



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA: COLITIS MICROSCÓPICA: DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

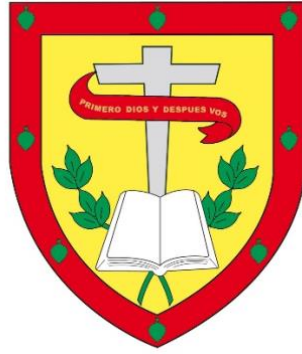
**AUTOR: JHOSEP MARTÍN LÓPEZ MOGROVEJO**

**DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI MENDOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA: COLITIS MICROSCÓPICA: DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JHOSEP MARTÍN LÓPEZ MOGROVEJO**

**DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI MENDOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## **Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Jhosep Martín López Mogrovejo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105502967**. Declaro ser el autor de la obra: “**Colitis Microscópica: Diagnóstico y tratamiento**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 12 de Noviembre del 2021



Jhosep Martín López Mogrovejo

**C.I. 0105502967**

## **DEDICATORIA**

En primer lugar este trabajo de investigación se encuentra dedicado a Dios, quien ha permitido alcanzar una meta fundamental en la vida, siempre brindándome sabiduría, humildad para seguir progresando a lo largo de mi carrera universitaria.

A mis padres, quienes han sido los pilares más importantes en mi vida y formación, siendo mi mayor ejemplo de superación y apoyo incondicional, ya que con sus consejos y comprensión siempre lograron motivarme a seguir adelante y cumplir mis sueños.

A mis hermanos, que han sido fuente de inspiración y ejemplos a seguir por su perseverancia y dedicación en cada uno de sus sueños, para así siempre lograr cumplirlos. A mis familiares, que siempre han estado apoyándome y alegrándose por cada meta alcanzada.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por concederme la vida y brindarme salud, lo cual ha sido fundamental para cumplir una meta más en mi vida profesional.

A mis padres y familia, que me apoyaron a lo largo de mi carrera universitaria y por los valores inculcados que gracias a ello me he podido convertir en el ser humano que soy.

A mi director de tesis Dr. Gabriel Tigsi y al asesor metodológico Dr. Claudio Bravo, quienes con su conocimiento, paciencia y apoyo, han hecho posible el desarrollo de esta investigación. Y por último a la Universidad Católica de Cuenca, la cual fue la casa de estudios que me abrió las puertas para complementar mi formación profesional.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica, la cual, engloba dos tipos: colitis linfocítica (CL) y colitis colagenosa (CC), caracterizadas por la presencia de diarrea acuosa crónica no sanguinolenta.

**Objetivo:** Analizar el diagnóstico y tratamiento de la colitis microscópica mediante la revisión de literatura científica actualizada.

**Metodología:** El estudio es de tipo documental y descriptivo. Para adquirir la literatura sobre CM se utilizó las principales bases de datos electrónicas: Embase, Medline, Science Direct, entre otras. Empleando vocabulario libre con términos claves. Se incluyeron estudios a partir del 2019. Publicados como artículos originales, revisiones de literatura, sistémicas, meta-análisis, estudios de casos y ensayos clínicos controlados. Para la búsqueda de información se empleó el método PICO y para evaluar el riesgo de sesgo la herramienta Cochrane.

**Resultados:** Se incluyeron 20 artículos científicos. El 100% de los pacientes fueron diagnosticados mediante la histología por biopsias de colon. El tratamiento de primera línea para el manejo de CM es la budesónida y el dipropionato de beclometasona y las alternativas son agentes anti-TNF, terapias inmunomoduladoras, mesalazina, loperamida, resincolestiramina, entre otros; el tratamiento con mayor eficacia es la budesónida, respondiendo a la remisión clínica de manera efectiva y segura.

**Conclusiones:** La prueba "Gold Standar" para el diagnóstico de la CM es la histología de biopsia de colon (8 muestras de biopsia), el tratamiento eficaz y seguro para el manejo de la CM es la budesónida oral con dosis de 9 mg/día por 8 semanas.

**Palabras claves:** Colitis, microscópica, Diagnóstico, Tratamiento.

## ABSTRACT

**Background:** Microscopic colitis (MC) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD), which, encompasses two types: lymphocytic colitis (LC) and collagenous colitis (CC), characterized by the presence of chronic non-bloody watery diarrhea.

**Objective:** To analyze the diagnosis and treatment of microscopic colitis by reviewing the updated scientific literature.

**Methodology:** The study is documentary and descriptive. The main electronic databases were used to acquire the literature on MC: Embase, Medline, Science Direct, among others. Using free vocabulary with key terms. Studies from 2019 onwards were included. Published as original articles, literature reviews, systemic, meta-analysis, case studies, and controlled clinical trials. The PICO method was used to search for information and the Cochrane tool was used to assess the risk of bias.

**Results:** 20 scientific articles were included. 100% of the patients were diagnosed by histology by colon biopsies. The first-line treatment for the management of CM is budesonide and beclomethasone dipropionate and the alternatives are anti-TNF agents, immunomodulatory therapies, mesalazine, loperamide, resin cholestyramine, among others; the treatment with the highest efficacy is budesonide, responding to clinical remission effectively and safely.

**Conclusions:** The "Gold Standard" test for the diagnosis of MC is colon biopsy histology (8 biopsy specimens), the effective and safe treatment for the management of MC is oral budesonide with doses of 9 mg/day for 8 weeks.

**Keywords:** colitis, microscopic, diagnosis, treatment

## ÍNDICE

1. CAPÍTULO I .....	11
1.1. INTRODUCCIÓN .....	11
1.2. ANTECEDENTES.....	12
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	13
1.4. MARCO TEÓRICO .....	14
1.4.1 Colitis microscópica .....	14
1.4.2 Etiología de Colitis microscópica.....	14
1.4.3 Epidemiología de Colitis microscópica .....	14
1.4.4 Factores de riesgo de la CM.....	15
1.4.5 Clínica de Colitis microscópica.....	15
1.4.6 Criterios diagnósticos de Colitis microscópica.....	16
1.4.7 Tratamiento de Colitis microscópica.....	16
2. CAPÍTULO II .....	17
2.1. OBJETIVOS .....	17
2.1.1 Objetivo general .....	17
2.1.2 Objetivos específicos .....	17
3. CAPÍTULO III .....	18
3.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO .....	18
3.1.1 Tipo de estudio.....	18
3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	18
3.1.3 Adquisición de la evidencia.....	18
4. CAPÍTULO IV.....	21
4.1. RESULTADOS.....	21
4.1.1 Selección de estudios .....	22
4.1.2 Evaluación de la calidad del estudio .....	22
4.1.3 Características del estudio.....	23
5. CAPÍTULO V.....	28
5.1. DISCUSIÓN .....	28
5.2. LIMITACIONES.....	32
6. CAPÍTULO VI.....	33
6.1. CONCLUSIONES .....	33
6.2. RECOMENDACIONES.....	33
6.3. FINANCIAMIENTO .....	34

7. CAPÍTULO VII.....	35
7.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
7.2. GLOSARIO.....	39
7.4. ANEXOS .....	40

# 1. CAPÍTULO I

## 1.1. INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de carácter crónico, la cual, engloba dos tipos distintos de CM, la de colitis linfocítica (CL) y colitis colagenosa (CC), ambas entidades se encuentran caracterizadas por la presencia de diarrea acuosa crónica como síntoma cardinal (1–3). Tulassay et al. (4), Tome et al. (2) y Riviére et al. (3) en sus respectivos estudios han mencionado que existe otra variante denominada colitis microscópica incompleta (CMi), en la cual, las alteraciones histológicas no son tan evidentes, sin embargo, se acompaña de un cuadro clínico similar. No obstante, en el estudio realizado por Tachibana, et al. (5) proponen otra variante de CM denominada Colitis nucleomigrans (NC), la cual, de la misma forma se encuentra asociada a cambios histológicos, su sintomatología cursa con diarrea acuosa crónica no sanguinolenta y en los estudios endoscópicos no se evidencian alteraciones o únicamente se observa eritema a nivel de la mucosa intestinal (6).

Esta es una patología relativamente nueva, debido a que la primera variante de ellas la CC fue descrita por primera vez en el año 1976 por Lindström y desde entonces se la catalogó como una EII, en tanto que Lazemby describió a otra variante, la CL aproximadamente una década después (7–9). Estas dos entidades se han catalogado como “microscópica” debido a que los estudios macroscópicos no reportan información relevante en la mayor parte de casos y se requiere de estudios histológicos para identificar los cambios patológicos y establecer de esta manera un diagnóstico (8,10,11).

Su fisiopatología, es importante mencionar que esta no ha sido descifrada con exactitud, debido a esto existen varias hipótesis propuestas para justificar el desarrollo de esta entidad patológica (3). Entre estas se han relacionado las respuestas inflamatorias, predisposición genética, entre otras. No obstante, la hipótesis principal está asociada a una respuesta inmunológica descontrolada a nivel intestinal (2). Por lo que se ha catalogado a estos trastornos como inmunomediados, con lo que se podría justificar su asociación con otras enfermedades de carácter autoinmune (7).

