



COLITIS MICROSCÓPICA Y COLITIS INESPECÍFICA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

(COMPARATIVE STUDY OF MICROSCOPIC COLITIS).

del Tío Maté M¹, Navarro López M²C², González Carro P², Mate Valdezate A³,
Tenías Burillo J M⁴, Villanueva Hernández R²

Servicio de Medicina Interna¹, Servicio de Aparato Digestivo², Servicio de Anatomía Patológica³,
Unidad de Apoyo a la Investigación⁴. Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

RESUMEN

Objetivo: describir un grupo de casos de colitis microscópica (CM) y compararlo con un grupo control con diagnóstico anatomopatológico de colitis inespecífica en relación a las características sociodemográficas, clínicas, terapéuticas y endoscópicas.

Material y Métodos: se realizó un estudio observacional, analítico y longitudinal de casos y controles. Se estudiaron 65 casos de CM y 58 controles diagnosticados de colitis inespecífica por anatomía patológica que acudieron a consulta por diarrea prolongada. Se recogieron las siguientes variables: *Helicobacter pylori* (Hp), hernia de hiato, diverticulosis, hemorroides, dispepsia, dolor abdominal, sangre en heces, enfermedades autoinmunes, factores de riesgo cardiovascular, estudio macroscópico de la mucosa colónica y fármacos. Se estimaron la asociaciones mediante la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% mediante regresión logística.

Resultados: las variables que se asociaron de forma significativa e independiente con el diagnóstico de CM fueron la hernia de hiato (OR 4,16 IC95% 1,22–14,2; $p=0,02$), la dispepsia (OR 0,23; IC95% 0,07–0,82; $p=0,02$), y el sexo femenino (OR 3,00; IC95% 0,91–10,0; $p=0,07$). El estudio macroscópico de la mucosa colónica fue anormal en 12 casos (18,5%) frente a ninguno de los controles ($p<0,001$). La infección por HP fue más frecuente en los casos (7 de 9: 77,8%) que en los controles (19 de 38: 50%) ($p=0,16$).

Conclusiones: 1.- La CM presenta con frecuencia una macroscopía endoscópica anormal. 2.- La hernia de hiato aparece con más frecuencia en pacientes con CM y quizá en la génesis de la hernia de hiato pudiera estar implicado un entorno inflamatorio crónico. 3.- El HP podría estar implicado en la patogenia de la CM.

SUMMARY

Objective: to describe a group of cases of microscopic colitis (MC) compared to a group with non-specific colitis in relation to socio demographic, clinical and endoscopic variables.

Material and Methods: we conducted an observational, analytical, longitudinal case-control study. We studied 65 cases of CM and 58 controls with non-specific colitis diagnosed by histology, studied by prolonged diarrhoea. We collected the following variables: *Helicobacter pylori* (H.p), hiatal hernia, diverticulosis, haemorrhoids, dyspepsia, abdominal pain, blood in stool, autoimmune diseases, cardiovascular risk factors, gross examination of the colonic mucosa, drugs. Associations were estimated with odds ratio (OR) and confidence interval 95% by logistic regression

Results: variables significantly associated with the independent diagnosis of CM were hiatal hernia (OR 4,16, 95% CI 1,22 to 14,2, $p: 0,02$), dyspepsia (OR 0,23 95% CI 0,07 to 0,82, $p: 0,02$) and females (OR 3,00, 95% CI 0,91 to 10, $p: 0,07$). The macroscopic study of the colonic mucosa was abnormal in 12 cases (18,5%) versus none of the controls ($p<0,001$). HP infection was more frequent in cases (7 of 9: 77,8%) than in control (19 of 38: 50%) ($p: 0,16$).

Conclusions: 1.- The CM should not be considered an entity with normal colonic mucosa. 2.- Hiatal hernia is more frequent in cases of CM and in genesis of hiatal hernia could be involved an intestinal chronic inflammatory environment. 3.- The HP might be implicated in the pathogenesis of CM.

