



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERIZACION DE LAS MANIFESTACIONES ALERGICAS EN
PACIENTES CON SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ SERIE DE CASOS**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta

DRA. PATRICIA RUIZ NAVAS

Tutor de tesis

Dr. Alejandra Consuelo Sánchez

México D.F

2012

Hoja de firmas

Dr. Alejandra Consuelo Sánchez

Asesor de tesis

Jefe del servicio de Gastroenterología y nutrición

Hospital Infantil de México

Dr. Jaime Nieto Zermeño

Director de enseñanza y desarrollo académico

Hospital Infantil de México

México D.F

2012

Agradecimiento

A Dios y a todos los que por su amor me han rodeado.

ÍNDICE

Resumen	5
Antecedentes.....	6
Justificación	13
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de Investigación	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Material y métodos	15
Consideraciones éticas.....	16
Resultados	17
Discusión	42
Limitaciones del estudio	28
Conclusiones	28
Recomendaciones.....	29
Bibliografía	31

RESUMEN:

La relación entre SII y alergias no se ha establecido, pero está descrito que pacientes con SII presentan dos veces más asma que la población control, en nuestra muestra encontramos datos similares en las manifestaciones de alergia, probablemente por que alergia y SII comparten la acción de mastocitos y citoquinas en su fisiopatología desencadenando similitud en sus síntomas y dificultad diagnóstica.

A través de una serie de casos, retrospectiva, que incluye todos los pacientes con SII y manifestaciones alérgicas, de la consulta externa del HIMFG entre enero de 2008 y diciembre del 2010, de 3 a 18 años, de ambos sexos, describimos las características clínicas, demográficas y de proceso diagnóstico en esta población.

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo al reglamento en materia de Investigación de la Ley General de Salud y de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

Cumplieron con criterios de inclusión 37 pacientes. 18 constituyeron la población de estudio, 2 presentaron alergia relacionada con alimentos, y ninguno curso con sangrado de vías digestivas bajas. Eliminamos 19 pacientes, 14 por duda diagnóstica y 5 por diagnóstico único de alergia. 15 presentaron alergias relacionadas con alimentos y 5 presentaron sangrado de vías digestivas bajas.

Eliminar cerca del 50% de la muestra por duda diagnóstica evidencia la complejidad del ejercicio diagnóstico en pacientes con estas entidades, siendo mayor cuando las alergias están relacionadas con alimentos. Es el sangrado de vías digestivas bajas el síntoma orientado hacia alergia como etiología de los síntomas gastrointestinales. (248 palabras)

ANTECEDENTES:

Los Desordenes funcionales gastrointestinales (DFGI) son una causa importante de consulta médica del primer al tercer nivel de atención en salud. De estos el SII es uno de los más frecuentes ^(1,2).

De acuerdo a los criterios de Roma III, el SII se define como sensación de molestia o dolor abdominal que se presenta por lo menos una vez a la semana en los dos meses previos al diagnóstico, asociado con dos de las siguientes características en al menos el 25% del tiempo: (a) mejora con la defecación, (b) su inicio está asociado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones y (c) su inicio está asociado con cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones. Lo anterior sin evidencia de un proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique la sintomatología del paciente ⁽²⁾

La etiología del SII es multifactorial, siendo compartido el desbalance de citoquinas y el número incrementado de mastocitos con las alergias, constituyéndose en la probable conexión entre ambas entidades y explicando la similitud de algunos de sus síntomas ^(3...7).

EPIDEMIOLOGIA

Las estadísticas en relación a la prevalencia de SII están mas estudiadas en la población adulta, en los estados unidos de va de un 10 a un 15%, en los países europeos coincide con este mismo rango, a excepción de Suiza y España cuyo limite superior esta alrededor del 25%. ^(8,9). Específicamente en México existen 3 estudios, en los que la prevalencia de SII oscilo entre el 16 y el 37%. ^(10,11,12) Casi el doble que en estados unidos de América y que en la mayoría de los países europeos. En la población pediátrica la prevalencia en

pacientes de 6 a 12 años es de el 11.86% ⁽¹³⁾ todos estos realizados antes y durante el año 2006, por lo tanto no existen publicados datos epidemiológicos en niños según los criterios de ROMA III.

Las enfermedades alérgicas han tenido un incremento en su incidencia de más de 30 –50% en los últimos 20 años, encontrando cada vez mayor número de sintomatología en pacientes de menor edad ⁽¹⁴⁾

En América latina, las manifestaciones respiratorias de las alergias varían con una prevalencia de 3.5% a 11.6% ⁽¹⁵⁾, siendo Argentina el país con menor prevalencia, Perú con las cifras mas altas, ocupando México una posición intermedia con una prevalencia del 6.3% ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a las alergias alimentarias: en 10 Europa se estudio una población al azar de 40246 adultos y 8825 niños encontrando que el 4,75% de la población presentaban alergia alimentaria y los síntomas asociados eran: dermatológicos en el 71.5% de los casos, Gastrointestinales 27.65% de los casos y respiratorios 18.5% de los casos ⁽¹⁵⁾, mostrando la variabilidad en las manifestaciones clínicas de las alergias relacionadas con alimentos, factor que como veremos en el desarrollo de este estudio incide en la complejidad del ejercicio diagnostico en pacientes que cursan con síndrome de intestino irritable y manifestaciones alérgicas.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SII:

Su fisiopatología no está claramente definida, sin embargo existen varios factores asociados:

Genéticos: Un análisis de 6060 gemelos demostró concordancia para IBS en el 17% de los monocigotos y 8,4% para los dicigotos y el tener padres con IBS fue un factor independiente. ⁽¹⁶⁾

Estrés: El sistema nervioso central (SNC) modula la respuesta motora, la sensación de dolor y la función inmune del Sistema gastrointestinal. El estrés altera la función gastrointestinal por mecanismos que incluyen la activación del eje hipotálamo hipofisiario suprarrenal y liberación de neuropéptidos que afectan la motilidad, la secreción y la respuesta inmune del tracto GI e incluso la percepción de los síntomas. ⁽¹⁷⁾ La ansiedad, depresión y múltiples desórdenes somáticos han sido reportados en niños con SII y sus familiares. El aprendizaje social del comportamiento de esta disfunción puede contribuir al desarrollo del SII. El estrés puede jugar un papel causal o exacerbante del SII y su sintomatología. ⁽¹⁸⁾

