. A Pilotto, M Franceschi, D Vitale, A Zaninelli, F Di Mario. The Prevalence of Diarrhea and Its Association with Drug Use in Elderly Outpatients: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2816–23

ANEXOS

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPOTESIS	VARIABLES E INDICADORES
RELACIÓN ENTRE CONSUMO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y ANTECEDENTE DE GASTROENTERITIS INFECCIOSA CON COLITIS MICROSCOPICA EN PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA EN EL HOSPITAL II ESSALUD-HUÁNUCO EN EL PERIODO 2011 - 2013.	<p>GENERAL: ¿El consumo de AINES, el consumo de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica en el hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011-2013?</p> <p>ESPECIFICOS:</p> <p>1. ¿El consumo de AINES está relacionado con la presentación de CM en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011-2013?</p> <p>2. ¿El consumo de IBP está relacionado con la presentación de CM en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011-2013?</p> <p>3. ¿El antecedente de gastroenteritis infecciosa está relacionado con la presentación de CM en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011-2013?</p> <p>4. ¿Cuál es la frecuencia de colitis microscópica diagnosticado por colonoscopia y biopsia en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011-2013?</p> <p>5. ¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de la colitis microscópica crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011-2013?</p>	<p>GENERAL: Determinar que el consumo de AINES, el consumo de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica en el Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.</p> <p>ESPECIFICOS:</p> <p>1. Identificar la relación entre el consumo de AINES con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.</p> <p>2. Identificar la relación entre el consumo de IBP con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.</p> <p>3. Identificar la relación entre el antecedente de gastroenteritis infecciosa con la presentación de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.</p> <p>4. Estimar la frecuencia de colitis microscópica diagnosticado por colonoscopia y biopsia en pacientes con diarrea crónica del Hospital II EsSalud-Huánuco en el periodo 2011 - 2013.</p> <p>5. Describir las características clínico-epidemiológicas de la colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica en el Hospital II EsSalud-Huánuco del 2011 - 2013.</p>	<p>► La prevalencia de diarrea crónica en la población occidental varía dependiendo de las diferencias poblacionales; es reportada en 4-5% de la población occidental, en un 7-14% de la población mayor de 60 años y es motivo de consulta frecuente en los servicios de medicina general, medicina interna y gastroenterología. (1)</p> <p>► Un último estudio nacional reporta que la prevalencia de CM obtenida en pacientes con diarrea crónica es del 35.8% en comparación con los países desarrollados que es del 15%.(2)</p> <p>► Datos estadísticos del año 2012 del Hospital II EsSalud Huánuco que registraron 95 reportes anatomo-patológicos tomadas por colonoscopia, de los cuales 19 fueron colitis microscópica. (3)</p> <p>► JI Valle-Mansilla y colaboradores, en el 2001 estudiaron en Perú, un país en desarrollo con alta prevalencia de gastroenteritis infecciosa, la prevalencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica no seleccionados, y en la que encontraron que de la muestra seleccionada, el 40% presentaba colitis microscópica. (8)</p> <p>► La colitis microscópica (CM), constituye un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, que se caracteriza por la presencia de diarrea crónica, secretora, sin sangre, con mucosa colónica macroscópicamente normal y cambios histopatológicos concordantes con colitis. (20)</p> <p>► La CM comprende dos subtipos: 1. La colitis linfocítica (CL), caracterizada por la infiltración de linfocitos intraepiteliales. 2. La colitis colagenosa (CC), caracterizada por la presencia de una banda de colágena subepitelial. (21)</p> <p>► En un estudio realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati-Perú: Estudio Retrospectivo 2005-2011. Dentro de las principales etiologías de la diarrea crónica del adulto mayor se encontró a la colitis microscópica, parasitosis, síndrome de intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano, tuberculosis intestinal, colitis isquémica, adenocarcinoma de colon, linfoma intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, tumor carcinóide, insuficiencia pancreática, hipertiroidismo y de causa no determinada. (25)</p> <p>► Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más implicados como posible agente causal, dada la asociación observada en algunos estudios entre colitis microscópica y el uso de estos fármacos. (34)</p> <p>► De la literatura actual se asume que los IBP se asocian con colitis microscópica y esto es válido para todos los IBP conocidos, aunque la evidencia de tal asociación parece estar mejor establecido para lansoprazol. (36)</p> <p>► Otros factores lumbinales como agentes infecciosos o incluso tóxicos son apoyados por estudios que encontraron ya sea al inicio de la colitis microscópica después de una infección gastrointestinal o mejoría de los síntomas con el inicio de los antibióticos en el contexto de una infección gastrointestinal demuestra o sospechada. (38) Especies de Yersinia, (39) Clostridium difficile, (40) y las especies de Campylobacter (41) se encontraron en publicaciones de reportes de casos como causa de colitis microscópica.</p>	<p>El consumo de AINES, el consumo de IBP y el antecedente de gastroenteritis infecciosa están relacionados a colitis microscópica diagnosticada por biopsia en pacientes con diarrea crónica del hospital II EsSalud-Huánuco.</p> <p>ESPECÍFICAS</p> <p>H_{A1}: A mayor consumo de AINES, mayor probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica. H_{O1}: A mayor consumo de AINES, menor o igual probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.</p> <p>H_{A2}: A mayor consumo de IBP, mayor probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica. H_{O2}: A mayor consumo de IBP, menor o igual probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.</p> <p>H_{A3}: A mayor episodios de gastroenteritis infecciosa, mayor probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica. H_{O3}: A mayor episodios de gastroenteritis infecciosa, menor o igual probabilidad de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica.</p>	<p>VARIABLE DEPENDIENTE:</p> <p>Colitis microscópica: Pacientes con diarrea crónica diagnosticados de colitis microscópica por colonoscopia y biopsia colónica.</p> <p>VARIABLE INDEPENDIENTE:</p> <p>Consumo de AINES: Tiempo aproximado de consumo del fármaco en semanas, en los dos años previos a colonoscopia con biopsia. Consumo de IBP: Tiempo aproximado de consumo del fármaco en semanas, en los dos años previos a colonoscopia con biopsia. Antecedente de gastroenteritis infecciosa: Numero de episodios de pacientes con factores de riesgo y manifestaciones clínicas de infección intestinal, en los dos años previos a colonoscopia con biopsia</p> <p>VARIABLES INTERVINIENTES:</p> <p>1. Edad: Número de años cumplido a la fecha del resultado anatomo-patológico. 2. Género: Características fenotípicas que distinguen al varón de la mujer. 3. Antecedente de malabsorción de ácidos biliares: Presencia o ausencia de antecedente de colecistectomía o resección intestinal. 4. Uso de otros fármacos asociados a colitis: Consumo de otros fármacos diferentes a AINES e IBPs que estén asociados a la presentación de colitis (aspirina, ranitidina y sertralina) en los dos años previos a colonoscopia con biopsia. 5. Antecedente de otras patologías relacionadas a colitis microscópica: Presencia o ausencia de antecedente de otras patologías relacionadas a colitis microscópicas (Diabetes mellitus, enfermedad tiroidea y artritis reumatoide) certificado por diagnóstico médico.</p>