PALABRAS CLAVE (DECS): colitis microscópica, *Helicobacter pylori*; Hernia Hiatal; Estudios de Casos y Controles.

KEY WORDS (MESH): Colitis, Microscopic; *Helicobacter pylori*; hiatal hernia; Case-Control Studies.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Marta del Tío Maté
Servicio de Medicina Interna. Hospital La Mancha Centro.
C/ Constitución 3.
13600-Alcazar de San Juan (Ciudad Real).
Telefono: 926580761
e-mail: mdtiomate@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica (CM) es una entidad de reciente descripción^(1,2) sobre la que todavía existen pocos estudios. Se caracteriza por diarrea acuosa con mucosa colónica normal, distinguiéndose 2 tipos: la colitis linfocitaria (CL) donde se demuestra linfocitosis intraepitelial (>5

linfocitos/100 células epiteliales) e incremento de células inflamatorias en la lámina propia con preservación de las criptas y la colitis colágena (CC) donde además se observa una banda colágena subepitelial cuyo grosor puede variar de 7 a 100 μm (normal entre 1 y 7 μm). Diferentes estudios observacionales sugieren una asociación de la CM con las enfermedades autoinmunes, entre ellas la enfermedad celiaca⁽³⁾ y la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI), habiéndose descrito casos de evolución de EICI a CM y viceversa⁽⁴⁻⁷⁾. En un estudio de casos y controles reciente⁽⁸⁾ en el que se compararon de forma retrospectiva 547 casos de CM con un grupo control asintomático, se encontró una asociación entre CM y trastornos autoinmunes, así como con el síndrome de colon irritable (SCI), enfermedades con una fisiopatología muy diferenciada. Sin embargo, los autores no encontraron un mayor riesgo de cáncer colorectal ni de EICI en los enfermos de CM. A pesar de ello, el diseño de este estudio no permite establecer ni descartar una relación de causalidad entre CM y EICI o cáncer.

Entre otros factores asociados o desencadenantes de CM se han implicado varios fármacos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP)⁽⁹⁾, los AINEs^(10,11), y otros fármacos como clozapina⁽¹²⁾, venlafaxina⁽¹³⁾, mianserina⁽¹⁴⁾ y carbamacepina⁽¹⁵⁾, entre otros⁽¹⁶⁾. Se han implicado también a bacterias⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ habiéndose descrito la resolución de una colitis colágena tras el tratamiento para *Helicobacter pylori*⁽²⁰⁾ y especies de helicobacter se han asociado con el desarrollo de inflamación mucosa y EICI en modelos de ratón⁽²¹⁾. En cualquier caso la etiología de esta entidad no está aún establecida e incluso hay estudios que parecen encontrar una agregación familiar asociada a ciertos tipos de HLA^(22,23).

El objetivo de nuestro estudio es describir un grupo de casos de CM y compararlo con un grupo control con diagnóstico anatomopatológico de colitis inespecífica en relación a las características socio-demográficas, clínicas, terapéuticas y endoscópicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal de casos y controles.

Ámbito

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General La Mancha Centro (HGLMC) de Alcázar de San Juan que desde su apertura en el año 1994 da cobertura a un área de 205.974 habitantes distribuidos en 29 municipios de las provincias de Ciudad Real, Toledo y Cuenca.

Selección de pacientes

• Selección de casos

Se recogieron todos los pacientes diagnosticados por anatomía patológica de CM (CL + CC) del HGLMC hasta diciembre de 2009.

Los criterios histológicos fueron: **a)** incremento de linfocitos intraepiteliales (>10/100 células epiteliales), **b)** superficie epitelial dañada, **c)** ausencia o mínimo daño de la arquitectural criptal, y en los casos de CC, **d)** aumento de la banda colágena subepitelial (>10 microm). Los informes estaban firmados por distintos patólogos.

Selección de controles

De forma concurrente se recogió un grupo control procedente de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica en el que el diagnóstico fue colitis inespecífica y que fueron estudiados por diarrea prolongada (criterio de inclusión). La selección se realizó en un ratio 1:1 para un periodo similar en los casos.

