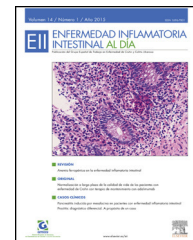




Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Colitis microscópica y exposición a fármacos: una revisión crítica



A.J. Lucendo^{a,*} y F. Fernández-Bañares^b

^a Sección de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Terrasa, Barcelona, España

Recibido el 27 de julio de 2015; aceptado el 3 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Colitis microscópica;
Fármacos;
Factores de riesgo

Resumen La colitis microscópica (CM) comprende 2 entidades fundamentales (colitis linfocítica y colitis colágena) definidas por diarrea crónica acuosa, crónica o recurrente, colonoscopia normal e histopatología característica. En su fisiopatología aún poco conocida se ha implicado la exposición de la mucosa del colon a diferentes antígenos lumenales, incluyendo distintos fármacos. Así, la relación entre el desarrollo de CM tras la exposición ha sido motivo de investigación durante más de 2 décadas, y se ha fundamentado en estudios observacionales, incluyendo casos clínicos y series de casos, estudios de casos y controles, y datos de prescripción de fármacos. Así, los inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, betabloqueantes y estatinas, entre otros, se han relacionado con la aparición de esta enfermedad, si bien también se reconocen como causa frecuente de diarrea.

En el momento actual carecemos de criterios universalmente aceptados para establecer relaciones causa-efecto en las reacciones adversas a medicamentos, aunque se dispone de distintos métodos que proporcionan diferentes niveles de probabilidad para las mismas. Así, la existencia de una relación de alta probabilidad en la aparición de CM como efecto adverso a un medicamento solo se ha demostrado para casos individuales mediante criterios cronológicos (exposición, efecto de la retirada y recidiva con la reintroducción) y semiológicos. Aunque estudios de casos y controles han mostrado repetidamente asociaciones significativas entre la exposición a fármacos y CM, la variabilidad en su diseño, incluyendo las poblaciones de referencia empleadas y los criterios de exposición al fármaco considerados, requiere un análisis específico. Este artículo analiza críticamente la compleja relación entre fármacos, diarrea y CM, para concluir que una relación causa-efecto verosímil solo se ha descrito para pocos fármacos y en casos individuales de CM.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alucendo@vodafone.es (A.J. Lucendo).

KEYWORDS

Microscopic colitis;
Drugs;
Risk factors

Microscopic colitis and exposition to drugs: A critical overview

Abstract Microscopic colitis (MC) comprises 2 fundamental entities (lymphocytic colitis and collagenous colitis) defined by chronic or recurrent watery diarrhea, normal colonoscopy and characteristic histopathological features. The exposure of the colonic mucosa at different luminal antigens, including different drugs, has been involved in the still poor understood pathophysiology of MC. Thus, the relationship between the development of MC after drug exposure has been the subject of research for more than 2 decades, mainly based on observational studies, including case reports and case series, case-control studies, and data on drug prescriptions. Among others, proton-pump inhibitors, nonsteroidal antiinflammatory drugs, selective inhibitors of serotonin reuptake, beta-blockers and statins, have been linked to the onset of MC, but all these drugs are also recognized as a frequent cause of drug-associated diarrhea.

At present we have no universally accepted criteria for establishing cause-effect relationships in adverse drug reactions, although several methods have provide us with different levels of likelihood. Thus, the existence of a high probability of MC occurrence as an adverse effect to a specific drug has been shown only in individual cases by using chronological (exposure, effect of withdrawal and relapse with re-exposure) and semiological criteria. Although case-control studies have repeatedly shown significant associations between drug exposure and MC, variability in their designs, including reference populations used and the criteria considered in defining drug exposure, requires a detailed analysis. This article critically examines the complex relationship between drugs, diarrhea and MC, to conclude that a likely cause-effect relationship has only been described for few drugs and in individual cases of MC.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término colitis microscópica (CM) agrupa a una familia de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, que incluyen como entidades principales la colitis linfocítica (CL) y la colitis colágena (CC). Ambas se caracterizan por diarrea acuosa, crónica o intermitente, colonoscopia de aspecto normal o casi normal, y anomalías específicas en las biopsias obtenidas de la mucosa del colon que permiten distinguir una entidad de la otra¹⁻³.

Desde la caracterización de la enfermedad en 1980⁴, la incidencia y la prevalencia de la CM han aumentado hasta dejar de constituir un trastorno raro y convertirse en causa común de diarrea crónica acuosa en nuestro medio. Un reciente metaanálisis de estudios epidemiológicos ha mostrado una tasa global de incidencia para la CC de 4,14 (Intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,89-5,40) por 100.000 habitantes y año, y para la CL de 4,85 (IC95%: 3,45-6,25)⁵. Hasta el 10% de los pacientes investigados por diarrea acuosa no sanguinolenta crónica o intermitente se diagnostican de CM, alcanzando el 20% en los sujetos de más de 70 años, siendo especialmente frecuente en mujeres mayores y fumadores⁶.

