

## ARTÍCULO ORIGINAL

# La utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica

Dr. Ramón Carmona-Sánchez,\* Dr. Fernando Álvarez Tostado-Fernández,\*\* Dr. David Esmer-Sánchez\*\*

\* Servicio de Gastroenterología y Departamento de Medicina Interna. \*\* Departamento de Cirugía. Hospital Ángeles-Centro Médico del Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

Correspondencia: Dr. Ramón Carmona-Sánchez. Hospital Ángeles-Centro Médico del Potosí, Consultorio 510. Antonio Aguilar 155, Col. Burócratas, C.P. 78200, San Luis Potosí, S.L.P. Tel.: 444-8340552. Correo electrónico: rcarmonas1@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 14 de junio de 2007.

Aceptado para publicación: 12 de diciembre de 2007.

**RESUMEN** **Antecedentes:** la evaluación endoscópica de la mucosa del colon complementada con toma de biopsias puede ser muy útil en el estudio de los enfermos con diarrea crónica pero su valor en la práctica no ha sido ampliamente explorado. **Objetivo:** conocer la utilidad de la colonoscopia con toma de sistemática de biopsias en la evaluación del paciente con diarrea crónica. **Material y métodos:** se estudiaron pacientes con diarrea crónica (evacuaciones de consistencia disminuida y frecuencia aumentada de más de cuatro semanas de evolución) mediante colonoscopia y toma de biopsias para análisis histopatológico en forma sistemática aun con mucosa de aspecto normal. Se excluyeron aquellos con diagnóstico de infección por VIH-SIDA, cirugía previa de colon, enfermedad inflamatoria intestinal conocida, hemorragia del aparato digestivo, anemia o pérdida de peso involuntaria significativa. **Resultados:** se incluyeron 109 enfermos (63 mujeres, edad promedio de 52 años). La colonoscopia fue normal en 53 casos (49%) y anormal en 56 (51%). Las biopsias demostraron algún padecimiento específico en 31 casos (28%), cambios inespecíficos en 58 (53%) y mucosa normal en 20 (18%). Se detectó colitis microscópica (linfocítica o colagenosa) en 12 casos (11%) todos ellos con colonoscopia normal. La colonoscopia con toma sistemática de biopsias permitió establecer un diagnóstico específico en 31 pacientes (28%). **Conclusiones:** la colonoscopia con toma sistemática de biopsias es muy útil en el estudio del paciente con diarrea crónica ya que permitió establecer un diagnóstico específico en 28% de los enfermos y detectar colitis microscópica en 11% de los pacientes con diarrea crónica todos ellos con mucosa de aspecto endoscópico normal.

**Palabras clave:** Diarrea crónica, colonoscopia, biopsias, colitis microscópica, colitis linfocítica, colitis colagenosa.

**SUMMARY** **Background:** the endoscopic evaluation of the colonic mucosa complemented with biopsy sampling may be very useful in the study of patients with chronic diarrhea. However, its value in daily practice has not been extensively explored. **Objective:** to know the utility of colonoscopy with systematic biopsy sampling in the study of the patients with chronic diarrhea. **Material and methods:** patients with chronic diarrhea (loose stools and frequent bowel movements for at least four weeks) were examined with colonoscopy and biopsy sampling for systematic histologic examination; even in patients with a normal-appearing mucosa. Patients with the following were excluded: a diagnosis of HIV infection/ AIDS, previous colon surgery, known inflammatory bowel disease, gastrointestinal bleeding, anemia or involuntary weight loss. **Results:** a total of 109 patients were included (63 females, mean age 52 years). Colonoscopy was normal in 53 cases (49%) and abnormal in 56 (51%). The biopsies showed a specific disease in 31 cases (28%), non-specific changes in 58 (53%) and normal mucosa in 20 (18%). Microscopic colitis (lymphocytic or collagenous colitis) was detected in 12 cases (11%) all of them with a normal colonoscopy. Colonoscopy with systematic biopsy sampling allowed making a specific diagnosis in 31 of patients (28%). **Conclusions:** colonoscopy with systematic biopsy sampling is very useful in the study of patients with chronic diarrhea, since it established a specific diagnosis in 28 % of the patients and 11% with microscopic colitis, all of them with normal mucosa.