Hay más consultas médicas por SII durante el periodo escolar y esto se asocia a estrés por exámenes, competiciones y bullying. No hay datos que orienten a que el estado socioeconómico sea un factor determinante en el desarrollo de SII. ⁽¹⁹⁾

Hipersensibilidad visceral y disfunción autonómica. Las alteraciones en la fisiología rectal juegan un papel muy importante en las manifestaciones del SII, sin que se tenga claro la causa efecto como tal. Kwang Jae Lee 2006 ⁽²⁰⁾ realizó un estudio con 70 pacientes 56 con SII y 14 sanos. Evaluando La intensidad de los síntomas pre y post prandial las últimas 4 semanas estadificándolos según intensidad del 1 al 5 y encontraron Hipersensibilidad postprandial del recto y disminución en su distensibilidad en el SII diarrea-predominante; también encontraron aumento en los movimientos intestinales con

relación directa a la hipersensibilidad y evacuación incompleta.

Al parecer, variaciones en la función de los α 2-adrenoreceptores pueden influir en la sensación visceral y en el comportamiento de los pacientes con SII. Los α 2C-adrenoreceptores localizados a nivel del sistema nervioso central están involucrados en el control del comportamiento y los que se encuentran en las interneuronas modulan las vías inhibitorias descendentes desde el tallo cerebral que regulan a la baja las neuronas del asta dorsal y la sensibilidad periférica. (21)

La inflamación relacionada con SII produce: disminución en el umbral de estímulo para mecanoreceptores vagales con lo que hay una percepción anormal de estímulos inocuos y esta misma inflamación produce liberación de proteasas, prostaglandinas, Citoquinas, aminas y purinas que son interpretadas por las terminaciones eferentes vagales y aferentes espinales produciendo liberación de serotonina y colecistoquinina (CCK) con los resultados ya descritos. (22).

Serotonina: es estimulante de la Peristalsis, de la función secretora en general, de la vasodilatación y de los reflejos vagales nociocéptivos, siendo muy importante en la comunicación bidireccional del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso central gastrointestinal (SNGI). Esta involucrada no solo en síntomas intestinales sino también en alergia.

Trastornos en la motilidad intestinal: Después de la estimulación Colónica con alimentación o distensión de un balón intrarectal, los pacientes con SII presentaron 6 ondas eléctricamente medidas y solo se encontraron 3 de estas ondas en los pacientes controles (1)

La motilidad del intestino delgado está regulada de manera especial por el SNC por presentar un patrón de Peristalsis más rápido. Está descrito como el estrés y la inflamación

repercuten en el SNC y Sistema Nervioso Gastrointestinal o entérico (SNE)

Inflamación y SII: Se sabe que la inflamación juega un papel en la fisiopatología del SII por que se ha encontrado un mayor número de células inflamatorias en el Colon y el Íleo de los pacientes con SII que en pacientes controles y que mantienen un estado de inflamación de bajo grado. (23) La mucosa del intestino normal se encuentra de forma crónica en un ambiente de estímulos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, balance que se mantiene entre los microflora intestinal y el sistema inmune del hospedero. Un desbalance de estos estímulos y otros factores como, traumas, alergias alimentarias no diagnosticadas y cambios en la flora intestinal, pueden actuar como factores que perpetúan este estado de inflamación.

Hiatt RB 1962 encontró aumento de mastocitos en la muscular del colon de 4 pacientes con “Colon irritable” (24)

Salzmann JL 1989 encontró infiltrado inflamatorio inespecífico en la lámina propia del colon derecho de 51 pacientes con SII (25).

Weaton AP 1993, encontró infiltrado inflamatorio de predominio mastocitos en la lámina propia del Íleo de 20 pacientes con SII (26)

Gwee KA 1999 describió infiltrado inflamatorio crónico inespecífico en la lámina propia del Colon izquierdo de 10 pacientes con SII (27)

O’ Sullivan M en el 2000 encontró aumento en los mastocitos en la lamina propia del colon de 14 pacientes con SII predominio diarrea

Spiller RC también en el 2000 encontró infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos T en la lámina propia del recto de 10 pacientes con SII y como estos hay mas autores que han aportado evidencia de la relación entre la inflamación y el SII.

En los pacientes sanos, los mastocitos se encuentran cerca de las terminaciones de los nervios entéricos, y solo ante estímulos nocivos verdaderos liberan sustancias proinflamatorias afectando la función del nervio entérico y la contractibilidad muscular. En los pacientes con SII existe aumento de los mastocitos y de los linfocitos T y se ha descrito que los síntomas son persistentes en etapas post infecciosas en los pacientes con SII sugiriendo que estos pacientes no son capaces de regular la respuesta inflamatoria posterior a la activación de esta como respuesta ante agentes infecciosos y se cree que el número de células inflamatorias tiene que ver en este estado de inflamación persistente y que para el caso de las alergias alimentarias se aplicaría el mismo mecanismo. (24, 27, 28).

ASOCIACIÓN CON ALERGIAS: En condiciones normales y personas sanas, el 2 a 3 % de las células de la lámina propia intestinal son mastocitos (3) Dentro de las funciones intestinales de los mastocitos encontramos: Control del flujo sanguíneo y vasodilatación por medio de los receptores 1 y 2 de la histamina que además aumentan la permeabilidad de la mucosa y la fuerza de contracción de la musculatura lisa(28).Otras funciones: participan en la regulación de la coagulación, contracción del musculo liso y peristalsis, control de la secreción de acido, electrolitos y moco, regulación de inmunidad contra virus, bacterias y parásitos, y se consideran claves en la respuesta inflamatoria (3,4,5,6), atraen granulocitos y linfocitos que a su vez liberan mediadores proinflamatorios, Actúan como inmunomoduladores inhibiendo la liberación de FNT alfa y facilitando la liberación de Citoquinas anti inflamatorias como la IL 10(29, 33), aumentan Peristalsis, las secreciones y la liberación de IgE y de IgG, tiene gran afinidad por receptores de IgE, facilitan interacción IgE - antígeno, liberan de sus gránulos histamina, serotonina, heparina,