A pesar de su relativa frecuencia, la etiología de la CM sigue siendo desconocida. Las teorías más comunes proponen que la CM constituye el resultado de la activación del sistema inmune de la mucosa del colon en respuesta a su exposición a diferentes factores antigénicos luminales, como toxinas, infecciones o fármacos. De hecho, la resolución de las alteraciones histopatológicas mucosas tras la derivación del tránsito intestinal indica que los antígenos

luminales están directamente implicados en la patogenia de la CM⁷⁻⁹.

A pesar de que hasta la fecha no se ha podido identificar un agente patógeno específico, la potencial etiología infecciosa de la CM se sustenta en diversas observaciones clínicas, como el desarrollo de CM tras una infección gastrointestinal por *Clostridium difficile*^{10,11} o la mayor frecuencia de anticuerpos frente a *Yersinia enterocolitica* y otros agentes infecciosos en el suero de los pacientes con CC en comparación con sujetos controles¹². Si bien no se dispone de pruebas científicas concluyentes, el efecto potencial de los ácidos biliares en el desarrollo de CM se sustenta en modelos experimentales animales de la enfermedad^{13,14}, el frecuente desarrollo de diarrea como efecto de una resección ileal con malabsorción de ácidos biliares¹⁵, y la demostración de dicha malabsorción en una proporción significativa de pacientes con CL y CC^{16,17}. Por otro lado, el tratamiento con quelantes de ácidos biliares no consigue la remisión de las lesiones histológicas de la CM¹⁸. El consumo de fármacos ha sido también considerado de forma repetida como un factor de riesgo ambiental causante o precipitante de una CM. Diferentes trabajos, desde casos clínicos individuales hasta estudios epidemiológicos observacionales, han implicado a diversos medicamentos de uso frecuente como causa potencial de CL y CC, a partir de observar asociaciones significativas, pero con un grado variable de plausibilidad causal.

Sin embargo, debemos recordar que la diarrea es un efecto adverso frecuente de muchos medicamentos, que acontece hasta en el 7% del total de efectos adversos a fármacos, debido a mecanismos fisiopatológicos diversos y en muchas ocasiones multifactoriales¹⁹⁻²¹. Una larga lista que

incluye más de 700 fármacos ha sido reconocida como causa potencial de diarrea, afectando más frecuentemente a los pacientes ancianos²², debido a la mayor susceptibilidad al efecto tóxico de los fármacos y sus metabolitos inherente al propio proceso de envejecimiento, y a la polifarmacia a la que está sometida esta población, que por otro lado es la más susceptible de padecer CM.

En esta revisión abordaremos en profundidad los aspectos relacionados con el consumo de fármacos como potencial causa de CM, a partir de una revisión crítica de la literatura al respecto y del análisis de las limitaciones de los estudios disponibles sobre esta asociación. Para ello, se realizó una búsqueda en PubMed, para artículos publicados sin restricción de idiomas ni tiempo, sobre la asociación de CM y consumo de fármacos, combinando los términos «exposición a fármacos», «consumo de fármacos» y «factores de riesgo», con «colitis microscópica», «colitis linfocítica» y «colitis colágena». Se revisaron también las referencias de los documentos recuperados para buscar información adicional.

Relaciones de causalidad entre exposición a fármacos y efectos adversos

En el momento actual carecemos de criterios universalmente aceptados para establecer una relación causa-efecto en las reacciones adversas a medicamentos, si bien distintos autores han empleado métodos diversos para estimar estas relaciones de causalidad. Una revisión sistemática sobre el tema clasificó estos métodos en 3 diferentes categorías²³: a) juicios expertos basados en introspecciones globales; b) algoritmos y c) métodos probabilísticos o bayesianos.

El programa de la OMS para la monitorización internacional de fármacos ha propuesto un método basado en juicios expertos²⁴, en el que se establecen diferentes categorías de causalidad en base a (i) la secuencia temporal y cronología entre la causa y el efecto, (ii) la información previa sobre el fármaco, (iii) la relación dosis-respuesta, (iv) el patrón de respuesta al fármaco, (v) la reprovocación (buscando la recidiva del evento al administrar de nuevo el fármaco, (vi) la exclusión de otros candidatos etiológicos alternativos, y (vii) la exposición a fármacos concomitantes. Los eventos adversos son de este modo clasificados como «probables», «posibles», «improbables» y «no valorables» (tabla 1).

