

Editorial: Hospital Metropolitano
ISSN (impreso) 1390-2989 - **ISSN (electrónico)** 2737-6303
Edición: Vol. 29 Nº 3 (2021) Octubre - Diciembre
DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/4/2021/42-47>
URL: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/237>
Pág: 42-47

Colitis microscópica en adultos mayores de 18 años en el Hospital Metropolitano desde enero del año 2013 a diciembre del año 2019

Microscopic colitis in adults over 18 years of age at Hospital Metropolitano from January 2013 to December 2019

Fabián Altamirano^{ID}¹, Ana María Vinuesa^{ID}², Denisse Tello-Montúfar^{ID}³,
Martha María Fors López^{ID}⁴

Médico Residente de primer año Medicina Interna Wellstar Atlanta Medical Center – Atlanta – Georgia - Estados Unidos¹
Médico tratante del Servicio de Gastroenterología del Hospital Metropolitano – Quito - Ecuador²
Médico general³
Universidad de Las Américas – Quito - Ecuador⁴

Recibido: 24/09/2021 Aceptado: 01/10/2021 Publicado: 30/11/2021

ABSTRACT

Introducción: La colitis microscópica es una causa habitual de diarrea crónica no inflamatoria, más común en mujeres alrededor de los 55 años, cuyo diagnóstico se basa en el estudio de las muestras de biopsias de colonoscopia, con las variantes linfocítica o colágena. El objetivo del presente trabajo es establecer la prevalencia de la enfermedad en el Hospital Metropolitano e identificar los factores de riesgo asociados a la enfermedad. **Métodos:** Estudio observacional, transversal y retrospectivo. Se realizó una revisión de la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de colitis y enteritis no especificadas con realización de colonoscopia en nuestra institución entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2019. **Resultados:** La prevalencia de la colitis microscópica fue del 12.3% con un predominio de las colitis linfocitarias (11.0%). El 74.3% de los sujetos fueron del sexo femenino. La edad media de los pacientes con colitis microscópica fue de 41 años y el número medio de diarreas de 4.9. La mayoría de los sujetos participantes tenían una obesidad por encima de los 30 kg/m² (83.4%) sin embargo, esta condición no estuvo asociada con la colitis microscópica. Se evidenció diferencia estadística significativa en el número de diarreas entre pacientes con colitis microscópica y los sujetos con otros tipos de colitis. Se demostró que el tener más de 5 diarreas es un factor de riesgo (OR=7,79) teniendo las personas con más de 5 diarreas 7 veces más posibilidad de tener una colitis microscópica. **Conclusiones:** La prevalencia de colitis microscópica fue de 12.8%, con aparición más frecuente en mujeres. Se evidenció que más de 5 diarreas pudiera estar relacionado con la presencia de esta enfermedad.

Keywords: Colitis Microscópica, Diarrea Crónica, Etiología, Diagnóstico, Histología, Tratamiento.

RESUMEN

Introduction: Microscopic colitis is a common cause of non-inflammatory chronic diarrhea, more common in women around 55 years of age, whose diagnosis is based on the study of colonoscopy biopsy samples, with lymphocytic or collagen variants. The objective of this work is to establish the prevalence of the disease in the Metropolitan Hospital and to identify the risk factors associated with the disease. **Methods:** Observational, cross-sectional and retrospective study. A review of the clinical history of all patients diagnosed with unspecified colitis and enteritis was performed with colonoscopy at our institution between January 1, 2013 and December 31, 2019. **Results:** The prevalence of microscopic colitis was 12.3% with a predominance of lymphocytic colitis (11.0%). 74.3% of the subjects were female. The mean age of the patients with microscopic colitis was 41 years and the mean number of diarrhea was 4.9. Most of the participating subjects had obesity above 30 kg / m² (83.4%), however, this condition was not associated with microscopic colitis. There was a significant statistical difference in the number of diarrhea between patients with microscopic colitis and those with other types of colitis. It was shown that having more than 5 diarrhea is a risk factor (OR = 7.79), with people with more than 5 diarrhea being 7 times more likely to have microscopic colitis. **Conclusions:** The prevalence of microscopic colitis was 12.8%, with more frequent appearance in women. It was evidenced that more than 5 diarrhea could be related to the presence of this disease.

