



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**Hallazgos endoscópicos e histológicos en pacientes
con diarrea crónica en un hospital de tercer nivel de
atención**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Luis Alberto Revuelta Rodríguez

TUTORES DE TESIS:

**Dr. Jorge Hernández Calleros
Dr. Diego Luis Carrillo Pérez**

Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. MARCO TEORICO.....	3
1.1.Introducción.....	3
1.2.Diagnóstico etiológico de diarrea crónica.....	4
1.3.Pruebas en heces.....	5
1.4.Pruebas en sangre.....	5
1.5.Imágenes.....	5
1.6.Estudios endoscópicos.....	6
2. OBJETIVO.....	7
2.1.Objetivo general.....	7
2.2.Objetivos particulares.....	7
3. METODOLOGÍA.....	8
3.1.Diseño de estudio.....	8
3.2.Universo de trabajo.....	8
3.3.Criterios de inclusión.....	8
3.4.Criterios de exclusión.....	8
3.5.Variable de estudio.....	8
3.6.Análisis estadístico.....	9
3.7.Consideraciones éticas.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1.Hallazgos macroscópicos en colonoscopia.....	11
4.2.Hallazgos macroscópicos en endoscopia.....	11
4.3.Hallazgos histológicos en colonoscopia.....	12
4.4.Hallazgos histológicos en endoscopia.....	13
4.5.Hallazgos macroscópicos en colonoscopias de pacientes con VIH.....	14
4.6.Hallazgos macroscópicos en endoscopia de pacientes con VIH.....	15
4.7.Hallazgos histológicos en colonoscopia de pacientes con VIH.....	16
4.8.Hallazgos histológicos en endoscopia de pacientes con VIH.....	17
4.9.Rendimiento diagnóstico.....	18
4.10 Rendimiento diagnóstico en pacientes con VIH.....	19
5. DISCUSIÓN.....	20
6. CONSLUSIÓN.....	24
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

MARCO TEÓRICO

Introducción

La diarrea crónica afecta alrededor del 5% de la población en algún momento de la vida. Clásicamente la diarrea es definida como un incremento en la frecuencia o cantidad de las evacuaciones o urgencia en la defecación, aunque casi la mayoría de los pacientes la definen como una disminución en la consistencia de las evacuaciones, debido a que el aumento en la frecuencia con consistencia normal puede tratarse de pseudodiarrea o hiperdefecación, así las últimas guías internacionales recomiendan basarse en la forma anormal de las heces más que en la frecuencia, y de acuerdo a la duración de la sintomatología se define como diarrea crónica aquella con una duración mayor a 4 semanas.¹

Para caracterizar esta, se pueden englobar conjunto de signos y síntomas que permiten orientar a diversas causas, la mayoría de los pacientes requerirán una evaluación detallada, sin embargo, con la historia clínica y la exploración física puede ser suficiente para dirigir la terapia en algunos pacientes.

Una evaluación más detallada puede ser necesaria cuando se encuentran datos de alarma, cuando no hay una causa obvia, para confirmar o descartar diagnósticos diferenciales. Estudios de sangre, de heces, endoscópicos, imágenes, histología, etc., pueden jugar un rol importante, sin embargo, no son necesarios en todos los pacientes.

La mayoría de los episodios de diarrea se autolimitan en menos de 4 semanas y son debido a cuadros infecciosos, sin embargo, del 1-5% persisten por más de 4 semanas. En pacientes inmunocompetentes la mayoría de los casos son debidos a etiologías no infecciosas, por lo cual es importante agrupar a los pacientes de acuerdo a la historia clínica y exploración física, caso contrario a pacientes con inmunodeficiencias, en los cuales la etiología infecciosa juega en rol importante.

Los dos grandes grupos engloban pacientes con trastornos funcionales y con etiología orgánica. Dentro del primer grupo, y una de las causas más importantes de diarrea crónica se encuentran el síndrome de intestino irritable, el cual se caracteriza por dolor abdominal, cambios en el hábito de las evacuaciones, distensión abdominal, etc., y dependiendo de los criterios utilizados, se puede realizar el diagnóstico con la historia clínica al presentar dolor abdominal al menos 3 días al mes, al menos 3 meses, asociados a cambios en la frecuencia o consistencia de las evacuaciones (criterios Roma IV). sin embargo la dificultad diagnóstica radica en aquellos pacientes con causas orgánicas, como colitis microscópica, que cumplen estos criterios, la especificidad de estos criterios es de alrededor del 75%, aumentando hasta 90% en ausencia de datos de alarma, por lo cual pacientes con estos criterios sin datos de alarma, definidos en las guías internacionales como sangrado gastrointestinal, fiebre o pérdida de peso, pueden ser manejados empíricamente para trastorno funcional, ya que los criterios de Roma para identificar trastorno orgánico tienen un VPP < 10%, así mismo, aquellos pacientes que no responden al tratamiento dietético-farmacológico deben tener una evaluación adicional.

Por el contrario, pacientes con síntomas como dolor abdominal importante, fiebre o sangrado gastrointestinal sugiere causa inflamatoria, distensión abdominal y flatulencia sugiere malabsorción de carbohidratos, pérdida de peso, esteatorrea o lenteria sugiere malabsorción o malignidad, fatiga con síntomas B asociados sugiere linfoma, datos obstructivos con disminución en el calibre de las heces asociado a anemia sugiere malignidad colorrectal, heces en pequeña cantidad con tenesmo y sangrado sugiere proctitis mientras heces de gran volumen sugiere origen en intestino delgado. A pesar del bajo valor predictivo positivo de estos síntomas, puede orientar a cerca del estudio inicial apropiado. En el caso de pacientes inmunosuprimidos, el riesgo de infecciones oportunistas es mayor, así pacientes con exposición epidemiológica deben ser estudiados para protozoarios, infecciones atípicas, así como para *Strongyloides* y esprúe tropical.

Un área de incertidumbre es acerca de realizar test para enfermedad celiaca en pacientes que cumplen criterios para SII, ya que la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con SII es 4 veces mayor que los pacientes sin SII, así mismo, hasta el 10% de los pacientes que cumplen criterios para SII, pueden tener colitis microscópica. La enfermedad celiaca se diagnostica con base a síntomas, serología e histología, la mayoría de los pacientes con diarrea crónica deben ser estudiados para enfermedad celiaca.

Otro aspecto a considerar es que cerca del 7% de todos los fármacos tienen como efecto adverso la diarrea, así mismo la radiación puede causar diarrea crónica incluso años después, la enteritis post radiación ocurre en el 20% de los pacientes que son radiados en la pelvis, típicamente de 1.5 a 6 años post exposición, aunque posteriormente también puede presentarse, puede producir SIBO (sobre crecimiento bacteriano en intestino delgado) y malabsorción de ácidos biliares. Otras causas como postquirúrgicos (vagotomía con antrectomía) se deben tomar en cuenta en aquellos pacientes como el antecedente quirúrgico y persistencia de diarrea, aunque pacientes con intestino delgado mayor a 200 cm tienen poca probabilidad de cursar con síndrome de intestino corto.

Una de las etiologías más importantes son el SIBO, normalmente la cantidad de unidades formadoras de colonias (UFCs) en yeyuno no sobrepasa las 10^4 /ml, por lo cual SIBO es definido como una cantidad de UFCs mayor a 10^5 /ml, esto causa diarrea debido a desconjugación de ácidos biliares, interfieren con acción enzimática y daño directo a la mucosa ^{1,2}

Diagnóstico etiológico de diarrea crónica

Los estudios deben ser realizados en presencia de datos de alarma, cuando se requiere un acertado diagnóstico diferencial o cuando los diagnósticos diferenciales iniciales son muy amplios, por el contrario, en el caso de patologías sin un estudio que proporcione un diagnóstico definitivo, los ensayos terapéuticos empíricos pueden ser razonables. De acuerdo a las características de la diarrea, esta puede ser dividida en esteatorrea (con presencia de cantidades importantes de grasa), diarrea inflamatoria o diarrea acuosa, esta última a su vez puede ser clasificada en secretoria u osmótica.

Pruebas en heces

Algunos estudios de utilidad son la calprotectina fecal como un subrogado de leucocitos fecales, niveles altos orientan a etiología inflamatoria, quimotripsina y elastasa en heces pueden ser de utilidad como tamizaje en insuficiencia pancreática., aunque la sensibilidad es menor del 70% por lo cual no es útil para el diagnóstico definitivo. La medición de electrolitos fecales puede distinguir la diarrea osmótica de la secretora a través del gap osmolar, calculado mediante la diferencia de la osmolaridad normal (290 mOsm/kg) menos el doble de la cantidad de sodio más potasio en heces, un valor <50 mOsm/kg indica diarrea secretora, mientras un valor >75 mOsm indican diarrea osmótica.