En relación al diagnóstico se pueden realizar múltiples estudios complementarios como: endoscópicos, de laboratorio e histológicos, entre otros (1). Siempre teniendo en cuenta la clínica del paciente, ya que los signos y síntomas nos orientaran a realizar el diagnóstico, donde el síntoma cardinal es la diarrea crónica acuosa sin presencia de sangre (9). Sin embargo, los estudios endoscópicos suelen evidenciar un intestino macroscópicamente normal (7). De ahí, radica la importancia de estudios histológicos para el diagnóstico debido a que mediante una biopsia se podrá determinar si meramente se trata de una CM u otra patología inflamatoria intestinal (2,11)

## **1.2. ANTECEDENTES**

A nivel mundial la prevalencia de CM de acuerdo con el estudio de Miehle, et al. (12) es de 11,4 casos por 100 000 habitantes-anualmente, esto incluyendo a sus dos variantes y se estima que existen de 0,6-16,4 casos de CC y de 0,6-16 casos de CL por cada 100 000 habitantes-año (13). Sin embargo, de acuerdo con lo reportado por Burke, et al. (14) la incidencia de la CM ha incrementado sustancialmente y sus cifras oscilan entre 6,8 a 24,7 casos por 100 000 habitantes-año en Europa y Norteamérica, esto podría atribuirse a un mayor número de biopsias y mayor entendimiento de la enfermedad, además mencionan que en un estudio realizado en Suecia se determinó que el riesgo de padecer CM es de 1 caso en 115 mujeres en tanto que en el sexo masculino es de 1 caso por cada 286 individuos.

En Estados Unidos, según lo reportado por Prieto y Prieto (9) existe una incidencia de CL de 64 casos por 100 000 habitantes y CC fue de 36 casos por 100 000 habitantes, con la prevalencia que oscila entre el 2 al 6% de pacientes con CM.

En el estudio danés realizado por Weimers et al. (15) determinaron que entre los años 2001 y 2016 se identificaron un total de 14 302 casos de CM, de los cuales, el 59% correspondieron a CC y el 41% a CL, teniendo una incidencia en el año 2001 de 2,3 y en el 2016 fue 24,3 casos por 100 000 personas-año.

La incidencia en América Latina no se ha determinado con exactitud, debido a no existen investigaciones actuales acerca de la CM; no obstante, en estudios realizados en la década previa hacen referencia a que un 9% de casos de la

diarrea crónica son desencadenadas por la CM (9). La edad más frecuente de presentación es en personas mayores de 60 años, con predominio en el sexo femenino aproximadamente con una relación de 4:1 (1,16,17)

En Perú, se ha reportado un estudio realizado por Tachibana et al. (6) con una población de 110 pacientes que acudieron al área de gastroenterología, por el cual se determinó una prevalencia del 40% de casos con CM. Cabe destacar, que esta prevalencia es alta si se la compara con los demás países desarrollados.

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

La colitis microscópica si bien no es una enfermedad muy común, y era considerada una enfermedad rara durante el siglo XX, en la actualidad su prevalencia ha incrementado de manera importante. Debido a que se han realizado más estudios en los últimos años sobre este tema, para así determinar de manera más precisa su incidencia, pautas para su diagnóstico y tratamiento, ya que se la considera como una enfermedad relativamente nueva.

Es además importante realizar una minuciosa investigación sobre la CM, ya que esta patología tiende a desencadenar repercusiones en la calidad de vida de quien los padece. Si bien en la actualidad existen varias hipótesis sobre su posible etiología, no se ha podido determinar a ciencia cierta cuál es la causa principal que influye en el desarrollo de esta enfermedad. Debido a esto es importante realizar investigaciones que nos permitan comprenderla de una mejor forma.

En nuestro país no existen investigaciones realizadas sobre el tema, ni publicaciones que nos permitan conocer el estado de esta enfermedad en nuestro medio. Lo que no solo sucede en nuestro país si no a nivel de Sudamérica, por lo que, es importante dar a conocer los principales aspectos relacionados a esta enfermedad, para así mejorar nuestra comprensión sobre la misma.

## **1.4. MARCO TEÓRICO**

### **1.4.1 Colitis microscópica**

La CM es considerada una EII, siendo una fuente de morbilidad que se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa en la población adulta mayor (18). Esta patología está dividida en dos subtipos histológicos: la CC y la CL, ambas colitis se presentan con diarrea acuosa, crónica o intermitente y se basan en hallazgos histopatológicos (7). La CC fue descrita en 1976 por Lindström y sus colaboradores; mientras que, la CL la describieron Lazenby y sus colaboradores en 1982 introduciendo al mundo de la ciencia la terminología de CL y CM (1).

### **1.4.2 Etiología de Colitis microscópica**

La etiología de CM según la versión de varias teorías, hacen referencia a la activación del sistema inmunológico de la mucosa colónica ante la respuesta a la manifestación de diversos factores antigénicos lumbales (ácidos biliares, infección, fármacos y toxinas) (19). Hace muy poco tiempo, a través de investigaciones se ha descubierto que existe un antígeno leucocitario humano, que se asocia significativamente con los mecanismos inflamatorios de la mucosa colónica; por lo tanto, una de las posibles causas de la CM se fundamenta en diversas observaciones clínicas, en donde se determina que esta patología se desarrolla posterior a una infección intestinal por *Clostridium difficile* o por la existencia de una variación elevada de anticuerpos en el organismo en contra de la enterocolitis por *Yersinia* y esencialmente por otros agentes infecciosos en el suero (20). No obstante, según Prieto y Prieto (9) sostienen que desde la década de los 90, de acuerdo a algunos informes se ha considerado que el uso prologando de diversos fármacos ha sido unas de las etiologías para desarrollar la CM.

### **1.4.3 Epidemiología de Colitis microscópica**

La incidencia a nivel mundial de la CM, según con el estudio de Miehlke, et al. (12) es de 11,4 casos por 100 000 habitantes-anualmente. En el caso de la CC se estima una incidencia que varía entre 0,6 y 16,4 casos y de 0,6 y 16 casos de CL por cada 100 000 habitantes-año (13). En Europa y Norteamérica según lo reportado por Burke, et al. (14) la incidencia de la CM se ha incrementado sustancialmente y sus cifras oscilan entre 6,8 y 24,7 casos por 100 000

habitantes-año, esto podría atribuirse a un mayor número de biopsias y mayor entendimiento de la enfermedad, además, mencionan que en un estudio realizado en Suecia se determinó que el riesgo de padecer CM es de 1 caso en 115 mujeres en tanto que en el sexo masculino es de 1 caso por cada 286 individuos.

En Estados Unidos, de acuerdo con Prieto y Prieto (9) la incidencia de CL es de 64 casos por 100 000 habitantes y CC fue de 36 casos por 100 000 habitantes, con la prevalencia que entre el 2 al 6% de pacientes con CM. La incidencia en la mayoría de países de América Latina, aún no se ha determinado con exactitud, debido a que no existen investigaciones actuales acerca de la CM (9). En Perú, se ha reportado un estudio realizado por Tachibana et al. (6) con una población de 110 pacientes que acudieron al área de gastroenterología, por el cual se determinó una prevalencia del 40% de casos con CM. Cabe destacar, que esta prevalencia es alta si se la compara con los demás países desarrollados.

#### **1.4.4 Factores de riesgo de la CM**

Entre los factores de riesgo de la CM se encuentra la edad y el sexo de los pacientes, considerando que esta patología se presenta en personas mayores de 60 años, con predominio en el sexo femenino aproximadamente con una relación de 4:1 (1,16,17,21). Por otro lado, Tome et al. (2) revelan que a más de sexo y la edad, la presencia de enfermedades autoinmunes, el tabaquismo y el uso prologando de ciertos fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones y los y antagonistas del receptor de histamina-2) forman parte esencial para el desencadenamiento de la CM.

#### **1.4.5 Clínica de Colitis microscópica**

La sintomatología clínica de la CM se presenta con diarrea acuosa crónica persistente o intermitente no sanguinolenta, que puede estar relacionada con dolor abdominal tipo cólico, además, esta patología particularmente la padecen mujeres en edad avanzada posterior a la menopausia y con inicio de reciente de medicamentos (1). También puede incluir otros síntomas como urgencia fecal, diarrea nocturna, pérdida de Índice de Masa Corporal (IMC), diarrea nocturna, incontinencia, dolor abdominal y otros menos frecuentes como ansiedad,

depresión y fatiga severa (7). Es preciso señalar que, si esta enfermedad no es tratada con medicamento, los síntomas pueden desaparecer a la largo de los años, considerando que la CM se caracteriza por la alternancia de fases asintomáticas y diarreicas, es decir, que la diarrea puede reaparecer años posteriores a la remisión temporal de la sintomatología (4).

#### **1.4.6 Criterios diagnósticos de Colitis microscópica**

El diagnóstico de la CM se lo realiza solamente cuando hay sospecha en pacientes con diarrea crónica (9). Se basa principalmente en un análisis histológico de biopsias de colon, que es realizada de manera habitual durante una endoscopia digestiva baja (3). Además, el estudio de laboratorio también forma parte de los criterios de diagnóstico, ya que se puede constatar de la presencia de alteraciones inespecíficas como los parámetros inflamatorios discretamente elevados, hipoalbuminemia leves y anemia; en cuanto a los marcadores fecales, se ha observado que los niveles de calprotectina fecal son mucho más elevados que los pacientes que presentan diarrea funcional (22).

Además, cabe destacar que se deben tomar ocho muestras biopsias para diagnosticar la CM, puesto que las alteraciones histológicas no son continuas ni uniformes, por lo tanto, la toma de biopsias debe ser en múltiples localizaciones, entre las cuales, íleon, colon derecho, izquierdo y recto (2 por cada uno) (1,3,10–12).