Palabras claves: Microscopic Colitis, Chronic Diarrhea, Etiology, Diagnosis, Histology, Treatment.

IDs Orcid
<https://orcid.org/0000-0002-7875-7447>

Fabián Altamirano:
Ana María Vinuesa:
Denisse Tello-Montúfar:
Martha María Fors López:

<https://orcid.org/0000-0002-3156-3266>
<https://orcid.org/0000-0002-0844-199X>

Correspondencia: Fabian Altamirano
e-mail: forsmarthamaria@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal que comprende dos trastornos histológicamente diferentes: colitis linfocítica (CL) y colitis colágena (CC) y actualmente también se habla de la colitis microscópica incompleta (CMi), todavía no se define de forma adecuada si se trata de varios espectros de presentación de la misma enfermedad o son diferentes. Se caracteriza por diarrea crónica, acuosa y no sanguinolenta, en ausencia de anomalías endoscópicas o radiológica del colon, con predominio en pacientes de mediana edad con preponderancia femenina. Para el diagnóstico se requiere estudio histológico, el mismo que demuestra cambios en los tejidos característicos tanto de CL y CC¹.

La CM es una causa común de diarrea crónica no sanguinolenta, entre un 10 al 20% , afecta más frecuente a mujeres, raza blanca, judía y seguida de la población Hispana², ocurre entre los 50 y 60 años. Tiene una incidencia de 4.1 casos por cada 100000 personas/año a nivel mundial para CC y 4.9 casos por cada 100000 personas/año para CL; la misma que ha ido en aumento en los últimos años; por ejemplo, en Dinamarca de 2.9 a 14.9 para CC y de 1.7 a 9.8 para CL de casos por cada 100000 personas/año desde el 2002 al 2011^{3,4}.

La fisiopatología aún se desconoce, aunque se cree que es una falla en la respuesta del sistema inmune a diferentes agentes lumbales y de la mucosa intestinal en personas predispuestas genéticamente, probablemente inmunomediado por la respuesta citotóxica, con la activación de las células T CD4 y CD8 y disminuyen los linfocitos T positivos para FOXP3. La CM esta también asociada a la reducción de expresión de proteína de uniones estrechas (claudina-1 y ocludina) incrementado así la permeabilidad intestinal⁵. Una mezcla de citoquinas producidas por Th1 y Th17 como TNF alfa, Interferón gamma, IL 17,21,22 y 23 pero no de IL 2,4,37. Lo que produce infiltración y proliferación en el intestino y en la capa intraepitelial de linfocitos además de evitar la desactivación de linfocitos T, infiltración eosinofílica y su de granulación, activación de macrófagos y reclutamiento de neutrófilos, disfunción de la mucosa y depósito de colágeno de los miofibroblastos son los mecanismos asociados a CM^{5,18}.

La etiología es desconocida, pero se ha asociado a enfermedades autoinmunes como enfermedad celiaca, Diabetes Mellitus 1, alteraciones tiroideas, entre otras, se encontró una fuerte asociación de colitis microscópica y el cromosoma 6 en la región HLA: A1, B8, DR3, DQ2 (Complejo Mayor de histocompatibilidad: 8.1)⁵, con un Odds Ratio (OR) 0.64 con IC 95% de 0.56-0.72 < p 0.01). Existe una fuerte correlación con el uso de IBP con un OR para CC de

6.98 (95%CI: 6.45-7.55) y para CL de 3.95 (95% CI: 3.60-4.33)⁶, AINES con un OR para CC de 3.8 y de 4.6 para CL siendo los de mayor estudio Omeprazol y Diclofenaco respectivamente además se encontró correlación con CM y beta bloqueadores con un OR para CC de 3.6 e Inhibidores de la recaptación de serotonina en especial la Sertralina con un OR para CL de 17.5 dándonos como resultado que aproximadamente el 50% de CM¹⁷.