Un pH < 7.0 puede ser debido a malabsorción de carbohidratos o de ácidos grasos de cadena corta. La presencia de grasa demostrada cualitativamente por tinción de Sudan, puede ser suficiente para sospechar esteatorrea, ya que la medición cuantitativa de la fracción excretada (normal < 6%) mediante el test de Van de Kamer, a pesar de ser aún una prueba de referencia, es engorrosa ya que requiere dieta especial y la recolección de heces por 72 hr, así una prueba cualitativa puede indicar problema de malabsorción debido a deficiencia de ácidos biliares, SIBO o insuficiencia pancreática.

Pruebas en sangre

Las pruebas de sangre solo deben realizarse cuando se cuentan con elementos específicos o al menos que orienten a enfermedades específicas, como en el caso de enfermedad celiaca, hipertiroidismo, amiloidosis, inmunodeficiencia, mastocitosis o alguna otra enfermedad sistémica que además curse con diarrea crónica, en el caso de tumores secretores de hormonas, la medición de cromogranina, gastrina, VIP, calcitonina o ácido 5 hidroxindolacético puede ser considerada si contamos con síndromes clásicos paraneoplásicos, evidencia de tumor o si persiste la duda diagnóstica después de una detallada evaluación, sin embargo debido a la rareza de estos tumores puede culminar en falsos positivos.

Imágenes

Los estudios de imagen pueden ser de utilidad en pacientes con esteatorrea o con diarrea secretora o inflamatoria, ya que pueden delimitar anormalidades anatómicas, fístulas, divertículos, así como delinear la extensión de la inflamación en enfermedad inflamatoria intestinal, en particular a través de la enterografía por TAC y por IRM, así mismo es de utilidad en el diagnóstico de pancreatitis crónica o demostrar tumores, especialmente imágenes con detección de receptores de somatostatina, ya que tiene una gran sensibilidad para muchos subtipos de tumores productores de hormonas asociados a diarrea y puede detectar metástasis de los mismos.^{3,4}

Estudios endoscópicos.

En cuanto a los estudios endoscópicos, la endoscopia gastrointestinal baja (colonoscopia) con biopsia de mucosa tiene gran valor en etiologías inflamatorias y secretoras. La colonoscopia es superior a la sigmoidoscopia, sin embargo, requiere de múltiples tomas de biopsias, dicho estudio es de utilidad para el diagnóstico de colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias y otras condiciones inflamatorias. Diversos estudios han examinado la utilidad diagnóstica en la evaluación de diarrea crónica, encontrando diagnósticos específicos en 15-31% de los pacientes, siendo la colitis microscópica y la enfermedad inflamatoria intestinal los diagnósticos más comunes, en relación a si realizar sigmoidoscopia o colonoscopia, algunos estudios han demostrado un aumento de hasta el 10% de los diagnósticos si se realiza inspección más proximal del colon y de íleon, recomendando tomar un mínimo de 8 biopsias, iniciando por encima del recto, debido a que este presenta mayor espesor de colágeno y linfocitosis intraepitelial con respecto al resto del colon para un adecuado diagnóstico, tomando biopsias incluso de mucosa macroscópicamente sana, caso diferente al íleon, ya que no está recomendando biopsiar íleon macroscópicamente normal.

Por otro lado, la endoscopia alta o enteroscopia con biopsias de duodeno o yeyuno debe realizarse en pacientes con esteatorrea inexplicable o en diarrea malabsortiva, la aspiración de fluido de yeyuno en el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano, como se mencionó previamente, tiene significado incierto debido a la baja sensibilidad y especificidad del estudio.

Aunque la realización tanto de endoscopia como colonoscopia no es necesaria en todos los casos, estos estudios pueden ser de gran utilidad en la evaluación de diarrea crónica.⁵

OBJETIVO

Objetivo general

Determinar la incidencia de hallazgos endoscópicos e histopatológicos en pacientes con diarrea crónica y determinar el rendimiento diagnóstico de los estudios endoscópicos.

Objetivos particulares

1. Conocer la incidencia de hallazgos endoscópicos en pacientes con diarrea crónica.
2. Conocer la incidencia de hallazgos histológicos en biopsias de mucosa gástrica, duodenal, íleon terminal y colon de pacientes con diarrea crónica.
4. Determinar si existe correlación entre hallazgos endoscópicos con la probabilidad de tener hallazgos positivos histológicos.
5. Determinar la sensibilidad, especificidad, rendimiento, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los estudios endoscópicos en el abordaje de pacientes con diarrea crónica.
6. Determinar hallazgos macroscópicos, histológicos y rendimiento diagnóstico de los estudios endoscópicos en pacientes con diarrea crónica y VIH.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Estudio transversal, retrospectivo, observacional, comparativo, descriptivo.

Universo de trabajo

Se analizaron endoscopias altas (panendoscopia) e ileocolonoscopy (colonoscopia) de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) realizadas en un periodo de 10 años comprendido de enero 2007 a enero 2017 tomadas aleatoriamente que cuenten con el diagnóstico de diarrea crónica obtenidas del departamento de Endoscopia, así mismo se incluyeron los resultados de histopatología de cada una las endoscopias realizadas en dicho periodo.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los procedimientos endoscópicos cuyo objetivo era determinar la causa de diarrea crónica, así mismo se incluyeron los resultados histopatológicos de las biopsias de mucosa gastrointestinal tomadas de cada procedimiento.

Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con registro institucional o que no cuenten con estudio histopatológico, pacientes sin diagnóstico de diarrea crónica.

Variables de estudio

Variable	Tipo	Definición	Unidad
Endoscopia negativa	Cualitativa Dicotómica Nominal	Descrita por el endoscopista como normal	N/A
Endoscopia positiva	Cualitativa Dicotómica Nominal	Cualquier resultado distinto a normal	N/A
Histopatología negativa	Cualitativa Dicotómica Nominal	Descrita por el patólogo como normal	N/A
Histopatología positiva	Cualitativa Dicotómica Nominal	Cualquier resultado diferente a normal	N/A
VIH	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con diagnóstico de VIH, independientemente del estado virológico o cuenta de CD4.	N/A
Histología positiva	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgos histológicos patológicos	N/A
Colitis microscópica	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgos histopatológicos compatibles con colitis colagenosa (engrosamiento de la capa basal) o con colitis linfocítica (aumento de linfocitos intraepiteliales)	N/A

Enfermedad Celiaca	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgo histopatológico de atrofia más aumento de linfocitos intraepiteliales y/o hiperplasia de criptas (Criterios de Marsh).	N/A
Probable enfermedad celíaca	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes que solo cumplan con un criterio de enfermedad celiaca, que no cumplan criterios de Marsh	N/A
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes que cumplan con criterios histológicos de colitis ulcerativa crónica o enfermedad de Crohn a consideración del patólogo.	N/A
Patología aguda	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgos sugerentes de inflamación aguda	N/A
Patología infecciosa	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgo histológico de microorganismos asociados a diarrea crónica.	N/A
Patología neoplásica maligna	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgo histológico de neoplasia maligna (adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi, linfoma)	N/A
Patología neoplásica benigna	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con hallazgo de neoplasias diferentes a adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi o linfoma (adenomas, pólipos, etc.)	N/A
Hallazgos inespecíficos	Cualitativa Dicotómica Nominal	Pacientes con infiltrado inflamatorio leve-moderado con diagnóstico de inflamación crónica inespecífica, sin cumplir un criterio etiológico.	N/A

Análisis estadístico.

Se elaboraron gráficas de incidencia de hallazgos endoscópicos y hallazgos histológicos.

El cálculo de la sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) de los estudios endoscópicos se realizó mediante las siguientes fórmulas:

$Se = VP / (VP + FN)$	Rendimiento = $S + E - 1$
$Sp = VN / (VN + FP)$	Exactitud = $(VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$
$VPP = VP / (VP + FP)$	$OR = VP / FN / FP / VN = S / 1 - S / 1 - E / E$
$VPN = VN / (VN + FN)$	$LR (-) = 1 - Se / Es$ $LR (-) = 1 - Se / Es$

Donde;

Verdaderos positivos (VP): hallazgos positivos en endoscopia con hallazgos positivos en histología con un diagnóstico definitivo.

Verdaderos negativos (VN): hallazgos negativos en endoscopia con hallazgos negativos/inespecíficos en histología.

Falsos negativos (FN): hallazgos negativos en endoscopia con hallazgos positivos en histología con un diagnóstico definitivo.

Falsos positivos (VP): hallazgos positivos en endoscopia con hallazgos negativos o inespecíficos en la histología.

Valor predictivo positivo (VPP)

Valor predictivo negativo (VPN)

Odds ratio o razón de posibilidades (OR)

Likelihood ratio positivo (LR +) o razón de verosimilitud positiva

Likelihood ratio negativo (LR -) o razón de verosimilitud negativa

Todos los cálculos y gráficas se realizaron de forma independiente en pacientes con VIH.