#### **1.4.7 Tratamiento de Colitis microscópica**

Cabe destacar, que antes que los pacientes sean sometidos a tratamiento, es necesario que inicie con el descarte de los factores de riesgo asociados a la CM como el tabaquismo, el uso de medicamentos y los componentes dietéticos como lactosa y edulcorantes artificiales que pueden exacerbar la diarrea (23). Sin embargo, si la sintomatología persiste es recomendable seguir con un tratamiento farmacológico basado en la evidencia de acuerdo con American Gastroenterological Association (AGA) (24), los cuales siguen la budesónida (byoo-DESS-o-nide) a través de un dosis de 9mg por vía oral una vez al día durante 8 semanas (7,22,23,25), ya que es el fármaco más eficaz para tratar la CM; no obstante, si los pacientes son refractarios se debe tomar en cuenta el algoritmo del tratamiento de la CM, que se expone en el Anexo 1.

## **2. CAPÍTULO II**

### **2.1. OBJETIVOS**

#### **2.1.1 Objetivo general**

Analizar el diagnóstico y tratamiento de la colitis microscópica mediante la revisión de literatura científica actualizada.

#### **2.1.2 Objetivos específicos**

- Especificar los criterios diagnósticos para colitis microscópica.
- Describir los tratamientos para colitis microscópica.
- Determinar el tratamiento con mayor eficacia para la colitis microscópica.

### **3. CAPÍTULO III**

#### **3.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO**

##### **3.1.1 Tipo de estudio**

Documental y descriptivo.

##### **3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión**

###### **Criterios de inclusión**

- Estudios de pacientes con colitis microscópica confirmada.
- Estudios con tratamiento para el manejo de la colitis microscópica.
- Estudios de pacientes mayores a 18 años.
- Estudios en idioma español o inglés.
- Estudios publicados a partir del 2019 en adelante.
- Estudios publicados como artículos originales (retrospectivos, observacionales, descriptivos, de cohorte), revisiones de literatura, sistémicas, meta análisis, estudios de casos, ensayos clínicos controlados (ECA).

###### **Criterios de exclusión**

- Estudios de pacientes con diagnóstico histológico indeterminado.
- Estudios de acceso restringido.
- Estudios con información incompleta.
- Estudios publicados como tesis de pregrado o posgrado (literatura gris).

##### **3.1.3 Adquisición de la evidencia**

###### **3.1.3.1. Búsqueda bibliográfica**

Para adquirir la literatura relevante sobre la colitis microscópica se utilizó las principales bases de datos electrónicas: Embase, Medline, Science Direct, Cochrane Collaboration y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), a través del empleo de un vocabulario libre en español con términos claves: “colitis microscópica”, “diagnóstico”, “tratamiento”, “pacientes adultos”, “endoscopia”, “colonoscopia”, “biopsia” y en inglés para búsqueda en Medline: “microscopic colitis”, “diagnosis”, “treatment”, “adult patients”, “endoscopy”, “colonoscopy”, y “biopsy”; cabe aclarar, que estas palabras fueron combinadas mediante tres operadores

booleanos básicos como “OR”, “NOT” y “AND”, con el fin de ampliar los resultados de búsqueda.

### **3.1.3.2. Selección de estudios**

Para la selección de estudios se utilizó el método PRISMA, basado en el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Al identificar los estudios en las diferentes bases de datos electrónicas, se eliminaron los artículos duplicados y los que tenían acceso restringido.

Para realizar la lectura crítica de los estudios, se seleccionó solamente los artículos con información completa, con la finalidad de excluir los que no tengan los datos requeridos para la revisión bibliográfica. Este proceso se lo representó en el diagrama de flujo, el cual, contó de cuatro etapas: identificación, selección, elegibilidad e inclusión (Anexo 2).

### **3.1.3.3. Búsqueda de información**

Para la búsqueda de información en los artículos científicos incluidos, se utilizó el método PICO (Tabla 1), con la finalidad de identificar evidencia científica eficiente a través esta pregunta clínica: ¿El diagnóstico temprano de la colitis microscópica (intervención) permite seleccionar un tratamiento eficiente (desenlace) para los pacientes mayores de 18 años (población)?

**Tabla 1.** Método PICO

<b>P</b>	Pacientes mayores de 18 años con colitis microscópica
<b>I</b>	Diagnóstico de la colitis microscópica
<b>C</b>	Tratamiento para la colitis microscópica
<b>O</b>	Eficacia en el tratamiento

P: paciente. I: intervención. C: comparación. O: desenlace.

Fuente: Metodología de la Revisión sistémica

### **3.1.3.4. Evaluación del riesgo de sesgo**

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se utilizó la herramienta Cochrane "Riesgo de sesgo" (26) que estuvo estructurada bajo el cumplimiento de seis dominios como: “generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores, manejo de los datos de resultados incompletos y notificación

selectiva”. Para determinar el posible sesgo, intervinieron dos juicios de expertos, los cuales, se encargaron de revisar cada uno de los estudios de manera independiente, para posteriormente llegar a un consenso. La terminología que se empleó para valorar el cumplimiento de cada dominio consistió en colocar el signo “-” si es un alto riesgo de sesgo, el “+” si es bajo riesgo de sesgo y el “?” si el riesgo es dudoso.

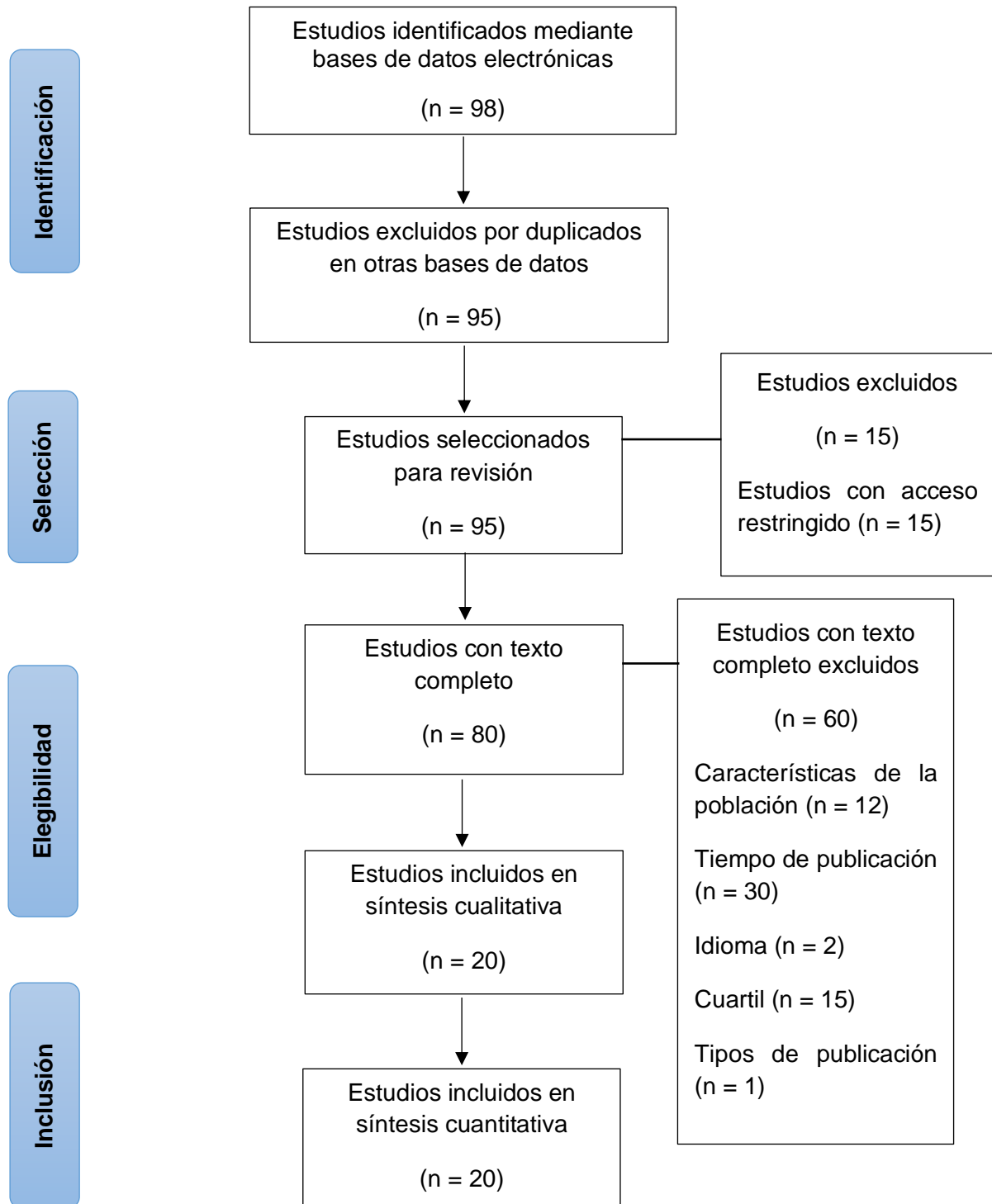
#### **3.1.3.5. Características de los estudios**

Para extraer las características principales de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se elaboró una tabla, en la cual, se resumió cada uno extrayendo la siguiente información: título, autor/es, año de publicación, tipo de estudio, población/muestra, diagnóstico, tratamiento, efectos adversos y respuesta al tratamiento (Anexo 2).

## 4. CAPÍTULO IV

### 4.1. RESULTADOS

Figura 1. Método PRISMA



### 4.1.1 Selección de estudios

En la selección de estudios, se identificó a 98 artículos científicos en los diferentes buscadores electrónicos: Embase, Medline, Science Direct, Cochrane Collaboration y BVS. Se eliminaron 3 artículos que estaban duplicados, 15 que tenían acceso restringido y 60 que no cumplieron con los criterios de inclusión; por lo tanto, se incluyeron 20 estudios para la revisión bibliográfica (Figura 1).