ANEXO 3.
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente instrumento tiene como objeto recopilar información para determinar que “Relación entre consumo de antiinflamatorios no esteroideos, de inhibidores de bomba de protones y antecedente de gastroenteritis infecciosa con colitis microscopica en pacientes con diarrea cronica en el hospital ii essalud-huánuco en el periodo 2011 – 2013”.

I. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Numero de historia clínica: _____
2. Edad: _____
3. Género: F (0) M (1)

II. ANTECEDENTES PERSONALES

4. Consumo de Antiinflamatorios no esteroideos (antiinflamatorios-analgésicos) en el último año previo a colonoscopia con biopsia:
No (0) Si (1)
5. Ibuprofeno No (0) Si (1)
6. Naproxeno No (0) Si (1)
7. Diclofenaco No (0) Si (1)
8. Indometacina No (0) Si (1)
9. Frecuencia (número de prescripciones de AINES en el último año previo a la biopsia): _____
10. Cantidad (numero acumulado de tomas y aplicaciones de AINES en el último año previo a la biopsia): _____
11. Consumo de inhibidores de bomba de protones (Omeprazol) en el año previo a colonoscopia con biopsia:
No (0) Si (1)
12. Frecuencia (número de prescripciones de IBP en el último año previo a la biopsia):

13. Cantidad (numero acumulado de tomas de IBP en el último año previo a la biopsia):

14. Consumo de otros fármacos relacionados a colitis microscópica en el último año previo a colonoscopia con biopsia:

- No (0) Si (1)
15. Aspirina No (0) Si (1)
16. Ranitidina No (0) Si (1)
17. Sertralina No (0) Si (1)