Consideraciones éticas

Debido a que la información para este estudio se obtuvo mediante reportes de endoscopia y resultados de patología previos, no se requirió un formato de consentimiento por parte del comité de ética, ya que la información de los pacientes permanece con carácter confidencial y únicamente se compartió con personal médico relacionado directamente con el proyecto, no se requirieron procedimientos adicionales.

RESULTADOS

Hallazgos macroscópicos en colonoscopia

Se analizaron un total de 701 colonoscopias, obteniendo los siguientes 831 hallazgos endoscópicos (en 130 estudios se encontró más de 1 hallazgo); el resultado más comúnmente encontrado fue el de colonoscopia normal con un 40.55% (n=337), seguido de diverticulosis en 17.56% (n= 146), pólipos 15.16%(n= 126), erosiones/úlceras 8.42%(n=70), eritema 2.4%(n=20), neoplasia 2.28% (n=19) hiperplasia nodular íleon 2.04%(n=17), datos compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal 1.92%(n=16) atrofia íleon 1.8% (n=15), cambios inflamatorios inespecíficos 1.8%(n=15), angiodisplasias 1.44% (n=12), colitis hemorrágica/atrófica o erosiva 1.44% (n=12), estenosis 1.2%(n=10), probable infección 1.08%(n=9) radiación/melanosis 0.84%(n=7). Figura 1

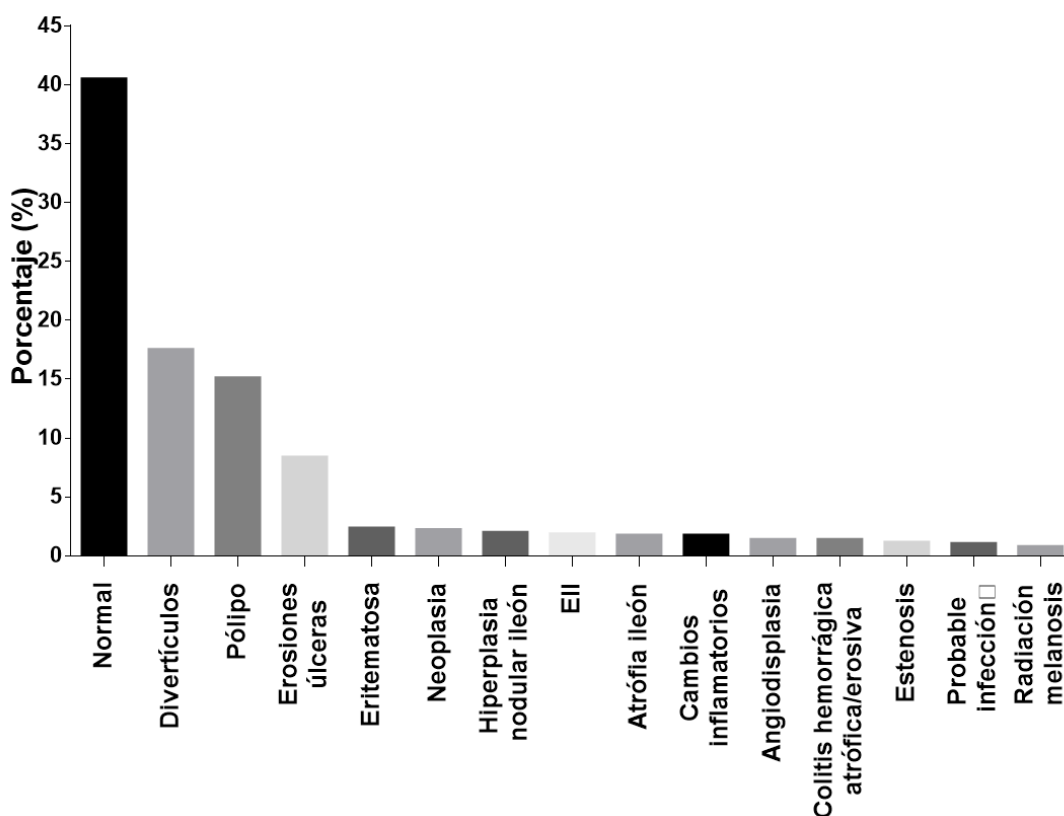


Figura 1. Hallazgos macroscópicos en colonoscopias.

Hallazgos macroscópicos en endoscopia

En cuanto a los hallazgos del tracto digestivo superior, se analizó un total de 688 endoscopias superiores, obteniendo un total de 818 hallazgos (en 130 estudios se obtuvo más de un hallazgo), el hallazgo más común fue el de endoscopia normal en el 43.64%(n=357), seguido por gastropatía eritematosa, petequeial o hemorrágica en 10.75%(n=88), gastropatía atrófica 10.39% (n=85), erosiva 7.45%(n=61), bulboduodenitis 5.74%(n=47), atrofia duodenal 3.91%(n=32), duodenitis nodular 3.66%(n=30), gastropatía portal, congestiva o radiada 3.54%(n=29), pólipo

3.17%(n=26), lesión epitelial inespecífica 2.2%(n=18), úlcera 2.07%(n=17), metaplasia o neoplasia 1.34%(n=11) y otros hallazgos inespecíficos (xantoma, acantosis glicogénica, divertículo duodenal, angiodisplasia o gastroparesia) en 2.07%(n=17). Figura 2

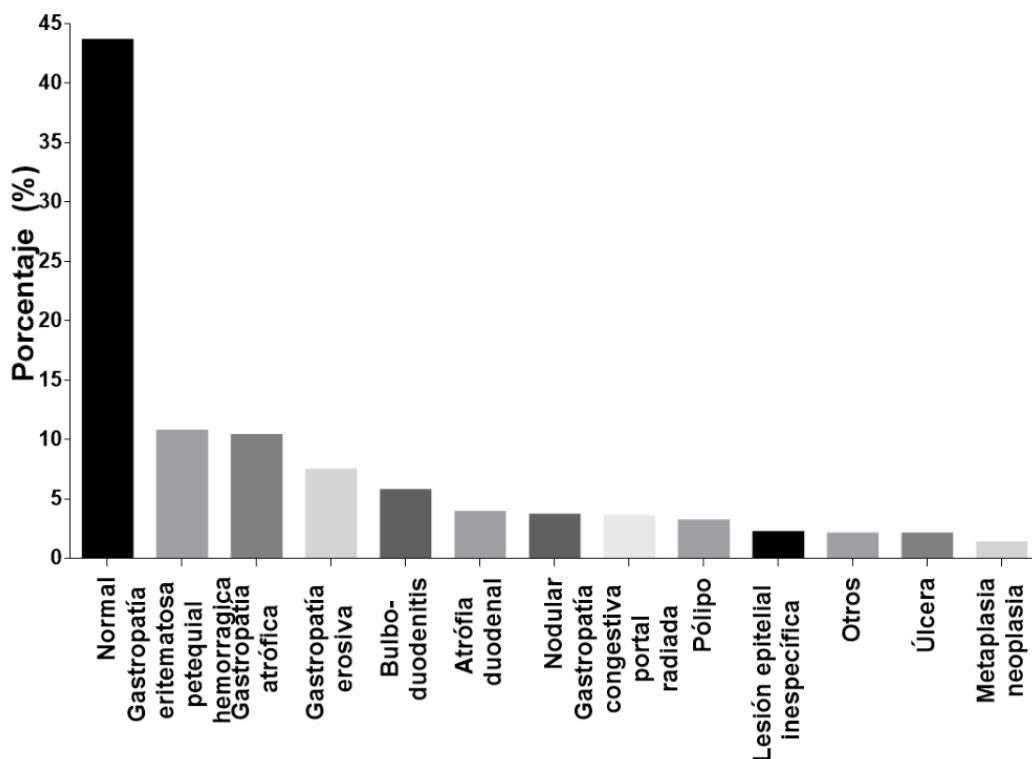


Figura 2. Hallazgos macroscópicos en panendoscopias.