Los algoritmos emplean métodos estructurados y estandarizados para evaluar mediante una aproximación sistemática los posibles efectos adversos de los fármacos. Aunque proporcionan un mayor nivel de consistencia y de reproductibilidad que los métodos anteriores, en algunos puntos siguen requiriendo de juicios clínicos para alcanzar una conclusión. Entre los algoritmos, el denominado «método francés» (por haber sido empleado por las agencias reguladoras de este país)²⁶ se ha empleado de manera específica para evaluar la imputabilidad de los fármacos en el origen de la CM²⁷ (tabla 2). El método emplea 3 criterios cronológicos (exposición, retirada y reprovocación) y 4 semiológicos (signos clínicos sugestivos, factor favorecedor, explicación alternativa no farmacológica y pruebas de laboratorio específicas). La puntuación total de estos 7 criterios permite clasificar las reacciones como «probables», «posibles» e «improbables».

Tabla 1 Criterios de causalidad en las reacciones adversas a fármacos (adaptados de la OMS)

Probabilidad	Criterios
Cierta	Momento del evento en relación con la exposición al fármaco compatible, y mejora de los síntomas después de interrumpir la medicación, seguida de recurrencia de los síntomas (y en su caso, las alteraciones morfológicas) tras la exposición repetida, u otra prueba definitiva
Probable	Momento del evento en relación con la exposición al fármaco compatible, y mejoría de los síntomas al interrumpir la medicación. Además, el evento no es atribuible a la situación clínica del paciente
Posible	Momento del evento en relación con la exposición al fármaco compatible, pero el evento también podría ser atribuible a la situación clínica del paciente
Improbable	Las reacciones no cumplen ninguno de los criterios anteriormente mencionados
Inclasificable	Datos insuficientes

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Fuentes: World Health Organization (WHO)-UMC²⁴, Samaras et al.²⁵.

Tabla 2 Evaluación de los niveles de probabilidad con los que distintos fármacos pueden desencadenar colitis microscópica: revisión de la literatura

Alta probabilidad	Probabilidad intermedia	Baja probabilidad
Acarbosa ²⁸	Carbamazepina ²⁹⁻³³	Cimetidina ³⁴
Aspirina y AINE ³⁵⁻⁴⁰	Celecoxib ⁴¹	Sales de oro ⁴²
Clozapina ⁴³	Duloxetina ⁴⁴	Piascladina ⁴⁵
Entocapone ⁴⁶	Fluvastatina ⁴¹	
Flavonoides ^{a 27,41,47-52}	Flutamida ^{42,53}	
Lansoprazol ⁵⁴⁻⁵⁹	Oxetorona ^{60,61}	
Omeprazol/ Esomeprazol ⁶²	Modopar® ^{b 61}	
Ranitidina ⁶³	Paroxetina ²⁹	
Sertralina ^{27,29,41}	Simvastatina ⁶⁴	
Ticlopidina ^{42,53,65-69}	Stalevo ^{b 70}	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

^a Fármacos venotónicos que contienen flavonoides (diosmina, rutina y hesperidina).

^b Modopar® es un fármaco antiparkinsoniano que contiene levodopa y benseracida; Stalevo® es un fármaco antiparkinsoniano que contiene carbidopa, levodopa y entocapone. Modificada de Beaugerie y Pardi²⁷.

La concordancia entre los 2 métodos anteriores de evaluación de la imputabilidad de fármacos en efectos adversos, en todo caso, ha demostrado ser muy baja en un estudio comparativo, con grados de acuerdo de entre el 61 y el 17% para las distintas categorías⁷¹.

Finalmente, los métodos probabilísticos para evaluar la causalidad de las reacciones adversas a fármacos emplean los hallazgos de un caso específico para transformar las probabilidades a priori en probabilidades a posteriori mediante el cálculo de las razones de verosimilitud de cada uno de los elementos relevantes del caso⁷². La principal ventaja de estos métodos es la posibilidad de evaluar de manera simultánea múltiples causas potenciales, junto con la automatización de los procesos.

Estudios sobre la asociación entre exposición a fármacos y colitis microscópica

Los datos actualmente disponibles sobre la capacidad de los fármacos como posible factor de riesgo para desencadenar CM proceden de varias fuentes:.

- a) *Estudios de casos clínicos*: Estas descripciones incluyen un número limitado de pacientes, en los se han implicando varios medicamentos asociados con el riesgo de desarrollar CM, repetidamente descritos desde la década de 1990^{40,73}. A pesar de que la lista de medicamentos potenciales es larga, una relación de verosimilitud causal cierta (en base a la relación temporal entre la exposición y los síntomas, la resolución de los hallazgos clínicos y patológicos tras la retirada del fármaco, y su recidiva tras la provocación) solo se ha demostrado para unos pocos fármacos, que incluyen acarbosa²⁸, AINE⁴⁰, ranitidina⁶³, omeprazol⁶², lansoprazol⁵⁶, ticlopinina⁶⁶ y el venotónico cyclo 3 forte⁷⁴, si bien en algunos casos la evaluación tras la provocación fue exclusivamente clínica sin la obtención de nuevas biopsias^{40,66}.
- b) *Estudios de casos-controles*: Estos estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, demuestran la asociación entre una mayor frecuencia de CM (o alguna de sus variantes) y la exposición a un determinado medicamento, pero no permiten establecer relaciones de causalidad (tabla 3). Sin embargo, como principal beneficio, estos estudios permiten proponer posibles factores de riesgo farmacológicos para posteriormente ser investigados mediante pruebas de causalidad.