El diagnóstico es basado en la visualización histológica, por lo menos 2 biopsias desde el recto y áreas subsecuentes: descendente, sigma, transversal, ciego y ascendente. Evidenciando que tan solo la toma de muestra del recto se encontrara el 64% de los casos, sigma y descendente hasta 91%, y transversal hasta el 96%¹⁷. Además, no se conoce un biomarcador específico en el diagnóstico, el uso de Calprotectina fecal se ha usado como un marcador potencial, aunque se ha recomendado el uso de selenio marcado con prueba de ácido homocólico-aurina (SeHCAT) y 7 alfa Hydroxi-4 colestén 3- uno (7 α C) siendo el último más barato indicando malabsorción de ácidos biliares concomitante a CM, en un estudio en 646 pacientes confirmados, 147 (22,8%) tienen valores de CPF, 140 (21,7%) y 140 (21,7%) fueron investigados con 7 α C para malabsorción de ácidos biliares. 111 de 147 (75.5%) presentaron valores elevados > a 50 μ g/g, de hecho 92 de 147(62.6%) valores mayores a >100 μ g/g y 53 de 147 (36.1%) fueron >200 μ g/g, con una media de 238.1 μ g/g (SD \pm 273.0). De los 140 pacientes que se midió 7 α C 16(11,4%) presentaron valores elevados mayores a 22ng/mL con una media de 10.2ng/mL (SD \pm 9.4). Los resultados del estudio demuestran que el 75.5% con CC y 57.1% con CL presentaron elevación de CPF, sin embargo 24.5% con CC and 42.9% con CL tuvieron niveles normales de CPF por lo cual no se puede excluir el diagnóstico de CM con el uso de biomarcadores⁸. El uso de 7 α C se está considerando como biomarcador para CM, pero al momento no presenta estudios para su utilidad en la práctica clínica⁸.

Su evaluación constituye un reto, ya que depende de la sospecha clínica, la colonoscopia y la toma de biopsias, a pesar de que los hallazgos endoscópicos sean normales. En ese sentido se plantea: Identificar la prevalencia de la Colitis microscópica en el Hospital Metropolitano de Quito y compararlos con la de otras poblaciones, en caso de ser menor identificar la probable causa del subdiagnóstico, con miras a ofertar un algoritmo diagnóstico y tratamiento actualizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente es un estudio observacional, transversal

y retrospectivo. Se realizó una revisión de la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico clínico de colitis y enteritis no especificadas, a los cuales se les realizó estudios endoscópicos en nuestra institución entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2019, los datos clínicos fueron extraídos de la historia clínica electrónica, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal, número de deposiciones diarreas, el uso actual de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Inhibidores selectivos y no selectivos de la recaptación de la Serotonina (IRSS/IRSN).

Posteriormente todas las biopsias de colon fueron revisadas por expertos en Patología con extensa experiencia clínica, los cuales usaron los criterios diagnósticos de colitis microscópica que incluye la colitis linfocítica y la colagenosa; que se caracterizan por: infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, lesión del epitelio de superficie y aumento del número de linfocitos intraepiteliales LIE¹⁹.

La colitis linfocítica con LIE > 20 linfocitos/100 células epiteliales tanto en el epitelio superficial como en el epitelio de las criptas con daño en el epitelio superficial, infiltrado inflamatorio mononuclear mixto y escasos eosinófilos en la lámina propia, en ausencia de un depósito colágeno subepitelial y la colagenosa con una banda irregular de colágeno debajo del epitelio de superficie de la mucosa del colon en continuidad con la membrana basal con un grosor igual o mayor a 10 nm y con un borde inferior irregular¹⁹. Se excluyeron aquellas historias clínicas que no describían los resultados de la colonoscopia.