proteasas, leucotrienos , prostaglandinas y Citoquinas^(10, 30) .Las proteasas aumentan la permeabilidad epitelial durante la infección y el estrés. El estrés se relaciona con la liberación de histamina y tripsina en el intestino delgado de alérgicos y controles ⁽³¹⁾. Este aumento en la permeabilidad esta facilitado por la ubicación de los mastocitos que están en contacto con las células epiteliales y las terminales del sistema nervioso entérico (SNE). En cuanto a la participación de los mastocitos en la fisiopatología del SII, podemos mencionar que los hallazgos histopatológicos de pacientes con SII revelan un estado inflamatorio leve, pero crónico, dado principalmente por linfocitos T y mastocitos en la lámina propia asociándose a la disfunción sensomotora del SII que implican diarrea, constipación y dolor ^(30,34,35). Como ya hemos mencionado hay múltiples factores asociados al síndrome de intestino irritable siendo muy importantes los mastocitos y otros elementos de la inflamación que si bien no explican por si solos el síndrome de intestino irritable, nos ofrecen un panorama en el que se entrelazan el SII y las enfermedades alérgicas, es así como Yazar A, 2001, Huerta C 2002 , Roussos A 2003, ^(36,37,38) nos refieren que el asma puede preceder al SII y se apoyan en Bárbara G et al⁽³³⁾ quine explica la infiltración Colónica de mastocitos en SII.

Los únicos reportes encontrados en los que se describe aumento en la frecuencia de manifestaciones alérgicas en pacientes con SII son en población adulta y la manifestación alérgica referida es asma. ^(33,39). Carlo Caffarelli 2007. Encuentra en pacientes con alergia mediada por IgE que el asma, rinitis, conjuntivitis, eczema atópico tienen mayor prevalencia en los pacientes con SII, sin diferencias significativas en los valores encontrados en los diferentes centros que participaron en su estudio. ⁽³⁹⁾

ASOCIACIÓN CON INTOLERANCIA ALIMENTARIA: definida como aparición de síntomas gastrointestinales de causa no inmunológica en relación con la ingesta de determinados alimentos Terry Bolin 2009 refiere la diferencia entre intolerancia y alergia a los alimentos y que los pacientes con SII en general presentan síntomas gastrointestinales con menos gramos de fructosa, sorbitol, Raffinosa o lactosa que pacientes sin SII (40). También se ha documentado que de un 20-65% de los pacientes con SII asocian los síntomas a reacciones adversas de los alimentos (41). En 1982 Jones et al Evalúan el rol de alimentos específicos en inducir síntomas de SII. Tomo 25 pacientes con SII y probó el efecto de una semana con dieta de eliminación que consistía en consumir carne, una fruta, y agua destilada. En 14/21 los síntomas desaparecieron y presentaron recaída de estos al reiniciar su alimentación ordinaria (42). McKee et al. Estudian 40 pacientes con SII encontrando intolerancia alimentaria en el 15% de ellos (43). En resumen varios estudios han demostrado del 15-71% presentan respuesta en SII a la dieta de exclusión de “irritantes” aunque en realidad la mayoría son dietas con adecuada ingesta de aguda, fibra y distribución de macronutrientos (44)

JUSTIFICACIÓN:

No existe información publicada de la frecuencia con que se presentan las manifestaciones alérgicas en los pacientes con SII en edad pediátrica en la Republica Mexicana. Siendo el HIM un hospital de referencia departamental, tendremos acceso a población suficiente como para respondernos las preguntas que sustentan esta investigación y sabremos cual es el comportamiento del SII en relación a las manifestaciones en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Por los puntos en común en la fisiopatología del SII y de las enfermedades alérgicas, podemos pensar en que ambas entidades estén relacionadas, sin embargo no hay información publicada al respecto en la edad pediátrica, la literatura disponible se base en estudios con población adulta, está limitada a pacientes con asma; es escasa Y fuera de América latina, por lo que no permite que el conocimiento sea extrapolado a nuestra población

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes con SII y manifestaciones de alergia?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con SII que presentan manifestaciones alérgicas que son atendidos en la consulta de Gastroenterología y Nutrición del HIMFG.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características demográficas de los pacientes estudiados
2. Describir cuales son las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con SII y manifestaciones alérgicas.
3. Identificar cuáles son las manifestaciones alérgicas presentes en los pacientes con SII
4. Definir el orden cronológico de aparición del SII y las manifestaciones alérgicas

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo, serie de casos, retrolectivo, que incluye a todos los pacientes con SII definida por los criterios de RomaIII (2) o por expertos y manifestaciones alérgicas, que asistieron a la consulta externa de gastroenterología del HIMFG entre Enero de 2008 y Diciembre del 2010

Criterios de selección: Pacientes con SII y manifestaciones alérgicas, que asistieron a la consulta externa de gastroenterología del HIMFG entre Enero de 2008 y Diciembre del 2010

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de SII con al menos una manifestación de alergia desde su ingreso al hospital
- Edades comprendidas entre los 3 y 18 años, de ambos sexos

Criterios de exclusión:

- Expedientes incompletos
- Pacientes en los que por la evolución se descarto el SII
- Pacientes con enfermedades diferentes a alergia, que estén activas y que puedan explicar la presencia de síntomas gastrointestinales.

Plan de análisis:

- **Muestra:** no probabilística de pacientes consecutivos que asistieron a la consulta de gastroenterología y nutrición del HIMFG

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se llevo acabo de acuerdo con los lineamientos del reglamento en materia de la Investigación de la Ley General de Salud y de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

De acuerdo con las maniobras a realizar este estudio se considera sin riesgos

RESULTADOS

Se identificaron en la base de datos de registro de la consulta de gastroenterología en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010 un total de 164 pacientes con SII de los cuales 37 tenían un diagnóstico relacionado a algún tipo de alergia.