**Key words:** Chronic diarrhea, colonoscopy, biopsy, collagenous colitis, lymphocytic colitis.

## ANTECEDENTES

La diarrea crónica es un padecimiento frecuente en la población general y suele representar un reto diagnóstico para el gastroenterólogo.<sup>1,2</sup> La Asociación Americana de Gastroenterología define la diarrea crónica como la presencia de heces de consistencia disminuida durante al menos cuatro semanas.<sup>3</sup> El empleo de este criterio permite discriminar mejor entre algunos casos de diarrea aguda persistente, cuya etiología es predominantemente infecciosa, de aquellos con diarrea crónica cuyas principales causas son disfuncionales.

No existe consenso de cómo estudiar a estos pacientes. La mayor parte de las recomendaciones se basan en opiniones de expertos ante la falta de estudios bien diseñados que permitan establecer la mejor ruta de diagnóstico.<sup>3</sup> La colonoscopia es muy útil en el estudio de los enfermos con diarrea crónica de causa no determinada, especialmente en pacientes con infección por VIH-SIDA, pero su utilidad en pacientes inmunocompetentes no ha sido bien establecida. La evaluación de la mucosa del colon es de gran ayuda para descartar enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, colitis microscópica y neoplasias. Se ha sugerido que la toma de biopsias de mucosa normal no debe hacerse en forma rutinaria en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) que es una de las principales causas de diarrea crónica.<sup>4</sup> Algunos estudios han mostrado que las biopsias de mucosa colónica normal en enfermos con diarrea crónica son costosas e innecesarias.<sup>5,6</sup> En nuestro conocimiento, la utilidad de la colonoscopia con toma sistemática de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica no ha sido evaluada en México.

El objetivo principal del presente estudio fue conocer la utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio del paciente con diarrea crónica en nuestro medio.

## PACIENTES Y MÉTODOS

De agosto del 2001 a noviembre del 2007 todos los pacientes que acudieron a nuestra consulta por diarrea crónica se consideraron para ser estudiados mediante la realización de colonoscopia y toma de biopsias en forma sistemática aun en presencia de mucosa de aspecto normal. La diarrea crónica se definió como la presencia de evacuaciones de consistencia disminuida y frecuencia aumentada de más de cuatro semanas de evolución.<sup>3</sup>

Se incluyeron aquellos enfermos atendidos con diarrea crónica por primera vez durante el periodo de estudio. A todos se les realizó biometría hemática completa

(BHC), velocidad de sedimentación globular (VSG), albúmina sérica (AS), sangre oculta en heces (SOH), análisis coproparasitológico en serie de tres muestras de heces (CPS III) y hormona estimulante de la tiroides (TSH). En todos se realizó colonoscopia con intubación del ileón terminal por un mismo operador (RCS) y se tomaron biopsias para análisis histopatológico (cuatro de colon transverso y cuatro de recto-sigmaoides) aun en presencia de mucosa de aspecto normal. También se tomaron biopsias complementarias de todas las lesiones y zonas que mostraron anormalidades durante el examen. Se consideró normal la presencia de mucosa de superficie lisa y regular, color rosado, con patrón vascular fino, ramificado y visible, con conservación de pliegues en todos los segmentos.<sup>7</sup> Se consideró anormal cualquier alteración a lo descrito incluyendo pérdida del patrón vascular, zonas de eritema, hemorragia, úlceras, tumорaciones, malformaciones vasculares o divertículos.

Se excluyeron aquellos con diagnóstico previamente establecido de infección por VIH-SIDA, con antecedentes de cirugía de colon, con enfermedad inflamatoria intestinal ya conocida, con colonoscopia previa para estudio de diarrea crónica y quienes no aceptaran participar en el estudio. También se excluyeron aquellos enfermos con una causa evidente de diarrea demostrada en la evaluación inicial como hipertiroidismo o infección por *Giardia lamblia*, aquellos cuyo motivo de consulta o datos clínicos predominantes fuera dolor abdominal, hemorragia del aparato digestivo en cualquier presentación (rectorragia, hematoquezia o melena), sujetos con anemia o pérdida de peso involuntaria significativa (> 10% del peso habitual en los últimos seis meses).

Se eliminaron todos los enfermos en quienes no se pudo observar el ileón terminal o la limpieza intestinal fuera inadecuada.