Hallazgos histológicos en colonoscopia

De un total de 701 biopsias de mucosa de colon e íleon terminal, se obtuvieron un total de 1022 hallazgos (en 321 biopsias se encontró más de un hallazgo), el hallazgo histológico más frecuentemente encontrado fueron los hallazgos inespecíficos o no diagnósticos, descritos como mucosa sin alteraciones o complicaciones significativas como colitis o ileítis crónica (infiltrado mixto de la lámina propia, sin distorsión de la arquitectura de las vellosidades) en un 58.21%(n=595), seguidos de hiperplasia linfoide 9.78%(n=100), adenoma tubular 6.06% (n=62), colitis o ileítis aguda o ulcerada (no compatible con EII) 5.77%(n=59), atrofia de la mucosa colónico/ileal 3.52%(n=36), infección por citomegalovirus 2.34%(n=24), cambios compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal 1.95%(n=20), pólipo hiperplásico 1.85% (n=19), neoplasia maligna 1.56%(n=16), datos compatibles con enfermedad celiaca, definidos como aumento en linfocitos CD8 en lámina basal, atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas en 1.46% (15), aumento de eosinófilos (probable enteropatía eosinofílica) 1.46%(n=15), resultado normal 1.17% (n=12), cambios compatibles con tuberculosis (granulomas caseosos o presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes) en 1.07% (n=11), detección de *Cryptosporidium* o *Isospora* 0.88%(n=9), colitis microscópica (linfocítica o

colagenosa) 0.88%(n=9), adenomas no tubulares 0.88%(n=9) y amiloidosis, melanosis o cambios postradiación en 1.07%(n=11). Figura 3

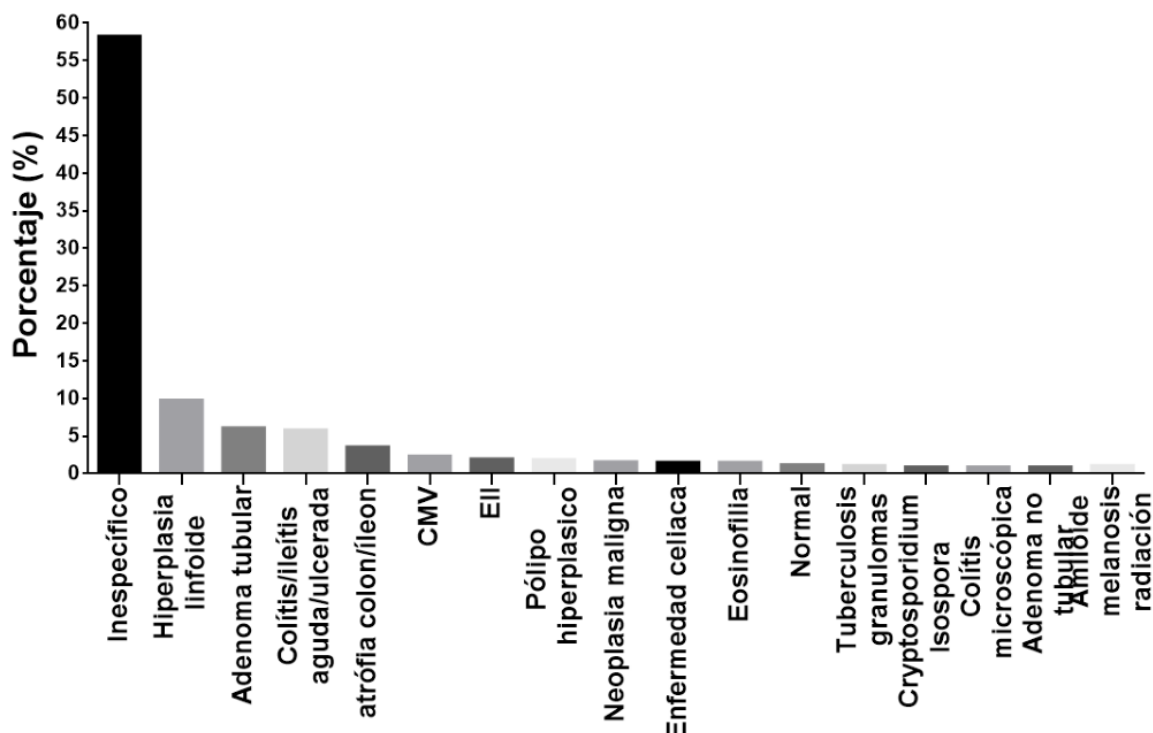


Figura 3. Hallazgos histológicos en biopsia de mucosa de íleon y colon.

Hallazgos histológicos en endoscopia

En cuanto a hallazgos histológicos, de un total de 688 biopsias de mucosa gástrica o duodenal, se obtuvieron 792 hallazgos (en 104 estudios se obtuvo más de un hallazgo), el hallazgo más frecuente fueron cambios inespecíficos como gastritis o duodenitis crónica (infiltrado mixto de la lámina propia, sin distorsión de la arquitectura) en un 59.21% (n=469), cambios en relación a probable enfermedad celiaca (solo se encontró un criterio histológico de los siguientes: atrofia de vellosidades, incremento de linfocitos CD8 o hiperplasia de criptas) en el 10.98% (n=87), gastropatía por *H. pylori* 8.33% (n=80) enfermedad celiaca (con 2 o más de los criterios previamente mencionados) en 8.33%, (n=66) gastropatía atrófica 3.28% (n=26), normal en un 1.89% (n=15), gastritis o duodenitis con cambios agudos inespecíficos en 1.13% (n=9), pólipo fúndico 1.13% (n=9), linfangiectasias 1.01% (n=8), infección por citomegalovirus 1.01% (n=8), infección por *Isospora* o *Cryptosporidium* en 0.88% (n=7), neoplasias (Kaposi/MALT) 0.63% (n=5), eosinofilia o metaplasia solo en 0.37% (n=3). Figura 4.

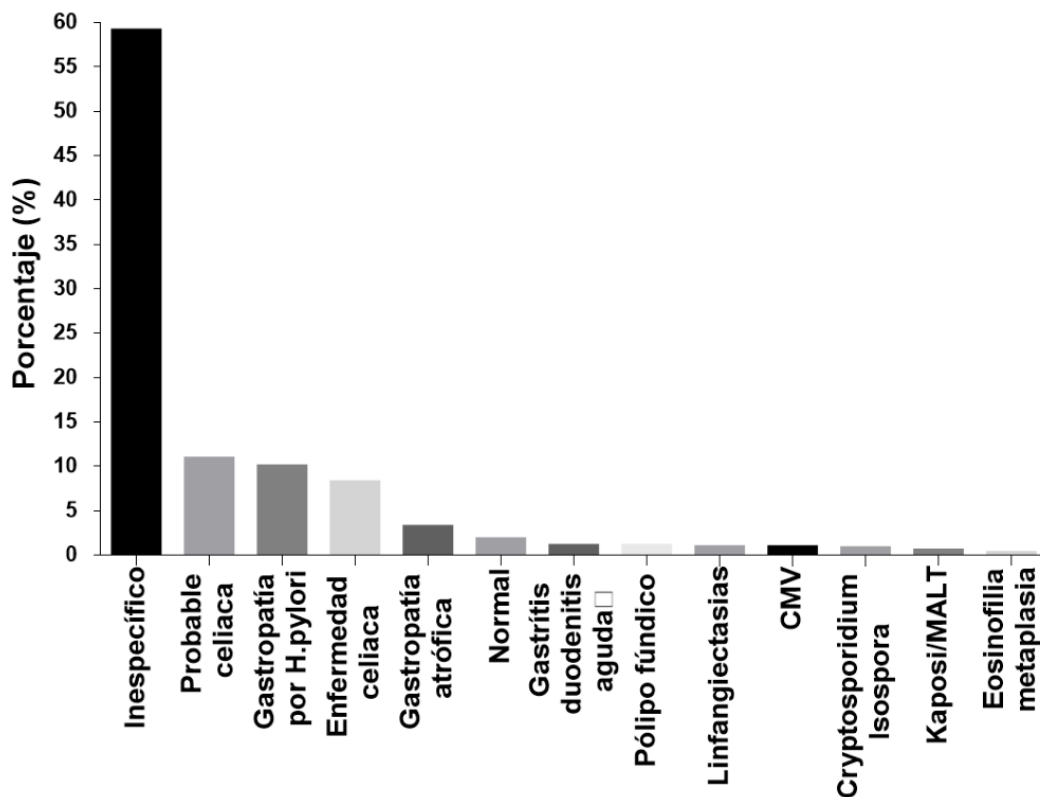


Figura 4. Hallazgos histológicos en biopsias de mucosa gastro-duodenal.