Como se observa en la tabla 1, de los 37 pacientes que constituían la muestra inicial, 19 tuvieron que excluirse por dos razones principales:

1. Alergia alimentaria: Se observó en 5/19 pacientes al final de su seguimiento que las manifestaciones gastrointestinales que presentaban consideradas como parte de un SII en un inicio por ser muy similares a éste, no podían atribuirse a este trastorno pues al recibir la dieta de restricción claramente desaparecieron los síntomas, por lo que se consideró que estas manifestaciones clínicas eran ocasionadas por alergia alimentaria.
2. Duda diagnóstica: Este grupo está constituido por 14 pacientes que carecían de seguimiento (siete) o de apego al manejo médico establecido para su alergia (otros siete pacientes). De estos 10 de ellos presentaban alergia alimentaria y la mayoría tenían además de las manifestaciones clínicas sugestivas de SII otras manifestaciones gastrointestinales como vómito o sangrado de tubo digestivo bajo. Solo un paciente, tubo sangrado de tubo digestivo bajo y alergia a inhalantes en forma exclusiva, en este paciente no se completó el estudio para el sangrado por falta de seguimiento, por lo que no se pudo establecer el origen del sangrado

Tabla 1. CARACTERISTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES ELIMINADOS

Registro	Genero	Edad en meses	Diagnostico nutricional	Primer diagnostico	Manifestaciones alergia	Tipo manifestación Gastro Intestinal	Tipo de alergia	Tiempo evolución síntomas al diagnostico de SII	Diagnostico final
769933	Femenino	133	talla baja	SII	R/ G	Náuseas/vómito	Mixta	60	A
810754	Femenino	133	Sobrepeso	SII	R / D/ G	Náuseas/vómito	Mixta	17	A
789475	Femenino	125	Eutrófico	SII	R / D/ G	Náuseas/vómito	Mixta	14	A
806866	Femenino	66	Desnutrición	SII	R/G	STDB	Mixta	11	A
769626	Masculino	126	Sobrepeso	SII	R/G	Náuseas/vómito	Mixta	48	A
803338	Masculino	86	Talla baja	SII	R / D/ G	STDB	Mixta	11	DD/FS
807772	Femenino	61	Eutrófico	SII	R / D/ G	Náuseas/vómito	Mixta	13	DD/FA
808184	Femenino	86	Desnutrición	SII	G	Ninguno	Alimentaria	38	DD/FS
786934	Femenino	73	Eutrófico	Alergia	R / D/ G	Náuseas/vómito	Mixta	47	DD/FA
754414	Masculino	152	Eutrófico	Alergia	R/ G	Náuseas/vómito	Mixta	50	DD/FA
802407	Masculino	183	Desnutrición	Alergia	R/ G	STDB	Mixta	60	DD/FA
805610	Masculino	53	Eutrófico	Alergia	R	Ninguno	inhalantes	12	DD/FS
787476	Femenino	132	Sobrepeso	Alergia	R/ G	STDB	inhalantes	4	DD/FS
804364	Masculino	81	Eutrófico	Alergia	G	STDB	alimentaria	9	DD/FS
766378	Femenino	136	Eutrófico	Alergia	R	Ninguno	inhalantes	24	DD/FS
815029	Masculino	187	Desnutrición	Alergia	R	Ninguno	inhalantes	50	DD/FS
733939	Femenino	184	Eutrófico	Alergia	R / D	Ninguno	Mixta	84	DD/FA
808040	Femenino	65	Eutrófico	Alergia	R/	STDB	Mixta	22	DD/FA
807349	Femenino	76	Desnutrición	SII	R	Ninguno	Mixta	24	DD/FA

DD: duda diagnóstica; A: Alergia; R: Respiratoria; D: Dermatológica; G: Gastrointestinal, FA: Falta de apego, FS falta de seguimiento

Descripción de la población de estudio:

Se incluyeron en el estudio 18 pacientes, con edad mínima al diagnóstico de 4 años y 3 meses y la máxima de 17 años 9 meses (tabla 2). El grupo etario con mayor frecuencia de pacientes fue el escolar. Hubo un predominio del sexo masculino con una relación hombre: mujer de 2.3:1.

Tabla 2. PROPORCIÓN DE PACIENTES POR GRUPO ETARIO

GRUPO ETARIO	n	%
Preescolar	3	16.63%
Escolar	11	61.11%
Adolescentes	4	22.22%
Total	18	100%

Tabla 3 DIAGNOSTICO NUTRICIONAL, COMORBILIDAD ASOCIADA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE SII Y EVOLUCIÓN DEL ESTADO NUTRICIO

Estado nutricional	N	Evolución estado nutricional	N	Comorbilidad	N
Eutrófico	5	Estable	5	Disfunción familiar o trastorno de la conducta	3
Desnutrición aguda	5	Recuperación	3		
		Persisten desnutridos	2	Cardiopatía	1
				Disfunción familiar	1
Desnutrición crónica	1	Persisten desnutridos	1	Trastornos de la alimentación	1
Talla baja	1	Persisten talla baja	1	Trastornos de la conducta	1
Sobrepeso	3	Persisten con sobre peso	2		
		Pasa a obeso	1	Síndrome metabólico	1
Obeso	2	Persisten obesos	2		
Talla baja mas obesidad	1	Persisten con obesidad y talla baja	1		

Como se observa en la tabla 3, en el grupo de estudio, se observó la misma proporción de desnutridos que de pacientes con sobre peso u obesidad. Se recuperaron nutricionalmente aquellos pacientes desnutridos que no tenían comorbilidad asociada. Ningún paciente con sobrepeso u obesidad mejoró su estado nutricional, incluso uno de los pacientes con sobrepeso empeoró su condición nutricional, evolucionando hasta la obesidad y complicándose con síndrome metabólico. Los trastornos de la conducta o la disfunción familiar se observaron

en una cuarta parte de los pacientes y se presentaron en forma similar en pacientes eutróficos, desnutridos y con talla baja.

