



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

**FACTORES ASOCIADOS A LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS POSITIVOS
EN LOS PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
MILITAR CENTRAL**

**MARÍA ANGÉLICA BRAVO PÉREZ
MÉDICO INTERNISTA, FELLOW GASTROENTEROLOGÍA
JAIME ANDRÉS MONTAÑA LÓPEZ
MÉDICO INTERNISTA, FELLOW GASTROENTEROLOGÍA**

**TESIS PRESENTADA PARA ACCEDER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

**ASESOR TEMÁTICO
DR. NAIRO JAVIER SENEJOA NUÑEZ
MEDICO CIRUJANO COLOPROCTÓLOGO**

**ASESOR METODOLÓGICO
LINDA MARGARITA IBATÁ BERNAL
ESP. EPIDEMIOLOGA MSC SALUD PÚBLICA**

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
CODIGO DEL PROTOCOLO: 2019-066
BOGOTÁ D.C.
2019**

1

"NUESTRO RETO: LA EXCELENCIA EN SALUD"
Transversal 3° No. 49-02
Telefax 3486868 Ext. 5310 – 5311
Bogotá - Colombia



MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

CONTENIDO

1.	RESUMEN.....	6
2.	IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
3.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
4.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	16
4.1.	GENERAL.....	16
4.2.	ESPECIFICOS.....	16
4.3.	HIPÓTESIS.....	16
4.3.1.	Hipótesis nula.....	16
4.3.2.	Hipótesis alterna.....	16
5.	METODOLOGÍA.....	18
5.1.	TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.....	18
5.2.	POBLACIÓN.....	18
5.2.1.	Población de referencia.....	18
5.2.2.	Población blanco.....	18
5.2.3.	Población de estudio.....	18
5.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	19
5.3.1.	Criterios de inclusión:.....	19
5.3.2.	Criterios de exclusión:.....	19
5.4.	SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	19
5.5.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	20
5.6.	ESTRATEGIAS PARA SUPRIMIR AMENAZAS A LA VALIDEZ DE RESULTADOS.....	22
5.7.	MEDICIONES E INSTRUMENTOS A UTILIZAR.....	23
5.8.	ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN (PARA EXPERIMENTALES, CUASI EXPERIMENTALES).....	23
6.	PLAN DE ANALISIS.....	24
6.1.	PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y FUENTES.....	24
6.2.	PROCESAMIENTO.....	24
7.	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
8.	RESULTADOS.....	28
9.	DISCUSION.....	34
10.	CONCLUSIONES.....	39 38
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40 39



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

| 12. ANEXOS4443



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Listado de variables	20
Tabla 2. Características de los pacientes	29
Tabla 3. Antecedentes de los pacientes	30
Tabla 4. Hallazgos de laboratorio	31
Tabla 5. Modelo de asociación	33



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución del tipo histológico de colitis.....31



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

1. RESUMEN

Introducción: La diarrea crónica se estima que afecta al 5% de la población en algún momento de la vida.

Objetivo: Determinar los factores asociados a los hallazgos histológicos observados en las biopsias de pacientes con diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central.

Métodos: Estudio de casos y controles de pacientes sometidos a biopsia de colon por colonoscopia. Los casos fueron pacientes con diagnóstico de diarrea crónica con hallazgos histológicos positivos para lesión, los controles los pacientes con diagnóstico de diarrea crónica con hallazgos histológicos negativos para lesión. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y un análisis bivariado. Se realizó un modelo de regresión logística no condicional con la variable dependiente hallazgos histológicos positivos. Todos los estudios se realizaron en R.

Resultados: Se encontraron 372 pacientes para el análisis. 50% (186/372) casos. Mediana de edad 47 años (RIC 35-66), hombres 60,2% (22/372), el tiempo de evolución de la diarrea 4 meses para el grupo casos y 6 meses para el grupo control ($p=0,03$), Los hallazgos patológicos más frecuentes fueron colitis no especificada 59,7% (111/186) y colitis ulcerativa (37,6% (70/186). Factores asociados a hallazgos histopatológicos positivos fueron guayaco positivo OR 10,1 (IC 95% 2,2-46,2) y proteína c reactiva OR 0,91 (IC 95% 0,84-0,99).

Conclusiones: Los pacientes con diarrea crónica se encontraban en la quinta década de la vida. La mayor proporción de los pacientes del estudio fueron hombres. La colitis inespecífica fue el hallazgo histopatológico reportado con mayor frecuencia por el servicio de patología. La presencia de guayaco positivo tuvo un estimador puntual de riesgo y los niveles de proteína c reactiva dentro de límites normales como factor protector tuvieron una asociación estadísticamente significativa a la presencia de hallazgos histopatológicos en pacientes con diarrea crónica.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

2. IDENTIFICACION DEL PROBLEMA

La diarrea crónica es definida como el cambio en el volumen, frecuencia o urgencia en las deposiciones por un periodo mayor a 4 semanas (1). La prevalencia estimada oscila entre el 1 y el 5% de la población mundial, sin embargo, estos datos pueden estar subestimando un problema mucho mayor especialmente en países del trópico (2).

La lista de causas que pueden explicar la diarrea crónica es extensa, lo cual indica que el abordaje de la enfermedad implica una visión multimodal en términos de evaluaciones paraclínicas y de tratamiento (3).

Una de las principales formas de abordar la etiología de la diarrea crónica es estratificándola en grupos por la composición misma de la diarrea como osmótica o secretora y con esteatorrea. Esta propuesta desarrollada por Fernández – Bañares F, et al, permite entender las causas y los mecanismos fisiopatológicos en la aparición de la diarrea crónica (3).