Hallazgos macroscópicos en colonoscopias de pacientes con VIH

En el sub-análisis de los pacientes con VIH se obtuvieron los siguientes resultados: en cuando a colonoscopias con ileoscopia, se analizaron un total de 72 estudios, de los cuales fueron normales el 51.38% (n=37), seguido de úlceras y erosiones en el 23.61% (n=17), lesión inespecífica o exofítica 6.94% (n=5), hemorragia, eritema o nodular 4.16% (n=3), pólipo 4.16% (n=3), atrofia de íleon o colon 4.16% (n=3), divertículos 2.77% (n=2) e inflamación inespecífica en 2.77% (n=2). Figura 6

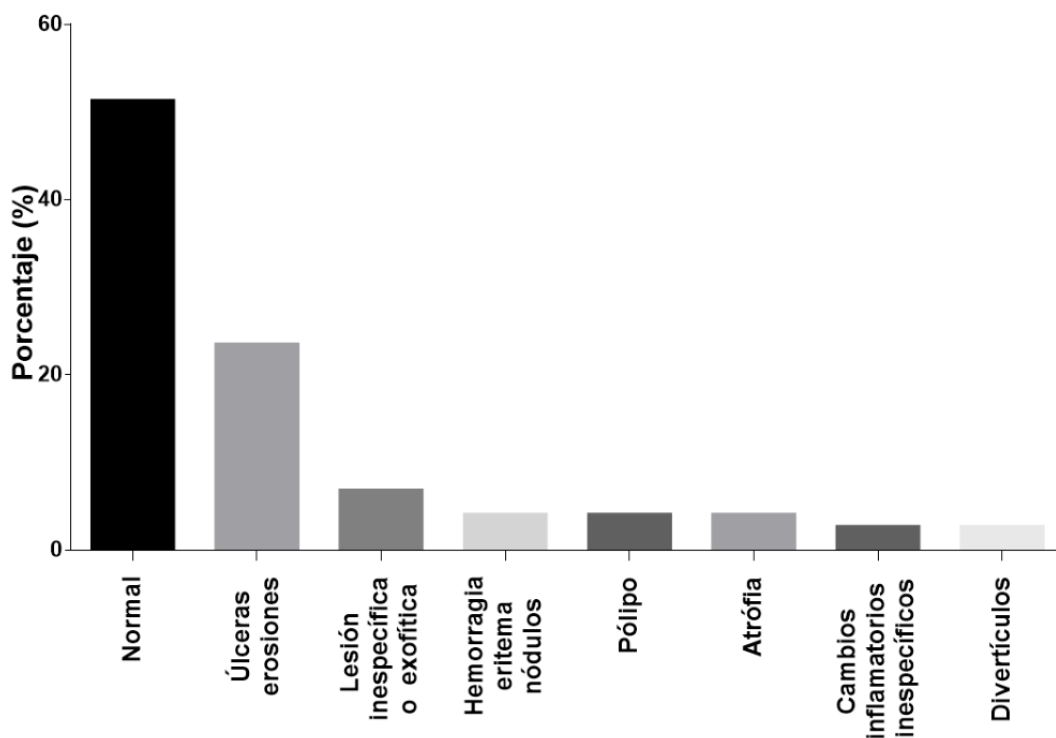


Figura 6. Hallazgos macroscópicos en colonoscopias de pacientes con VIH.

Hallazgos macroscópicos en endoscopias de pacientes con VIH

Se analizó un total de 52 endoscopias superiores (en 2 estudios se encontró más de un hallazgo), encontrando el 38.88% (n=21) como normales, seguidos de gastropatía congestiva, petequial o eritematosa en 14.81% (n=8), gastropatía atrófica 11.11% (n=6), lesiones inespecíficas 9.25% (n=5), bulboduodenitis 5.55 % (n=3), úlceras 5.55% (n=3), gastropatía erosiva 5.55% (n=3), lesiones nodulares 5.55% (n=3) y atrofia duodenal en 3.7% (n=2). Figura 5.

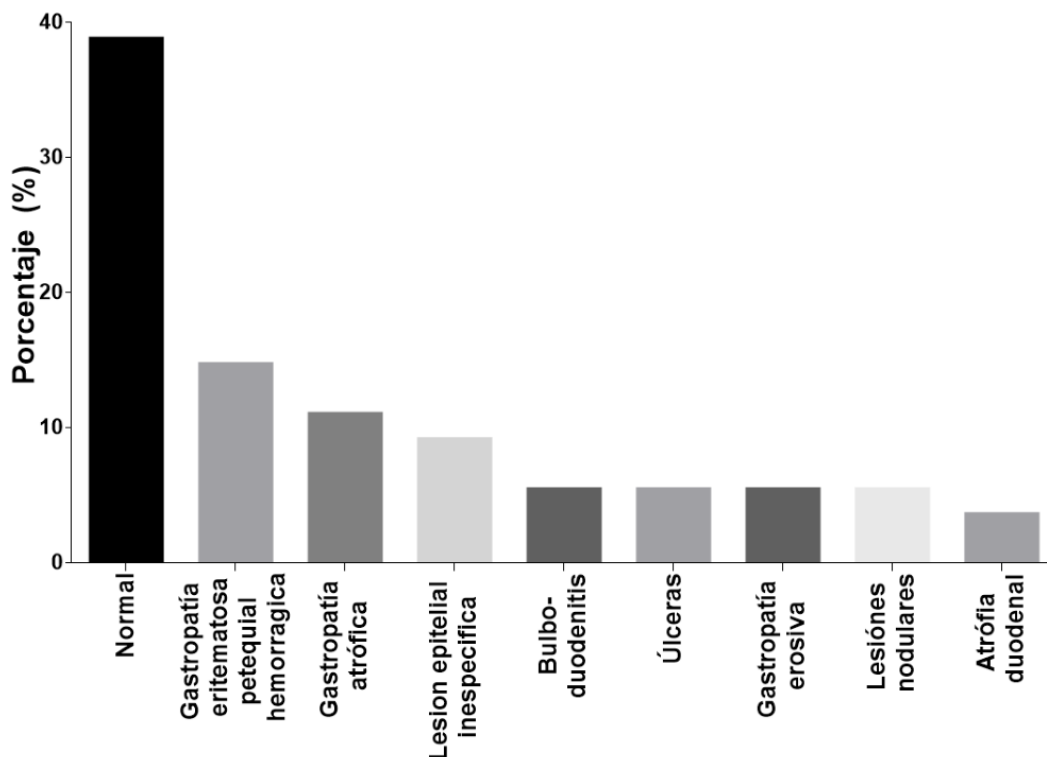


Figura 5. Hallazgos macroscópicos en panendoscopias de pacientes con VIH.

Hallazgos histológicos en mucosa de íleon y colon de pacientes con VIH

De un total de 72 biopsias de mucosa de colon e íleon terminal de pacientes con VIH, se obtuvieron un total de 75 hallazgos (en 3 biopsias se encontró más de un hallazgo), el hallazgo histológico más frecuente fueron los hallazgos inespecíficos (descritos previamente) en 33.33% (n=25), seguidos de infección por citomegalovirus en 25.33% (n=19), infección por *Isospora*, *Cryptosporidium* o *Microsporidia* en 14.66% (n=11), tuberculosis 9.33% (n=7), colitis o ileítis aguda o ulcerada inespecífica 4% (n=3), hiperplasia linfoide 4% (n=3), Kaposi o linfoma en 4% (n=3), probable celiaca (criterios mencionados arriba) 4% (n=3), adenoma tubular en 1.33% (n=1). Figura 7

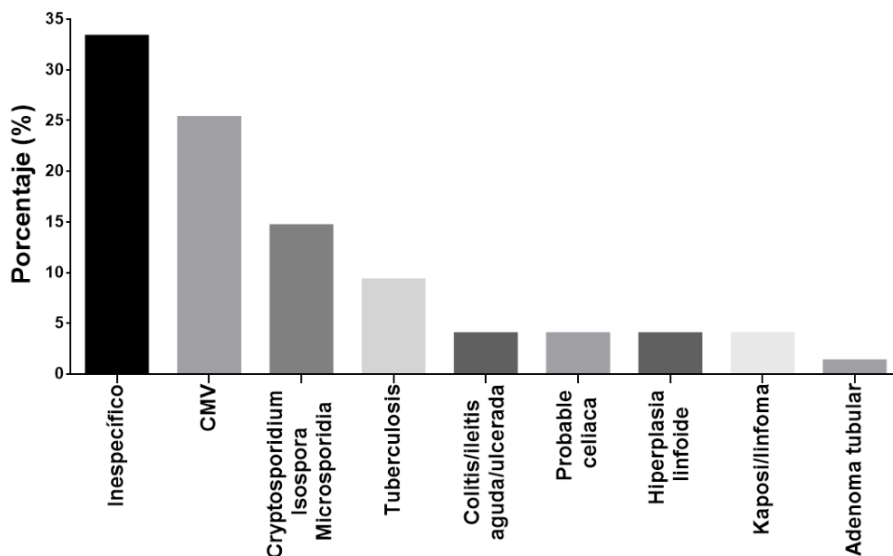


Figura 7. Hallazgos histológicos en biopsia de mucosa de íleon y colon de pacientes con VIH.