Tabla 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON SII Y ALERGIA

Dolor abdominal	15	Alternancia de evacuaciones	18
Molestia	3	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio liquido 	0
Frecuencia de dolor o molestia abdominal		<ul style="list-style-type: none"> • Predominio duro 	5
<ul style="list-style-type: none"> • 3 a 5 días por semana 	13	<ul style="list-style-type: none"> • Mixto 	11
<ul style="list-style-type: none"> • > 7 días por semana 	2	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia desconocida 	2
<ul style="list-style-type: none"> • No se obtuvo información 	4	Distensión abdominal	16
Tipo de dolor abdominal		<ul style="list-style-type: none"> • Se desconoce 	2
<ul style="list-style-type: none"> • Cólico 	7	Intervalo de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico	
<ul style="list-style-type: none"> • Punzante 	3	<ul style="list-style-type: none"> • 2 a 6 meses 	3
<ul style="list-style-type: none"> • Opresivo 	1	<ul style="list-style-type: none"> • 6 a 12 meses 	6
No se obtuvo información	7	<ul style="list-style-type: none"> • 13 a 24 meses 	4
Localización del dolor y/o molestia abdominal		<ul style="list-style-type: none"> • 25 a 48 meses 	2
<ul style="list-style-type: none"> • Periumbilical 	4	<ul style="list-style-type: none"> • >48 meses 	3
<ul style="list-style-type: none"> • mesogastrico 	2		
<ul style="list-style-type: none"> • Difuso 	12		

En la tabla 4 se hace referencia a los síntomas que definieron SII; el dolor abdominal fue mucho más frecuente que la molestia abdominal, resaltando que en la mayoría fue difuso o periumbilical, se presentaba en todos los casos más de dos veces por semana y en más de la mitad de los pacientes en los que se obtuvo la información el dolor fue tipo cólico. No se observó un predominio en el patrón de las evacuaciones, la mayoría tenían un patrón mixto. El tiempo para establecer el diagnóstico del SII fue variable, sin embargo en la

mitad de los pacientes se realizó en el transcurso del primer año de evolución y en la mayoría (13/18) antes de los dos años. Hubo algunos casos en que requirieron más de 4 años para el diagnóstico siendo el máximo intervalo para el diagnóstico 7 años.

Tabla. 5 CRITERIOS DE ROMA PARA SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE EN EL GRUPO DE ESTUDIO

Criterio de Roma III	Cumplen criterio inicial n
1. Disconfort o dolor abdominal que en al menos el 25% de tiempo se asocie a dos o mas de las siguientes:	18
a). Disminución con evacuaciones	18
b). Inicio asociado a cambio en la frecuencia de evacuaciones 4 o mas al día o menos de 2 por semana	11
c). Inicio asociado a cambio en la apariencia de las evacuaciones	18
2. Sin evidencia de proceso inflamatorio, metabólico anatómico o neoplásico que lo explique.	*12

* Los restantes 6 pacientes tenían al momento de la sospecha diagnóstica inicial, algún otro proceso que pudiera explicar la totalidad de los síntomas, o bien desviaban la atención hacia otro diagnóstico ejemplos: Infección por *H. Pylori*, *Campylobacter jejuni* o enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Como se observa en la tabla 5, todos cumplían con el criterio 1 que establece que deben cumplirse dos de las tres características clínicas. Debido a que una tercera parte de los pacientes al inicio presentaban alguna otra alteración orgánica, como infección que pudieran tener una participación en el desarrollo de sus síntomas, o bien que desviaban la atención de las manifestaciones clínicas del SII debido a que predominaban otros, como sucedió en el caso de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y por ello, no fue hasta el

final del seguimiento y debido al análisis retrospectivo de estos pacientes que pudo establecerse claramente el SII de acuerdo a los criterios de Roma III.

Tabla. 6-ASOCIACION ENTRE EL TIPO DE ALERGIA, PRUEBA DE ALERGIA POSITIVA Y EVOLUCION DE ACUERDO AL APEGO AL MANEJO.

Tipo de alergia	Tipo manifestación	Prueba de alergia realizada	Prueba de alergia positiva	Tratamiento para alergias/ apego	Evolución síntomas con tratamiento para alergias	Evolución síntomas SII con tratamiento de alergia exclusivo	Evolución SII con tratamiento integral para el SII
Inhalantes	rinitis/asma	Prick + IgE	IgE inespecífica elevada	No*	Mejor	Igual	mejoría contundente
Inhalantes	Dermatológica	Prick	Prick	Si	no tuvo	Igual	mejoría
Inhalantes	Asma	Prick + Parche	Prick	Si	desapareció	Igual	mejoría contundente
Inhalantes	Asma	Prick	Prick	Si	Mejor	Igual	mejoría contundente
Inhalantes	rinitis/asma	Prick	Prick	Si	desapareció	Mejoría***	mejoría contundente
Inhalantes	Asma	Parche	Parche	Si	Mejor	Igual	mejoría contundente
Inhalantes	Asma	Parche	Parche	Si	desapareció	Igual	mejoría
Inhalantes y alimentos	Rinitis	Prick	Prick	Si	desapareció	Mejor	Mejoría
Inhalantes	Rinoconjuntivitis	Prick + IgE	Prick + IgE inespecífica elevada	Si	Mejor	Igual	Mejoría
Inhalantes	rinitis/asma	Prick + IgE	Prick + IgE inespecífica elevada	No*	Mejor	Igual	Mejoría
Inhalantes/a alimentos	rinitis/asma	Prick	Prick	Si	desapareció	Igual	mejoría contundente
Inhalantes	Dermatológica	Prick	prick	Si	no tuvo	no tuvo	mejoría contundente

*Este apego no fue absoluto sin embargo si había mejoría en los periodos en que el paciente seguía el tratamiento

** Mejoría contundente, traduce periodos prolongados de remisión de síntomas

En la tabla 7 observamos que el tipo de alergia que predominó fue a inhalantes y que de estos la principal manera de diagnosticarlos fue mediante prueba de Prick. Asma y la combinación de rinitis mas asma fueron las dos maneras mas frecuentes de la manifestación de alergia. Solo en **un paciente hubo mejoría de los síntomas sugestivos de SII con inhaloterapia**, pero pudimos establecer que se trataba de este y no de alergia

alimentaria por la evolución con manejo para SII en la cual la remisión de estos síntomas fue casi completa pudiendo incluir a este paciente dentro de los que tenían ambos diagnósticos (SII y alergia a inhalantes con manifestaciones gastrointestinales).