18. Antecedente de infección gastrointestinal en el último año previo a colonoscopia con biopsia:

No (0) Si (1)

19. Número de episodios de infección gastrointestinal en el último año previo a colonoscopia con biopsia: _____

20. Reacción inflamatoria en heces

Negativo (0) Positivo (1) No realizado (8)

21. Coprocultivo

Negativo (0) Positivo (1) No realizado (8)

22. Recibió antibioticoterapia

- a. No recibió (0)
- b. Si recibió (1)

23. Mejoría clínica con antibioticoterapia

- a. No mejoría (0)
- b. Si mejoría (1)
- c. No aplica (8)

24. Antecedente de malabsorción de ácidos biliares por colecistectomía o resección intestinal)

No (0) Si (1)

25. Antecedentes de otras patologías relacionados a colitis microscópica:

- a. Ninguno (0)
- b. Diabetes mellitus (1)
- c. Enfermedad tiroidea (2)
- d. Artritis reumatoide (3)
- e. Esclerosis sistémica (4)

III. CLÍNICA DE COLITIS.

26. **Tiempo de diarrea en semanas:** _____

27. **Forma de inicio de la diarrea:**

- a. Insidioso (0)
 b. Súbito (1)

28. **Curso de la diarrea:**

- a. Continuo (0)
 b. Intermitente (1)

29. **Distensión abdominal**

- No (0)
 • Baja (1)
 • Difusa (2)

30. **Dolor Abdominal crónico**

- No (0)
 • Si (1)

31. **Pérdida de peso**

- No (0)
 • Si (1)

IV. DIAGNÓSTICO DE COLITIS MICROSCÓPICA

32. **Colonoscopia (examen macroscópico)**

Normal (0) Anormal (1)

33. **Lugar de la toma de biopsia:** _____

34. **Biopsia positiva a colitis microscópica**

Sí (1) No (0)

35. **Tipo de colitis**

- a. Ninguna (0)
 b. Linfocítica (1)
 c. Colagenosa (2)
 d. Eosinofílica (3)
 e. Inespecífica (4)

ANEXO 4. RESULTADOS

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS

CARACTERÍSTICAS	CASOS (32)		CONTROLES (66)		TOTAL N=98	
	n	%	n	%	N	%
Edad						
> 50 años	20	62.5	38	57.6	58	59.2
≤ 50 años	12	37.5	28	42.4	40	40.8
Media	52.75		52.98		52.91	
Género						
Masculino	11	34.4	30	45.5	41	41.8
Femenino	21	65.6	36	54.5	57	58.2
Consumo de AINES						
Si	31	96.9	42	63.6	73	74.5
No	1	3.1	24	36.4	25	25.5
Consumo de IBP						
Si	20	62.5	28	42.4	48	49.0
No	12	37.5	38	57.6	50	51.0
Antecedente de infección						
Gastrointestinal	15	46.9	12	18.2	27	27.6
Si	17	53.1	54	81.8	71	72.4
No	7	21.8	4	6.1	11	11.2
Aspirina						
Antecedente de malabsorción de ácidos biliares	1	3.1	7	10.6	8	8.2
Antecedentes de otras patologías relacionados a colitis microscópica.	6	18.8	5	5.2	11	11.2

TABLA 2 CARACTERISTICAS CLINICAS

CARACTERISTICAS	CASOS		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	N=98	=100%
Inicio de diarrea						
Insidioso	31	96.9	53	80.3	84	85.7
Súbito	1	3.1	13	19.7	14	14.3
Curso de diarrea						
Continuo	5	15.6	6	9.1	11	11.2
Intermitente	27	84.4	60	90.9	87	88.8
Distensión abdominal						
No	16	50.0	29	43.9	45	45.9
Baja	5	15.6	12	18.2	17	17.4
Difusa	11	34.4	25	37.9	36	36.7
Dolor abdominal						
No	0	0	7	10.6	7	7.1
Si	32	100	59	89.4	91	92.9
Pérdida de peso						
No	27	84.4	51	77.3	78	79.6
Si	5	15.6	15	22.7	20	20.4