Hallazgos histológicos en mucosa gastro-duodenal de pacientes con VIH

En cuanto a hallazgos histológicos, de un total de 52 biopsias de mucosa gástrica o duodenal, el hallazgo más frecuente fueron hallazgos inespecíficos (descritos previamente) en 46.15% (n=24), seguidos por infección en *Isospora* o *Cryptosporidium* 13.46% (n=7), probable enfermedad celiaca (criterios descritos previamente) en 13.46% (n=7), infección por citomegalovirus 11.53% (n=6), Kaposi 3.84% (n= 3), gastropatía atrófica 3.84% (n=2), lesión vascular o eosinofilia 3.84% (n=2) y enfermedad celiaca 1.92% (n=1). Figura 8

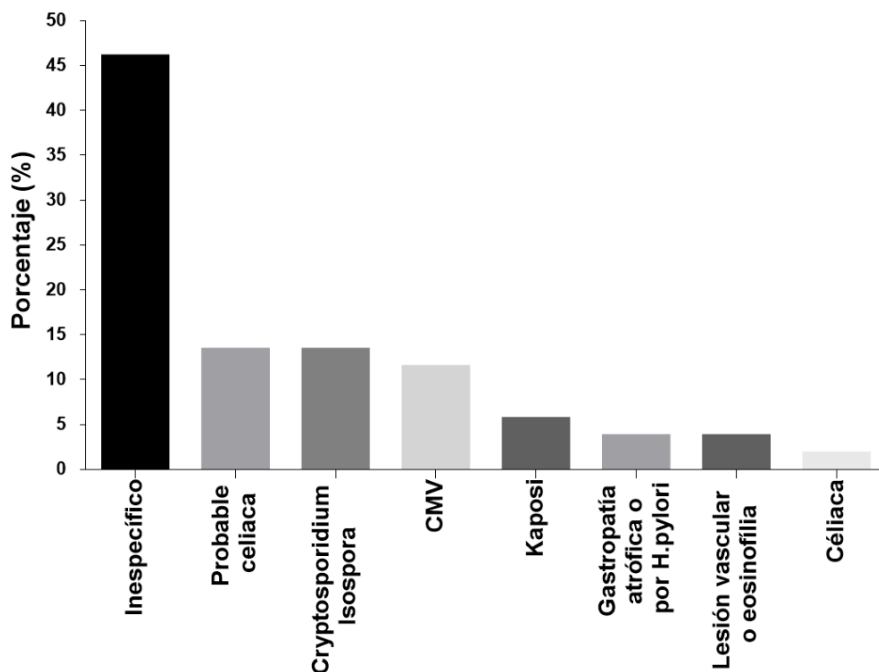


Figura 8. Hallazgos histológicos en biopsias de mucosa gastro-duodenal de pacientes con VIH.

Rendimiento diagnóstico

De acuerdo a hallazgos positivos endoscópicos e histológicos y endoscopias normales e histología no diagnóstica se calcularon los siguientes valores.

Colonoscopia con ileoscopia

	Histología diagnóstica	Histología no diagnóstica
Endoscopía positiva	225	116
Endoscopía normal	100	260

Verdaderos positivos: 225

Falsos positivos: 116

Verdaderos negativos: 260

Falsos negativos: 100

Sensibilidad	69%	VPN	72%	OR	5
Especificidad	69%	Rendimiento	38%	LR (+)	2.23
VPP	65%	Exactitud	69%	LR (-)	0.44

Endoscopia superior

	Histología diagnóstica	Histología no diagnóstica
Endoscopía positiva	194	161
Endoscopía normal	96	237

Verdaderos positivos: 194

Falsos positivos: 161

Verdaderos negativos: 237

Falsos negativos: 96

Sensibilidad	66%	VPN	71%	OR	3
Especificidad	59%	Rendimiento	26%	LR (+)	1.64
VPP	54%	Exactitud	62%	LR (-)	0.55

Rendimiento diagnóstico en pacientes con VIH

De igual forma, se calcularon los siguientes valores en pacientes con VIH de acuerdo a hallazgos positivos endoscópicos e histológicos y endoscopias normales e histología no diagnóstica.

Colonoscopia con ileoscopia pacientes con VIH

	Histología diagnóstica	Histología no diagnóstica
Endoscopia positiva	26	5
Endoscopia normal	17	20

Verdaderos positivos: 26

Falsos positivos: 5

Verdaderos negativos: 20

Falsos negativos: 17

Sensibilidad	60%	VPN	54%	OR	5.2
Especificidad	80%	Rendimiento	40%	LR (+)	3
VPP	83%	Exactitud	67%	LR (-)	0.49

Endoscopia superior pacientes con VIH

	Histología diagnóstica	Histología no diagnóstica
Endoscopia positiva	17	10
Endoscopia normal	5	15

Verdaderos positivos: 17

Falsos positivos: 10

Verdaderos negativos: 15

Falsos negativos: 5

Sensibilidad	77%	VPN	75%	OR	5.1
Especificidad	60%	Rendimiento	37%	LR (+)	1.92
VPP	62%	Exactitud	46%	LR (-)	0.38

DISCUSIÓN

La asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal define diarrea crónica como aquellas heces con un peso mayor a 200 gr/día, disminución en la consistencia o aumento en la frecuencia y que tenga una duración mayor a 4 semanas, aunque esta definición ha sido modificada por diversas guías, el concepto de duración y disminución en la consistencia permanece de forma global.^{1, 2}

En cuanto a la postura de la guía británica, el estudio inicial de los pacientes con diarrea crónica debe realizarse con estudios de sangre y heces, y solo en caso de sospecha de etiología neoplasia o inflamatoria y en casos de sospecha de enfermedad celiaca con serología negativa considerar colonoscopia con ileoscopia o endoscopia superior, respectivamente, así mismo pacientes con sospecha de colitis microscópica y otras causas de diarrea malabsortiva se puede considerar la realización de estudios endoscópicos, siendo el análisis histológico el elemento fundamental para el diagnóstico definitivo de diversas patologías que causan diarrea crónica.^{5, 6}

Así mismo el rol de la endoscopia juega un papel diferente en pacientes inmunocompetentes que en inmunosuprimidos, ya que en el primer grupo rara vez se requiere de una terapia específica si la sospecha de patología específica es baja, y los estudios endoscópicos no son necesarios de inicio en la mayoría de las veces, las diferentes guías recomiendan su realización en aquellos pacientes con persistencia de los síntomas, diagnóstico inconcluso después de una valoración inicial o falla al tratamiento empírico o en los que se sospechen etiologías como enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía inducida por aines, infecciones, inmunosuprimidos, tuberculosis, carcinoide, colitis microscópica, linfoma, adenocarcinoma, entre otros.

En cuanto a los hallazgos obtenidos en la población general, independientemente de sintomatología, los hallazgos inespecíficos como colitis, ileítis, duodenitis o gastritis crónica inespecífica (caracterizado por un moderado infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por linfocitos y células plasmáticas,) son los diagnósticos más comúnmente encontrados en estudios endoscópicos, independientemente de la indicación por el cual se solicite, ya que como se demostró en nuestro análisis y de forma similar a lo reportado en la literatura, en más de la mitad de las colonoscopias (58.21%) y en más de la mitad de las endoscopias superiores (59.21%) se encontraron hallazgos histológicos no diagnósticos, con un gran número de falsos positivos y falsos negativos, esos últimos se obtuvieron a partir de hallazgos histológicos patológicos en pacientes con mucosa aparentemente normal, que en el caso de la endoscopia fue del 34 % (237 casos) y para la colonoscopia fueron del 14.26% (100 casos), lo cual se encuentra por arriba de lo reportado, ya que Koksai *et al.* encontraron que de 297 pacientes sometidos a endoscopia, 200 de ellos tenían un endoscopia normal y 97 pacientes tenían úlceras aftosas, con una prevalencia de hallazgos patológicos del 5.5% en pacientes macroscópicamente normales, de igual forma Melton *et al.* y McHught *et al.* encontraron un 5.1% de hallazgos histopatológicos en mucosa aparentemente normal, y en conjunto con otros estudios han detectado algunos factores que incrementan la posibilidad de obtener

un resultado histológico positivo como anemia, características inflamatorias, dolor abdominal, volumen plaquetario menor a 9.35 fl, VSG elevada 10.5 mm/h o imagen con hallazgos patológicos a nivel intestinal que en conjunto pueden dar una sensibilidad hasta el 87% para tener hallazgos microscópicos anormales. Debido a que nuestro estudio no considero variables clínicas o demográficas, encontramos que tanto la endoscopia como la colonoscopia tienen un rendimiento muy bajo, que al igual que en la literatura, en la cual se reporta un rendimiento desde un 7 a un 32%, fue del 38% para la colonoscopia y del 26% para la endoscopia superior, con sensibilidades y especificidades menores del 70% para ambos estudios, y aunque en la gran mayoría no traduzca algo patológico, en algunos casos puede traducir comienzo de alguna patología relevante o resolución de otras, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe ser considerado, existiendo la posibilidad de que estos cambios formen parte de un espectro patológico aun no determinado con claridad.^{7, 8, 9, 10}