Encontramos **2 pacientes con alergia de tipo mixto**, ambos diagnosticados por prick positivos para alimentos e inhalantes, ninguno tuvo lo que denominamos otros síntomas gastrointestinales, náuseas y vómitos o sangrado de vías digestivas bajas, su sintomatología también fue respiratoria y respondieron muy bien al manejo con inhaloterapia. Uno de ellos mejoró sus síntomas de SII independientemente del manejo médico de alergias, que consistió en inhaloterapia, inmunoterapia y dieta restricción, sus síntomas respiratorios desaparecieron por completo y los gastrointestinales del SII no se exacerbaron aún con el reto alimentario, es decir, se mantuvo con la misma mejoría que había presentado durante el tratamiento de alergias. Para el otro paciente, la manifestación respiratoria fue rinitis mas asma y respondió al manejo para su alergia que consistió en inhala e inmunoterapia, los síntomas de SII no tuvieron modificación con este tratamiento y si mejoraron al dar un manejo integral para el SII.

Observamos en el estudio que las alergias en nuestros pacientes fue muy variable. A un poco más de una cuarta parte de los pacientes (4/18), no se les realizó ningún tipo de prueba para diagnosticar alergia, todos ellos tenían manifestaciones respiratorias a saber: un paciente rinitis, dos pacientes asma y un paciente rinitis y asma. A tres de estos pacientes se les dio manejo con inhaloterapia de manera exclusiva, presentando mejoría solo en un paciente y dos continuaron con sus síntomas respiratorios, pero en todos ellos, los síntomas gastrointestinales sugerentes de SII desaparecieron o mejoraron con el apego

al manejo para SII. En los dos pacientes con pruebas de Prick negativas, se estudiaron solo alérgenos ambientales, ambos tenían manifestaciones respiratorias de alergias y tuvieron mejoría de sus síntomas con tratamiento médico. Los síntomas de SII también tuvieron una evolución favorable pero en forma independiente al tratamiento médico de alergias.

DISCUSION

Este estudio describe en niños la frecuencia de SII asociado a diferentes tipos de alergias y sus manifestaciones.

En el periodo de realización de este estudio (enero 2008 a diciembre 2010), revisamos 164 pacientes con SII y encontramos que un poco más del 10% de estos pacientes presentaron algún tipo de alergia, con manifestaciones no gastrointestinales, es decir de tipo respiratorio o dermatológico, lo que casi al doble de la prevalencia para alergias en la población mexicana en quienes fue del 6.3%. Al revisar la prevaecía de las manifestaciones respiratorias y dermatológicas de manera específica, volvimos a encontrar esta misma proporción, por ejemplo en la población mexicana pediátrica en general la rinitis se presenta en un 5% y en nuestra población en un 16.6%, asma se presenta en los primeros en un 6.8% y en nuestra población en un 33.3%, las manifestaciones dermatológicas por alergia se presentan en la población pediátrica en general en un 4.9% y los resultados en nuestro estudio son de un 11.11%. Ya se ha descrito que en adultos con SII se presenta asma alérgica en una proporción 2:1 con respecto a la población en general, Sin embargo, lo descrito para la población infantil es que en niños con y sin alergia la prevalencia de SII es de 6.6% y 6.3%,(47) la ausencia de diferencia significativa entre

estos grupos contrasta con nuestros resultados que son semejantes a los descritos para adultos, diferencia que podría explicarse por qué al revisar la metodología utilizada por el autor encontramos que el diagnóstico de SII se realizó por medio de un cuestionario realizado a los pacientes con alergia sin que se retirara de ellos el alérgeno, pudiendo ser estos síntomas manifestaciones gastrointestinales de sus procesos alérgicos y no de SII. De hecho esta similitud en los síntomas **parecería** plantear un punto a discutir en cuanto a los criterios de Roma III pues un proceso de alergia implica un estado proinflamatorio que por sí solo podría explicar la presencia de dolor molestia y alternancia en el patrón de evacuaciones, sin embargo vimos en nuestra población que al restringir el alérgeno y modificar el patrón proinflamatorio, los síntomas de SII persisten hasta que se trata de manera integral este trastorno y al final a pesar de ser una población especial, las características clínicas del SII coinciden con lo descrito en la población general y terminaron cumpliendo con los criterios de Roma III. Es importante recalcar que de los 37 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión por historia clínica, tuvimos que eliminar 19 por que al hacer el análisis retrospectivo encontramos que 5 pacientes cursaban con alergia de manera exclusiva y en 14 no tuvimos certeza diagnóstica por no contar con datos de seguimiento después de iniciado el manejo para SII o para alergia o por que no tuvieron adherencia estricta los tratamientos sugeridos. El haber eliminado el 51.4% de la población inicial por duda diagnóstica o porque de manera **retrospectiva** se determinó que no se trataba de ambos diagnósticos sino de alergia pura, refleja la dificultad descrita para establecer diagnóstico sobre todo cuando el tipo de alergia incluye a los alimentos como alérgenos, por lo tanto no debemos descartar el SII como causa de sintomatología gastrointestinal a pesar de sospechar también alergia, pues al final del ejercicio médico, los

pacientes pueden terminar cumpliendo con los criterios de Roma como sucedió en nuestra serie de casos en la que por ejemplo se dio manejo a los pacientes que lo ameritaban para alergia por alimentos con remisión de algunos síntomas, pero solo hasta el manejo como SII la mejoría fue contundente, el caso que mejor enmarca esta situación es el de un paciente con alergia mixta, con rinitis alérgica como manifestación respiratoria a quien se le manejo con inhala e inmunoterapia y dieta de restricción, con solo control de los síntomas respiratorios, los gastrointestinales, que eran sugestivos de SII se controlaron solo al tratarse como tal. Este ejemplo también explica por qué necesitamos de 6 a 24 meses en el 55% de los casos para tener certeza diagnóstica, lo que equivale a 2 a 3 consultas a partir de la realización de la sospecha diagnóstica respectiva.