Una vez identificada la composición de la diarrea se han realizado agrupaciones de posibles causas que originan este cambio en las deposiciones así: diarrea osmótica: Laxantes osmóticos (Mg+2, PO-, SO4-2) Malabsorción de hidratos de carbono, Ingestión excesiva de hidratos de carbono poco absorbibles, Lactulosa, Sorbitol i manitol (chicles «sin azúcar»), Fructosa (frutas, refrescos) (3)

Para diarrea secretora secundaria se han identificado patologías como: enterotoxinas bacterianas, malabsorción de ácidos biliares, enfermedad inflamatoria

7



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis microscópica, vasculitis, abuso de laxantes estimulantes, fármacos, alergias alimentarias, envenenamiento por metales pesados, diarrea post-vagotomía, diarrea post-simpatectomía, neuropatía autónoma diabética, síndrome de intestino irritable, impactación fecal, incontinencia anal, enfermedad de Addison, hipertiroidismo, gastrinoma, vipoma, somatostatina, síndrome carcinoide, mastocitosis, carcinoma de colon, linfoma intestinal, adenoma vellosos secretor del recto y causa aún más raras como amiloidosis (3).

En la diarrea crónica con esteatorrea se han descrito: Whipple, giardiasis, linfoma, Crohn, linfangiectasia intestinal, amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica, esprúe tropical, esprúe, colágeno, síndrome de intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano, isquemia mesentérica crónica, síndromes de mal digestión, insuficiencia exocrina del páncreas, concentración inadecuada de ácidos biliares en la luz intestinal (3).

Dadas las múltiples causas arriba enumeradas, se ha intentado crear un constructo que permita comprender la interacción de los diferentes mecanismos con la aparición y mantenimiento de la diarrea, estos mecanismos incluyen el efecto de factores autocrinos, luminales, paracrinos, inmunológicos, neurales, endocrinos, del epitelio, musculares, del transporte de iones y la motilidad, en los últimos años ha cobrado fuerza el papel de la microbiota intestinal en el transporte de electrolitos y la motilidad (4).

A continuación, se describen los mecanismos de interacción y la presentación clínica que los caracteriza:



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

La diarrea inflamatoria crónica se caracteriza por la presencia de exudados, secundarios a la alteración de la inmunidad innata y adquirida, desencadenada en el contacto del intestino con diferentes antígenos en la luz intestinal (5).

Las manifestaciones principales son sangrado, moco o signos de malabsorción, puede estar asociada a síntomas sistémicos inespecíficos poliarticulares o del tejido conectivo, los hallazgos microscópicos tienden a ser más de infiltración colágena y su tratamiento está orientado hacia los síntomas (5).

Por definición existe la secreción de líquido isoosmolar a la luz intestinal. está asociada a trastornos electrolíticos múltiples como en el síndrome de Verner-Morrisón o el vipoma. Esta secreción ocurre secundaria a la malabsorción de ácidos biliares, efecto de sustancias secretoras, los tumores neuroendocrinos, o alteración de la función motora.

La presentación clínica es característica en estos pacientes por qué no se asocia a la ingesta de alimentos, manifestaciones de sangrado rectal, trastornos electrolíticos, pérdida de peso y desnutrición (5), su estudio implica la evaluación de múltiples marcadores neurohumorales que puedan explicar su impacto a nivel gastrointestinal, así como el uso de imágenes para evaluación de los órganos neuroendocrinos afectados (5).

En las diarreas osmóticas, existen sustancias osmóticamente activas que extraen líquidos hacia la luz intestinal altamente permeable. La presentación clásica es la enfermedad celiaca, los laxantes, deficiencias exocrinas pancreáticas (5).



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Se caracterizan clínicamente por esteatorrea, sin sangrado. las deposiciones mejoran con el ayuno, la osmolaridad fecal es 2 veces la concentración de sodio, con una brecha osmótica es superior a 50 mOsm / kg, sugiere fermentación bacteriana (5).

La presentación clínica de estos cambios es variada y a excepción de algunas causas los hallazgos al examen físico no son patognomónicos, sin embargo, existen algunas condiciones que pueden sugerir una etiología en particular: urticaria pigmentosa y dermatografismo se asocia con mastocitosis, facies leoninas, flushing, soplo cardiaco con síndrome carcinoide, temblor y orbitopatía con hipertiroidismo, linfadenopatías con infección por virus de la insuficiencia humana o linfoma entre otros (4).

El impacto clínico de la diarrea crónica demuestra no solo deterioro funcional sino también, mayor morbilidad y mortalidad. Las consecuencias nutricionales observadas incluyen la deficiencia en la absorción de proteínas hasta en un 30% lo que conlleva a bajo peso y pérdida de masa muscular en hasta el 40% de los pacientes. Es recomendable evaluar en paralelo el compromiso electrolítico y la deshidratación, ya que el grado final del compromiso dependerá de la extensión del compromiso gastrointestinal y la causa base de la diarrea (6).

En ausencia de signos de alarma o según la progresión de los síntomas y el compromiso del estado general existe aún controversia sobre el uso de pruebas diagnósticas para la evaluación de la diarrea crónica. En general, se evidencia argumentos en contra de múltiples pruebas aleatorias en serie o paralelo para la

10



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

pesquisa de diferentes síndromes y en Estados Unidos se sugiere el uso rutinario de pruebas para la evaluación de enfermedad celiaca a todos los pacientes (4).

La alternativa diagnóstica descrita en la mayor parte de la literatura como piedra angular del algoritmo diagnóstico es la colonoscopia, el rendimiento diagnóstico ha sido reportado entre el 2 y el 15%, si el resultado de la biopsia es negativo se sugiere el estudio con pruebas serológicas (4).

El estudio realizado por Santos A, et al, en una cohorte de pacientes con diarrea demostró que los hallazgos macroscópicos de la colonoscopia fueron normales en más del 90%, sin embargo, el 86% de los pacientes presentaron hallazgos histológicos, el más común en esta cohorte de pacientes latinoamericanos fue la hiperplasia linfoidea en el 50% y la inflamación eosinofílica 15% (7).