TABLA 3 ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIADO

N=98

CARACTERÍSTICAS	BIOPSIA POSITIVA A COLITIS MICROSCÓPICA				P	PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD			PREVALENCIA DE LA EXPOSICIÓN			OR	IC	
	SI (n=32)		NO (n=66)			Razón de Prevalencias	IC		Razón de Prevalencias	IC			Inf.	Sup.
	n	%	n	%			Inf.	Sup.		Inf.	Sup.			
Uso De AINES														
Si	31	96.8	42	63.6	0.000	10.62	1.53	73.79	1.52	1.26	1.85	17.71	2.27	138.09
No	1	3.2	24	36.4	a									
Nº de prescripciones de AINES		X		X	0.000									
		3.53		1.30	b									
Nº acumulado de tomas y aplicaciones de AINES		X		X	0.000									
		41.63		12.36	b									
Uso de IBP														
Si	21	65.6	27	40.9	0.018	1.99	1.08	3.67	1.60	1.09	2.35	2.75	1.14	6.64
No	11	34.4	39	59.1	a									
Nº de prescripciones de IBP		X		X	0.003									
		1.16		0.52	b									
Nº acumulado de tomas y aplicaciones de IBP		X		X	0.001									
		31.16		9.52	b									
Antecedente de Infección gastrointestinal														
Si	15	46.9	12	18.2	0.004	2.32	1.36	3.96	2.58	1.37	4.84	3.97	1.56	10.11
No	17	53.1	54	81.8	a									
Nº de episodios de infección gastrointestinal		X		X	0.000									
		0.69		0.17	b									
Tiempo de diarrea en semanas		X		X	0.016									
		7,47		4.83	b									