La relación entre el SII y alergia no se ha establecido, sin embargo, existen trabajos que de manera indirecta sugieren una relación entre el SII y las alergias, teniendo en cuenta que dentro de su fisiopatología multifactorial comparten mecanismos mediados por mastocitos y un desbalance de citoquinas proinflamatorias y anti inflamatorias, lo que podría explicar la dificultad ya descrita para diferenciar un diagnóstico de otro debido a la similitud de los síntomas en estas entidades.

Otro hallazgo significativo que proporciono el resultado del estudio en pacientes con SII mas alergias, esta relacionado con el primer diagnóstico que se sospecha en este tipo de pacientes, siendo el mas frecuente el de algún tipo de alergia (83.3%); SII como primer diagnóstico fue menos frecuente (16.66%). En la población eliminada por duda diagnóstica, no se encontró diferencia en la proporción de la primera sospecha diagnóstica, para algún tipo de alergia fue del 52.66% y para SII en el 47.33% , esto lo explicamos por

que las manifestaciones gastrointestinales en las alergias por alimentos son esperables y floridas y se comportan como el principal factor confusor en la semiología de estas dos entidades, mientras que en los pacientes con manifestaciones respiratorias, los síntomas gastrointestinales son menos frecuentes y mas sugestivos de SII facilitando la orientación diagnóstica hacia algún tipo de alergia como factor etiológico de los síntomas. En la población descartada por duda diagnóstica encontramos que tenían algún tipo de alergia relacionada con alimentos en el 79% de los pacientes; de estos cursaban con manifestaciones gastrointestinales bajas (sangrado de vías digestivas) el 33.3% de los casos, contrastando con la población de estudio en la que se diagnosticó algún tipo de alergia relacionada con alimentos con una frecuencia 3 veces menor (en el 11.11%), de los cuales un solo paciente presentó síntomas altos (náuseas y vómitos) y ningún paciente presentó síntomas bajos.

No encontramos en la literatura mención a que tipo de manifestaciones alérgicas predominan en los pacientes con asociación diagnóstica de SII y alergias, sin embargo existe el antecedente de que los pacientes adultos con SII presentan asma en una proporción doble que la población control (2006 Duygu ozol et al). En nuestra serie de casos la clínica respiratoria es similar a lo reportado pues asma y la combinación de asma mas rinitis fue la manifestación clínica mas frecuente

En cuanto al abordaje a 4 pacientes no se les realizaron pruebas de alergia y al ser manejados con inhaloterapia por la presencia de síntomas respiratorios, a pesar del adecuado apego, no tuvieron la evolución esperada, por lo que debimos realizar el

abordaje diagnóstico completo pensando en alergia alimentaria con manifestaciones respiratorias.

La falta de apego y la falta de seguimiento, que fueron las 2 causas por las cuales no pudimos establecer diagnóstico en el 50% de la población que inicialmente cumplió con los criterios de inclusión, tuvieron una responsabilidad equitativa contribuyendo con 7 y 7 pacientes cada una para el total de 14 pacientes descartados por duda diagnóstica, por lo cual se puede afirmar que la falta de apego, la falta de diagnóstico y el deficiente interrogatorio clínico, se convierten en los puntos claves o críticos, con los que se enfrenta el médico para hacer más eficiente el ejercicio diagnóstico y terapéutico de esta población.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Por la naturaleza retrospectiva descriptiva nos encontramos con falta de información en los expedientes.

CONCLUSIONES

La definición de SII en nuestros paciente se validó utilizando los criterios de Roma III.

La dificultad para su diagnóstico se presentó por la similitud de sus síntomas con los síntomas gastrointestinales de cualquier tipo de alergia. Solo en aquellos pacientes que presentan síntomas respiratorios y gastrointestinales en alergia a inhalantes se pensó en SII como causa de estos de manera temprana

Todos los pacientes cumplieron con los criterios de Roma III, siendo la presencia de infecciones y no la clínica la causa de que el diagnóstico inicial se realizara por criterio de expertos y no por criterios de Roma III desde el principio.

Las alergias relacionadas con alimentos, presentan síntomas gastrointestinales diversos que dificultan el diagnóstico de SII cuando este, está presente en los pacientes con alergias. En quienes presentan alergias con manifestaciones respiratorias, la sintomatología gastrointestinal orienta a SII más que a algún tipo de alergia por alimentos, sin que podamos descartarla sin un seguimiento clínico adecuado.

Al ser floridas las manifestaciones respiratorias, facilitan el que las alergias respiratorias sean el diagnóstico inicial y pueden distraernos de otros síntomas como los de SII, haciendo que este sea diagnosticado de manera tardía.

La presencia de sangrado del tracto digestivo bajo en los pacientes en que tengamos duda diagnóstica entre SII y algún tipo de alergias con manifestaciones gastrointestinales, nos debe orientar al diagnóstico de alergia

RECOMENDACIONES

Por la dificultad que supone hacer la diferencia entre las manifestaciones gastrointestinales de alergia y las manifestaciones de SII, sugerimos realizar un interrogatorio exhaustivo donde además de la cronología, frecuencia, intensidad, y características especiales de cada

síntoma, se evalué la respuesta clínica a las intervenciones realizadas, especificando apego al tratamiento o ausencia de este, cuantificando los datos clínicos pre, durante y pos tratamiento (semiología del tratamiento) y hacer el abordaje diagnóstico completo que incluye no solo descartar las causas infecciosas, inflamatorias y estructurales como se requiere por criterios de Roma III sino que en esta población específica resultan imprescindibles en todos los pacientes las pruebas cutáneas y serológicas para alergia por lo que debemos realizarlas .

BIBLIOGRAFIA

- 1- James C. Pathophysiology of irrisistable bowel syndrome. The Lancet, 1992; Vol:340: pg 1444.
- 2- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology 2006;Vol:130:1527–1537.
- 3- Stephan C. Bischoff. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. Semin Immunopathol (2009) 31:185 – 205.
- 4-. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non- allergic immune responses comparison of human and murine data. Nat Rev Immunol, 2007, vol:7:93 – 104.
- 5- Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. JAMA, 1997,Vol: 27: 1815 – 1822.
- 6- Bischoff SC, Crowe. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. Gastroenterology 2005,Vol: 128: 1089 – 1113.