En la evaluación histológica para el estudio de la diarrea crónica, se han identificado diferentes patrones, ente los cuales el más frecuente fue la colitis microscópica, término acuñado en 1980 y que a su vez reúne dos entidades histológicas la colitis colagenosa y linfocítica (8).

Es conocido que estas dos entidades hacen parte de un espectro histológico con una sobreposición de síntomas y características patológicas, incluso llegando a coexistir, sin embargo, la variedad colagenosa es la más frecuente reportada hasta en el 48% de las biopsias, seguido de un 24% por linfocítica (8-9).



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Una cohorte en Suiza demostró la presencia de colitis microscópica en el 10% de los pacientes en proceso diagnóstico de diarrea crónica y hasta un 20% en pacientes mayores de 70 años (10).

Dentro de los hallazgos histológicos observados en pacientes con patología crónica se encuentran, atrofia o hipotrofia criptica, plasmocitosis basal, inflamación mixta difusa, agregados linfoides basales, metaplasia, hiperplasia, fibrosis, colagenosis y granulomas sin embargo sus hallazgos oscilan entre el 2,5 y 44% de los casos (11-12).

Con relación a la precisión de la biopsia se han realizado estudios para determinar la variabilidad interobservador en pacientes con diarrea crónica, el estudio realizado por Kanstrup – Fienh A M, et al en 125 sujetos, demostró un índice kappa entre 0,81-0,89 cuando a los patólogos se les exigía discriminar entre tres patrones colitis colagenosa, colitis macroscópica y colitis linfocítica, siendo esta variabilidad mayor cuando se les solicitó discriminar entre 5 grupos kappa 0,6-0,75 (13).

El verdadero valor de la colonoscopia sigue sin ser completamente dilucidado, así como la capacidad de la biopsia para lograr el diagnóstico preciso que conduzca a un tratamiento dirigido.

Pregunta de Investigación:

¿Cuáles son los factores clínicos asociados a diagnóstico histopatológico en pacientes con diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central?



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El diagnóstico de la diarrea crónica requiere una adecuada historia clínica y realizar un proceso sistemático de evaluación que permita identificar la causa para lograr control o remisión de los síntomas (4).

La colonoscopia hace parte de los algoritmos diagnósticos para el estudio de la diarrea y aunque su valor sigue siendo discutido, los estudios demuestran que no hay por el momento otro estudio que la reemplace, según lo sugerido por la guía británica para diarrea crónica (12).

La estrategia de muestras aleatorias tiene un bajo valor diagnóstico lo que implica mayores costos y bajo rendimiento, el uso de marcadores o escalas predictoras para optimizar el lugar de la selección de la muestra mejora el rendimiento de los hallazgos histológicos del 15 al 44% (15).

La estrategia de escalas predictoras se basa en la asociación de ciertas características clínicas con la posibilidad de encontrar alteraciones histológicas, de los estudios publicados a la fecha buscando describir estos factores asociados está el realizado por Cotter TG et al, en una cohorte de 667 pacientes con diarrea crónica (16).

En este estudio se observaron los siguientes factores asociados de forma positiva con la posibilidad de hallazgos anormales en la biopsia: edad mayor a 55 años con or de 5.53 (2.93-10.4), duración de la diarrea 6 meses, OR 4.30 (2.45-7.56), más de 5 deposiciones al día OR 2.71 (1.54-4.77), índice masa corporal menor a 30

13



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

kg/m² OR 2.69 (1.40-5.17), fumador activo 2.67 (1.38-5.17) uso de inhibidores de selección de serotonina o norepinefrina OR 2.34 (1.33-4.12), uso de aines OR 1.76 (1.03-3.02) (16).

Otro de los estudios que ha descrito factores asociados a la presencia de hallazgos histológicos en los pacientes con diarrea fue el realizado por Kane J, et al, quien identificó los siguientes factores: diarrea nocturna OR 4.47 (1.74–11.4), más de 4 deposiciones por día OR 1.38 (0.63–3.03) duración de la diarrea de más de 6 meses OR 0.38 (0.17–0.89), uso de estatinas OR 1.62 (0.51–5.11) uso de inhibidores de selección de serotonina o norepinefrina OR 3.24 (0.96–11.0) (17).

Un estudio realizado por un servicio de patología encontró mayor frecuencia de enfermedad celiaca entre un 20 -60%, uso de aines 20 a 60% y enfermedades autoinmunes entre un 6-27% (8).

En Latinoamérica, se han publicado dos estudios que evaluaron características de pacientes con diarrea crónica el estudio de Silva AS, et al, que demostró la presencia de hallazgos histológicos en el 84% de los pacientes con diarrea entre 30 días a 6 meses, el 87% con diarrea entre 6 meses a 1 año y el 33,3% en pacientes con diarrea de más de 1 año (7).

En Colombia solo hay un estudio realizado por Gutiérrez O, et al, publicado en 2001, en el que describen factores asociados sin significancia estadística hallazgos histológicos en pacientes con diarrea crónica, esta falta de asociación puede ser explicada por el tipo de controles y el objetivo inicial del estudio (18).



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

A la fecha no se han realizado nuevos estudios en población colombiana o en población del régimen de fuerza militares para describir los hallazgos histológicos y los factores asociados a la presencia de los hallazgos positivos en pacientes con diarrea crónica.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. GENERAL

Determinar los factores clínicos asociados a diagnóstico histopatológico en pacientes con diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central

4.2. ESPECIFICOS

Describir características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central

Describir los hallazgos histológicos observados en las biopsias tomadas por colonoscopia de pacientes con diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central

4.3. HIPÓTESIS

4.3.1. Hipótesis nula

No existe asociación entre factores clínicos y los hallazgos histológicos observados en las biopsias tomadas por colonoscopia en pacientes con diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central

4.3.2. Hipótesis alterna

Existe asociación entre factores clínicos (tiempo de evolución de diarrea, medicamentos, edad, entre otros) y los hallazgos histológicos observados en las