a: Prueba chi cuadrado; b: Prueba de Mann-Whitney

GRÁFICO 1

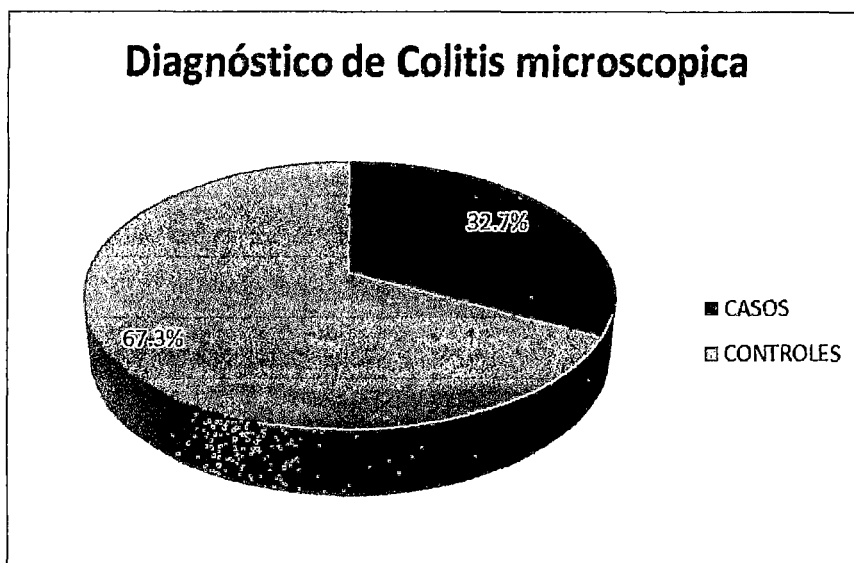


GRÁFICO 2

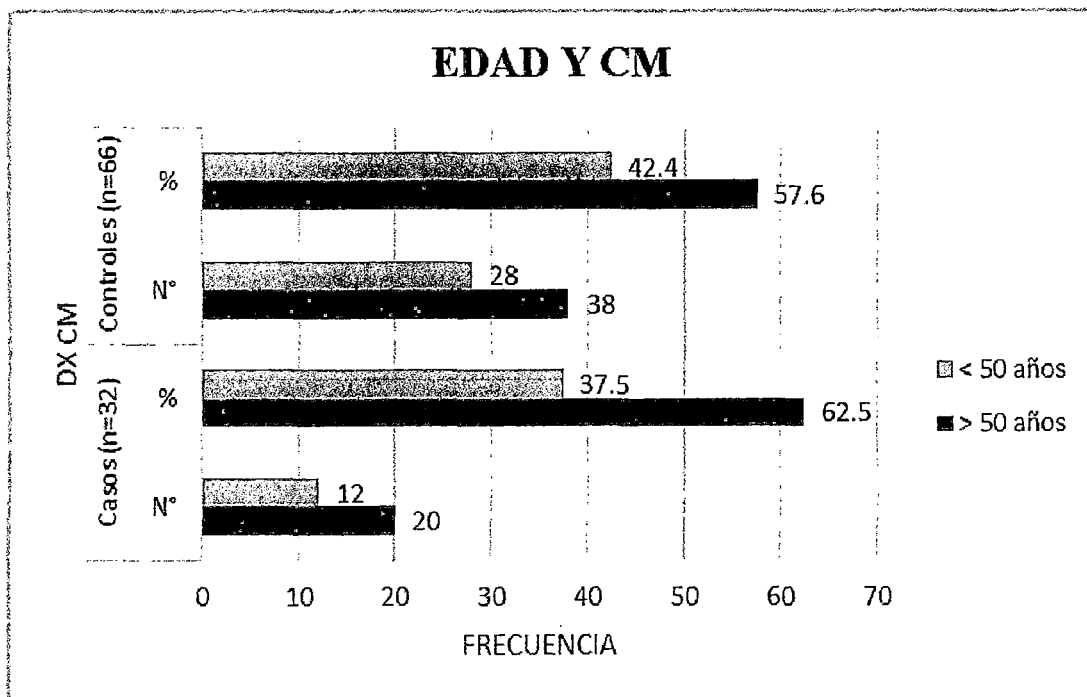


GRÁFICO 3

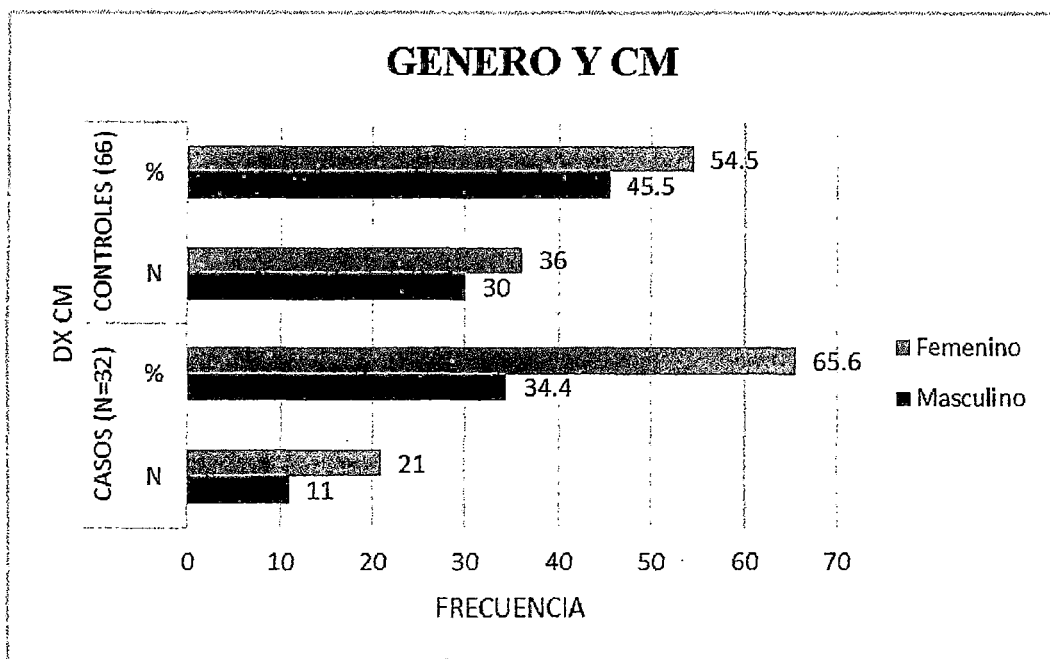


GRÁFICO 4

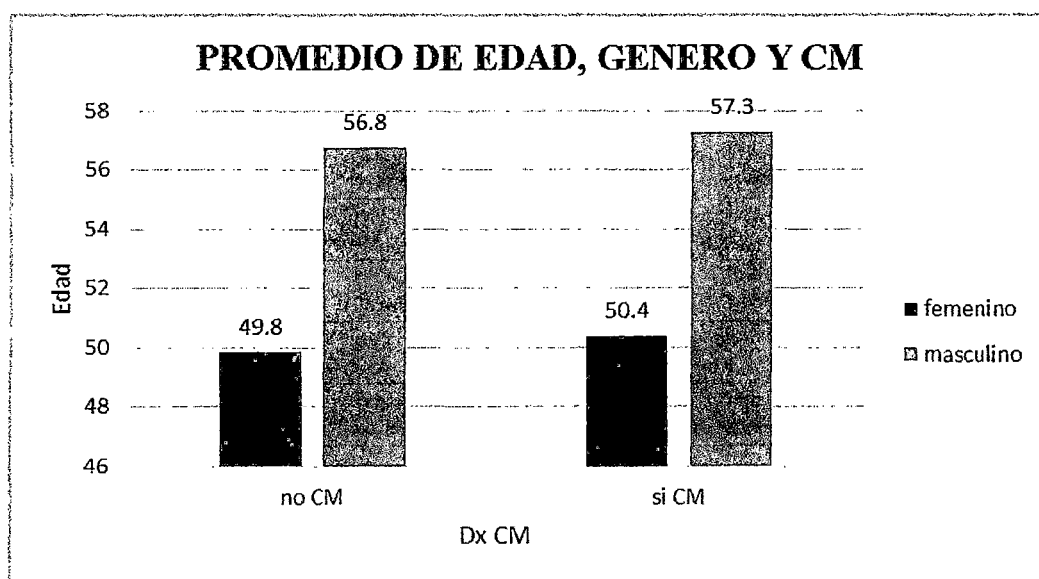


GRÁFICO 5

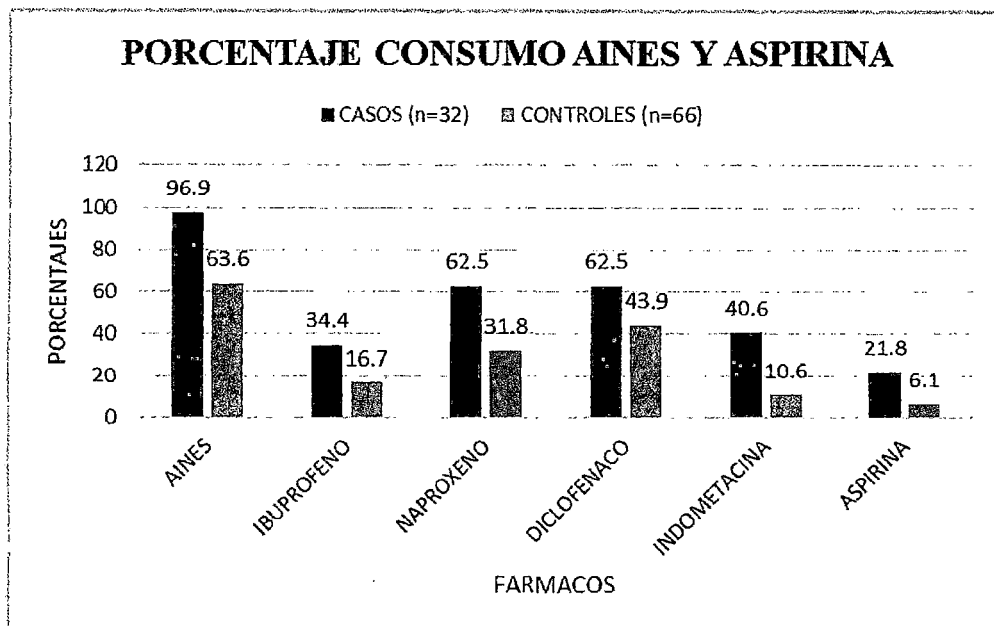


GRÁFICO 6

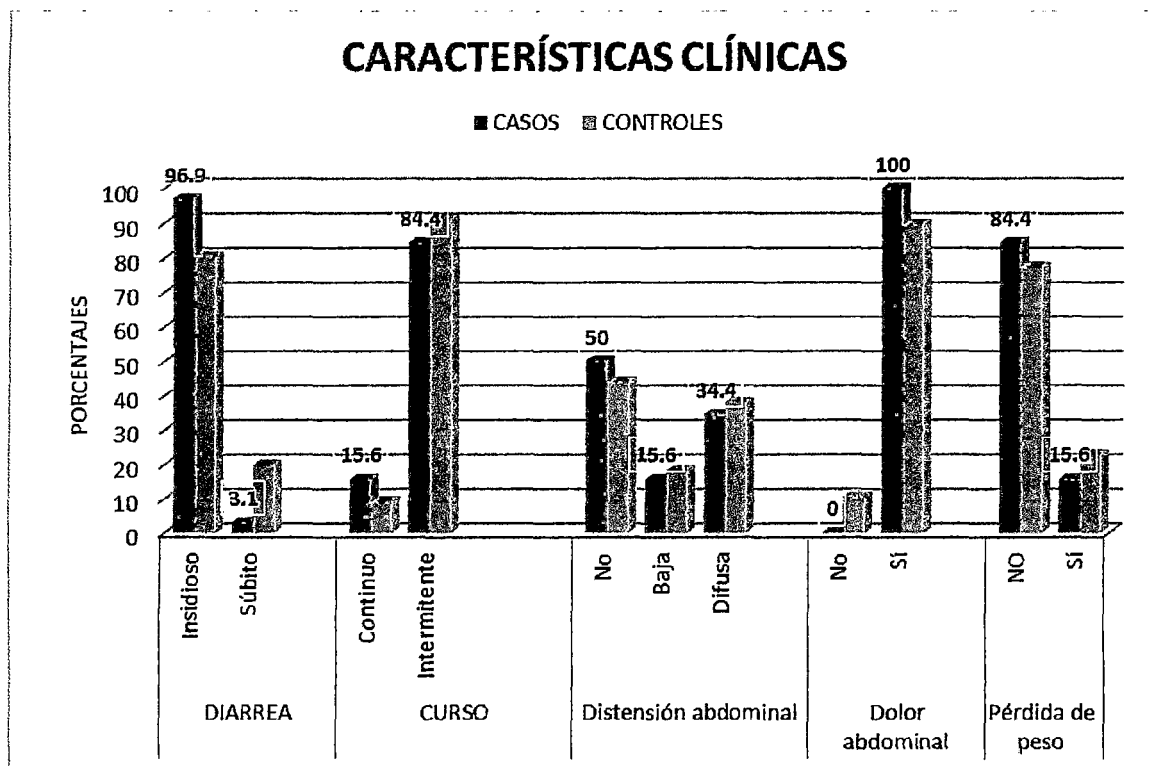
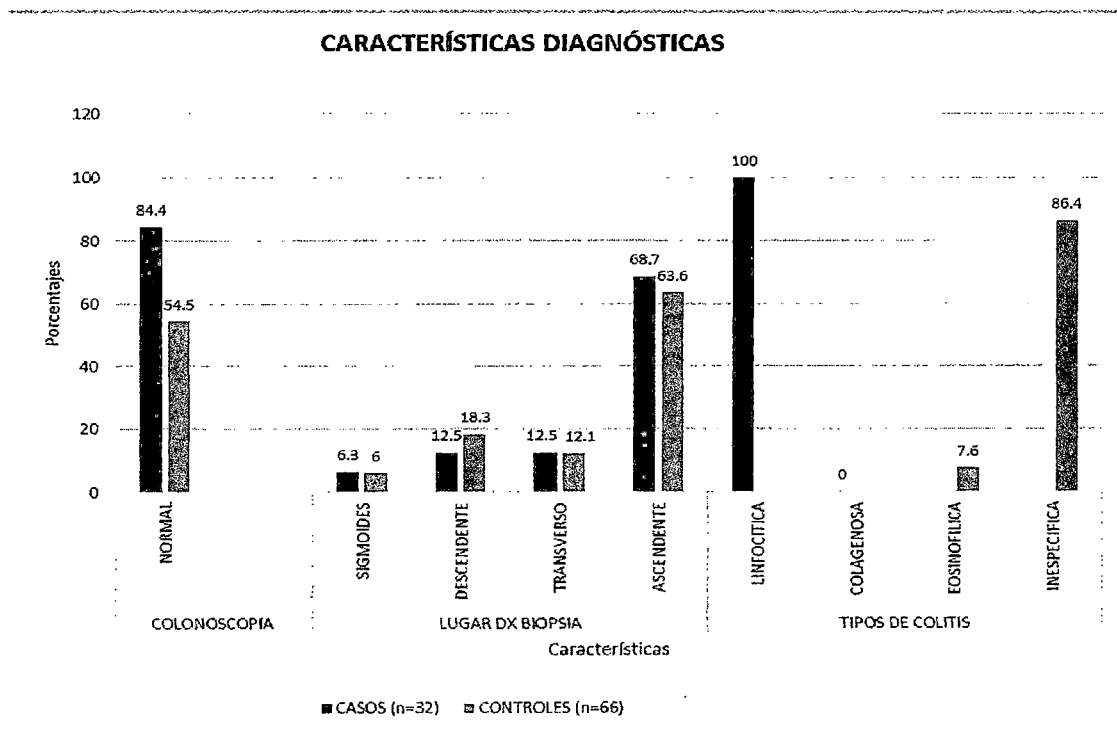


GRÁFICO 7



ANEXO 6. NOTAS BIOGRÁFICAS

Alex López Contreras

Nací en el distrito de Quilcas – región Junín el 04 de Febrero de 1986, cursé estudios primarios durante los años 1992-1997 en la escuela primaria N° 32004 San Pedro; posteriormente, mis estudios secundarios en los años 1998 - 2002 en el colegio nacional Leoncio Prado de la ciudad de Huánuco y los estudios superiores en la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, a su vez formé parte de la comisión organizadora del Primer Curso Nacional de Manejo Multidisciplinario en Patologías Médico Quirúrgicas en el 2013. Culminé mis estudios de pregrado en el año 2014 llevando a cabo el Internado Médico en el Hospital I Aurelio Díaz Ufano y Peral EsSalud- Red Asistencial Almenara de la ciudad de Lima.