### 4.1.2 Evaluación de la calidad del estudio

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se utilizó la herramienta Cochrane "Riesgo de sesgo" (26) que estuvo estructurada bajo el cumplimiento de seis dominios. Para determinar el posible sesgo, intervinieron dos juicios de expertos, los cuales, se encargaron de revisar cada uno de los estudios de manera independiente, para posteriormente llegar a un consenso. En resumen, se incluyeron todos los estudios porque tenían un bajo riesgo de sesgo. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Evaluación de riesgo de sesgo

N°	Autor y año	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Evaluación
1	De Corte et al. 2019 (27)	+	+	+	+	+	+	Bajo riesgo
2	Münch et al. 2021 (28)	+	+	+	+	+	+	Bajo riesgo
3	Levy et al. 2019 (18)	+	+	+	+	+	+	Bajo riesgo
4	Red et al. 2020 (29)	+	+	+	+	+	+	Bajo riesgo
5	Yuan et al. 2019 (30)	+	+	+	+	?	+	Bajo riesgo
6	Kanstrup et al. 2020 (31)	+	+	+	+	-	+	Bajo riesgo
7	Hamdeh et al. 2020 (21)	+	+	+	+	-	+	Bajo riesgo
8	Miehlke et al. 2021 (12)	+	+	+	+	?	+	Bajo riesgo
9	Favara et al. 2020 (32)	+	+	+	+	+	+	Bajo riesgo
10	Riviere y Zerbib 2020 (3)	+	-	-	+	+	+	Bajo riesgo
11	Reilev et al. 2020 (25)	+	+	+	+	+	+	Bajo riesgo
12	Prieto y Prieto 2019 (9)	+	+	-	+	-	+	Bajo riesgo
13	Tulassay et al. 2019 (4)	+	+	-	+	+	+	Bajo riesgo
14	Miehlke et al. 2019 (7)	+	+	+	+	?	+	Bajo riesgo
15	Mortier y Laheij 2020 (33)	+	-	+	+	+	+	Bajo riesgo
16	Tome et al. 2021 (2)	+	-	-	+	+	+	Bajo riesgo
17	Goudkade et al. 2020 (10)	+	+	+	+	-	+	Bajo riesgo
18	Burke et al. 2021 (14)	+	+	-	+	+	+	Bajo riesgo
18	Red et al. 2019 (22)	+	+	-	+	+	+	Bajo riesgo
20	Münch et al. 2019 (23)	+	+	-	+	+	+	Bajo riesgo

D1: generación de secuencia aleatoria; D2: ocultamiento de la secuencia; D3: cegamiento de los participantes y del personal; D4: cegamiento de los evaluadores; D5: manejo de los datos de resultados incompletos; D6: notificación selectiva. (+): bajo riesgo de sesgo; (-): alto riesgo de sesgo; (?): riesgo de sesgo poco claro

Fuente: artículos

### 4.1.3 Características del estudio

El presente estudio se trató acerca del diagnóstico y tratamiento de la CM, por tanto, para cumplir con los objetivos planteados se incluyeron investigaciones de diversos autores. De los 20 estudios incluidos en la revisión bibliográfica, 9 fueron artículos originales (retrospectivos, descriptivos, transversales, etc.), 8 fueron revisiones de literatura, 2 ECA y una revisión bibliográfica. El 90% de los artículos fueron publicados en idioma inglés, mientras que, el 10% fue en español. Además, se incluyeron artículos publicados desde el 2019 (Anexo 2).

Corte et al. (1) publicaron un estudio retrospectivo con una población de 30 pacientes con CM, de los cuales, 20 padecen de CL, y 10 CC, predominó el sexo femenino con una edad mediana de 68.5 años; fue diagnosticado a través de histopatología y el tratamiento usado fue budesónida, beclometasona, combinación de agentes: budesónida y levofloxacina, budesónida y beclometasona; entre los efectos adversos de la budesónida está el estreñimiento y mialgia, el cual parece ser un tratamiento prometedor.

Por otro lado, Münch et al. (15) realizaron un ECA con 44 pacientes (21 con budesónida y 23 con placebo), con una edad media de 52.2 años prevaleciendo el sexo femenino con 76.2%, el estudio realizado fue de tipo histológico, se usó budesónida vs placebo como tratamiento y se encontró reflujo gastroesofágico como efecto adverso de budesónida, mientras que el placebo causaba dispepsia, náuseas y erupción cutánea, ante estos acontecimientos, la budesónida tiene mayor eficacia que el placebo.

Levy et al. (18) en su estudio de cohorte retrospectivo mencionan que, en 221 pacientes con CM, 116 tenían un diagnóstico de CL (53%), mientras que los 105 pacientes restantes tenían CC (48%), con una edad mediana de 64 años sobresaliendo el sexo femenino. El diagnóstico se obtuvo de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos; el tratamiento fue a base de budesónida en un 50%, terapia biológica 7% e inmunomoduladores Anti-TNF 5%. Los pacientes con CC tuvieron mayor tendencia a un mayor número de episodios medios de recaída (1,8 vs 1,4,  $p = 0,06$ ). La budesónida tuvo mejor respuesta al tratamiento en comparación a los inmunomoduladores o biológicos.

Rojo et al. (29) en su estudio observacional y retrospectivo indican que mediante criterios clínicos y colonoscopia diagnosticaron a 104 pacientes con CM, con una edad media de  $65 \pm 16$  años resaltando el sexo femenino, el cual, utilizó budesónida 75%, loperamida 37%, mesalazina 27%, esteroides 7%. Con budesónida se encontró efectos adversos como miopatía esteroidea, glaucoma y estreñimiento; con la mesalazina: empeora la diarrea y altera las transaminasas; la loperamida: estreñimiento y reacción urticariforme; ubicando a la budesónida en la primera línea de tratamiento de la CM.

Según Yuan et al. (30) en su estudio multicéntrico, diagnosticaron de manera histológica a 25 pacientes con edad mediana de 46 y 62 años, el tratamiento utilizado fue budesónida encontrando intolerancia o resistencia al fármaco. El 22% fue sometido a cirugía debido a refractario a esteroides.

Kanstrup et al. (31) realizaron un estudio multicéntrico con 255 pacientes, de los cuales, 199 padecen de CC y 56 de CL, la edad media es 58.7 años y se ubica primero al sexo femenino con un 83.4%, fue diagnosticado a través de la histología, el tratamiento fue con budesónida sin presentar efectos adversos, refiriéndose, así como tratamiento estándar para CM.

En una revisión bibliográfica, Hamdeh et al. (21) reclutan 16 estudios que incluyen a 198.404 pacientes, fueron diagnosticados mediante histología de las biopsias de colon, en los cuales, se utilizó budesonida e infliximab como tratamiento y sin evidenciar efectos adversos. Se obtuvo que el 37% de pacientes que fueron tratados con budesónida tuvieron una respuesta completa y alcanzaron la remisión clínica.

Miehlke et al. (28) en un ECA, publicaron una población de 161 pacientes, con una edad mediana de 60 años prevaleciendo el sexo femenino, el diagnóstico fue mediante histología de las biopsias de colon, como tratamiento se utilizó budesónida vs placebo, mesalazina, subsalicilato de bismuto, loperamida y agentes aglutinantes de ácidos biliares, de los cuales el 49% de los pacientes que recibieron budesónida y el 42% que recibieron placebo experimentaron al menos un evento adverso. Según la aceptación del tratamiento en los pacientes, tenemos que la budesónida tiene una aceptación moderada, mesalazina: bajo, subsalicilato de bismuto: muy bajo, loperamida: muy bajo y agentes aglutinantes

de ácidos biliares: muy bajo. Lo que demuestra que la budesónida tiene muy buena aceptación.

Favara et al. (32) en su estudio retrospectivo incluyen a 492 pacientes con una edad media de 58 años, sobresaliendo el sexo masculino, fueron diagnósticos a través de endoscopia por biopsia, el tratamiento elegido fue budesónida y agentes anti-TNF, se encontró que en un 15% la budesónida desarrolló una infección; los agentes anti-TNF en un 35% desarrollaron infección; requiriendo antibióticos en todos estos casos.

Riviere y Zerbib (3) mediante una revisión de literatura evidencian que el diagnóstico estándar para la CM es el histológico, revelando que pacientes de sexo femenino de edades entre 50 y 70 años, recibieron como tratamiento la budesónida vs placebo; en el cual, se encontró una tasa de respuesta positiva del 80% frente al 26% con placebo. Se puede afirmar que la budesónida se encuentra en la primera línea de tratamiento de la CM.

Reilev et al. (25) publicaron un estudio de casos y controles anidado de 417 pacientes con diagnóstico de CM, de los cuales, 267 padecían de CC y 150 de CL, con una edad mediana de 78 años, ubicándose en primer lugar el sexo femenino con 86%, fue diagnosticado histológicamente y el tratamiento elegido fue budesónida que obtuvo fracturas osteoporóticas como efecto adverso, sin embargo, no se pudo demostrar una asociación entre el uso de budesónida oral y fracturas osteoporóticas.

Según Prieto y Prieto (9) en una revisión de literatura, reportaron que el diagnóstico utilizado para detectar la CM fue el histológico, el tratamiento empleado fue la budesónida, prednisona, subsalicilato de bismuto, 5-ASA colestiramina (un agente aglutinante de ácidos biliares), los cuales no mostraron efectos adversos de los fármacos, sin embargo, se puede mencionar que solo la budesónida tiene ensayos controlados que demuestran la eficacia de la remisión clínica.