16



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

biopsias tomadas por colonoscopia (colitis de cualquier causa) en pacientes con diagnóstico de diarrea crónica atendidos en el Hospital Militar Central



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio de casos y controles de pacientes sometidos a colonoscopia diagnóstica y toma de biopsia para estudio de diarrea. Los casos fueron pacientes con diagnóstico de diarrea crónica con hallazgos histológico de colitis de cualquier causa en biopsia tomada por colonoscopia. Los controles fueron los pacientes con diagnóstico de diarrea crónica con descripción histológica reportada como normal o negativa para lesión, en biopsia tomada por colonoscopia

5.2. POBLACIÓN

5.2.1. Población de referencia

Pacientes con diagnóstico de diarrea crónica

5.2.2. Población blanco

Pacientes colombianos con diagnósticos de diarrea crónica

5.2.3. Población de estudio

Pacientes adultos con diagnóstico de diarrea crónica sometidos a colonoscopia en el Hospital Militar Central entre enero de 2015 y junio de 2019.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de diarrea crónica
- Con evaluación histopatológica de muestra obtenida por colonoscopia

5.3.2. Criterios de exclusión:

- Antecedente de cáncer colorrectal (activo o remisión)
- Paciente con resultados de evaluación histopatológica insuficiente o insatisfactoria.

5.4. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Selección de la muestra: se realizó un muestro probabilístico mediante la selección de los pacientes del registro de colonoscopias, basado una tabla de números aleatorios que fue generada en Excel, se seleccionaron los pacientes de número impar asignado, comenzando desde el inicio del año de interés del estudio, hasta completar el tamaño de la muestra propuesto.

Aunque originalmente se habían planeado un total de 680 pacientes con una relación 1:1 entre casos y controles, no fue posible obtener el total de pacientes dadas las limitaciones en los datos disponibles a la fecha, por lo que se realizó el cálculo del poder del estudio para un total de 372 pacientes con una distribución 1:1

19



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

entre casos y controles, para un OR de 1,5, a dos colas, en el software STATA 15, mediante la fórmula de test de independencia para casos y controles no pareados de Cochran-Mantel-Haenszel test, con error tipo I: 0,05 obteniendo un poder del estudio del 62% (16-17).

5.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación, se presentan las variables evaluadas en los pacientes del estudio.

Tabla 1. Listado de variables

Variable	Definición operativa	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Edad	Edad en años cumplidos al momento del procedimiento	Cuantitativa	Continua de razón
Sexo	Características externas de los genitales	Cualitativa	Nominal
Nivel educativo	Nivel educativo del paciente al momento de la colonoscopia (primaria, bachiller, universitario)	Cualitativa	Ordinal
Estado marital	Estado civil del paciente al momento de la colonoscopia reportado en la historia clínica (casado, soltero, unión libre, viudo, divorciado)	Cualitativa	Nominal
Fumador activo	Antecedente de uso activo de cigarrillo (no electrónico) en los últimos 6 meses	Cualitativa	Nominal



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Variable	Definición operativa	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Uso de alcohol	Antecedente de consumo activo de alcohol en los últimos 6 meses	Cualitativa	Nominal
Uso de aines	Antecedente de consumo de aines al menos todos los días en los últimos 2 meses	Cualitativa	Nominal
Uso de otros medicamentos	Antecedente de consumo de otros medicamentos en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses	Antecedente de ingesta de antibióticos orales o parenterales al menos todos los días en los últimos 2 meses	Cualitativa	Nominal
Tiempo de evolución de la diarrea	Tiempo de cuadro clínico compatible con diarrea crónica en meses	Cuantitativa	Continua de razón
Índice de masa corporal	Índice de masa corporal obtenido en una de las consultas máximo hasta 6 meses antes de la colonoscopia	Cuantitativa	Continua de razón
Anemia	Presencia de hemoglobina menor a 12 g/dl en los hombres y menor a 11 g/dl en mujeres, en los últimos 6 meses	Cualitativa	Nominal
Guayaco positivo	Hallazgo de prueba de guayaco positiva en los últimos 6 meses registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal
Proteína reactiva c	Valor de proteína C reactiva evaluada en el paciente en los últimos 6 meses	Cuantitativa	Continua de razón



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Variable	Definición operativa	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Histología normal	Resultado histológico de la biopsia por colonoscopia reportado como normal	Cualitativa	Nominal
Colitis linfocítica	Resultado histológico de la biopsia por colonoscopia reportado como colitis linfocítica	Cualitativa	Nominal
Colitis colagenosa	Resultado histológico de la biopsia por colonoscopia reportado como colitis colagenosa	Cualitativa	Nominal
Colitis granulomatosa	Resultado histológico de la biopsia por colonoscopia reportado como colitis granulosa	Cualitativa	Nominal
Colitis no especificada	Resultado histológico de la biopsia por colonoscopia reportado como colitis no especificada	Cualitativa	Nominal
Colitis ulcerativa	Resultado histológico de la biopsia por colonoscopia reportado como colitis ulcerativa	Cualitativa	Nominal

5.6. ESTRATEGIAS PARA SUPRIMIR AMENAZAS A LA VALIDEZ DE RESULTADOS

- Sesgo de selección: todos los pacientes fueron seleccionados de la misma fuente que es el registro único de pacientes sometidos a colonoscopia, se verificó contra historia clínica que tuviera de forma explícita el tiempo de los

22



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

síntomas y el reporte de la biopsia para la clasificación de los casos y los controles

- Sesgo de información: todos los antecedentes fueron obtenidos de la historia clínica para ambos grupos, todos los reportes de patologías fueron verificados directamente con el servicio de patología.
- Sesgo de mala clasificación: a los pacientes controles se les verificó si al momento de la colonoscopia no tuvieran en curso el final de la tercera semana de diarrea evitando que un control estuviera en el curso natural de la enfermedad para convertirse en caso.