Análisis estadístico

Los datos categóricos se resumieron en proporciones y porcentajes, para evaluar la distribución de las características de los pacientes en subgrupos se utilizó la prueba exacta de Fisher. La regresión logística fue empleada para evaluar la asociación entre posibles factores predictores y la presencia de colitis microscópica probada por biopsia, se calcularon los Odds Ratios (OR) ajustados y sus intervalos al 95% de confianza. Con un valor de p menor a 0.05 que fue considerado estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 24.0.

Aspectos éticos

Se obtuvo aprobación previa por parte del comité institucional de revisión del Hospital Metropolitano. No existió interacción entre los investigadores con el grupo estudiado por lo que no se necesitó de consentimiento informado de los participantes.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 109 pacientes con diagnósticos de otras colitis y gastroenteritis no inflama-

torias las cuales se las observó y se las clasificó, como lo demuestra la **Tabla 1**. La prevalencia de la colitis microscópica fue 12,8% desde el 2013 al año 2019, con una mayor frecuencia de la colitis linfocítica con un 11,0%.

Tabla 1. Patologías gastroenterológicas. Hallazgos de estudios endoscópicos.

Patología	No.	%
Colitis Colagenasa	2	1,8
Colitis Linfocítica	12	11,0
Colitis bacteriana	2	1,8
Colitis crónica de probable origen alérgico	1	,9
Colitis crónica no especificada	1	,9
Colitis eosinofílica	4	3,9
Colitis infecciosa no especificada	1	,9
Colitis inflamatoria no especificada	1	,9
Colitis no infecciosa no especificada	22	20,2
Colitis ulcerosa	1	,9
Colon irritable	3	2,8
Enterocolitis viral no específica	1	,9
Gastritis crónica atrófica	1	,9
Gastritis eosinofílica	1	,9
Gastroenteritis infecciosa no especificada	8	7,3
Gastroenteritis no infecciosa no especificada	25	22,9
Gastropatía erosiva	1	,9
Hiperplasia linfoide de íleon terminal.	3	2,8
Otros	19	17,4
Total	109	100,0

La edad media fue de 45.33 años siendo 81 (74,3%) mujeres y 28 (25,7%) hombres. La mayoría de los participantes tenían una obesidad con IMC por encima de los 30 kg/m² (83,4%). El número medio de diarreas fue de 4,9 deposiciones en pacientes con colitis microscópica mientras que para el otro grupo fue de 5,9. Se evidenció una diferencia estadística significativa en el número de deposiciones líquidas entre los sujetos con colitis microscópica y los participantes con otros tipos de colitis (p=0.004). (**Tabla 2**)

Tabla 2. Diferencias entre sujetos con colitis microscópica y sujetos con otro tipo de colitis.

	Colitis microscópica				valor de p*
	Si n=14(12.8%)		No n=95(86.2%)		
	No	%	No	%	
Sexo					
Mujeres	9	64,3	72	75,8	0,55
Hombre	5	35,7	23	24,2	
Edad					
50 años o menos	11	78,6	61	64,2	0,44
Más de 50 años	3	21,4	34	35,8	
Fumador					
Si	3	21,4	23	24,2	1,00
No	11	78,6	72	75,8	
Obesidad (IMC<30 kg/m²)					
Si	10	71,4	81	85,3	0,36
No	4	28,6	14	14,7	
Uso de AINES					
Si	0	0,0	4	4,2	0,27
No	14	100,0	91	95,8	

*Prueba exacta de Fisher
**Prueba de Welch

Los resultados del análisis de regresión logística se proporcionan en la Tabla 3. El análisis de regresión logística demostró que el tener más de 5 diarreas es un factor de riesgo (OR=7,79) teniendo las personas con más de 5 diarreas 7 veces más posibilidad de tener una colitis microscópica. La edad, índice de masa corporal, tabaquismo y uso actual de inhibidores de recaptación de serotonina e inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina y el uso actual de AINES no están relacionados con Colitis microscópica. (Tabla 3).