El consumo de AINE, incluyendo la aspirina a dosis bajas (< 300 mg), se ha relacionado de forma global con el riesgo de CM en 6 estudios^{22,41,76,77,80,81} en cada una de sus 2 variantes de CL y CC. Sin embargo, esta asociación no ha sido universalmente reproducida en otros estudios con similar diseño⁷⁹. La exposición a inhibidores de bomba de protones (IBP) (especialmente omeprazol y lansoprazol) también ha sido relacionada con un riesgo global aumentado para el desarrollo de CM^{75,80}, en concordancia con los estudios de imputación de fármacos antes descritos; en general, esta asociación ha sido más intensa y frecuentemente comunicada para la CC que para la CL^{41,76,77} así como para formas más sintomáticas de CM⁸². La exposición a antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, especialmente sertralina, y el mayor riesgo de CM ha sido documentada en varios estudios^{22,41,77}, tanto en pacientes con CC como con CL. Otros estudios han relacionado, aunque no de forma universal, la CM con la exposición a estatinas^{22,41,77,80}, betabloqueantes^{22,41,76,80} y bifosfonatos²². Otro estudio,

sin embargo no encontró diferencias en el consumo de la mayoría de estos fármacos entre pacientes con CM y aquellos con diarrea crónica²², lo que sugiere que podrían comportarse más como inductores de diarrea que como causa de verdadera CM.

Con menor frecuencia, se han documentado asociaciones significativas entre la CM y el consumo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina⁸⁰, antagonistas de los receptores de la angiotensina-II⁴¹ y, muy recientemente, de topiramato⁷⁹.

La reciente introducción de un nuevo fármaco (en menos de 3 meses), especialmente en el caso de IBP o antiparkinsonianos, ha sido identificada como un factor de riesgo significativo asociado a CM⁷⁸. En este sentido, la inducción de diarrea o su agravamiento tras la exposición a fármacos podría motivar la realización de una colonoscopia que facilitase así el diagnóstico de una CM subyacente, que no sería directamente causada por el fármaco. En contraste, el tiempo de exposición a fármacos específicamente asociados con CM fue generalmente largo (de 15 a 60 meses) en otro estudio⁴¹.

- c) *Datos de registros de prescripción de fármacos*: Los 2 estudios de casos y controles disponibles basados en esta metodología han mostrado resultados opuestos: Mientras que un amplio estudio nacional danés incluyendo 5.751 casos con CC o CL mostró una asociación significativa con IBP, estatinas, AINE e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina⁷⁷, el otro estudio desarrollado en Pennsylvania (EE. UU.) no mostró asociación alguna entre la CM y el consumo de fármacos habitualmente relacionados⁸³, si bien el grado de concordancia entre el consumo declarado de fármacos por los pacientes y los datos registrados en la base fue generalmente bajo.

Limitaciones de los estudios de asociación entre fármacos y colitis microscópica

Muchos de los fármacos cuyo empleo ha sido asociado con la inducción de CM también se reconocen como causa de diarrea inducida por medicamentos. Entre ellos se encuentran las sales de oro, acarbosa, ticlopidina, sertralina, y, con menor frecuencia, IBP y AINE^{19,84}, cuyos mecanismos de acción, en general, están en el origen de la propia diarrea (tabla 4).

Por otro lado, es importante señalar que la mayoría de los pacientes con CM carecen de una historia farmacológica previa sugestiva, lo que descarta que los fármacos y sus metabolitos constituyan los principales agentes etiológicos para esta enfermedad. Además, solo una pequeña parte de las asociaciones descritas entre fármacos y CM se sustentan en bases probabilísticas ciertas, atendiendo a los criterios propuestos por la OMS o por el método francés.

Junto a las limitaciones para establecer relaciones de causalidad, los diferentes criterios empleados para definir «exposición a fármacos» han variado ampliamente entre los diferentes estudios, abarcando desde haber recibido el paciente al menos una prescripción en el año previo (sin constancia de su cumplimiento)^{79,85}, en los 6 meses previos²², el consumo actual (así considerado si la exposición del fármaco se produjo dentro de los 3 meses del inicio de los síntomas)⁸⁰, hasta el consumo continuo o frecuente

Tabla 3 Estudios observacionales de casos y controles sobre la asociación de colitis microscópica y exposición a fármacos