5.7. MEDICIONES E INSTRUMENTOS A UTILIZAR

Se diseñó un formato de recolección de datos en Excel para incluir la información de las variables del estudio. No se realizaron entrevistas a los pacientes, y la información fue parametrizada para garantizar la correcta digitación de la misma en la base de datos.

5.8. ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN (PARA EPERIMENTALES, CUASI EXPERIMENTALES)

No aplica.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

6. PLAN DE ANALISIS

6.1. PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y FUENTES

Los investigadores del estudio revisaron el registro único de procedimientos de colonoscopia, una vez identificados los pacientes caso se seleccionaron según lo descrito en el numeral 8.5, se verificó contra historia clínica los criterios para la selección caso y control.

Una vez identificados los pacientes, los investigadores del estudio (entrenados para este fin) realizaron la extracción de los datos de la historia clínica y los reportes de patología.

Las fuentes de este estudio fueron datos secundarios. Se verificó que el protocolo de colonoscopia (descrito en la historia clínica) hubieses cumplido con los requisitos mínimos para calidad.

Se realizó un auditoria de todos los datos consignados evaluando errores, valores extremos y faltantes. Todo error fue verificado contra historia clínica.

6.2. PROCESAMIENTO

Para cumplir el primer y segundo objetivos específicos del estudio, se realizó el análisis descriptivo de los datos teniendo en cuenta el tipo de variable, para las

24



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

variables continuas se realizó la evaluación de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, para las variables con distribución normal se utilizó la media y la desviación estándar como medidas de resumen y dispersión respectivamente, para variables no paramétricas se usó la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias relativas y absolutas.

Para cumplir el tercer objetivo del estudio se realizó en primer lugar un análisis bivariado con variable dependiente los casos y los controles versus las variables independientes, las variables continuas con distribución normal se evaluaron mediante la prueba de T de Student, las no paramétricas mediante la prueba de Wilcoxon. Las variables cualitativas se evaluaron mediante la prueba de Xi cuadrado.

Una vez realizado este paso, se realizó un primer modelo o modelo completo con base en las variables que hubieran obtenido un valor de p en el análisis bivariado menor a 0,2. Se utilizó la estrategia Backward para la construcción del modelo iniciando con el modelo completo y haciendo la eliminación de variables de forma parsimoniosa previa evaluación de interacción, confusión y colinealidad.

Una vez se definió el modelo final, teniendo en cuenta el objetivo del estudio de asociación, se aplicaron las pruebas de Akaike y Bayesiana para determinar la estabilidad y precisión del modelo. Las asociaciones se expresaron en odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

Todos los análisis se realizaron en el software R®, de licencia libre.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

7. ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustó a los principios señalados en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont y pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la **Resolución 8430 de 1993** por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la **Resolución 1995 de 1999** y la **Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012** por lo cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la **Ley 1581 de 2012** y reglamentada por el **Decreto Nacional 1377 del 2013** que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

Se consideró una investigación sin riesgo de acuerdo a la **Resolución 8430 de 1993**. La investigación sin riesgo, son: “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se pretende medir, se consideró que el estudio no requiere consentimiento informado, tal como lo contempla el **artículo 16 de la Resolución 8430 de 1993** del Ministerio de Salud de Colombia



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Se declara que este trabajo de investigación no tuvo ningún impacto clínico, ni ambiental debido a que se evaluaron los aspectos clínicos tomados de datos de Historia Clínica y reportes de patología tomadas por protocolo de seguimiento clínico. Se declara que en este trabajo de investigación no se realizó ninguna intervención al paciente.

Este protocolo fue presentado al comité de Ética en Investigación del Hospital Militar Central para su correspondiente evaluación y aprobación.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

8. RESULTADOS

Se analizaron 372 pacientes, 186 (50%) controles y 186 casos (50%), en la tabla 2, se observan las características de los pacientes. Los pacientes del estudio eran jóvenes en la quinta década de la vida, aunque la mediana de edad de los pacientes del grupo casos fue mayor a la de los controles esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Más de la mitad de los pacientes fueron hombres proporciones similares para ambos grupos, más de la mitad de los pacientes habían completado el bachillerato en el momento del estudio, menos del 30% eran profesionales, la proporción de pacientes profesionales fue menor en el grupo de casos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La mayor proporción de los pacientes del estudio estaban casados, proporción que fue similar para ambos grupos, un tercio del total de los pacientes se encontraba soltero, proporción que tuvo una distribución similar en ambos grupos.

El tiempo de evolución de la diarrea tuvo una mediana de 4 meses, los pacientes del grupo control tuvieron una mediana de edad 2 meses menor al grupo control, diferencia que fue estadísticamente significativa.

La mediana y el límite inferior del índice de masa corporal del total de los pacientes del estudio se encontró en el rango de normalidad, sin embargo, el límite superior se encontraba en el rango de la obesidad según la clasificación de la Organización Mundial de la salud. Tanto el grupo de casos como el grupo de controles



MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

presentaron una distribución del índice de masa corporal en el rango de normalidad con una dispersión observada que no fue estadísticamente significativa.