Tabla 3. OR ajustados. Regresión logística.

	OR	IC95%		Valor de p
		Inferior	Superior	
Género				
Masculino	Referencia			0,57
Femenino	1,51	0,35	6,38	
Edad				
50 años o menos	Referencia			0,41
Más de 50 años	0,41	0,09	1,80	
Fumador				
Si	Referencia			0,75
No	0,67	0,12	3,64	

Obesidad (IMC<30 kg/m ²)				
Si	Referencia			0,22
No	2,42	0,57	10,23	
Número de diarreas				
Menos de 5	Referencia			0,01
5 o más	7,79	1,60	37,92	

DISCUSIÓN

La prevalencia de colitis microscópica desde enero del 2013 a diciembre del 2019 fue del 12,8%, evidenciando un número mayor de casos en el sexo femenino sin que exista una diferencia estadísticamente significativa entre sexos. En este estudio encontramos que un 1,8% de los pacientes tenían una colitis microscópica colagenasa y 11% colitis microscópica linfocítica. En un metaanálisis por Tong y cols 2015 calculó una incidencia de colitis colagenosa de 4,14 (95% CI 2.89–5.40) por cada 100 000 personas al año y de colitis linfocítica de 4.85 (95% CI 3.45–6.25) por cada 100 000 personas al año¹¹.

Existen dos formas histológicas que comprenden la colitis microscópica: colitis microscópica linfocítica (CML) y colitis microscópica colagenasa (CMC). La primera se caracteriza por infiltración en la lámina propia de linfocitos y proliferación de células plasmáticas, en el epitelio se observa un conteo de linfocitos > 20/100 células epiteliales, mientras que en la segunda se observa un grosor de colágeno subepitelial > 10 µm, siendo el límite superior normal de 7µm⁹. En los dos tipos de colitis se encuentra un incremento de celularidad CD3, CD4 y CD8, pero sin evidencia significativa entre las dos (p = 0,506) se ha realizado investigaciones de estas células bajo citometría de flujo donde se evidenció que el total de CD3+ y CD3+ CD8+ fueron elevados en colitis linfocítica comparada con pacientes sanos y Colitis Colagenasa, con (p = 0,001 y p= 0,022, respectivamente), mientras que CD3+ CD4+ fue mejor en colitis linfocítica comparada con pacientes sanos con (p= 0,002).

A diferencia de estudios previos, en la presente investigación el comportamiento de esta patología es diferente: en la edad de aparición, encontramos personas menores de 50 años y además que, la media de presentación fue de 41 años, Se ha realizado una amplia revisión bibliográfica de Colitis Microscópica, en donde se evidencia que la edad promedio de incidencia es de 50 años, además de varios factores de riesgo, entre los más importantes: fumar, uso de AINES, IRSS e IRSN¹.

En la presente investigación se encontró que el consumo de AINES y de IRSS no se asocian a colitis microscópica, una de las causas probables es que ninguno de los pacientes evaluados presentaba

consumían estos medicamentos. La asociación entre fumar y colitis microscópica se ha evidenciado en la mayoría de los estudios, sin embargo, no se observa relación en nuestro estudio con un OR de 0,67 (IC 0,12-3,64; p 0,75). El factor de riesgo que se ha asociado a la CM es el tabaquismo en una revisión sistemática y meta-análisis realizada en el 2018 se encuentra que el OR entre no fumadores y fumadores es de 2,99 (95% IC: 2,15- 4,15) y personas que dejaron de fumar con fumadores es de 1,63 (95% IC: 1,37- 1,94)¹⁶, se ha propuesto que se relaciona con la disminución del flujo colónico y permeabilidad de la mucosa, la alteración de la micro flora que puede llevar a disfunción del epitelio e inflamación intestinal; y componentes del tabaco como dioxina que inmunomodula el receptor aryl de hidrógeno el cual es clave para la homeostasis de la mucosa intestinal¹². Interesantemente se ha desarrollado un estudio para ver si la calidad de aire resulta en un factor de riesgo para el desarrollo de CM el cual no identifico una relación estadísticamente significativa entre un área urbana vs un área industrial¹³.