Variables

Fueron revisadas las historias clínicas de los pacientes seleccionados, de las cuales se obtuvo la siguiente información tanto para los casos como para los controles: edad, sexo, antecedentes de algún factor de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad vascular a cualquier nivel), enfermedades autoinmunes, tratamiento al diagnóstico (IECAS/ARAI, AINEs o AAS, antidepresivos, inhibidores de la bomba de protones, AntiH2, estatinas), presencia de dolor abdominal difuso, dispepsia o rectorragia, hallazgos macroscópicos en la colonoscopia y si en algún momento se había determinado la presencia de *Helicobacter pylori* (Hp). Adicionalmente, en los casos de CM se recogió el tipo anatomopatológico (CL/CC).

Estrategia de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes variables analizadas. Los contrastes entre el grupos de casos y controles se llevó a cabo con pruebas paramétricas de t de Student (variables cuantitativas) y de Ji cuadrado (variables categóricas)

La magnitud de la asociación se estimó por regresión logística, con la odds ratio (OR) como medida de asociación, acompañada del intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las variables candidatas para el estudio multivariante fueron seleccionadas entre aquellas que mostraron una asociación minimamente significativa ($p < 0,20$) con la CM en el estudio univariante (criterios de Maldonado y Greenland)⁽²³⁾. Se utilizó un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$) en todos los contrastes. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico PASW 18.0 (SPSS Inc).

RESULTADOS

Se seleccionaron inicialmente 65 casos y 65 controles, de los cuales se descartaron 7 porque el motivo de la biopsia no fue la diarrea (criterio de inclusión).

TABLA I.-

CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS

VARIABLE	CASOS (n=65)	CONTROLES (n=58)	P
Helicobacter pylori			0,16
Negativo	2 (22,2%)	19 (50%)	
Positivo	7 (77,8%)	19 (50%)	
No determinado	56	20	
Hernia de hiato			0,051
No	8 (34,8%)	23 (60,5%)	
Si	15 (65,2%)	15 (39,5%)	
No determinado	42	20	
Diverticulosis			0,61
No	59 (90,8%)	51 (87,9%)	
Si	6 (9,2%)	7 (12,1%)	
Hemorroides			0,92
No	52 (80%)	46 (79,3%)	
Si	13 (20%)	12 (20,7%)	
Dolor		0,78	
No	32 (49,2%)	30 (51,7%)	
Si	33 (50,8%)	28 (48,3%)	
Dispepsia		0,028	
No	52 (80%)	36 (62,1%)	
Sí	13 (20%)	22 (37,9%)	
Sangre en heces			0,61
No	57 (87,7%)	49 (84,5%)	
Sí	8 (12,3%)	9 (15,9%)	
Riesgo cardiovascular			0,19
No	35 (53,8%)	38 (65,5%)	
Si	30 (46,2%)	20 (34,5%)	
Enfermedad autoinmune			0,75
No	59 (90,8%)	54 (93,1%)	
Si	6 (9,2%)	4 (6,9%)	
Estudio macroscópico de la colonoscopia			0,001
Normal	53 (81,5%)	58 (100%)	
Anormal	12 (18,5%)	0	

Análisis descriptivo inicial

Los casos y los controles fueron similares en su distribución de género: 28 hombres (43,1%) y 37 mujeres (56,9%) en los casos; 30 hombre (51,7%) y 28 mujeres (48,3%) en los controles (p=0,34). Sin embargo, la edad media en los casos fue de forma significativa mayor que en los controles (55,2 años versus 45,4 ; p=0,006).