José Francisco Sabrera Gremyos

Nací en la ciudad de Cerro de Pasco el 6 de febrero de 1988, cursé estudios primarios en el C.N.A Marcos Duran Martel, C.N Julio Armando Ruiz Vásquez y C.P De Ciencias; estudios Secundarios en C.P. Cristobal De Losada y Puga; estudios superiores en la Universidad Nacional Hermilio Valdizán en la Facultad de Medicina, realicé el Internado médico en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, a su vez formé parte de la comisión organizadora del Primer Curso Nacional de Manejo Multidisciplinario en Patologías Médico Quirúrgicas en el 2013. Culminé estudios de nivel intermedio del idioma Ingles en el ICPNA.

María Virginia Vidal Ruiz

Nací en la ciudad de Huánuco el 14 de Enero de 1987, cursé los estudios primarios y secundarios durante los años 1993-2003 en el Colegio Eclesial La Inmaculada Concepción. Realicé mis estudios superiores en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco llevando a cabo el Internado Médico en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Lima. Conformé parte de la comisión organizadora del Primer Curso Nacional de Manejo Multidisciplinario en Patologías Médico Quirúrgicas en el 2013.



DECANATO

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL
DE MÉDICO CIRUJANO**

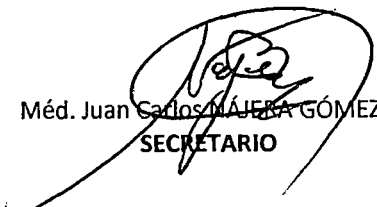
En la ciudad de Huánuco, ciudad Universitaria de Cayhuayna, a los once días del mes de febrero del dos mil quince, siendo las 17:00 horas, y de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la UNHEVAL, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Medicina, los miembros integrantes del Jurado Calificador de Tesis, designados con Resolución N° 0031-2015/UNHEVAL-FM-D de fecha 29 de enero 2015, para proceder a la Sustentación de tesis colectiva titulada **“RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y ANTECEDENTE DE GASTROENTERITIS INFECCIOSA CON COLITIS MICROSCÓPICA EN PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA EN EL HOSPITAL II ESSALUD-HUÁNUCO EN EL PERIODO 2011 - 2013.”**, elaborados por los Bachilleres en Medicina Humana de la Facultad de Medicina **Alex LÓPEZ CONTRERAS, José Francisco SABRERA GREMYOS y María Virginia VIDAL RUIZ**, para obtener el TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO, conformado el Jurado por los siguientes docentes:

- | | |
|----------------------------------|-------------|
| - Mg. Joel TUCTO BERRIOS | Presidente |
| - Méd. Juan Carlos NÁJERA GÓMEZ | Secretario |
| - Méd. Jimmy Santino CURO NIQUEN | Vocal |
| -Med. Rosa Catalina GUZMÁN DÍAZ | Accesitario |

Finalizado el acto de sustentación de Tesis Colectiva, el Presidente del Jurado Evaluador indica a los sustentantes y al público presente retirarse de la sala de sustentación por un espacio de cinco minutos para deliberar y emitir la calificación final, quedando los sustentantes **Alex LÓPEZ CONTRERAS, José Francisco SABRERA GREMYOS y María Virginia VIDAL RUIZ**, APROBADO, con la nota de 17 equivalente a MUY BUENO, con lo cual se da por concluido el proceso de sustentación de Tesis a las 18:20 horas en fe de la cual firmamos.

Cayhuayna, 11 de febrero de 2015


Mg. Joel TUCTO BERRIOS
PRESIDENTE


Méd. Juan Carlos NÁJERA GÓMEZ
SECRETARIO


Méd. Jimmy Santino CURO NIQUEN
VOCAL

- Bueno (14,15,16)
- Muy Bueno (17,18)
- Excelente (19 y 20)