En un estudio similar al nuestro realizado en un Hospital de tercer nivel en México, de un total de 230 ileocolonoscopias, el 53.91% fueron indicadas por diarrea crónica, siendo normales 66.08%, y pacientes con sospecha de Crohn, hemorragia, o imagen anormal, presentaron una proporción más alta de ileoscopias anormales con 73.34%, 80% y 100%, respectivamente, y en la mayoría de los pacientes con ileoscopia normal, la histología no aportó un diagnóstico definitivo, siendo la excepción pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn hasta un 25% con hallazgos histológicos a pesar de tener una ileoscopia normal, caso contrario, pacientes con ileoscopia anormal tienen hasta un 50% de probabilidad de tener un hallazgo histológico específico, en este estudio, similar a nuestros resultados, se encontró que la anormalidad histológica no diagnostica más común independientemente de la apariencia endoscópica fue la ileítis crónica inespecífica (69%), seguida de la hiperplasia de folículos linfoides (12.5) e ileítis aguda inespecífica (8.5%), solo en un 10 % se reportó como normal o sin alteraciones, aunque en este estudio el diagnóstico histológico patológico más frecuente fue la enfermedad de Crohn (44%) seguida de ileítis por reflujo (12%) y enteropatía eosinofílica (12%), patologías con menos incidencia en nuestra población.¹⁰

En cuanto al hallazgo patológico más frecuente en endoscopia fue la gastropatía eritematosa, hemorrágica o petequial, seguido de la gastropatía atrófica (cabe resaltar que se ha reportado la asociación entre gastritis atrófica y enfermedad celiaca y a nivel histológico se halló en un 10.98% cambios probables de enfermedad celiaca, es decir con atrofia pero sin cumplir criterios de MARS (con incremento de linfocitos o hiperplasia de criptas), a nivel de íleon y colon, el hallazgo macroscópico patológico más común fueron los divertículos seguidos de pólipos y a nivel histológico el hallazgo patológico más frecuente fue la hiperplasia linfoide, seguida de adenoma tubular, aunque se ha repostado alguna asociación de estos hallazgos con diarrea crónica, la relación de estos últimos con diarrea no están bien establecidos.

En cuanto diagnósticos etiológicos específicos como casusa de diarrea, en caso de sospechar enfermedad celiaca o con sospecha de malabsorción, el primer tamizaje debe realizarse con anticuerpos antiterasnglutaminasa y en caso de ser positivos

se debe proceder a la endoscopia para toma de biopsias, obteniendo muestras de la segunda o tercera porción del duodeno, ya que el diagnóstico puede incrementar desde 90 hasta el 100% si se envían de 2 a 4 biopsias, respectivamente (obtener al menos 4 biopsias). La prevalencia en este estudio de enfermedad celiaca (con criterios histológicos MARSH) detectada por colonoscopia es del 1.46%, si se suman estudios con hallazgos compatibles como atrofia de mucosa (aunque sin cumplir criterios MARSH), incrementa a 4.98 %, caso contrario a biopsias del tracto digestivo superior en el cual la incidencia de enfermedad celiaca con criterios Marsh fue del 8.33% que incrementa a 19.31 si se agregan los estudios con hallazgos aislados como atrofia de vellosidades sin infiltrado linfoplasmocitario o hiperplasia de criptas (sin criterios Marsh), aunque en México no hay estadísticas precisas, este resultado es similar al encontrado por Remes *et al.* en población mexicana, en el cual encontraron una seroprevalencia de anticuerpos antitrasnslutaminasa del 2.7% en pacientes asintomáticos y en cuanto a epidemiología mundial, se ha encontrado una prevalencia del 0.5-1% en reportes de Europa, Reino Unido y E.U.A. con un incremento de hasta el 16% en población de riesgo como pacientes con DM1, y en pacientes con síntomas compatibles se ha reportado una prevalencia del 3-10%, por lo cual la recomendación de realizar endoscopia superior es en aquellos pacientes con alta sospecha y ausencia de anticuerpos, ya que este escenario puede presentarse hasta en el 6.4-7% de los casos con enfermedad celiaca.^{6, 11, 12, 13, 14}

En cuanto a colitis/ileitis aguda o ulcerada en nuestro estudio se encontró una incidencia del 5.77% con un total de 59 casos, y a pesar de que el diagnóstico puede ser muy inespecífico, la presencia de microabscesos, úlceras o criptitis puede corresponder a etiología infecciosa hasta en el 45-48% de los casos según la literatura, pudiendo corresponder a etiología bacteriana como casos de *Shigella sp*, *Salmonella sp*, *Campylobacter sp.* y *E. coli spp.* Esto es interesante, ya que en un estudio con 40 pacientes con diarrea crónica que fueron sometidos a ileocolonoscopia se encontraron hallazgos macroscópicos como congestión, edema, erosiones o úlceras en 29 casos, hiperplasia linfoide en 10 casos y solo 1 caso normal y en aquellos en los que se hallaron lesiones en íleon terminal fueron tratados con probióticos más metronidazol por 10-14 días de forma empírica con lo cual 35 pacientes mejoraron clínicamente y las lesiones en íleon detectadas por endoscopia desaparecieron en 30 casos, por lo cual esta podría ser una conducta adecuada en aquellos pacientes en los que se encuentran estos hallazgos inespecíficos.^{15,16}

Por otro lado, se recomienda que en pacientes con diarrea crónica acuosa con pocos o nulos hallazgos endoscópicos se debe descartar colitis microscópica aunque la prevalencia es muy baja, reportada entre 0.05-0.2%, incrementando la prevalencia hasta 9.8% en aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable y del 5-7% en asociación a otras enfermedades autoinmunes como enfermedad reumáticas, enfermedad tiroidea o enfermedad celiaca, sin embargo en nuestra serie, se encontró en solo 9 casos (< 1%), por lo cual se han desarrollado herramientas para identificar pacientes con alto riesgo, encontrando que el sexo femenino, antecedente de enfermedad celiaca, uso de AINES o IBPs y edad mayor

a 50 años son los factores mayormente asociados a colitis microscópica, y la ausencia de todos estos factores tiene una sensibilidad del 98.9 con un VPN de 99.3%, por lo cual pacientes sin riesgo no deben ser sometidos a estudio endoscópico solo por la sospecha de colitis microscópica.¹⁷

En cuanto a la enfermedad inflamatoria intestinal, a pesar de no haber estadísticas en México, se estiman alrededor de 150,000 casos, lo que corresponde a una prevalencia aproximada del 0.2%, en otra referencia, la incidencia de CUCI se cree estar entre 0.2% a 4.89%, mientras que para la enfermedad de Crohn se calcula ser de 0.0008% a 1.11% , en nuestro estudio se detectaron 20 casos correspondientes al 1.9% de las colonoscopias realizadas, considerando que es un centro de referencia, la prevalencia es casi 20 veces mayor a la reportada en la población general mexicana.^{18, 19, 20}

En cuanto a las etiologías neoplásicas, La colonoscopia de tamizaje en pacientes asintomáticos puede detectar adenomas colónicos en 14.4-37.5%, sin embargo su relación con diarrea aún no ha sido establecida, en nuestro estudio la detección de adenomas tubulares fue del 6.06%, neoplasia maligna 1.56% y adenomas no tubulares 0.88% (total de 87 casos) que en relación a todos los hallazgos histológicos representa el 8.5%, sin embargo en relación al total de colonoscopias representa el 12.41%, cifra similar a lo reportado en la literatura.⁶

Una de las etiologías a considerar debido al riesgo endémico en México es el de parasitosis por Giardia, que en caso de no detectarse a través de estudio en heces se debe llevar a cabo la realización de endoscopia con toma de aspirado para la identificación de trofozoítos, sin embargo por cuestiones técnicas no se realiza este procedimiento en muchos pacientes, por lo cual podría tratarse de una etiología que estamos subdiagnosticando,^{4, 6}

Por último y aunque no incluida en este trabajo, la video cápsula puede ser de utilidad en aquellos pacientes con alta sospecha de patologías como enfermedad de Crohn, enteropatía por AINES, enfermedad celiaca en los cuales ni la colonoscopia ni la endoscopia alta arrojaron un diagnóstico definitivo, ya que la video capsula aumenta la sensibilidad hasta 85% y especificidad de hasta en 100% en pacientes no tratados, sin embargo, debido a la imposibilidad de toma de biopsias, el uso de rutina no está recomendado, y de encontrar hallazgos sugerentes de patología se debe llevar a cabo la enteroscopia para toma de biopsias y diagnóstico definitivo.^{21, 22}