Análisis analítico univariante

En la **Tabla I** se describen las características anatómicas de ambos grupos. La dispepsia se observó de

forma significativa con una mayor frecuencia en los controles que en los casos (37,9% versus 20%; p: 0,028). Por contra, la hernia de hiato fue un hallazgo mas frecuente en los casos que en los controles (65,2% versus 39,5%, p:0,051). El Hp se determinó en 9 casos y 38 controles. En los casos en los que se determinó fue positivo con una mayor frecuencia que en los controles (77,8% versus 50%; p: 0,016). Para el resto de variables (diverticulosis, presencia de hemorroides, dolor abdominal, sangre en heces, riesgo cardiovascular y enfermedades autoinmunes) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

TABLA II.-

CONSUMO DE FÁRMACOS

VARIABLE	CASOS (n=65)	CONTROLES (n=58)	p
Consumo de AINEs			0,79
No	51 (81%)	48 (82,8%)	
Sí	12 (19%)	10 (17,2%)	
Consumo de IECAs/ARAI			0,55
No	53 (84,1%)	51 (87,9%)	
Sí	10 (15,9%)	7 (12,1%)	
IBP			0,37
No	50 (79,4%)	42 (72,4%)	
Sí	13 (20,6%)	16 (27,6%)	
Antidepresivos			0,45
No	58 (92,1%)	51 (87,9%)	
Sí	5 (7,9%)	7 (12,1%)	
Estatinas			0,086
No	61 (96,8%)	51 (87,9%)	
Sí	2 (3,2%)	7 (12,1%)	
Anti H2			0,21
No	58 (92,1%)	57 (98,2%)	
Sí	5 (7,9%)	1 (1,8%)	

El estudio macroscópico de la colonoscopia fue anormal en 12 casos (18,5%) y 0 controles ($p < 0,001$). En relación al consumo de fármacos (Tabla II), no se observaron diferencias relevantes ni significativas entre casos y controles para los grupos terapéuticos analizados (AINEs, IECAs/ARAI, inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos, estatinas y anti-H2). Sólo las estatinas se consumieron con menor frecuencia en los casos que en los controles (3,2% versus 12,1%; $p=0,086$).

Estudio analítico multivariante

El análisis multivariante (Tabla III) identificó como variables asociadas de forma independiente a la CM, la presencia de hernia de hiato (OR 4,16; IC95% 1,22-14,2), la ausencia de dispepsia (OR 0,23; IC95% 0,07-0,82) y el sexo femenino (OR 3,0 IC95% 0,91-10).

DISCUSIÓN

En este estudio se muestran las principales características de un grupo de pacientes con CM y se identifican algunas variables asociadas que pueden aportar información útil sobre la fisiopatología de este cuadro y su relación con otras patologías similares como es la colitis inespecífica. Entre los hallazgos diferenciales hemos encontrado una mayor frecuencia de hernia de hiato y

una menor prevalencia de dispepsia. Además la CM se observó de forma predominante en mujeres.

La CM es una entidad recientemente diagnosticada y por tanto poco conocida todavía. De momento no se conoce la causa y existen múltiples hipótesis con los datos que tenemos en la actualidad. Parece que la disregulación autoinmune en pacientes genéticamente predispuestos es la hipótesis que está cobrando más fuerza⁽²³⁾. Varios estudios retrospectivos han encontrado una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes entre los pacientes diagnosticados de CM^(3,8). También hay algunas publicaciones que describen asociaciones entre EICI y CM, tanto transformación de CM a EICI⁽⁵⁻⁷⁾ como al contrario⁽⁴⁾. Esto ha hecho plantear a algunos autores si la CM podría ser una fase inicial de la EICI. Por otro lado, Tagkalidis et al⁽²⁵⁾ han demostrado también un patrón de citoquinas TH1 en la mucosa intestinal de CM, con rasgos muy parecidos a los de la enfermedad celiaca y concluyen que este patrón apoya la teoría de que la CM ocurre en respuesta a un antígeno luminal. El síndrome de colon irritable (SCI) es otra entidad que se ha visto asociada a la CM^(26,27) y se cree que podría ser una fase previa a todas ellas. No se sabe que es lo que puede precipitar el paso de una a otra entidad, pero si así fuera, sería interesante comparar pacientes con SCI y CM para identificar que variables pueden intervenir en este paso. En nuestro estudio, dentro del grupo de colitis inespecífica, algunos pacientes estaban diagnosticados de SCI, sin embargo no sabemos cuantos del total cumplían criterios y por eso no lo hemos incluido como variable.