Tabla 2. Características de los pacientes

Variable	Casos n= 186	Controles n= 186	Total N= 372	Valor p
Edad años, mediana (RIC)	50 (36-69)	44 (34-60)	47 (35-66)	0,13
Sexo hombre, n (%)	109 (58,6)	115 (61,8)	224 (60,2)	0,52
Nivel educativo n (%)				0,071
Profesional	14 (20,3)	23 (37,1)	37 (28,2)	
Bachiller	45 (65,2)	29 (45,8)	74 (56,5)	
Primaria	10 (14,5)	10 (16,1)	20 (15,3)	
Estado marital n (%)				0,29
Casado	115 (61,8)	107 (57,5)	223 (59,5)	
Soltero	48 (25,8)	62 (33,3)	112 (29,9)	
Unión libre	22 (11,8)	15 (8,1)	37 (9,9)	
Viudo	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (0,8)	
Tiempo de evolución de la diarrea meses, mediana (RIC)	4 (2-8)	6 (3-12)	4 (2-12)	0,03
Índice de masa corporal % mediana (RIC)	23,8 (21,6-29,3)	24,8 (18,3-28,9)	23,8 (20,6-29,1)	0,65

RIC: rango intercuartílico, n: número, %: porcentaje

Fuente: realizado por los investigadores

Con respecto a los factores que pueden estar asociados a diarrea crónica, en la tabla 3, se observa que el más frecuente fue el uso de medicamentos, seguido del



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

uso de aines y uso de alcohol, al comparar los grupos la proporción de estos factores que fue superior en el grupo de casos fueron uso de antibiótico en los últimos 3 meses, el uso de otros medicamentos, uso de aines y fumador activo, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Antecedentes de los pacientes

Variable	Casos n= 186	Controles n= 186	Total N= 372	Valor p
Fumador activo Si, n (%)	17 (9,1)	16 (8,6)	33 (8,9)	0,86
Uso de alcohol Si, n (%)	21 (11,3)	28 (15,0)	49 (13,2)	0,28
Uso de aines Si, n (%)	32 (17,2)	27 (14,5)	59 (15,9)	0,48
Uso de otros medicamentos Si, n (%)	126 (67,7)	116 (62,4)	242 (65,1)	0,28
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses Si, n (%)	23 (12,4)	19 (10,2)	42 (11,3)	0,51

Aines: antiinflamatorio no esteroideo, n: número, %: porcentaje

Fuente: realizado por los investigadores

De los hallazgos de laboratorio, en menos del 10% de los pacientes del estudio se documentó anemia en el momento de realizar la colonoscopia, el guayaco fue positivo en un tercio de los pacientes y la mediana de proteína c reactiva se encontraba en el rango de positividad. Al evaluar los dos grupos solo hubo diferencia en la proporción de guayaco positivo, siendo la proporción mayor en el grupo de casos donde hasta la mitad de los pacientes presentaban guayaco positivo, como se observa en la tabla 4.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Tabla 4. Hallazgos de laboratorio

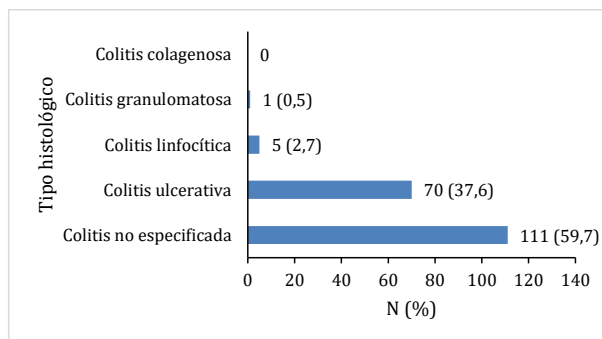
Hallazgo bioquímico	Casos n= 186	Controles n= 186	Total N= 372	Valor p
Anemia Si, n (%)	22 (11,8)	15 (8,1)	37 (9,9)	0,22
Guayaco positivo Si, n (%)	47 (50,5)	15 (18,1)	62 (35,2)	0,0001
Proteína c reactiva mmol/L Mediana (RIC)	1,3 (0,3-3,5)	0,78 (0,2-2,8)	1 (0,3-2,9)	0,09

RIC: rango intercuartílico, n: número, %: porcentaje, mmol: milimoles, L: litro

Fuente: realizado por los investigadores

En el grupo casos, el tipo de colitis más frecuente reportada por el servicio de patología fue la colitis no especificada, en más de la mitad de los casos, seguido de colitis ulcerativa, entre los dos grupos sumaron el 97%, como se observa en la figura 1.

Figura 1. Distribución del tipo histológico de colitis



Fuente: realizado por los investigadores



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

En la tabla 5, se observa el resultado de la evaluación de la asociación de los factores del paciente y de laboratorio a la presencia de hallazgos histológicos en pacientes con diarrea crónica, se observó en el modelo inicial que el estimador puntual de la presencia de guayaco positivo fue en dirección de riesgo, con un intervalo de confianza y un valor de p que sugieren una asociación fuerte. Se observaron adicionalmente que los OR de presencia de anemia y escolaridad bachiller sugieren riesgo sin embargo esta asociación no fue estadísticamente significativa.

Variables como edad, diarrea en meses y escolaridad profesional, tuvieron un estimador puntual que sugiere protección, sin embargo, al evaluar el intervalo de confianza este no fue estadísticamente significativo. La presencia de proteína c reactiva en rango negativo tuvo un OR de protección asociación que fue estadísticamente significativa.

Al evaluar el modelo final una vez evaluado los factores que más aportan al modelo se observó que el OR para edad, diarrea y proteína c reactiva sugiere protección a la presencia de hallazgos histológicos, de estos solo proteína c reactiva mantuvo su asociación estadísticamente significativa.

En los factores de riesgo, solo el OR de la presencia de guayaco positivo mantuvo su asociación estadísticamente significativa con la aparición de hallazgos histológicos en la biopsia por colonoscopia.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Al analizar los resultados de las pruebas de ajuste del modelo, se puede observar que este modelo explica el 73% de la asociación y que las pruebas de ajuste indican un mejor ajuste del modelo final sin afectar el nivel de explicación del modelo.

Tabla 5. Modelo de asociación

Variables	Modelo inicial				Modelo final			
	OR	P>z	Ic 95%		OR	P>z	Ic 95%	
Histología anormal								
Edad, años	0,99	0,65	0,96	1,03	0,98	0,51	0,65	1,02
Diarrea, meses	0,98	0,50	0,96	1,02	0,98	0,43	0,96	1,02
Anemia Si,	1,07	0,92	0,27	4,20	1,05	0,94	0,28	3,90
Guayaco positivo Si,	11,11	0,00	2,24	55,40	10,10	0,00	2,20	46,20
Proteína C reactiva,	0,91	0,05	0,84	0,99	0,91	0,04	0,84	0,99
Bachiller, Si	2,42	0,27	0,51	11,40				
Profesional, Si	0,81	0,84	0,11	5,78				
AIC	1,30				1,28			
BIC	-176.854				-182.376			
R2	0,73				0,73			

OR: odds ratio, P>z: valor p, IC: intervalo de confianza, AIC: ajuste Akaike, BIC: ajuste Bayesiano.