Todas las biopsias fueron teñidas con hematoxilina y eosina y analizadas por dos patólogos que desconocían el cuadro clínico del paciente. El diagnóstico de colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis isquémica se estableció con base a criterios patológicos universalmente aceptados.<sup>8-10</sup>

Tomando en consideración los síntomas asociados a la diarrea crónica, los hallazgos endoscópicos y el diagnóstico histopatológico se estableció un diagnóstico clínico final para cada caso.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados y analizados mediante el programa Statview (BrainPower Inc. Calabazas, CA). Los

datos descriptivos fueron expresados mediante porcentajes, promedios y rangos.

## RESULTADOS

Durante el periodo descrito se estudiaron 168 pacientes con diarrea crónica y se excluyeron 59: 36 con colonoscopia incompleta, 11 con enfermedad inflamatoria previamente conocida, siete con colonoscopia previa y cinco que no aceptaron el estudio. Se incluyeron en el análisis final 109 enfermos, 63 mujeres (58%) con edad promedio de 52 años (16-89 años).

Todos los pacientes tenían BHC, AS y TSH normales. Se encontraron 36 pacientes con CPS III positivos que en todos los casos mostraron quistes de *Entamoeba histolytica*. Se encontró SOH en 10 pacientes y elevación de la VSG en cinco enfermos.

Veinte pacientes (18%) presentaban diarrea crónica como única manifestación clínica mientras que 89 pacientes (82%) tenían algún síntoma relacionado pero no predominante: malestar abdominal en 56, pérdida de peso no significativa en 17 y hemorragia escasa intermitente como estrías sanguíneas en las heces o en el papel higiénico en 16 casos.

La colonoscopia fue normal en 53 casos (49%) y anormal en 56 (51%). Los hallazgos endoscópicos anormales fueron: divertículos en 22, úlceras y hemorragia en 11, eritema leve segmentario en 18, pólipos en dos, neoplasia de aspecto maligno en dos y un caso con pólipos y divertículos. La mucosa del ileón terminal se encontró normal en todos los casos.

Las biopsias de los diferentes segmentos del colon mostraron mucosa normal en 20 casos (18%) y anormal en 89 (82%). Entre las biopsias anormales se encontraron cambios inespecíficos (colitis aguda y crónica) en 58 (53%) y datos específicos de algún padecimiento en 31 casos (28%) (Figura 1). Los diagnósticos histopatológicos específicos más frecuentes fueron CUCI en 11, colitis colagenosa en siete, colitis linfocítica en cinco, colitis eosinofílica en uno, pólipos hiperplásicos en dos, pólipos adenomatosis en uno, cáncer colorrectal en dos, amibiasis en uno y colitis isquémica en uno.

Al analizar sólo a los 53 pacientes con colonoscopia normal se encontró que el análisis histológico confirmó mucosa normal en 20 (38%), mostró cambios inflamatorios inespecíficos en 20 (38%), colitis microscópica en 12 sujetos (22%) y colitis eosinofílica en un caso (2%).

Así, la colonoscopia con toma sistemática de biopsias logró establecer el diagnóstico definitivo de una enfermedad orgánica específica en 31 de los 109 pacientes

estudiados (28%). La colitis microscópica se encontró en 12 enfermos con diarrea crónica (11%) y todos ellos tenían una mucosa de aspecto endoscópico normal. La lista de tales padecimientos se muestra en el cuadro 1.