No hemos encontrado ningún estudio en el que se comparen casos de CM con controles de colitis inespecífica. Por ello, con este estudio pretendemos explorar si existía alguna variable que pudiera diferenciar a ambas entidades nosológicas.

TABLA III.-

FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE COLITIS MICROSCÓPICA

	OR (IC 95%)	p
Hernia de hiato		0,02
No	1	
Sí	4,16 (1,22 – 14,2)	
Sexo		0,07
Hombre	1	
Mujer	3,0 (0,91 – 10,0)	
Dispepsia		0,02
No	1	
Sí	0,23 (0,07 – 0,82)	

Resultados expresados como Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95%) estimados por regresión logística.

No encontramos diferencias en las enfermedades autoinmunes asociadas entre ambos grupos. Hay numerosos trabajos publicados sobre los fármacos como un posible factor precipitante de la CM aunque las evidencias no son concluyentes. En nuestro estudio, ningún fármaco alcanzó diferencias significativas entre ambos grupos. Es también muy difícil saber, cuando un fármaco se asocia con la CM, si la diarrea fue un efecto secundario del fármaco en el contexto de una CM asintomática. Por otro lado, en nuestro estudio la hernia de hiato se encuentra con más frecuencia en los pacientes con CM y esta puede ser la razón por la que los IBP también se asocian con la CM en algunos trabajos. Por tanto creemos que de momento no hay ninguna evidencia de que los fármacos actúen como mecanismo patogénico.

Hemos encontrado una diferencia significativa en el caso de anomalías mucosas macroscópicas en la colonoscopia. Aunque la EICI no fue criterio de exclusión, solo hubo un caso de Enfermedad de Crohn y otro de enfermedad de Behçet, por tanto, sí que creemos que este dato es valorable porque fue anormal en casi el 20% de los casos. De los doce casos anormales, cuatro tenían signos de colitis inespecífica, dos presentaron mucosa pseudonodular y seis tenían aftas. Estos datos apoyan que la CM no deba considerarse una patología con mucosa macroscópicamente normal, como se ha admitido hasta ahora. De hecho cada vez se describen más casos de CM con anomalías en la mucosa, sobre todo tipo aftas⁽²⁸⁾.

El síntoma dispepsia fue más frecuente en las colitis inespecíficas, por lo que el Hp fue también determinado con más frecuencia. Esto hace que la diferencia que encontramos entre ambos grupos para Hp deba ser valorado con precaución. Entre los pacientes con datos microbiológicos observamos como en los casos de CM el Hp se detectó con más frecuencia (77,8%) que en los controles (50%). La interpretación de estos datos resulta complicada, máxime cuando se conoce poco de la historia natural del Hp. La prevalencia de infección por Hp en población sana es muy alta, en la Comunidad Autónoma de Madrid se encontró en un 60,3%⁽²⁹⁾. No sabemos cuántos de los infectados se negativizan de forma espontánea posteriormente, y si de forma latente puede quedar como inflamación crónica en el tracto intestinal. El Hp afecta principalmente al tracto intestinal superior, pero también se ha identificado en colon y recto^(30,31). También se ha encontrado en mucosa de pacientes con colitis ulcerosa⁽³²⁾. Se ha visto además que la prevalencia de infección por Hp en pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE) es más baja, ya que el Hp induciría atrofia gástrica y menor secreción ácida⁽³³⁾, e incluso algunos trabajos le dan a la infección por Hp un papel protector para esófago de Barret⁽³⁴⁾. Sin embargo, Abbas et al⁽³⁵⁾ estudiaron pacientes con esofagitis e infección por Hp y encontraron una correlación positiva entre la densidad de Hp en antro y la actividad neutro-

fílica en antro y cuerpo con la severidad de la esofagitis histológica. En el presente estudio se encontraron hasta un 50% de infecciones por Hp en los pacientes con colitis inespecífica. La relación de esta infección con la aparición de diarrea crónica es una hipótesis que debería ser explorada en otros estudios, pero también el que quizá de alguna manera el Hp actué como mecanismo inductor de inflamación y CM en pacientes predispuestos.