Tulassay et al. (4) realizaron una revisión de literatura a pacientes con diagnóstico histológico de CM; que en primera línea de tratamiento se usó budesónida, en segunda línea terapia inmunomoduladora (tiopurina, azatioprina, metorexato); antiinflamatorios y antiseoretos (prednisolona, mesalazina,

colestiramina, subsalicilato de bismuto, loperamida), de los cuales el 43% de los pacientes que recibieron el tratamiento de segunda línea no tuvieron resultados alentadores y se demuestra la eficacia de budesónida ante los demás medicamentos, ya que el tratamiento biológico se considera principalmente para pacientes resistentes a la budesónida, como terapia de segunda línea.

Miehlke et al. (28) publican un estudio de cohorte a 1950 pacientes, entre ellos, 41% de los casos tenían CL y 28% CC diagnosticados histológicamente; los fármacos usados fueron budesónida, fármacos (prednisolona, mesalazina, colestiramina y subsalicilato de bismuto), inmunomoduladores, terapia biológica: agentes antiTNF (infliximab y adalimumab); además, cabe resaltar que en los estudios publicados no existen muchos ECA que demuestren la eficacia de los inmunomoduladores o fármacos biológicos, a pesar que, los reportes de casos sugieren resultados favorables; por lo tanto, se puede mencionar que la budesónida oral se ha convertido en el tratamiento de elección para la remisión clínica en la mayoría de los pacientes.

Mortier y Laheij (33) mediante una revisión de literatura, indican 12 pacientes con diagnóstico histológico, 8 con CL y 4 con CC de sexo femenino con edad media de 58 años; el tratamiento recibido fue a base de lavado con miel; un grupo de 9 pacientes fueron tratados con medicación regular y 3 pacientes optaron por recibir el lavado con miel sin probar ninguna terapia regular, lo que resultó que los 9 pacientes no tuvieron éxito, mientras que, los que fueron tratados con la miel obtuvieron muy buenos resultados; por lo tanto, el lavado de miel con una solución de miel parece ser eficaz para el tratamiento de la CL, a diferencia de la CC.

Tome et al. (2) publicaron una revisión de literatura de pacientes con CM mayores de 50 años, en su mayoría de sexo femenino, el diagnóstico fue mediante evaluación histológica, fueron tratados con budesónida vs placebo, al comprar esta medicación, dio como respuesta que la budesónida tiene más de 3 veces mayor eficacia que el placebo ( $p < 0.05$ ), por lo tanto, es óptimo para lograr una respuesta clínica tanto a corto como a largo plazo.

Goudkade et al. (10) publicaron un estudio observacional con 6 centros patológicos PRO-MC (dos de España, dos de Suecia, uno de Lituania y uno de Dinamarca), la prueba diagnóstica utilizada fue la histología, el tratamiento que

utilizaron según el estado de los pacientes fue la loperamida, otros se mantuvieron con budesónida durante 1 año, loperamida durante 8 meses seguida de tratamiento con budesónida por 3 meses, beclometasona durante 3 meses, tratamiento con budesónida durante 3 meses. El estudio no mostró efectos adversos de los fármacos, concluyendo así que la budesónida es considerado el fármaco de primera línea.

Burke et al. (14) en una revisión de literatura publicaron que la prueba de diagnóstico para los pacientes mayores de 50 años con CM es la histológica, el tratamiento probado fue budesónida vs placebo, el resultado demuestra que el 81% de los pacientes tuvieron una respuesta clínica significativamente mayor con budesónida frente al placebo; por lo que se llegó a la conclusión que la budesónida es el tratamiento de inducción eficaz para adultos con CM.

Según Red et al. (22) en su revisión de literatura, presentan a pacientes mayores a 50 años con diagnóstico histológico, los cuales fueron tratados con budesónida y fármacos como: mesalacina, loperamida y resincolestiramina; sin embargo, la budesónida sigue siendo más segura y eficaz que otros medicamentos. Además, cabe resaltar que, si se suspende la budesónida, la tasa de recidivas puede llegar hasta el 80%.

Una revisión de literatura realizada por Münch et al. (23) revelan que la prueba de diagnóstico para detectar la CM en pacientes con síntomas con sospecha es el examen histológico de biopsias de colon, para su tratamiento se recomendó la budesónida oral con una dosis de 9mg por 8 semanas. Los resultados fueron alentadores, más del 90% de pacientes tuvieron una remisión clínica, sin demostrar efectos adversos al fármaco.

## **5. CAPÍTULO V**

### **5.1. DISCUSIÓN**

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue describir el diagnóstico y el tratamiento de la CM, conociendo que hasta la actualidad existe una incidencia a nivel mundial de 11,4 casos por 100 000 habitantes-anualmente (12). La CM es una EII, siendo una fuente de morbilidad que se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa no sanguinolenta, especialmente en la población adulta mayor (18). El término CM está dividido en dos subtipos histológicos: CC y CL, ambas colitis se presentan con diarrea acuosa, crónica o intermitente y se basan en hallazgos patológicos (7).

En nuestro estudio, se ha observado que todos los pacientes de los artículos científicos incluidos, han utilizado el análisis histológico de biopsias de colon para el diagnóstico de la CM y un estudio (22) reportó que utilizó en conjunto los criterios clínicos; sin embargo, la histología es el “Gold Estándar” para el diagnóstico de la CM. Estos acontecimientos se suscitan porque los criterios de diagnóstico de la CM son realizados cuando existe sospecha en pacientes con diarrea acuosa crónica sin sangrado (9); por lo tanto, el diagnóstico principal se basa en un análisis histológico de biopsias de colon, a través de una endoscopia digestiva baja (3). Además, los exámenes de laboratorio en sangre también forman parte de los criterios de diagnóstico, puesto que se puede constatar la presencia de alteraciones inespecíficas como los parámetros inflamatorios discretamente elevados, hipoalbuminemia leve y anemia; en cuanto a los marcadores fecales, también se ha observado diferencias en los niveles de calprotectina fecal, siendo mucho más elevado que los pacientes que presentan diarrea funcional (22).

En cuanto, al número de biopsias que se deben tomar para el diagnóstico de la CM, sigue siendo un tema controversial, sin embargo, Rojas et al. (1) sostienen que se deberían tomar por lo menos ocho biopsias, en múltiples localizaciones como: íleon, colon derecho, izquierdo y recto. Asimismo, Rivière (3) asevera que deben ser ocho biopsias para obtener resultados confiables. De igual manera, Goudkade et al. (10) mencionan que por lo menos se deben tomar dos biopsias

de cada segmento. Así también lo confirma Virine et al. (11) que se deben tomar dos muestras de los colones derecho, transversal, izquierdo y sigmoide.

De acuerdo con los tratamientos para la CM, nuestro estudio revela que Münch et al. (28), Yuan et al. (30), Kanstrup et al. (31), Riviere y Zerbib (3), Reilev et al. (25), Tome et al. (2), Burke et al. (14) y Münch et al. (23) a través de sus publicaciones coinciden que la budesónida oral es el medicamento de primera línea más utilizado en pacientes diagnosticados con CM. Esta información es aseverada por varios estudios (7,22,25), en donde se comprueba que el uso de corticoides (CS) como la budesónida es el tratamiento que tiene mayor eficacia y seguridad para la remisión clínica, puesto que los principales beneficios son la restauración parcial de la absorción deficiente de sales biliares (28) y la reducción de la actividad glucocorticoide sistémica (14).

Según Tome et al. (2) y De Corte et al. (27) y Chande et al. (34) coinciden que la budesónida es administrada con una dosis de 9 mg/día por vía oral durante 6 - 8 semanas. Sin embargo, Prieto y Prieto (9) revelan que la administración adecuada debe ser de 9 mg por vía oral durante el primer mes, en el siguiente mes se reduce la dosis en 6 mg / día y en el tercer mes de 3 mg / día. Riviere y Zerbib (3) explican que la dosis inicia con 9mg hasta las 8 primeras semanas, posterior a ello, lo ideal sería interrumpir el medicamento, sin embargo, si el paciente presenta recidiva se recomienda seguir con la misma dosis del tratamiento por 8 semanas más y si el paciente presenta más de 2 recidivas se debe mantener el tratamiento reduciendo gradualmente la dosis a 6 mg/día combinado con calcio/vitamina D para evitar los efectos adversos, por último, si el paciente no presenta una respuesta favorable debe optar por combinar con los fármacos de segunda línea.

Cabe señalar, que la eficacia a corto plazo se ha visto reflejada en un 60 a 80% (27), no obstante, la tasa de recidivas tras su suspensión es elevada y puede alcanzar hasta un 70 - 80% (22). Por lo tanto, es necesario que el uso de la budesónida se lo realice a largo plazo para minimizar la tasa de recidivas, tomando las debidas precauciones en cuanto a la dosis para evitar los efectos adversos ante el consumo excesivo del CS.