Autor y año	País	Periodo	Tipo de estudio	Diseño	Grupo control (N)	Tipo de enfermedad (N)	Fármacos	OR (IC95%)	Otros resultados	Calidad ^a
Riddell et al. ⁴⁰ , 1992	Canadá (Ontario)	1985-1990	Casos y controles	Retrospectivo, unicéntrico	SII (21) Diverticulosis de colon (10) (Aleatoriamente seleccionados, pareados por edad y sexo)	CC (31)	AINE	-	Exposición en CC vs. expuestos: 19/31 vs. 4/31 (p < 0,02)	Media
Keszthelyi et al. ⁷⁵ , 2010	Holanda (multicéntrico)	2005-2009	Casos y controles	Retrospectivo	Controles pareados de la población general (355)	CL + CC (95)	IBP AINE	4,5 (2-9,5) 2,3 (0,8-6,5)	Periodo de exposición considerado: 180 días	Media
Fernández-Bañares et al. ²² 2007	España (Terrasa)	-	Casos y controles	Prospectivo	Diarrea acuosa funcional (52) Pacientes que acudían a unidad de cirugía ambulatoria (53) y sus acompañantes (50)	CC (39) CL (39)	AINE ISRS ISRS Betabloqueantes Estatinas Bifosfonatos	2,9 (1,3-6,4) 21 (2,5-177) 16,2 (1,9-135) 4,6 (1,04-20,3) 5,4 (1,2-23,8) 7,7 vs. 0%; p = 0,022	Exposición a fármacos al diagnóstico	Alta

Tabla 3 (continuación)

Autor y año	País	Periodo	Tipo de estudio	Diseño	Grupo control (N)	Tipo de enfermedad (N)	Fármacos	OR (IC95%)	Otros resultados	Calidad ^a
Fernández-Bañares et al. ⁴¹ , 2013	España (multicéntrico)	2007-2010	Casos y controles	Prospectivo	Pacientes que acudían a unidad de cirugía ambulatoria pareados por edad y sexo (120)	CC (120)	Lansoprazol Aspirina dosis bajas Betabloqueantes ARA-II	6,4 (1,3-32,1) 3,8 (1,4-10,5) 3,6 (1,3-10,3) 0,20 (0,06-0,66)	La exposición a fármacos se consideró tal en caso de ser continua o frecuente (> 3 días/semana, durante > 2 semanas)	Alta
						CL (70)	Sertralina Omeprazol Aspirina dosis bajas Antidiabéticos orales	17,5 (2-149,2) 2,7 (1,1-6,6) 4,6 (1,5-14,2) 0,14 (0,03-0,76)		
Thörn et al. ⁷⁶ , 2013	Suecia (Uppsala)	2005-2009	Casos de CC vs. CL	Prospectivo	-	CC (154) CL (118)	IBP	-	22,6 vs. 13,7% (p = 0,04)	Alta
Bonderup et al. ⁷⁷ , 2014	Dinamarca (nacional)	2005-2011	Casos y controles	Retrospectivo	Población general, pareados por edad y sexo (relación casos:controles = 1:100)	CC (3.474)	IBP AINE Estatinas ISRS	2,03 (1,77-2,33) 1,43 (1,25-1,65) 1,22 (1,05-1,41) 1,19 (0,99-1,43)	Exposición a fármacos equivalente a disponer de al menos una prescripción	Media
						CL (2.277)	IBP AINE Estatinas ISRS	0,95 (0,80-1,12) 1,35 (1,13-1,61) 1,21 (1,01-1,46) 1,77 (1,42-2,21)		

Tabla 3 (continuación)

Autor y año	País	Periodo	Tipo de estudio	Diseño	Grupo control (N)	Tipo de enfermedad (N)	Fármacos	OR (IC95%)	Otros resultados	Calidad ^a
Macaigne et al. ⁷⁸ , 2014	Francia (multicéntrico)	2010-2013	Casos y controles	Prospectivo	SII con diarrea (278)	CC (42) + CL (87)	Introducción reciente (< 3 meses) de un fármaco	3,7 (2,1-6,6)	-	Alta
Guagnozzi et al. ⁷⁹ , 2015	España (unicéntrico)	2008-2011	Casos y controles	Prospectivo	Adultos consecutivos con diarrea acuosa crónica o recurrente y colonoscopia con biopsias normales (317)	CC (4) + CL (42)	Topiramato AINE (solo en el grupo de pacientes y controles con criterios de SSI-D)	10,99 (1,79-67,64) 38,5 vs. 10,8%	Periodo de exposición considerado: 1 año	Alta
Masclee et al. ⁸⁰ , 2015	Holanda	1999-2013	Casos y controles	Retrospectivo	Población general: 15.045 controles pareados por edad y sexo (mediana de 54 controles por caso) 475 controles con colonoscopias negativas	CC (92) + CL (70)	AINE IBP ISRS Aspirina (dosis bajas) IECA betabloqueantes	2,7 (1,5-4,9) 7,3 (4,5-12,1) 5,4 (2,8-10,4) 3,5 (1,8-6,8) 2,5 (1,5-4,2) 2,7 (1,5-4,9)	Uso actual (< 3 meses)	Media

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II; CC: colitis colágena; CL: colitis linfocítica; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; N: número de pacientes/controles; OR: odds ratio; SII-D: síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (según Roma III).