En nuestro estudio encontramos que la hernia de hiato es más frecuente en los casos de CM. Cabe destacar que solo pudo confirmarse este dato en 23 de los 65 casos. Sin embargo, la edad media de los casos fue 10 años mayor que en los controles y como la prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad, es previsible que la asociación estadística hubiera sido más fuerte si se hubiera determinado este dato en más casos. La asociación de la hernia de hiato con la CM es un hallazgo que no ha sido explorado en otros estudios. Aunque se conoce poco de esta entidad tan frecuente en la población, un estudio reciente⁽³⁶⁾ demuestra que en pacientes con un perfil genético pro-inflamatorio existe un incremento del riesgo a presentar esófago de Barret (EB) cuando coincide con hernia de hiato, sugiriendo que la exposición crónica al RGE en pacientes predispuestos favorece el EB. Con estos resultados y los nuestros, lo que también nos planteamos es, si en la génesis de la hernia de hiato pudiera estar implicado un entorno inflamatorio crónico (como la CM) o bien la hernia de hiato se asocia a ésta como a cualquier otra patología por su alta prevalencia.

Nuestro estudio presenta limitaciones que es necesario reseñar. Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de las historias clínicas. Por tanto, la calidad de los datos no ha podido verificarse con el propio paciente. Los informes anatomopatológicos han sido realizados por varios observadores, desconociendo la concordancia entre ellos. No obstante, creemos que estos posibles sesgos de información no afectan de forma diferencial a los casos y a los controles por lo que resultarían en una menor precisión de las estimaciones y no afectarían a la validez de las mismas.

Los resultados de nuestro estudio permiten explorar nuevas hipótesis de estudio en esta enfermedad. La influencia del Hp en la diarrea prolongada por colitis inespecífica o CM, el papel predictivo de determinados síntomas como la dispepsia o la importancia de la inflamación crónica en la hernia de hiato.

En conclusión, surgen datos que van perfilando el espectro de la patología inflamatoria del colon. Nuevos estudios que tengan en cuenta todas las variables sugeridas en los trabajos publicados hasta la fecha, son necesarios para delimitar aún más este importante problema de salud.