Además, en nuestro estudio Levy et al. (18), Miehlke et al. (12), Red et al. (29), Hamdeh et al. (21), Miehlke et al. (12), Prieto y Prieto (9), Tulassay et al. (4),

Miehlke et al. (7) y Red et al. (22) reportaron que para el tratamiento de la CM, se puede administrar la budesónida combinados con los fármacos de segunda línea como las terapias inmunomoduladoras: el metotrexato, la azatioprina y la tiopurina, asimismo, los agentes anti-TNF: infliximab y adalimumab y los fármacos antiseoretos como la prednisolona, loperamida, mesalazina, subsalicilato de bismuto y colestiramina

Esta información es corroborada con lo reportado por Burke et al. (14), en donde menciona que los inmunomoduladores como el metotrexato, azatioprina, tiopurina y vedolizumab forman parte de la segunda línea en el tratamiento de la CM, algunas de las veces se la puede administrar sola o en combinación de la budesónida, es decir, que estos fármacos son suministrados en los pacientes resistentes o dependientes a la budesónida; sin embargo, no existen muchos ensayos aleatorizados que hagan referencia sobre su eficacia; y los pocos casos sostienen que no tuvieron resultados alentadores frente a la eficacia de la budesónida.

Sin embargo, Yuan et al. (30), Favara et al. (32), Tulassay et al. (4) y Red et al. (22) han reportado que algunos pacientes tuvieron intolerancia o han sido resistentes a la budesónida, por lo que fueron sometidos a tratamiento de segunda línea como los agentes anti-TNF, terapias inmunomoduladoras y otros fármacos como mesalazina, loperamida, resincolestiramina, entre otros; no obstante, con ese tratamiento la mayoría de pacientes no tuvieron resultados alentadores en cuanto a la remisión clínica y en la mayoría de casos requirieron antibióticos.

Por otro lado, De Corte et al. (27) publicaron un estudio retrospectivo en donde revelan que el dipropionato de beclometasona (Clipper®) parece ser un potencial tratamiento para la CM frente a la budesónida, puesto que, es un CS sintético de acción tópica con liberación tópica en el colon; mientras que, la budesónida es un CS de liberación tópica en el íleon terminal. Sin embargo, a pesar que este estudio muestra que este medicamento puede superar la eficacia de la budesónida, no existen evidencias en otras revisiones de literatura que aseveren este hallazgo.

Asimismo, Mortier y Laheij (33) a través de su estudio publicaron que el lavado con miel es un tratamiento con acción bacteriana eficaz para la CM, en especial para la CL, este consiste en el uso de una solución de 300 ml de miel de Manuka que es suministrada durante la colonoscopia a través de un catéter en aerosol por el colon y el íleon terminal, el efecto que provoca es la generación de peróxido de hidrógeno y a la osmolaridad, cumpliendo una función antiinflamatoria. De igual manera, este tratamiento no puede ser corroborado porque no existen informes sistémicos acerca de su efecto y de su mecanismo terapéutico.

En cuanto a la eficacia del tratamiento para la CM, se observa en nuestro estudio que Münch et al. (28), Levy et al. (18), Kanstrup et al. (31), Hamdeh et al. (21), Miehke et al. (12), Riviere y Zerbib (3), Reilev et al. (25), Prieto y Prieto (9), Miehke et al. (7), Tome et al. (2), Goudkade et al. (10), Burke et al. (14) y Münch et al. (23) reportan a través de sus publicaciones, que la budesónida es el tratamiento que se ha utilizado de primera línea y ha obtenido una respuesta eficaz en la remisión clínica; sin embargo, existen algunos efectos adversos leves y transitorios como enfermedad por reflujo gastroesofágico, miopatía esteroidea, glaucoma y estreñimiento; además, cabe recalcar que la suspensión de este medicamento produce una recaída del 60 al 80%. Betancourt et al. (19) corroboran que la budesónida es el tratamiento de primera línea de elección para la CM, ya que los efectos adversos son mínimos frente a los resultados favorables en la remisión clínica. Asimismo, Chande et al. (34) publican que la budesónida es un CS es un tratamiento efectivo en comparación al placebo y tratamientos de segunda línea.

Ante los diversos tratamientos que existen para la CM, cabe destacar, que antes que los pacientes sean sometidos a tratamiento, es necesario que inicie con el descarte de los factores de riesgo asociados a la CM como el tabaquismo, el uso de medicamentos y los componentes dietéticos como lactosa y edulcorantes artificiales que pueden exacerbar la diarrea (23). Sin embargo, si la sintomatología persiste es recomendable iniciar con un tratamiento farmacológico basado en la evidencia de acuerdo con American Gastroenterological Association (AGA) (24), los cuales siguieren a la budesónida

oral (byoo-DESS-o-nide), puesto que es el fármaco más eficaz y seguro para tratar la CM.

## **5.2. LIMITACIONES**

Una de las principales limitaciones para la realización del presente estudio, se centró el tamaño de la población, puesto que el período seleccionado (2019 - 2021) para la búsqueda de artículos científicos fue muy pequeño, lo que generó que no se encontraran suficientes estudios para comparar los tratamientos de la CM. Además, que otra limitación muy importante es la carencia de estudios en Sudamérica, lo cual, no nos permite evidenciar cual es la realidad de esta enfermedad en nuestro medio y regiones similares.

Por otro lado, una de las fortalezas de este estudio se basó en la calidad de los resultados, puesto que cada artículo científico incluido en la revisión fue validado mediante la plataforma SCImago Journal and Country Rank (SJR); por lo tanto, las conclusiones obtenidas tienen evidencia científica.

## **6. CAPÍTULO VI**

### **6.1. CONCLUSIONES**

- La CM es una patología infradiagnosticada, sin embargo, es muy importante porque afecta a la calidad de vida de los pacientes, por tanto, a través de la revisión de literatura se ha identificado que la prueba “Gold Standar” para el diagnóstico de la CM es la histología de biopsias de colon, mediante la toma de 8 muestras en íleon, colon derecho, izquierdo y recto.
- Los tratamientos fueron comparados entre budesónida (primera línea) y los fármacos de segunda línea como los agentes anti-TNF, terapias inmunomoduladoras (metotrexato, azatioprina, tiopurina y vedolizumab) y otros fármacos como mesalazina, loperamida, resincolestiramina, entre otros; en donde demuestran que, la budesónida tiene mayor eficacia; por lo tanto, lo que se recomienda actualmente que la MC sea manejada con CS.
- La administración de la budesónida es por vía oral con dosis de 9 mg/día durante 8 semanas, posterior a ello, si se presenta recidiva es recomendable que seguir con la misma dosis por 8 semanas más y si el paciente presenta más de 2 recidivas se debe reducir gradualmente la dosis a 6 mg/día combinado con calcio/vitamina D para evitar los efectos adversos.
- La tasa de recidiva de la budesónida oscila entre 70 a 80%, esto sucede cuando el paciente suspende la dosis; por lo tanto, para reducir la tasa de recidiva se recomienda el uso del CS a largo plazo, tomando las debidas precauciones en cuanto a la dosis para evitar los efectos adversos ante el consumo excesivo del CS.

### **6.2. RECOMENDACIONES**

- En base al desarrollo de este estudio, se recomienda que se realicen nuevas líneas de investigación acerca de la eficacia y seguridad del dipropionato de beclometasona (Clipper®) para el tratamiento de la CM, ya que se comprobó a través de un solo estudio que es un CS sintético muy prometedor para la remisión clínica.

- Se recomienda a los pacientes con CM no suspender la dosis del tratamiento de budesónida oral, siempre y cuando el médico no le sugiera, con el propósito de evitar elevar la tasa de recidiva.
- Es recomendable que se realicen ocho tomas de muestras de biopsias (íleon, colon derecho, izquierdo y recto) con el fin de obtener un diagnóstico preciso y eficaz.

### **6.3. FINANCIAMIENTO**

La presente revisión bibliográfica es autofinanciada por el autor del estudio.

## **7. CAPÍTULO VII**

### **7.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rojas B R. Diagnóstico y manejo de la colitis microscópica. *Gastroenterol latinoam.* 2019;30:35–8.
2. Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1302–8.
3. Rivière P, Zerbib F. Microscopic colitis. *Rev Med Interne.* 2020;41(8):523–8.
4. Tulassay Z, Mihaly E, Herszényi L. Microscopic Colitis: A Challenging Disorder. *Dig Dis.* 2020;38(2):117–21.
5. Tachibana M, Tsutsumi Y. Colitis nucleomigrans: The third type of microscopic colitis (part 2). An ultrastructural study. *Pathol Int.* 2020;70(10):761–6.
6. Tachibana M, Hanaoka T, Watanabe S, Matsushita M, Isono T, Tsutsumi Y. Colitis nucleomigrans: The third type of microscopic colitis (part 1). *Pathol Int.* 2020;70(10):752–60.
7. Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(4):305–14.
8. Ahmad OF, Akbar A. Overview of microscopic colitis. *Br J Hosp Med.* 2020;81(10):1–7.
9. Prieto O. RG, Prieto O. JE. Microscopic colitis, an increasingly frequent diagnosis. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(4):399–403.
10. Goudkade D, Fiehn AMK, Landolfi S, Villanacci V, Munck LK, Engel PJH. An investigation of European pathologists' approach to diagnose microscopic colitis. *Ann Diagn Pathol.* 2020;46:151520.
11. Virine B, Chande N, Driman DK. Biopsies From Ascending and Descending Colon Are Sufficient for Diagnosis of Microscopic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2003–9.
12. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt

- S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United Eur Gastroenterol J.* 2021;9(1):13–37.
13. Ohlsson B. New European statements and recommendations for the management of microscopic colitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2021;9(1):5–6.
  14. Burke KE, D'Amato M, Ng SC, Pardi DS, Ludvigsson JF, Khalili H. Microscopic colitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1–17.
  15. Weimers P, Ankensen DV, Lophaven S, Bonderup OK, Münch A, Løkkegaard ECL, et al. Incidence and Prevalence of Microscopic Colitis between 2001 and 2016: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Crohn's Colitis.* 2021;14(12):1717–23.
  16. Nielsen HL, Dalager-Pedersen M, Nielsen H. High risk of microscopic colitis after *Campylobacter concisus* infection: Population-based cohort study. *Gut.* 2020;69(11):1952–8.
  17. Nyboe Andersen N, Munck LK, Hansen S, Jess T, Wildt S. All-cause and cause-specific mortality in microscopic colitis: a Danish nationwide matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):319–28.
  18. Levy A, Borren NZ, Maxner B, Tan W, Bellavance D, Staller K, et al. Cancer risk in microscopic colitis: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):1–7.
  19. Betancourt-Vicencio S, García-Monroy D, Garrido-Cepeda M, Cabrera-Ordoñez C, Romero-Gómez F, Latorraca-Santamaría JI, et al. Colitis microscópica: serie de casos y revisión de la bibliografía. *Rev Med (Puebla).* 2019;10(4):265–70.
  20. Prieto R, Prieto J. Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(4):399–403.
  21. Hamdeh S, Micic D, Hanauer S. Drug-Induced Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1759–79.
  22. Red E, Casanova MJ, Gisbert JP. Treatment of microscopic colitis: The role of budesonide and new alternatives for refractory patients. *Rev Esp*

- Enfermedades Dig. 2019;112(1):53–8.
23. Münch A, Sanders DS, Molloy-Bland M, Hungin APS. Undiagnosed microscopic colitis: A hidden cause of chronic diarrhoea and a frequently missed treatment opportunity. *Frontline Gastroenterol.* 2019;11(3):228–35.
  24. American Gastroenterological Association. La Gestión Médica de Microscópico Colitis Acompañante del paciente de la guía. Estados Unidos; 2021.
  25. Reilev M, Hallas J, Thomsen Ernst M, Nielsen GL, Bonderup OK. Long-term oral budesonide treatment and risk of osteoporotic fractures in patients with microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(6):644–51.
  26. Higgins J, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. The Cochrane Collaboration. 2011. 1–639 p.
  27. De Corte T, Janssens E, D'Hondt A, Thorrez K, Arts J, Dejaegher K, et al. Beclomethasone dipropionate in microscopic colitis: Results of an exploratory open-label multicentre study (COLCO). *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(9):1183–8.
  28. Münch A, Mihaly E, Nagy F, Madisch A, Kupčinskas J, Miehlke S, et al. Budesonide as induction therapy for incomplete microscopic colitis: A randomised, placebo-controlled multicentre trial. Vol. 9, *United European Gastroenterology Journal.* 2021. p. 837–47.
  29. Red E, Casanova MJ, P. Gisbert J. Epidemiological and clinical characteristics, and response to treatment in 113 patients with microscopic colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;1–5.
  30. Yuan L, Wu TT, Chandan V, Huang Y, Zhang L. Clinicopathological significance of lymphocytic colitis/collagenous colitis in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol.* 2020;96:87–95.
  31. Kanstrup AM, Miehlke S, Aust D, Vieth M, Bonderup O, Fernández-Bañares F, et al. Distribution of histopathological features along the colon in microscopic colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(1):151–9.
  32. Favara DM, Spain L, Au L, Clark J, Daniels E, Dlem S, et al. Five-year

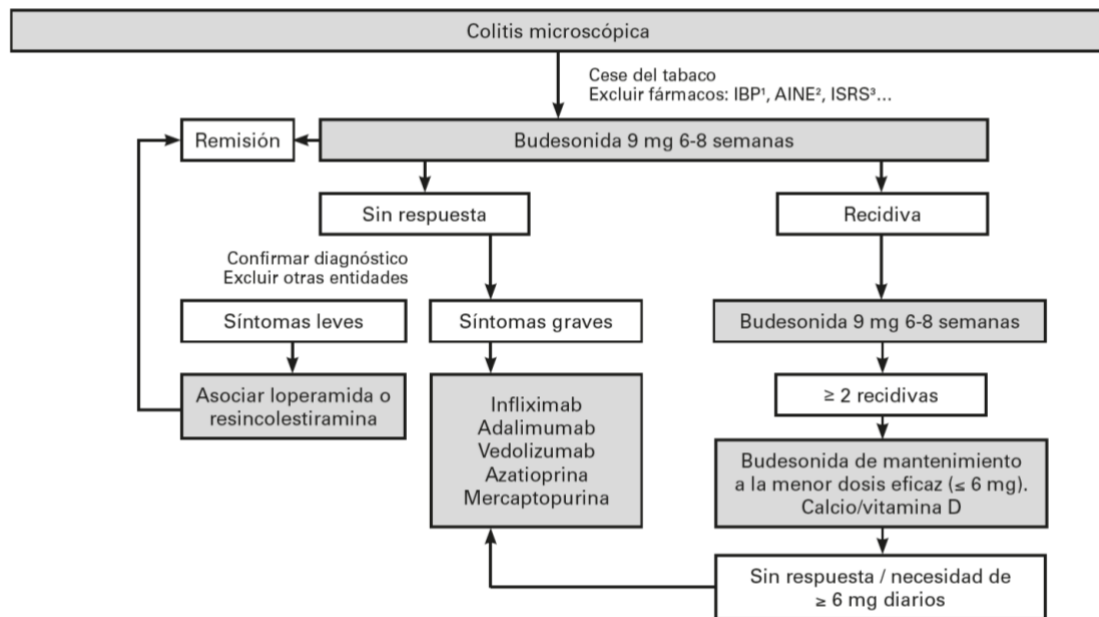
- review of corticosteroid duration and complications in the management of immune checkpoint inhibitor-related diarrhoea and colitis in advanced melanoma. *ESMO Open*. 2020;5(4):e000585.
33. Mortier MJMJ, Laheij RJF. Successful Treatment of Lymphocytic Colitis with a Honey Lavage. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(4):E25.
  34. Chande N, Al-Yatama N, Bhanji T, Nguyen T, McDonald J, McDonald J. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(CD006096).

## 7.2. GLOSARIO

- **Antígeno leucocitario humano.** Tipo de molécula que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo.
- **Biopsia.** Extracción de células o tejidos para ser examinados por un patólogo
- **Diarrea acuosa.** La diarrea acuosa dura menos de 4 días aproximadamente, sin signos de alarma suele tener su origen en una infección vírica.
- **Dispepsia.** Trastorno gástrico
- **Eritema.** Enrojecimiento de la piel
- **Histología.** Estudio de los tejidos y las células bajo un microscopio
- **Mucosa intestinal.** Es una capa constituida por células que se encuentra en la cara interna del intestino, tapizándolo
- **Recidivas.** Repetición de una enfermedad poco después de terminada la convalecencia.
- **Remisión clínica.** La remisión es la atenuación o desaparición completa en el paciente de los signos y síntomas de su enfermedad, ya sea como consecuencia del tratamiento o de forma espontánea (remisión espontánea)

## 7.4. ANEXOS

### Anexo 1. Algoritmo de tratamiento de la CM



## Anexo 2. Características de los estudios (n = 20)

N°	Título, autor, año	Nombre de revista	Q	Fuente de evidencia	Población/muestra	Diagnóstico	Fármacos	Efectos adversos	Respuesta al tratamiento
1	Dipropionato de beclometasona en la colitis microscópica: resultados de un estudio exploratorio multicéntrico abierto (COLCO). De Corte et al. 2019 (27)	United European Gastroenterology Journal	Q1	Estudio retrospectivo	30 pacientes 20 CL 10 CC mediana de edad 68,5 años Sexo femenino 77%	Histopatológico	Budesónida Beclometasona Combinación de agentes: Budesónida y levofloxacina Budesónida y beclometasona.	Budesónida: Estreñimiento y mialgia	El dipropionato de beclometasona parece ser un tratamiento prometedor para la CM.
2	Budesónida como terapia de inducción para la colitis microscópica incompleta: un ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo. Münch et al. 2021 (28)	United European Gastroenterology Journal	Q1	ECA	44 pacientes (21 con budesónida y 23 con placebo) Edad media 52,2 Sexo femenino 76.2%	Histológico	Budesónida vs placebo	Budesónida: enfermedad por reflujo gastroesofágico o Placebo: dispepsia, náuseas y erupción cutánea.	Budesónida tiene mayor eficacia que el placebo
3	Riesgo de cáncer en la colitis microscópica:	BMC Gastroenterology	Q2	Estudio de cohorte retrospectivo	221 pacientes con CM, de los cuales 116 tenían un	Criterios clínicos Endoscópicos Histológicos	Budesónida 50% Terapia biológica 7%	Los pacientes con CC tuvieron una tendencia a un	La budesónida o prednisona fue más eficaz que los

	un estudio de cohorte retrospectivo. Levy et al. 2019 (18)				diagnóstico de colitis linfocítica (53%) mientras que los 105 pacientes restantes tenían colitis colagenosa (48%). Edad mediana 64 años Sexo femenino 77%		Inmunomoduladores Anti-TNF 5%	mayor número de episodios medios de recaída (1,8 vs 1,4, p = 0,06).	inmunomoduladores o biológicos.
4	Características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento en 113 pacientes con colitis microscópica, Rojo et al. 2020 (29)	Gastroenterología y Hepatología	Q3	Estudio observacional y retrospectivo	104 pacientes con colitis microscópica Edad media de 65 ± 16 años Sexo femenino 78%	Criterios clínicos Colonoscopia	Budesónida 75% Loperamida 37% Mesalazina 27% Esteroides 7%	Budesónida: miopatía esteroidea, glaucoma y estreñimiento Mesalazina: empeoramiento de la diarrea y alteración de transaminasas. Loperamida: estreñimiento y reacción urticariforme.	La budesónida se encuentra en la primera línea de tratamiento de la CM.
5	Importancia clínico-patológica de la colitis linfocítica / colitis colágena en la	Human Pathology	Q1	Estudio multicéntrico	27 pacientes La mediana fue 46 y 62 años	Histológico	Budesónida	Intolerancia o resistencia al fármaco	El 22% fue sometido a cirugía debido a refractario a esteroides.