En la presente investigación se demostró una diferencia estadística significativa en el número de diarreas entre pacientes con colitis microscópicas y sujetos con otros tipos de colitis. La diarrea es el resultado de todos los factores además de la mal absorción de sodio debido a la disminución de canales de sodio en el epitelio en respuesta a la aldosterona y mala absorción de ácidos biliares⁹. En pacientes con CM, en especial CC hay menor expresión de aquaporinas en especial de aquaporina 8 que está encargada de la reabsorción de agua en mayor de un tercio del total¹⁴, mientras que la aquaporina 5 se encuentra disminuida en CL¹⁵.

Limitaciones

El estudio, al ser retrospectivo tiene sus limitaciones incluyendo la confianza en la precisión del médico al registrar los datos de interés en el momento de la hospitalización, en lugar de una más óptima recolección de datos bajo un cuestionario estandarizado en un estudio prospectivo, Ya que se han utilizado solo la población hospitalaria puede que nos estemos enfrentando a un sesgo de Berkson, ya que muchos de los casos, se los puede encontrar en consulta externa y no necesariamente dentro del hospital.

Una investigación más estandarizada se podría realizar para mejorar la cohorte encontrada en hospitalización y complementarla con los pacientes de la consulta externa,

CONCLUSIONES

La prevalencia de colitis microscópica fue de 12,8%. Dentro de las múltiples causas de enfermedad diarreica crónica se debe tener presente las colitis mi-