^a La calidad de los estudios se evaluó con un formulario específico para estudios observacionales basada en la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Tabla 4 Frecuencia con la que distintos fármacos causan diarrea

Fármacos que causan diarrea en un 20% de pacientes	Fármacos que causan diarrea en un 10% de pacientes	Fármacos que ocasionalmente causan diarrea
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Antibióticos	5-aminosalicilatos (especialmente olsalacina)
Biguanidas	Agentes quimioterápicos	Inhibidores de la acetilcolinesterasa
Sales de oro	Agonistas colinérgicos	Anticolinérgicos
Colchicina	Cisaprida	Cafeína
Diacereína	Digoxina	Calcitonina
Terapia antirretroviral altamente activa	Agentes inmunosupresores	Carbamazepina
Prostaglandinas	Metoclopramida	Ácido quenodeoxicólico
Inhibidores de la tirosinasa	Orlistat (inhibidor de lipasa)	Colestiramina
	Laxantes osmóticos	Inhibidores de la colinesterasa
	Hidratos de carbono no absorbibles	Cimetidina
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Sulfato ferroso (raramente)
		Venotónicos flavonoides
		Estatinas
		Irinotecán
		Isotretinoína
		Levodopa-benserazida
		Antiácidos de magnesio
		Metildopa
		Agonistas de la motilina
		Antiinflamatorios no esteroideos
		Octreotido
		Penicilamina
		Prebióticos
		Inhibidores de la bomba de protones
		Tacrina
		Tegaserod
		Teofilina
		Hormonas tiroideas
		Ticlopidina

Tomada de Abraham y Sellin¹⁹ (reproducida con permiso de Elsevier).

—al menos 3 días a la semana durante 2 semanas o más^{22,41}. El tiempo medio de exposición a un determinado fármaco imputado en el desarrollo de CM antes del inicio de la clínica tampoco ha sido sistemáticamente considerado de manera uniforme por los diferentes estudios. Así, el estudio de imputabilidad de Beaugerie y Pardi²⁷ mostró un rango muy amplio de tiempo entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la clínica de diarrea acuosa, que varió de un día a 3 meses, si bien la tendencia fue a un comienzo rápido de los síntomas, en una mediana de 4 días.

Finalmente, los estudios de casos y controles que han mostrado asociaciones estadísticamente significativas entre ciertos fármacos y la CM lo han hecho considerando distintos tipos de poblaciones de referencia, desde población general^{75,77,80}, hasta pacientes con síndrome de intestino irritable^{40,78}, diarrea acuosa funcional²² o pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas⁴¹.

¿Qué hacer ante un paciente con colitis microscópica que está tomando fármacos que se asocian al inicio de colitis microscópica?

Desde el punto de vista de la práctica clínica rutinaria este es un problema frecuente al tratar a pacientes con CM. Las

recomendaciones están basadas en la opinión de expertos ya que no existen estudios controlados en este aspecto. Se aconseja:

1. Suspender el fármaco sospechoso (si es innecesario o de eficacia dudosa) o si es posible cambiarlo por otro de eficacia similar. Valorar la respuesta clínica en 10-14 días, si persiste diarrea existe indicación de iniciar tratamiento específico.
2. En caso de que la suspensión o el cambio del fármaco no sea justificable por razones médicas, se aconseja iniciar el tratamiento específico como si se tratara de un paciente que no recibiera tratamiento con estos fármacos.

Conclusión

La diarrea es un efecto adverso frecuente de múltiples fármacos, pudiendo aparecer por diversos mecanismos. Varios estudios de casos y controles han asociado la CM al consumo de algunos medicamentos, pero este hecho no puede implicar de modo inequívoco una relación causal en todos los casos, sino más bien aportar nuevas vías de investigación para las asociaciones descritas. Una relación causa-efecto