## DISCUSIÓN

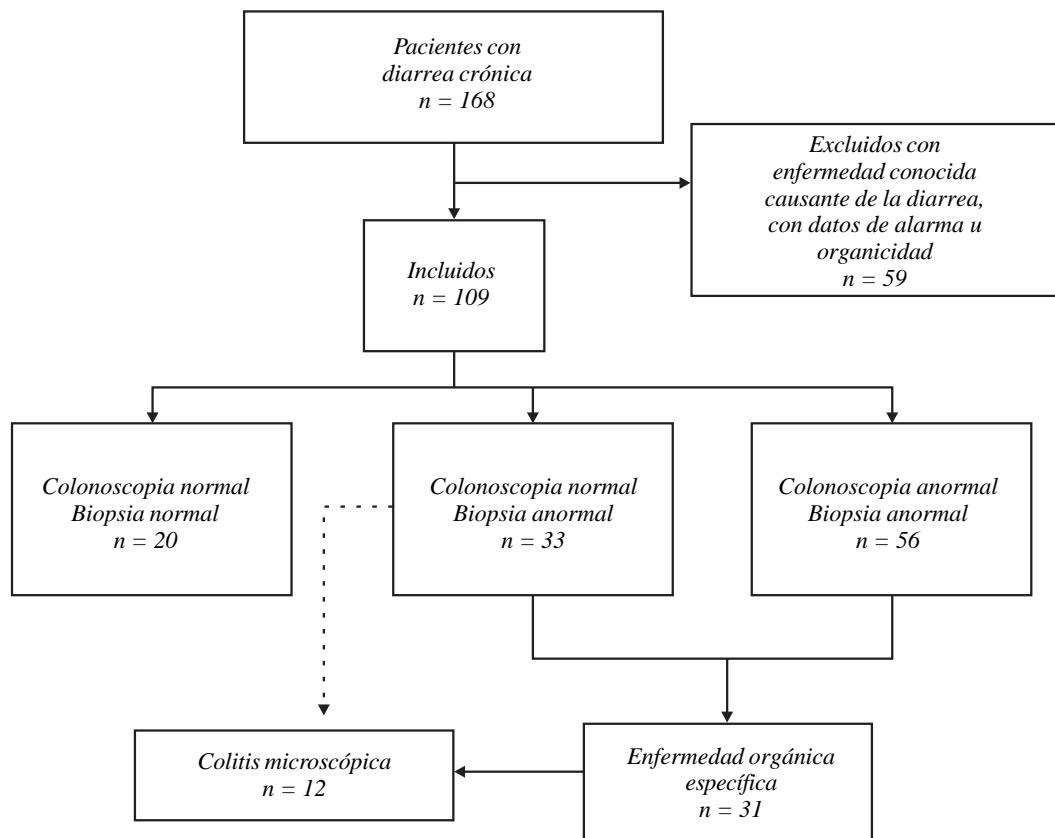
Este estudio demuestra que la colonoscopia con toma sistemática de biopsias es muy útil en el estudio del paciente con diarrea crónica ya que permitió establecer un diagnóstico específico en 28% de los enfermos y detectar colitis microscópica en 11%, todos ellos con mucosa de aspecto normal.

Aunque es una recomendación de expertos,<sup>3,11</sup> existen pocos estudios que apoyen la utilidad de la colonoscopia con toma sistemática de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica. En la revisión técnica de la Asociación Americana de Gastroenterología para la evaluación y el manejo de la diarrea crónica se reconoce la falta de estudios prospectivos para establecer la utilidad y evaluar el costo del examen parcial o completo del colon en estos enfermos.<sup>3</sup>

Algunos estudios han encontrado que la toma sistemática de biopsias carece de utilidad en sujetos con diarrea crónica. Macintosh y cols.<sup>5</sup> realizaron biopsias rectales en forma rutinaria a 89 pacientes con SII por criterios de Manning sin encontrar un solo caso de colitis microscópica o melanosis coli por lo que los investigadores consideraron este examen costoso e innecesario en este grupo de pacientes. Marshall y cols.<sup>6</sup> analizaron las biopsias tomadas a 111 enfermos con diarrea crónica y colonoscopia normal sin encontrar casos de enfermedad inflamatoria intestinal ni colitis microscópica. Este grupo de investigadores sugirieron tomar biopsias sólo en aque-

**CUADRO 1**  
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE ENFERMEDAD ORGÁNICA  
ESPECÍFICA EN 31 DE 109 PACIENTES CON DIARREA  
CRÓNICA

Diagnóstico	No. de pacientes (n)	%
Colitis microscópica	12	11
Colitis ulcerativa crónica idiopática	11	10
Pólipos colónicos	3	3
Cáncer colorrectal	2	2
Colitis isquémica	1	1
Colitis eosinofílica	1	1
Amibiasis	1	1

**Figura 1.**

llos sujetos con diarrea de posible causa orgánica como aquellos con evacuaciones nocturnas, heces acuosas, pérdida de peso o elevación de la VSG.