croscópicas; de aparición más frecuente en mujeres. El diagnóstico se obtiene por medio del estudio histológico de la mucosa del colon. Se evidenció que mas de 5 diarreas pudiera estar relacionado con la presencia de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World Journal of Gastroenterology*. (2015); 21(29): 8804-8810 [PMID:26269669 Doi: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8804>]
2. Turner K, DO, Robert M. Genta, MD, Amnon Sonnenberg, MD, MSc, Ethnic Distribution of Microscopic Colitis in the United States, *Inflammatory Bowel Diseases*, (2015); 21(11): 2634–2639. [PMID: 26226142 <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000520>]
3. Miehke, S., Verhaegh, B., Tontini, G. E., Madisch, A., Langner, C., & Münch, A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. (2019); 4(4), 305–314. [PMID: 30860066 doi:10.1016/s2468-1253(19)30048-2]
4. Gentile, N.M., Yen, E.F. The Incidence of Microscopic Colitis: Microscopic No More. *Dig Dis Sci* (2017); 62, 1394–1395 [PMID: 28168580 <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4484-3>]
5. Green H, Beaumont R, Thomas A, Hamilton B, Wood A, Sharp S, Jones S, Tyrrell J, Walker G, Goodhand J, Kennedy N, Ahmad T, Weedon M. Genome-Wide Association Study of Microscopic Colitis in the UK Biobank Confirms Immune-Related Pathogenesis. *Journal of Crohn's and Colitis*. (2019); 13(12), 1578–1582. [PMID:31125052 doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz104>]
6. Robin Krol, Martijn G. Editorial: proton pump inhibitors (PPIs) and microscopic colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. (2018); 48(8), 880-881. [PMID:30281829 <https://doi.org/10.1111/apt.14953>]
7. Macaigne, G., Lahmek, P., Locher, C., Boivin, J. F., Lesgourgues, B., Yver, M., ... Nahon, S. Over 90% of cases of Microscopic Colitis can be diagnosed by performing a short colonoscopy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, (2017);41(3), 333–340. [PMID: 28215538 doi:10.1016/j.clinre.2016.12.008]
8. Matt Davie, Rebecca Trimble, Alexander R Robertson, & Anastasios Koulaouzidis. (2020). Faecal Calprotectin and 7- α Cholestenone Levels in Microscopic Colitis: Experience from Edinburgh. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 13, 115–121. <https://doi.org/10.2147/CEG.S246004>
9. Tulassay Z, Mihaly E, Herszényi L: Microscopic Colitis: A Challenging Disorder. *Dig Dis*. (2020); 38(2):117-121. [PMID: 31865352 DOI: 10.1159/000505263]
10. Anna Carrasco, María Esteve, Antonio Salas, Elisabet Pedrosa, Mercè Rosinach, Montserrat Aceituno, Yamile Zabana, & Fernando Fernández-Bañares. (2016). Immunological Differences between Lymphocytic and Collagenous Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10, 1055–1066. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw058>
11. Tong, J., Zheng, Q., Zhang, C., Lo, R., Shen, J., & Ran, Z. (2015). Incidence, Prevalence and Temporal Trends of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(2), 265–276. doi:10.1038/ajg.2014.431
12. Al momani Laith, Balagoni, H., Alomari, M., Gaddam, S., Boonpherg, B., Aasen, T., ... Young, M. (2020). The association between smoking and both types of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Arab Journal of Gastroenterology*. doi:10.1016/j.ajg.2020.01.004
13. Verhaegh, B. P. M., Bijmens, E. M., van den Heuvel, T. R. A., Goudkade, D., Zeegers, M. P., Nawrot, T. S., ... Pierik, M. J. (2019). Ambient air quality as risk factor for microscopic colitis – A geographic information system (GIS) study. *Environmental Research*, 108710. doi:10.1016/j.envres.2019.108710

14. Escudero-Hernández, C., Münch, A., Østvik, A. E., Granlund, A., & Koch, S. (2020). The Water Channel Aquaporin 8 is a Critical Regulator of Intestinal Fluid Homeostasis in Collagenous Colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 14(7), 962–973. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijaa020>
15. Tong, Y. T., Dupont, A. W., Cash, B. D., Ertan, A., & Younes, M. (2020). Aquaporin-5 Expression Is Reduced in Lymphocytic Colitis. *Annals of clinical and laboratory science*, 50(4), 447–449.
16. Veeravich Jaruvongvanich, MD, Kittika Poonsombudlert, MD, Patompong Ungprasert, MD, MS, Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 25, Issue 4, April 2019, Pages 672–678, <https://doi.org/10.1093/ibd/izy296>
17. Fernández-Bañares, F., de Sousa, M. R., Salas, A., Beltrán, B., Piqueras, M., Iglesias, E., Gisbert, J. P., Lobo, B., Puig-Diví, V., García-Planella, E., Ordás, I., Andreu, M., Calvo, M., Montoro, M., Esteve, M., Viver, J. M., & RECOMINA Project, GETECCU Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa (2013). Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflammatory bowel diseases*, 19(2), 411–417. <https://doi.org/10.1002/ibd.23009>
18. Barmeyer, C., Erko, I., Awad, K., Fromm, A., Bojarski, C., Meissner, S., Loddenkemper, C., Kerick, M., Siegmund, B., Fromm, M., Schweiger, M. R., & Schulzke, J. D. (2017). Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytokine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *Journal of gastroenterology*, 52(10), 1090–1100. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1309-2>
19. Bauta Desdín, Jorge Luís, & Pupo Zúñigas, Amalia. (2017). Colitis microscópica. *Correo Científico Médico*, 21(2), 526-539. Recuperado en 27 de noviembre de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000200017&lng=es&tIng=es.