7- Kulka M, Fukuishi N, Rotten M, Mekori YA, Metcalfe DD. Mast cells, which interact with *Escherichia coli* up-regulate genes associated with innate immunity and become less responsive to Fc (epsilon) RI-mediated activation. *J Leukoc Biol*, 2006, Vol: 79: 339 – 350.

8- Stefan A, Muller-Lissner a, Bollani S, Brummer R, Coremans G, Dapoigny M et al. Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America *Digestion*; 2001; Vol:64; ProQuest Hospital Collection pg. 200

9- Grundmann Oliver, Saunjo L Yoon. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010, Vol:25 , 691–699.

10- Ureña VJ, Vazquez FF, Jimenes PA, Cortazar BL, Jacome A, Duarte VM, Torres MV. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Méx* 2006, Vol:71 (Suppl 2):124.

11- Bronsky E, Boggs P, Findlay S, Gawchik S, Georgitis J, Mansmann H et al. Comparative efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the immunol. management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin.* 1995, Vol:96:139-47.

12- Larenas LD, Ortega MJ, Del Rio NB, Rodriguez PN, Arias CA, Estrada A, et al. Factors associated with allergic rhinitis in children and adolescents from northern Mexico:

International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB. Allergy and Asthma Proceedings July–August 2010, Vol. 31, No. 4

13- Miele E, Simeone D, Marino A, greco L, Auricchio R, Novek SJ, Staiano A. A Functional gastrointestinal disorders in children:an Italian prospective survey. Pediatrics 2004,Vol: 114:73–78.

14- Busse W. Role of antihistamines in allergic disease. Ann Allergy,1994,Vol:72:371-75.

15- Neffen Hugo, Joao F. Mello, Jr, Dirceu Sole. et al. Nasal allergies in the Latin American population: Results from the Allergies in Latin America survey. Allergy and Asthma Proceedings May–June 2010, Vol. 31, No. 3 (Suppl 1).

16- Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology. 2001;121(4):799-804.

17- Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel 2004;53(7):958-964.

18- Blanchard EB, Lackner JM, Lackner FM, Jaccard J, Rowell D, Carosella AM, et al. The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. J Psychosom Res 2008; 64; 119–128.

19- Williams N, Jackson D, Lambert PC, Johnstone JM. Incidence of non-specific abdominal pain in children during school term: population survey based on discharge diagnoses. BMJ. 1999; 318(7196):1455.

- 20- Kwang Jae Lee Jin, Hong Kim, Sung Won Cho. Relationship of Underlying Abnormalities in Rectal Sensitivity and Compliance to Distension with Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* 2006;73:133–141.
- 21- Blandizzi C. Enteric alpha-2 adrenoceptors: Pathophysiological implications in functional and inflammatory bowel disorders. *Neurochem Internat* 2007; 51: 282–288.
- 22- Grundy D, Elie D Al-Chaer, aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology* 2006;130:1391–1411.
- 23- Barbara g, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role of inflammation in irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 (suppl 1) 41-44.
- 24- Hiatt RB. Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterolo* 1962; 37: 541 – 5.
- 25- SalzmanJL, Peltier Koch F, Bloch F et al. Morphometric study of colonic biopsies: a new method of estimating inflammatory diseases. *Lab Invest* 1989; 60: 847 – 51.
- 26- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal Ileal mucosal mast cell in irritable bowel síndrome. *Dig Sci* 1993; 38: 1590 – 5.
- 27- Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400 – 6.

- 28- Spiller RC, Jenkins D, thornley P, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804 – 11.
- 29- Bischoff SC, sellge G, Lorentz A sebald W, Raab R, Manns MP. IL4 enhances proliferation and mediator release in mature human mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* ,1999,Vol: 96: 8080 – 8085.
- 30- Leung DY, Boguniewicz M, Howel MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J clin invest*, 2004,Vol: 113: 651 – 657.
- 31- Van Nassauw L, adriaensen D, Timmermans JP. The bidirectional communication between neurons and mast cells within the GI trac. *Auton Neurosci* 2007, Vol: 133:91 – 103.
- 32- Barbara G, Stanghellini V,De Giorgio R, Cremon C, Courell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable boowel syndrome. *Gastroenterology* 2004, Vol: 126: 693 – 702.
- 33- De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep* 2008,Vol: 10: 385 – 390.
- 34- Gasbarrini A, Lauritano EC, Garcovich M, Sparano L, Gasbarrini G. New insights into the pathophysiology of IBS: intestinal microflora, gas production and gut motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008,Vol:12(Suppl 1): 111 – 117.

- 35- Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneach CJ, Aro P, ronkainen J,et al. Duodenal mastocytosis eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment pharmacol ther* 2009,Vol:29: 765 773.
- 36- Yazar A, Atis S, Konca K, Pata C, Akbay E, Calikoglu M, Hafta A .Respiratory symptoms and pulmonary functional changes in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001,Vol: 96:1511–1516.
- 37- Huerta C, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S. Risk of irritable bowel syndrome among asthma patients.*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006,Vol:11:31–35.
- 38- Conti P, D’Orazio N. Irritable bowel syndrome and bronchial hyperresponsiveness: is there a link? *Digestion* 2004,Vol: 69:185–189.
- 39- Caffarelli Carlo , Coscia Alessandra, Baldi Francesco, et al. Characterization of irritable bowel syndrome and constipation in children with allergic diseases *Eur J Pediatr* 2007,Vol: 166:1245–1252.
- 40- Terry Bolin. IBS or intolerance. *Australian Family Physician* 2009, Vol. 38, No. 12.
- 41- Dainese R, Ce Galliani EA, Lazzari F, Di Leo V, Naccarato R. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1892–7.
- 42- Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Workman E,Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982; 2:1115–7

43- McKee AM, Prior A, Whorwell PJ. Exclusion diets in irritable bowel syndrome: are they worthwhile? *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 526–8.

44- Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *Am J gastroenterol* 1998; 93: 2184–90.