Fuente: realizado por los investigadores



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

9. DISCUSION

La diarrea crónica es una enfermedad multicausal con algunos mecanismos fisiopatológicos comunes pero que en mayor o menor medida puede generar alteraciones en la vida de los pacientes que la padecen (6).

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de hallazgos histológicos en pacientes con diarrea crónica y los factores asociados a la presentación de estos hallazgos en los pacientes.

De las características de los pacientes, en este estudio se observó que la población era en su mayoría joven, hallazgos similares a lo observado por Cotter TG et al y Kane J et al en población americana y europea, en estudios en población latinoamericana Silva AS et al, encontró que el 69% de los pacientes estaban entre 35 y 50 años (7,16-17).

Los hombres fueron el género predominante en este estudio, estos hallazgos son similares a lo observado por Gu HX et al, donde la relación hombre: mujer fue de 1,7:1, sin embargo, estos hallazgos difieren a lo observado por Pardi DS et al, Kagueyama FM et al, Cotter TG et al y Kane J et al y Silva AS et al, donde se observó que las mujeres fueron afectadas con mayor frecuencia con relación hombre: mujer que oscilo de 1:5 a 1:9, estas diferencias como lo sugiere Gu HX et al, puede estar explicada por una cohorte con predominio de pacientes masculinos como son las fuerzas armadas (7,16-20).



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

El nivel de escolaridad bachiller fue el más frecuente, seguido del profesional en este estudio, este hallazgo es similar al observado por Gu HX et al y Chang JY et al donde hasta dos tercios de los pacientes había alcanzado como mayor grado de escolaridad el bachillerato, en otros estudios no se tuvo en cuenta el nivel educativo de los pacientes (19,22).

Chang JY et al, documentó de forma similar a este estudio que la mayor proporción de los pacientes eran casados y como lo sugiere Chang JY esta condición no afecta la aparición de la enfermedad o sus hallazgos histológicos (22).

El tiempo de evolución de la diarrea en este estudio fue en general de 4 meses, siendo menor el tiempo de evolución en el grupo de casos, estos hallazgos son similares a lo observado por Cotter TG et al y Kane J et al, esto puede ser explicado por como lo describe Cotter TG et, a que con la evolución en el tiempo los cambios macroscópicos en el colon desaparecen, siendo aún más difícil encontrar zonas con cambios histológicos obtenidas del muestreo general para la biopsia. (16-17).

El índice de masa corporal de los pacientes del estudio estuvo dentro del rango de normalidad, estos hallazgos son similares a lo observado por Kane J et al y Chang JY (17,22).

En las exposiciones observadas en los pacientes el uso de medicamentos, aines y alcohol fueron los más frecuentes, estos hallazgos son similares a los observados por Cotter TG et al y Kane J et al, los cuales se han asociado a la presencia de hallazgos histológicos en pacientes con diarrea crónica (16-17).

Comentado [LMI1]: Ampliar... explicar por qué puede suceder esto... si está relacionado con la severidad de los síntomas

Comentado [mab2R1]: Resuelto



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

La presencia de guayaco positivo se observó en un tercio del total de los pacientes y la mitad de los pacientes con hallazgos histológicos positivos, este hallazgo es similar a lo observado por Cotter TG et al, puede ser explicado porque la inflamación crónica aumenta la tasa de falsos positivos de la prueba, a mayor número de lesiones del epitelio mayor probabilidad de observar sangrados que pueden ser detectados por la prueba de sangre oculta (16).

Este hallazgo tiene implicaciones en el momento de considerar la prueba de guayaco como screening para cáncer de colon en pacientes con diarrea crónica ya que la posibilidad de falsos positivos va a estar aumentada, como lo describe Borges LV et al, en el que se observó un aumento del número de falsos positivos en pacientes con inflamación crónica sometidos a colonoscopia (23).

Hallazgos inespecíficos de colitis fueron los observados en más de la mitad de los pacientes, este hallazgo es similar a lo observado por Fiehm AM et al, Yantiss RK et al, y Kagueyama FM et al, quienes encontraron entre un 40 a 80% de diagnósticos inespecíficos con una variabilidad Inter observador entre 0,6 y 0,75, lo que implica que la biopsia puede no ser lo suficientemente útil para la evaluación del tipo de colitis en diarrea crónica (13,21,24).

La presencia de colitis ulcerativa fue hallada en un tercio de los pacientes, hallazgo que es superior a lo observado por Silva AS et al y Fiehm AM et al donde la frecuencia no superó el 10%, esto puede ser explicado como lo describe Ng SC et al por un aumento en la frecuencia de casos de colitis ulcerativa en población latina (7,13,25).

Comentado [LMI3]: Que sugiere? que se debe hacer con este resultado? Por que?

Comentado [mab4R3]: Resuelto



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

La evaluación de los factores asociados a la presencia de hallazgos histológicos en pacientes con diarrea crónica, demostró que la presencia de guayaco positivo como factor de riesgo y proteína c reactiva negativa como factor protector tuvieron una asociación estadísticamente significativa, esta última con un intervalo de confianza cercano a la hipótesis nula, que puede estar explicado por el bajo tamaño de la muestra alcanzado con los pacientes incluidos. Es de resaltar que estos hallazgos no había sido descrito en ningún otro estudio previo y que deben incluirse en futuros estudios para definir su valor real en un mayor número de pacientes.