Agradecimientos

Agradecemos al Don José Luis Pérez Carrascosa (responsable de Archivos) y su equipo, y a Virtudes Pinardo Zabala (administrativa de Medicina Interna) por su inestimable ayuda en la recogida de las historias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhoea-a new entity? *Pathol Eur* 1976;11(1):87-9.
- Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20(1):18-28.
- Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8): 1974-82.
- Haque M, Florin T. Progresión of ulcerative colitis to collagenous colitis: chance, evolution or association? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(10):1321.
- JancZewska I, Stal P, Sandstedt B. Transformation of microscopic colitis to inflammatory bowel disease. *Lakartidningen* 2007 14-29;104(20-21):1597-8.
- Freeman HJ, Berean KW, Nimmo M. Evolution of collagenous colitis into severe and extensive ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(5): 315-8.
- O'Beirne JP, Ireland A. Progression of collagenous colitis to Chron's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(5):573-5.
- Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, Rios DA, Mao Y, Zuch RH et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15(25):3122-27.
- Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(6):551-3.
- Ridell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case control study. *Gut* 1992;33(5):683-6.
- Puspok A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum* 2000;43(5):685-91.
- Hawe R, Bolton JM. Response to clozapine-induced microscopic colitis: a case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(4):454-5.
- Béchade D, Carmoi T, Bonnefoy S, Blondon H, Desramé J, Algayres JP. Microscopic colitis associated with celiac disease probably triggered by the administration of venlafaxine. *Rev Med Interne* 2009;30(1):74-7.
- Béchade D, Desramé J, Raynaud JJ, Coutant G, Algayres JP. Lymphocytic colitis following administration of mianserine. *Rev Med Interne* 2006; 27(1):78-80.
- Alvarez Pérez P, Rubio Nazábal E, Marey López J, López Facal S, Rey del Corral P. Lymphocytic colitis Induced by carbamazepine. *An Med Interna* 2004;21(11):572-3.
- Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis-proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment pharmacol Ther* 2005 15; 22(4):277-84.
- Helal TE, Ahmed NS, El Fotoh OA. Lymphocytic colitis:a clue to bacterial etiology. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7266-71.
- Valle-Mansilla JI, Leon-Barua R, Recavarren-Arce S, Berendson Seminario R, Biber Poillevard M. Colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica. *Rev gastroenterol Perú* 2002;22(4):275-8.
- Khan MA, Brunt EM, Longo WE, Presti ME. Persistent Clostridium difficile colitis: a possible etiology for the development of collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45(5):998-1001.
- Narayani RI, Burton MP, Young GS. Resolution of collagenous colitis after treatment for helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2):498-9.
- Jergens AE, Wilson-Welder JH, Dorn A, Henderson A, Liu Z, Evans RB et al. Helicobacter bilis triggers persistent immune reactivity to antigens derived from the commensal bacteria in gnotobiotic C3H/HeN mice. *Gut* 2007;56(7):934-40.
- Vernier G, Cocq P, Baron P, Paquet PY, Colombel JF. Familial occurrence of collagenous colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(4):474-6.
- Giardiello FM, Lazenby AJ, Yardley JH, Bias WB, Johnson J, Alianiello RG et al. Increased HLA A1 and diminished HLA A3 in lymphocytic colitis compared to controls and patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37(4):496-9.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138(11):923-36.
- Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007;60(4):382-7.
- Madish A, Bethke B, Stolte M, Miehlke S. Is there an association of microscopic colitis and irritable bowel syndrome-a subgroup analysis of placebo-controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005 7;11(41):6409.
- Tuncer C, Cindoruk M, Dursun A, Karakan T. Prevalence of microscopic colitis in patients with symptoms suggesting irritable bowel syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66(2):133-6.
- Couto G, Bispo M, Barreiro P, Monteiro L, Matos L. Unique endoscopy findings in collagenous colitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2009 69(6):1186-8.
- Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, García Alonso C, Alba López C, Sainz de los Terreros Soler L, Diaz-Rubio M. *Rev Esp Enferm Dig* 2007 99(9):497-501.
- Monstein HJ, Olsson C, Nilsson I, Grahn N, Benoni C, Ahnén S. Multiple displacement amplification of DNA from human colon and rectum biopsies: bacterial profiling and identification of Helicobacter pylori-DNA by means of 16S rDNA-based TTGE and pyrosequencing analysis. *J Microbiol methods* 2005;63(3):239-47.
- Chan V, Crocetti G, Grehan M, Zhang L, Danon S, Lee A et al. Visualization of helicobacter species within the murine cecal mucosa using specific fluorescence in situ hybridization. *Helicobacter* 2005,10(2):114-24.
- Oliveira AG, das Graças Pimenta Sanna M, Rocha GA, Rocha AM, Santos A, Dani R et al. Helicobacter species in the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1):384-6.
- Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Kato K, Shimosegawa T et al. Helicobacter pylori infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3468-72.
- Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, Vicari JJ, Goldblum JR, Perez-Perez GI et al. CagA-positive strains of helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2206-11.
- Abbas Z, Fareed R, Baig MN, Khan TN, Shah MA. Prevalence of histological reflux oesophagitis in H. pylori positive patients: effect of density of H. Pylori and activity of inflammation. *J Pak Med Assoc* 2001;51(1):36-41.
- Moons LMG, Kusters JG, van Delft JHM, Kuipers EJ, Gottschalk R, Geldof H et al. A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus. *Carcinogenesis* 2008;29(5):926-31.