Por el contrario, estudios más recientes han demostrado la utilidad de esta estrategia de diagnóstico. Olesen y cols.<sup>8</sup> investigaron la causa de la diarrea crónica no sanguinolenta en 1,018 con colonoscopia normal o casi normal y encontraron 97 pacientes con colitis microscópica (10%): 51 enfermos con colitis colagenosa y 46 con colitis linfocítica. La prevalencia de colitis microscópica en sujetos mayores de 70 años fue de 20% en este estudio. Shah y cols.<sup>12</sup> revisaron los expedientes de 168 pacientes con diarrea crónica y colonoscopia normal que fueron estudiados con biopsias sistemáticas y encontraron un diagnóstico histológico específico en 31% de los casos: enfermedad inflamatoria intestinal en 9%, colitis microscópica en 8% y diversas colitis en 15%. En nuestro conocimiento no existen estudios en México que hayan explorado la utilidad de esta estrategia de diagnóstico en pacientes con diarrea crónica y los informes de colitis microscópica en nuestro país son anecdóticos.<sup>13</sup> Nosotros pudimos establecer un diagnóstico histológico específico en 28% de los pacientes,

encontramos colitis microscópica en 11% del grupo total y en 22% de aquellos con mucosa colónica de aspecto normal.

El presente estudio intenta demostrar la utilidad de esta estrategia de diagnóstico en un grupo de enfermos con diarrea crónica sin datos fracos de enfermedad orgánica. Aun excluyendo a los sujetos con claros datos de alarma logramos detectar cinco casos con neoplasias de colon: tres con pólipos (uno adenomatoso) y dos con cáncer colorrectal. En el estudio de Shah,<sup>12</sup> que tiene un diseño similar al nuestro, también detectó la presencia un adenoma tubulo-velloso de entre 168 enfermos estudiados. Es difícil atribuir a estas lesiones la presencia de diarrea y es posible que el hallazgo de estos tumores haya sido fortuito.

Para fines de nuestro estudio la presencia de quistes de *E. histolytica* no se consideró una causa de diarrea crónica ya que los quistes de este protozoario no son patógenos. Por otro lado, no es posible diferenciar amibas patógenas y no patógenas mediante análisis coproparasitológico simple y se sabe que las amibas no patógenas son mucho más comunes.<sup>14</sup> El único caso de amibirosis detectado en nuestra serie se basó en la detec-

ción de trofozoítos hematófagos en las biopsias de la mucosa colónica.

La enfermedad inflamatoria intestinal es una causa relativamente frecuente de diarrea crónica no sanguinolenta<sup>12</sup> y por ello decidimos incluir sólo aquellos pacientes en los que se logró observar el íleon terminal. Sin embargo, no realizamos biopsias sistemáticas de esta porción ya que un estudio reciente ha demostrado que las biopsias del íleon terminal son casi siempre normales cuando el aspecto endoscópico de este segmento es normal y que el análisis histológico del íleon proporciona información sólo en los enfermos con fuerte sospecha de enfermedad de Crohn.<sup>15</sup> Debido a la baja prevalencia de enfermedad de Crohn en nuestro medio es probable que la toma sistemática de biopsias del íleon terminal no se justifique y sólo deba realizarse en presencia de anormalidades evidentes de la mucosa o en sujetos con fuerte sospecha de la enfermedad.

El tomar biopsias en presencia de mucosa colónica de aspecto normal permite establecer el diagnóstico de colitis microscópica pero no existe consenso respecto a cuántas biopsias deben tomarse ni cuáles son los segmentos que proporcionan mayor información. Un estudio reciente demostró una gran variación en esta práctica y puso de manifiesto la necesidad de establecer lineamientos claros.<sup>16</sup> Nosotros decidimos tomar las biopsias sólo del colon transverso y recto-sigmoides ya que algunos autores consideran adecuada la búsqueda de colitis microscópica en estas porciones,<sup>17</sup> por ser segmentos fácilmente identificables durante el examen endoscópico, porque todos los pacientes con CUCI tienen al menos afección rectal y porque al tomar biopsias de estos segmentos seleccionados se puede reducir el costo del estudio. Aunque algunos expertos han encontrado que las biopsias del colon proximal son de mayor utilidad para detectar colitis colagenosa,<sup>9</sup> esto no ha sido demostrado para colitis linfocítica, y no existe evidencia suficiente que avale esta sugerencia. La conducta más recomendable es el muestreo amplio del colon con toma de múltiples biopsias de todos los segmentos siempre que esto sea posible.

Existe la posibilidad de que algunos pacientes de nuestra serie hayan tenido SII con predominio de diarrea o diarrea funcional, más aún tomando en consideración que excluimos aquellos enfermos con indudable causa orgánica y que 20 de los sujetos tenían colonoscopia normal y biopsias normales. Sin embargo, a diferencia de otros estudios similares,<sup>5</sup> nosotros también excluimos a los enfermos que presentaban dolor abdominal como síntoma predominante y no aplicamos criterios clínicos para

la detección de trastornos funcionales por no ser el objetivo de nuestra investigación por lo que desconocemos la prevalencia de pacientes con trastornos funcionales en nuestra serie.