	enfermedad inflamatoria intestinal. Yuan et al. 2019 (30)								
6	Distribución de las características histopatológicas a lo largo del colon en la colitis microscópica. Kanstrup et al. 2020 (31)	International Journal of Colorectal Disease	Q2	Estudio multicéntrico	255 pacientes CC = 199 CL = 56 Edad media 58.7 años Sexo femenino 83.4%	Diagnóstico histológico	Budesónida	No presentaron efectos adversos.	La budesónida es el tratamiento estándar para MC.
7	Colitis inducida por fármacos, Hamdeh et al. 2020 (21)	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Q1	Revisión bibliográfica	16 estudios que incluyen 198.404 pacientes	Diagnóstico seguro de colitis autoinmune (EII)	Budesónida Infliximab	No presentaron efectos adversos.	El 37% de pacientes que fueron tratados con budesónida tuvieron una respuesta completa y alcanzaron la remisión clínica.
8	Directrices europeas sobre colitis microscópica: declaraciones y recomendaciones del United European Gastroenterology and	United European Gastroenterology Journal	Q1	ECA	161 pacientes Edad mediana 60 años Sexo femenino 89%	Histológico de las biopsias de colon	Budesónida vs placebo Mesalazina Subsalicilato de bismuto Loperamida Agentes aglutinantes de ácidos biliares	El 49% de los pacientes que recibieron budesónida y el 42% que recibieron placebo experimentaron al menos un evento adverso.	Según la aceptación de tratamiento: Budesónida: moderado Mesalazina: bajo Subsalicilato de bismuto: muy bajo Loperamida: muy bajo Agentes aglutinantes de

	European Microscopic Colitis Group, Miehke et al. 2021 (12)								ácidos biliares: muy bajo
9	Revisión de cinco años de la duración de los corticosteroides y las complicaciones en el tratamiento de la diarrea y la colitis relacionadas con los inhibidores de los puntos de control inmunitario en el melanoma avanzado. Favara et al. 2020 (32)	ESMO Open	Q1	Estudio retrospectivo	492 pacientes Edad media 58 años Sexo masculino 56%	Endoscopia por biopsia	Budesónida Agentes anti-TNF	Budesónida: 15% desarrollaron una infección Agentes anti-TNF: 35% desarrollaron infección Todos estos casos requirieron antibióticos.	Todos estos casos requirieron antibióticos.
10	Colitis microscópica. Riviere y Zerbib 2020 (3)	Revue de Medecine Interne	Q4	Revisión de literatura	Pacientes con CM de sexo femenino de edades entre 50 a 70 años.	Diagnóstico histológico de CM	Budesónida vs placebo	Tasa de respuesta positiva del 80% frente al 26% con placebo.	La budesónida se encuentra en la primera línea de tratamiento de la CM.

11	Tratamiento prolongado con budesónida oral y riesgo de fracturas osteoporóticas en pacientes con colitis microscópica, Reilev et al. 2020 (25)	Aliment Pharmacol Ther	Q1	Estudio de casos y controles anidado	417 personas con un diagnóstico de CM CC=267 (64%) CL=150 (36%) Edad mediana 78 años Sexo femenino 86%	Diagnóstico histológico de CM	Budesónida	Fracturas osteoporóticas	No se demostró una asociación general entre el uso de budesónida oral y fracturas osteoporóticas.
12	Colitis microscópica, un diagnóstico cada vez más frecuente. Prieto y Prieto 2019 (9)	Revista Colombiana de Gastroenterología	Q4	Revisión de literatura	Pacientes con CM	Diagnóstico histológico	Budesónida Prednisona. Subsalicilato de bismuto, 5-ASA Colestiramina (un agente aglutinante de ácidos biliares).	No muestra efectos adversos de los fármacos.	Solo la budesónida tiene ECA que demuestran la eficacia de la remisión clínica.
13	Colitis microscópica: un trastorno desafiante, Tulassay et al. 2019 (4)	Digestive Diseases	Q2	Revisión de literatura	Pacientes con CM	Diagnóstico histológico	Primera línea: budesónida Segunda línea: Terapia inmunomoduladora (tiopurina, azatioprina, metorexato) Antiinflamatorios y antiseoretos (prednisolona, mesalazina, colestiramina, subsalicilato)	El 43% de los pacientes que recibieron el tratamiento de segunda línea no tuvieron resultados alentadores.	La budesónida es más eficaz que los demás tratamientos. El tratamiento biológico se considera principalmente para pacientes resistentes a la budesónida, como terapia de segunda línea.

							de bismuto, loperamida)		
14	Colitis microscópica: fisiopatología y manejo clínico, Miehke et al. 2019 (7)	Lancet Gastroenterol Hepatol	Q1	Estudios de cohortes	1950 pacientes CL = 41% casos CC = 28% casos	Diagnóstico histológico	Budesónida Fármacos (prednisolona, mesalazina, colestiramina y subsalicilato de bismuto) Inmunomoduladores Terapia biológica: agentes antiTNF (infliximab y Adalimumab)	No existen muchos ECA sobre inmunomoduladores o fármacos biológicos, aunque las series de casos sugieren resultados favorables.	La budesónida oral se ha convertido en el tratamiento de elección para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la mayoría de los pacientes.
15	Tratamiento exitoso de la colitis linfocítica con un lavado con miel. Mortier y Laheij 2020 (33)	Inflamm Bowel Dis	Q1	Revisión de literatura	12 pacientes CL= 8 CC= 4 Sexo femenino Edad media 58 años	Diagnóstico histológico	Lavado con miel	9 pacientes han sido tratados sin éxito con medicación regular; 3 pacientes optaron por recibir el lavado con miel sin probar ninguna terapia regular.	El lavado de miel con una solución de miel parece ser eficaz para el tratamiento de la CL, a diferencia de la CC.
16	Colitis microscópica: una revisión concisa para Médicos. Tome et al. 2021 (2)	Mayo Clinic proceedings	Q1	Revisión de literatura	Pacientes con CM mayores de 50 años de sexo femenino	Evaluación histológica	Budesónida vs placebo	De preferencia el uso de prednisona, porque desarrolla menos efectos	La budesónida fue más de 3 veces más eficaz que el placebo para lograr una respuesta clínica

								adversos sistémicos.	tanto a corto como a largo plazo.
17	Una investigación del enfoque de los patólogos europeos para diagnosticar la colitis microscópica. Goudkade et al. 2020 (10)	Annals of Diagnostic Pathology	Q2	Estudio observacional	6 Centros patológicos PRO-MC (dos de España, dos de Suecia, uno de Lituania y uno de Dinamarca)	Diagnóstico histológico	Tratamiento inicial: Loperamida bajo demanda. Mantenimiento de budesónida durante 1 año Loperamida durante 8 meses seguida de tratamiento con budesónida durante 3 meses Beclometasona durante 3 meses Tratamiento con budesónida durante 3 meses	El estudio no mostró efectos adversos de los fármacos.	La budesónida fue el fármaco de primera línea.
18	Colitis microscópica. Burke et al. 2021 (14)	Nature Reviews Disease Primers	Q1	Revisión de literatura	Pacientes con CM mayores a 50 años	Diagnóstico histológico	Budesónida vs placebo	94 pacientes demostraron una respuesta clínica significativamente mayor con budesónida (81%) que con placebo	La budesónida es un agente de inducción eficaz para muchos adultos con CM, las tasas de recaída después de la interrupción son altas.
19	Tratamiento de la colitis microscópica: papel de la budesónida y nuevas alternativas en	Rev Esp Enferm Dig	Q3	Revisión de literatura	Pacientes con CM mayores a 50 años	Diagnóstico histológico	Budesónida Fármacos (mesalacina, loperamida, resincolestiramina)	Otros fármacos (mesalacina, loperamida, resincolestiramina, etc.) siguen	La budesónida es segura y eficaz pero la tasa de recidivas tras su suspensión es elevada (hasta un 70-80%).

	pacientes refractarios, Red et al. 2019 (22)							utilizándose en la práctica clínica con eficacia variable.	
20	Colitis microscópica no diagnosticada: una causa oculta de diarrea crónica y una oportunidad de tratamiento que se pierde con frecuencia, Münch et al. 2019 (23)	Frontline Gastroenterology	Q2	Revisión de literatura	Pacientes con CM mayores a 50 años	Examen histológico de biopsias de colon	Budesónida oral	La recaída ocurre en alrededor del 60% ~ 80% de los pacientes al suspender el tratamiento con budesónida.	Las guías actuales recomiendan el tratamiento con el corticosteroide budesónida para la inducción y el mantenimiento de la remisión del CM sintomático.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **JHOSEP MARTÍN LÓPEZ MOGROVEJO**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No 0105502967**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“COLITIS MICROSCÓPICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de Noviembre de 2021



---

**Jhosep Martín López Mogrovejo**  
**C.I. 0105502967**