Los factores tradicionales como la edad, el tiempo de la evolución de la diarrea, el estado de fumador o el índice de masa corporal descritos por Cotter TG et al y Kane J et al, no presentaron asociación significativa en este estudio, lo que puede estar explicado por el bajo número de pacientes disponibles para el análisis (16-17).

Este es el primer estudio realizado en nuestro medio sobre los hallazgos histológicos en pacientes con diarrea crónica, aunque las limitaciones están dadas por una recolección retrospectiva, no haber completado el tamaño de la muestra previsto y la no evaluación sistemática de los factores descritos como usuales en la aparición de hallazgos histológicos.

Otra de las limitaciones del estudio es que no se pudieron evaluar variables como el tiempo de uso de los medicamentos, la dosis máxima recibida por los pacientes, el número de deposiciones promedio, el grado de pérdida de peso y otros síntomas descritos en la literatura como la presencia de dolor o síntomas nocturnos ya que estas variables no son de recolección sistemática en las historias clínicas de los

Comentado [LMI5]: Ic95% muy cerca del 1 (hipótesis nula)... ampliar
Tratar de generar una hipótesis del por qué de estos resultados... qué se debe estudiar más adelante

Comentado [mab6R5]: incluido



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

pacientes y lo que podría solventarse continuando este estudio de forma prospectiva.

Estos resultados pueden ser generalizados a pacientes colombianos con diarrea crónica, la utilidad de estos hallazgos radica en que permitirá una evaluación más crítica para la realización y/o adopción de guías para pacientes con diarrea crónica, así como será la base para futuros estudios en nuestra población.

Comentado [LMI7]: Que variables faltaron por evaluar que pueden estar explicando sus resultados.

Comentado [mab8R7]: incluido



MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

10. CONCLUSIONES

Los pacientes con diarrea crónica, como se ha observado en otras series, son pacientes jóvenes.

La mayor proporción de los pacientes del estudio fueron hombres, hallazgo que contrasta con la epidemiología usual de la enfermedad.

La presencia de guayaco positivo fue más frecuente en los pacientes con hallazgos histológicos positivos, lo que puede estar explicado por la presencia de inflamación crónica.

La colitis inespecífica fue el hallazgo histopatológico reportado con mayor frecuencia por el servicio de patología.

La presencia de guayaco positivo se asoció a mayor riesgo de presencia de hallazgos histopatológicos en pacientes con diarrea crónica.

Los niveles de proteína c reactiva dentro de límites normales fue un factor protector a la presencia de hallazgos histopatológicos en pacientes con diarrea crónica.

Comentado [LM19]: Son resultados más que conclusiones. Cuál la conclusión de su estudio??

Comentado [mab10R9]: Ajustado a su solicitud.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Feb;15(2):182-193.
2. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology. 2004 Jul;127(1):287-93.
3. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, Garcia-Planella E, et al. Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis. Gastroenterol Hepatol. 2016 Oct;39(8):535-59.
4. Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea Gastroenterology 2017;152:515–532.
5. Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Mar;2(3):198-206.
6. Gorospe EC, Oxentenko AS. Nutritional consequences of chronic diarrhoea. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Oct;26(5):663-75.
7. Silva AS, Lima DM dos R. Microscopic analysis of patients with chronic diarrhea without macroscopic disease. J. Coloproctol. (Rio J.) [online]. 2016,
8. Langner C. Colorectal normal histology and histopathologic findings in patients with chronic diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2012 Sep;41(3):561-80.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

9. Zabana Y, Ferrer C, Aceituno M, Salas A, Fernández-Bañares F. Advances for improved diagnosis of microscopic colitis in patients with chronic diarrhoea. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;40(2):107-116.
10. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004;53:346-50.
11. Patil D T, Odze RD. Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. *Virchows Archiv* (2018) 472:67-80.
12. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehke S, et al; Working Group of Digestive Diseases of the European Society of Pathology (ESP) and the European Microscopic Colitis Group (EMCG). Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015 Apr;66(5):613-26.
13. Fiehn AM, Bjørnbak C, Warnecke M, Engel PJ, Munck LK. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum Pathol*. 2013 Nov;44(11):2461-6.
14. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018 Aug;67(8):1380-1399.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

15. Hotouras A, Collins P, Speake W, Tierney G, Lund JN, Thaha MA. Diagnostic yield and economic implications of endoscopic colonic biopsies in patients with chronic diarrhoea. *Colorectal Dis.* 2012 Aug;14(8):985-8.
16. Cotter TG, Binder M, Harper EP, Smyrk TC, Pardi DS. Optimization of a Scoring System to Predict Microscopic Colitis in a Cohort of Patients With Chronic Diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Mar;51(3):228-234.
17. Kane JS, Sood R, Law GR, Gracie DJ, To N, Gold MJ, et al. Validation and modification of a diagnostic scoring system to predict microscopic colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Oct;51(10):1206-12.
18. Gutiérrez O, Castillo B, Cardona H, Forero E. Enfermedad diarreica crónica Estudio de casos y controles en un grupo de pacientes colombianos *Acta Med Colomb* 2001; 26:231-239.
19. Gu HX, Zhi FC, Huang Y, Li AM, Bai Y, Jiang B, et al. Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in Southern China. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Sep;27(9):1167-73.
20. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011;140:1155–65.
21. Kagueyama FM, Nicoli FM, Bonatto MW, Orso IR. Importance of biopsies and histological evaluation in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopies. *Arq Bras Cir Dig.* 2014 Jul-Sep;27(3):184-7.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

22. Chang JY, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Risk factors for chronic diarrhoea in the community in the absence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Oct;21(10):1060-e87.
23. Borges, LV, Mattar R, da Silva JMK, da Silva ALW, Carrilho FJ, Hashimoto CL. Fecal occult blood: a comparison of chemical and immunochemical tests. *Arq. Gastroenterol.* 2018, vol.55, n.2 128-132.
24. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006;48:116–32.
25. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

12. ANEXOS

No aplica.