Mención aparte ameritan los pacientes con VIH, ya que diferente a los pacientes inmunocompetentes, en estos pacientes, la etiología infecciosa por diversos patógenos es la principal causa de diarrea crónica, por lo que ante estudios de heces negativos se recomienda la realización de endoscopia, en un estudio con 15,000 pacientes con VIH, el 2.8% fueron admitidos con el diagnóstico de diarrea, y aunque algunas guías no dan una recomendación precisa acerca del uso de endoscopia, si recomiendan excluir causas infecciosas en todos los pacientes, por lo cual los estudios endoscópicos tendrían lugar en el entendido de descartar

infecciones como CMV, *Isospora*, *Cryptosporidium*, tuberculosis intestinal, entre otras.^{23, 24}

En nuestra serie, el hallazgo macroscópico patológico más frecuente en la endoscopia superior fue la gastropatía eritematosa y a nivel histológico con una incidencia del 13.46% fue la infección por *Isospora* o *Cryptosporidium* con igual número de casos que la probable enfermedad celiaca (7 casos), en el caso de la ileocolonoscopia es de suma importancia mencionar que las úlceras y erosiones fue el hallazgo patológico más frecuente, encontrado en el 23.61% y a nivel histológico el hallazgo más frecuente fue la infección por citomegalovirus, seguida por la infección de protozoarios (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Microsporidia*) y de tuberculosis intestinal que en conjunto representan casi la mitad (49.32%) de los diagnósticos definitivos en pacientes con VIH, lo cual concuerda con la literatura internacional, así mismo cabe resaltar que los hallazgos positivos en la colonoscopia en pacientes con VIH predice de mejor forma la presencia de un diagnóstico histológico definitivo, es decir, de las 31 colonoscopias con hallazgos positivos, en el 83% se encontró un diagnóstico positivo, lo cual le da una especificidad del 83% con un VPP del 83%, convirtiéndola en el mejor estudio de extensión para estos pacientes en los que no se halla causa por medios no invasivos, caso contrario a la endoscopia la cual tiene una sensibilidad del 77%, con un VPN del 75%, es decir existe una gran probabilidad que ante una endoscopia superior normal no se encuentren hallazgos histológicos patológicos, por lo cual se debe reservar para pacientes con náusea, vómito, odinofagia o síntomas del tracto digestivo superior, y aunque no se realizó en este estudio deben ser considerados para aspirado duodenal ya que se puede obtener patógeno hasta en el 28%.^{25, 26, 27, 28}

CONCLUSIÓN

Los estudios endoscópicos son una gran herramienta en el abordaje de pacientes con diarrea crónica cuando sospecha ciertas etiologías particulares, sin embargo debido a su bajo rendimiento, sensibilidad, especificidad y alto índice de falsos negativos y positivos, no debe solicitarse indiscriminadamente en el estudio de todos los pacientes, los resultados de este estudio muestra que los estudios endoscópicos con toma de biopsias rara vez proporcionan información clínicamente relevante, por lo cual se deben seleccionar de forma adecuada a los pacientes a los que van a ser sometidos a este procedimiento invasivo y no exento de complicaciones, siendo un pilar en patologías inflamatorias, malabsortivas o en pacientes inmunosuprimidos como aquellos con VIH, es importante que el médico recabe la información clínica adecuada antes de solicitar el estudio para obtener mejor aproximación diagnóstica. Así mismo, es importante que el patólogo y clínico, trabajen como un equipo con comunicación permanente y compartiendo las dudas diagnósticas tanto clínicas como histológicas. Esta es la mejor manera de llegar a un diagnóstico más acertado para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiller, Lawrence R., Darrell S. Pardi, and Joseph H. Sellin. Chronic diarrhea: diagnosis and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15.2 (2017): 182-193.
2. Fine, Kenneth D. et al. AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea (1999). *Gastroenterology*, Volume 116 , Issue 6 , 1464 – 1486
3. Schiller, Lawrence R. et al. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management (2017). *Clinical Gastroenterology and Hepatology* , Volume 15 , Issue 2 , 182 - 193.e3
4. Domínguez, Luis Uscanga. Síndrome de absorción intestinal deficiente Pruebas diagnósticas de malabsorción. *Rev Gastroenterol Mex* 76.Supl 2 (2011).
5. Shen, Bo, et al. The role of endoscopy in the management of patients with diarrhea. *Gastrointestinal endoscopy* 71.6 (2010): 887-892.
6. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition *Gut* 2018; 67:1380-1399.
7. Riza Koksai, Ali, et al. How does a biopsy of endoscopically normal terminal ileum contribute to the diagnosis? Which patients should undergo biopsy? *Libyan Journal of Medicine* 9.1 (2014): 23441.
8. Melton, Shelby D., et al. Ileal biopsy: clinical indications, endoscopic and histopathologic findings in 10,000 patients. *Digestive and Liver Disease* 43.3 (2011): 199-203.
9. McHugh, Jonathan B., Henry D. Appelman, and Barbara J. McKenna. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *The American journal of gastroenterology* 102.5 (2007): 1084.
10. Melo, Marcelo Maia Caixeta de, et al. Terminal ileum of patients who underwent colonoscopy: endoscopic, histologic and clinical aspects. *Arquivos de gastroenterologia* 46.2 (2009): 102-106.
11. Ibarra, Sergio Félix, et al. Biopsias de íleon terminal con apariencia endoscópica normal y anormal: valor diagnóstico en las diferentes indicaciones clínicas. *Endoscopia* Vol. 25. Núm. 1.páginas 1-53 (Enero 2013)
12. Gujral, Naiyana, Hugh J. Freeman, and Alan BR Thomson. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG* 18.42 (2012): 6036.
13. Remes-Troche, José María, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *Journal of clinical gastroenterology* 40.8 (2006): 697-700.
14. Chávez Barrera, J. Enfermedad celíaca en México. Curso pre-congreso GE Pediátrica 2010. *Revista de gastroenterología de México* (2010): 238-240.
15. Hongling, L. I., et al. Relationship between chronic diarrhea with normal colonoscopy findings and terminal ileum lesions. *Chinese medical journal* 127.16 (2014): 2915-2917.

16. Arévalo, F., et al. Biopsia de colon: características histológicas en diferentes tipos de Colitis Crónica. *Revista de Gastroenterología del Perú* 28.2 (2008): 140-149
17. Kane, John S., et al. Development and validation of a scoring system to identify patients with microscopic colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13.6 (2015): 1125-1131.
18. Yamamoto-Furusho, J. K., et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de Gastroenterología de México* 83.2 (2018)
19. <http://www.cronica.com.mx/notas/2017/1015339.html>
20. Rodríguez-Leal, Gustavo Arturo. Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y patogénesis. *Médica Sur* 8.3 (2001): 84-89.
21. Song, Hyun Joo, et al. Diagnostic yield and clinical impact of video capsule endoscopy in patients with chronic diarrhea: a Korean multicenter CAPENTRY study. *Gut and liver* 11.2 (2017): 253.
22. Valero, Manuel, et al. Capsule endoscopy in refractory diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and functional abdominal pain. *Clinical endoscopy* 51.6 (2018): 570.
23. Wilcox, C. M., et al. Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus infection: determination of the best diagnostic approach. *Gastroenterology* 110.1 (1996): 30-37.
24. Misra, S. P., et al. Endoscopic biopsies from normal-appearing terminal ileum and cecum in patients with suspected colonic tuberculosis. *Endoscopy* 36.07 (2004): 612-616.
25. Bini, Edmund J., Elizabeth H. Weinshel, and Zoi Gamagaris. Comparison of duodenal with jejunal biopsy and aspirate in chronic human immunodeficiency virus-related diarrhea. *The American journal of gastroenterology* 93.10 (1998): 1837.
26. Kearney, David J., et al. A prospective study of endoscopy in HIV-associated diarrhea. *The American journal of gastroenterology* 94.3 (1999): 596.
27. Anastasi, Joyce K., and Bernadette Capili. HIV and diarrhea in the era of HAART: 1998 New York State hospitalizations. *American journal of infection control* 28.3 (2000): 262-266.
28. Bini, Edmund J., and Jonathan Cohen. Diagnostic yield and cost-effectiveness of endoscopy in chronic human immunodeficiency virus-related diarrhea. *Gastrointestinal endoscopy* 48.4 (1998): 354-361.
29. Cuvelier, Claude, et al. Interpretation of ileal biopsies: morphological features in normal and diseased mucosa. *Histopathology* 38.1 (2001): 1-12.
30. Byrne, M. F., et al. Combined terminal ileoscopy and biopsy is superior to small bowel follow-through in detecting terminal ileal pathology. *Digestive and liver disease* 36.2 (2004): 147-152.
31. Powell, Nick, et al. Terminal ileal photography or biopsy to verify total colonoscopy: does the endoscope agree with the microscope? *Gastrointestinal endoscopy* 66.2 (2007): 320-325.