verosímil entre la exposición a fármacos y CM solo se ha descrito para unos pocos fármacos y en casos individuales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jawhari A, Talbot IC. Microscopic, lymphocytic and collagenous colitis. *Histopathology*. 1996;29:101–10.
- Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology*. 2011;140:1155–65.
- Guagnozzi D, Lucendo AJ. Advances in knowledge on microscopic colitis: From bench to bedside. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:98–108.
- Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology*. 1980;78:264–71.
- Tong J, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:265–76.
- Munch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernandez BF, Hjortswang H, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: Statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012;6:932–45.
- Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut*. 1995;36:880–6.
- Jarnerot G, Bohr J, Tysk C, Eriksson S. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut*. 1996;38:154–5.
- Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology*. 1995;109:449–55.
- Walter SA, Munch A, Ost A, Strom M. Anorectal function in patients with collagenous colitis in active and clinically quiescent phase, in comparison with healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:534–8, e118.
- Erim T, Alazmi WM, O'Loughlin CJ, Barkin JS. Collagenous colitis associated with *Clostridium difficile*: A cause effect? *Dig Dis Sci*. 2003;48:1374–5.
- Bohr J, Nordfelth R, Jarnerot G, Tysk C. *Yersinia* species in collagenous colitis: A serologic study. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:711–4.
- El-Salhy M, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Clinical presentation, diagnosis, pathogenesis and treatment options for lymphocytic colitis (Review). *Int J Mol Med*. 2013;32:263–70.
- Breuer NF, Rampton DS, Tammar A, Murphy GM, Dowling RH. Effect of colonic perfusion with sulfated and nonsulfated bile acids on mucosal structure and function in the rat. *Gastroenterology*. 1983;84:969–77.
- Lewis FW, Warren GH, Goff JS. Collagenous colitis with involvement of terminal ileum. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1161–3.
- Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CR. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:48–53.
- Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, Forne TM, Espinos JC, Martin-Comin J, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2001;46:2231–8.
- Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol*. 2015;36:601–9.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced, factitious, & idiopathic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:633–48.
- Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Safety*. 2000;22:53–72.
- Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, Zaninelli A, di Mario F, Seripa D, et al., FIRI (Fondazione Italiana Ricerca sull'Invecchiamento); SOFIA Project Investigators. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in the elderly outpatients: A multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2816–23.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinos JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:324–30.
- Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf*. 2008;31:21–37.
- World Health Organization (WHO)-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardized case panel causality assessment. 2015.WHO [online]. [consultado 12 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>
- Samaras D, Samaras N, Antonini P, Ferrier C, Voght-Ferrier N. Determining drug causation from geriatric clinical observations: The case study of a suspected hypersensitivity vasculitis with glomerular involvement associated with lansoprazole. *Eur Geriatric Med*. 2010;1:310–3.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Thérapie*. 1985;40:111–8.
- Beaugerie L, Pardi DS. Review article: Drug-induced microscopic colitis—proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:277–84.
- Piche T, Raimondi V, Schneider S, Hebuterne X, Rampal P. Acarbose and lymphocytic colitis. *Lancet*. 2000;356:1246.
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: A retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut*. 2004;53:536–41.
- Mahajan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocytic colitis in a pediatric patient: A possible adverse reaction to carbamazepine. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2126–7.
- Linares TP, Fidalgo LI, Castanon LA, Martinez PY. [Lymphocytic colitis as a cause of chronic diarrhea: Possible association with carbamazepine]. *Aten Primaria*. 2000;25:366–7.
- Alvarez-Perez P, Rubio-Nazabal E, Marey-Lopez J, Lopez-Facal S, Rey del CP. [Lymphocytic colitis induced by carbamazepine]. *An Med Interna*. 2004;21:572–3.
- Maroy B. [Acute lymphocytic colitis due to carbamazepine]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34:155–6.
- Duncan HD, Talbot IC, Silk DB. Collagenous colitis and cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:819–20.
- Yagi K, Nakamura A, Sekine A, Watanabe H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colitis with a histology of collagenous colitis. *Endoscopy*. 2001;33:629–32.
- Kakar S, Pardi DS, Burgart LJ. Colonic ulcers accompanying collagenous colitis: Implication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1834–7.
- Mennecier D, Gros P, Bronstein JA, Thiolet C, Farret O. [Chronic diarrhea due to lymphocytic colitis treated with piroxicam beta cyclodextrin]. *Presse Med*. 1999;28:735–7.
- Milman N, Kraag G. NSAID-induced collagenous colitis. *J Rheumatol*. 2010;37:2432–3.
- Al-Ghamdi MY, Malatjalian DA, Veldhuyzen van ZS. Causation: Recurrent collagenous colitis following repeated use of NSAIDs. *Can J Gastroenterol*. 2002;16:861–2.
- Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: A case-control study. *Gut*. 1992;33:683–6.
- Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: A prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:411–7.

42. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M, Viver JM. Collagenous and lymphocytic colitis. evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:340-7.
43. Pelizza L, Melegari M. Clozapine-induced microscopic colitis: A case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:571-4.
44. Kusnik B, Stolte M. Lymphocytic colitis under treatment with duloxetine. *Z Gastroenterol.* 2010;48:693-5.
45. Macaigne G, Ozon N, Dikov D, Auriault ML, Deplus R. [Piasclidine-associated lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:412-3.
46. Maroy B. [Entocapone-related lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:695-7.
47. Ouyahya F, Cadjovi P, Mchet MC, Oliver JM, Dorval ED, Metman EH. [Diarrhea induced by Cyclo 3 fort and lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1993;17:65-6.
48. Pierrugues R, Saingra B. [Lymphocytic colitis and Cyclo 3 fort: 4 new cases]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20:916-7.
49. Macaigne G, Al JA, Boivin JF, Auriault ML, Deplus R. [Esberiven Fort-associated lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:697-8.
50. Chauveau E, Prignet JM, Carloz E, Duval JL, Gilles D. Colite lymphocytaire vraisemblablement imputable à la prise de vinburnine (CervoxanTM). *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:362.
51. Mennecier D, Thiolet C, Bredin C, Potier V, Lapprand M, Farret O. [Lymphocytic colitis after ingestion of *Rustacea flavonoid* extract]. *Presse Med.* 2001;30:1063.
52. Mennecier D, Saloum T, Roycourt AM, Nexon MH, Thiolet C, Farret O. [Chronic diarrhea and lymphocytic colitis associated with Daflon therapy]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23:1101-2.
53. Baert F, Wouters K, D'Haens G, Hoang P, Naegels S, D'Heygere F, et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut.* 1999;45:375-81.
54. Hilmer SN, Heap TR, Eckstein RP, Lauer CS, Shenfield GM. Microscopic colitis associated with exposure to lansoprazole. *Med J Aust.* 2006;184:185-6.
55. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: A case series. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2908-13.
56. Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:164-6.
57. Mukherjee S. Diarrhea associated with lansoprazole. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:602-3.
58. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: Report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:530-3.
59. Capurso G, Marignani M, Attilia F, Milione M, Colarossi C, Zampalatta C, et al. Lansoprazole-induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2011;43:380-5.
60. Fathallah N, Chatti S, Azouz MM. [Lymphocytic colitis associated with oxetorone consumption]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:154-5.
61. Macaigne G, Boivin JF, Chayette C, Cheaib S, Deplus R. [Oxetorone-associated lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:537.
62. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:551-3.
63. Beaugerie L, Patey N, Brousse N. Ranitidine, diarrhoea, and lymphocytic colitis. *Gut.* 1995;37:708-11.
64. Rassiat E, Michiels C, Sgro C, Yaziji N, Piard F, Faivre J. [Lymphocytic colitis due to Modopar]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24:852-3.
65. Berrebi D, Sautet A, Flejou JF, Dauge MC, Peuchmaur M, Potet F. Ticlopidine induced colitis: A histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol.* 1998;51:280-3.
66. Rosa I, Nahon S, Cohen C, Abd Al, Flejou JF, Hagege H, et al. [Ticlopidine-induced lymphocytic colitis]. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150:437-9.
67. Feurle GE, Bartz KO, Schmitt-Graff A. Lymphocytic colitis, induced by ticlopidine. *Z Gastroenterol.* 1999;37:1105-8.
68. Brigot C, Courillon-Mallet A, Roucayrol AM, Cattan D. [Lymphocytic colitis and ticlopidine]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:361-2.
69. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Lymphocytic colitis: Clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2829-33.
70. Lim C, Macaigne G, Boivin JF, Auriault ML, Deplus R. [Stalevo-associated lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:698-9.
71. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: Comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther.* 2003;28:137-43.
72. Hutchinson TA. Computerized Bayesian ADE assessment. *Drug Inf J.* 1991;25:235-41.
73. Giardiello FM, Hansen FC 3rd, Lazenby AJ, Hellman DB, Milligan FD, Bayless TM, et al. Collagenous colitis in setting of non-steroidal antiinflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci.* 1990;35:257-60.
74. Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, Cosnes J, Chatelet FP, Gendre JP, et al. Drug induced lymphocytic colitis. *Gut.* 1994;35:426-8.
75. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LG, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1124-8.
76. Thörn M, Sjöberg D, Ekblom A, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, et al. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005-2009. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:825-30.
77. Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1702-7.
78. Macaigne G, Lahmek P, Locher C, Lesgourgues B, Costes L, Nicolas MP, et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: A French prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1461-70.
79. Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira T, Gonzalez-Castillo S, Tenias JM. Drug consumption and additional risk factors associated with microscopic colitis: Case-control study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:347-53.
80. Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:749-59.
81. Larsson JK, Sjöberg K, Vigren L, Benoni C, Toth E, Olesen M. Chronic non-bloody diarrhoea: A prospective study in Malmo, Sweden, with focus on microscopic colitis. *BMC Res Notes.* 2014;7:236.
82. Roth B, Bengtsson M, Ohlsson B. Diarrhoea is not the only symptom that needs to be treated in patients with microscopic colitis. *Eur J Intern Med.* 2013;24:573-8.

83. Pascua MF, Kedia P, Weiner MG, Holmes J, Ellenberg J, Lewis JD. Microscopic colitis and medication use. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2010;2010:11–9.
84. Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. En: Guandalini S, Vaziri H, eds. *Diarrhea, clinical gastroenterology.* New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2011p. 393-423.
85. Miehke S, Hansen JB, Madisch A, Schwarz F, Kuhlisch E, Morgner A, et al. Risk factors for symptom relapse in collagenous colitis after withdrawal of short-term budesonide therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2763–7.