Las características de la diarrea crónica pueden orientar hacia su posible origen o etiología. En la literatura médica se han empleado clasificaciones que dividen a la diarrea crónica en secretora, osmótica, malabsortiva o inflamatoria mientras que otras la clasifican en diarrea con sangre, con grasa o acuosa. Algunas más la tipifican en diarrea que se origina en el intestino delgado o colon.<sup>18</sup> Aunque estas clasificaciones tienen un gran valor didáctico, la sobreposición entre los diferentes grupos es muy común, las características pueden ser subjetivas y cambiar a lo largo del tiempo. Uscanga y cols. han sugerido que el primer paso es definir el grado de probabilidad de que la diarrea crónica sea orgánica o funcional e incluso se ha propuesto criterios clínicos y de laboratorio para ello.<sup>19</sup> Los criterios de selección que aplicamos en este estudio nos permitieron descartar a aquellos enfermos con francos datos de alarma u organicidad, que es la conducta más frecuentemente adoptada en la práctica clínica, por lo que consideramos que los resultados obtenidos son de gran valor.

Nuestro estudio tiene algunas deficiencias metodológicas ya que no se tomaron biopsias de todos los segmentos del colon, no se buscaron en forma sistemática otras posibles causas de diarrea (*v. gr.* anticuerpos anti-trasglutaminasa tisular), no se aplicaron los criterios de Roma para detectar aquellos pacientes con trastornos funcionales y no se determinó la concordancia inter-observador entre los patólogos que analizaron las biopsias. A pesar de lo anterior, nuestros resultados resaltan la utilidad de la biopsia aun en presencia de colonoscopia normal y muestran que tanto la colitis microscópica como la colitis ulcerativa son entidades relativamente frecuentes en pacientes mexicanos con diarrea crónica sin francos datos de enfermedad orgánica. Es necesario realizar estudios mejor diseñados y con un mayor número de sujetos para determinar la prevalencia real de estas enfermedades.

## CONCLUSIÓN

Concluimos que la colonoscopia con toma de biopsias es muy útil en pacientes con diarrea crónica ya que permite establecer diagnóstico histológico específico en 28% de los enfermos, especialmente en aquellos con mucosa normal 22% de los cuales tenían colitis microscópica.

## REFERENCIAS

1. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-77.
2. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3d. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 895-901.
3. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464-86.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. En: Drossman DA (ed.). Rome III The functional gastrointestinal disorders. 3rd. Ed. USA: Degeon Associates; 2006, p. 487-555.
5. Macintosh DG, Thompson WG, Patel DG, et al. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1407-9.
6. Marshall JB, Singh R, Díaz-Arias AA. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 372-6.
7. Cotton PB, Williams CB. Practical gastrointestinal endoscopy. 4th Ed. Oxford: Blakwell Science LTD; 1996.
8. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-50.
9. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson E, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1525-34.
10. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 107: 755-63.
11. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. Use of endoscopy in diarrheal illnesses. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 821-3.
12. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau CL, et al. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1091-5.
13. Lizardi-Cervera J, Morán-Villota S, Hinojosa-Rivas E, et al. Colitis microscópica. *Rev Gastroenterol Méx* 2002; 67: 47-52.
14. Stauffer W, Ravdin JI. Entamoeba histolytica: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 479-85.
15. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1084-9.
16. Harewood GC, Olson JS, Mattek NC, et al. Colonic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopic findings: results from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 371-5.
17. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Microscopic colitis: collagenous, lymphocytic, and eosinophilic colitis. En: Bayless TM, Diehl AM (eds.). Advanced therapy in gastroenterology and liver disease. 5th Ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2005, p. 506-10.
18. Uscanga-Domínguez L. Diarrea crónica. En: Kershenobich D, Robles-Díaz G, Vargas-Vorácková F (eds.). Esquemas de manejo en gastroenterología. 1a. Ed. Barcelona: Masson; 1999, p. 92-9.
19. Uscanga-Domínguez L, Rubio-Tapia A. Diarrea crónica. En: Villalobos-Pérez JJ, Olivera-Martínez MA, Valdovinos-Díaz MA (eds.). Gastroenterología. 5a Ed. México: Méndez Editores; 2006, p. 67-72.
20. Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 43-63.