



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

*“CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE EOSINÓFILOS PERIFÉRICOS Y EL NÚMERO DE
EOSINÓFILOS EN LA BIOPSIA COLÓNICA EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE
GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA”*

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Presenta:
DRA. KARINA NAVA RIVERA

Asesor de Tesis:
DRA. CELIA LAURA CERDAN SILVA
Médico Pediatra Gastroenterólogo
Centro Médico Nacional La Raza Hospital General
Dr. Gaudencio González Garza

MÉXICO, DF OCTUBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

**A Dios por prestarme vida y salud
para concretar mis proyectos**

**A mi familia por darme su apoyo
incondicional siempre...**

**A todos mis amigos y médicos
que me acompañaron en este largo
camino**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDA MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
Directora de Educación e Investigación en Salud

DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS
Profesora titular del curso de especialización en Pediatría

DRA. CELIA LAURA CERDÁN SILVA
Asesor de Tesis
Médico Pediatra Gastroenterólogo

DRA. KARINA NAVA RIVERA
Alumno
Curso de especialización en Pediatría



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 14/05/2014

DR.(A). CELIA LAURA CERDAN SILVA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE EOSINOFILOS PERIFERICOS Y EL NUMERO DE EOSINOFILOS EN LA BIOPSIA COLONICA EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE GASTROENTERITIS EOSINOFILICA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-63

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AUTORES

ASESOR

DRA. CELIA LAURA CERDÁN SILVA

Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología Pediátrica

UMAE Hospital General Dr. Guadencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza

Teléfono: 57 24 59 00

Correo electrónico: bosecerdan@yahoo.com.mx

TESISTA

DRA. KARINA NAVA RIVERA

Residente de 4to año de Pediatría Médica

UMAE Hospital General Dr. Guadencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza

Teléfono: 55 44 84 84 87

Correo electrónico: karinanava15@hotmail.com

ÍNDICE

Marco Teórico	1
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Objetivos.....	13
Hipótesis.....	14
Material y Método.....	15
Descripción general del estudio.....	18
Consideraciones éticas.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	28
Anexos.....	31

RESUMEN

La gastroenteritis eosinofílica (GE) es una rara enfermedad caracterizada por infiltración eosinofílica en una o más capas del tubo digestivo. Se reporta una incidencia de 1/100 000 por año. La eosinofilia periférica, está presente hasta en 80% de los pacientes que han tenido GE, es una pista útil, pero no es definitivo para el diagnóstico. El diagnóstico requiere sospecharla enfermedad. Los criterios diagnósticos son la presencia de síntomas gastrointestinales, una intensa infiltración eosinofílica en el examen histopatológico (más de 50 eosinófilos por campo seco de alto poder) y la exclusión de otras causas de eosinofilia intestinal.

Métodos. Estudio retrospectivo, comparativo, observacional, transversal. Criterio de inclusión: todos los pacientes con diagnóstico clínico de gastroenteritis eosinofílica y/o colitis alérgica del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre enero 2008 y diciembre 2013 con reporte de biopsia colónica.

Resultados. Se incluyeron 366 pacientes, 5 pacientes con el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, el 80% (4) del género masculino y el 20% (1) del femenino, los rangos de edad oscilaron entre 4 y 11 años de edad con una media y moda de 5 y promedio de edad de 6.6 años. 55 pacientes con colitis alérgica, el 36.4% (20) del género masculino y 43.6 (35) del femenino, con un rango de edad de 1 a 16 años, una mediana / moda de 10 y promedio de 6.1 años. Tanto en los pacientes con GE como con colitis alérgica la cuenta de eosinófilos periféricos fue normal para la edad.

Conclusiones. 1. El diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica debe de realizarse mediante la toma de biopsia de colon para poder realizar la cuenta de eosinófilos en ésta. 2. La cuenta de eosinófilos séricos es independiente de la cuenta de eosinófilos en la biopsia de colon. 3. A pesar del incremento de enfermedades alérgicas en la edad pediátrica la gastroenteritis eosinofílica aún tiene una baja frecuencia y en nuestro medio al igual en el resto de la literatura mundial se observa un caso por año. 4. Consideramos que el incremento de enfermedades

alérgicas en la edad pediátrica ha llevado a la sobre evaluación de este padecimiento, sin tomar en cuenta que el método diagnóstico para confirmar la gastroenteritis eosinofílica es invasivo.

MARCO TEÓRICO

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos (TGIE) son un grupo heterogéneo de enfermedades (esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, y colitis eosinofílica) caracterizadas por síntomas gastrointestinales y aumento de eosinófilos en la mucosa intestinal. [Glenn Furuta 2008]

La gastroenteritis eosinofílica es una rara enfermedad caracterizada por infiltración eosinofílica en una o más capas del tubo digestivo. [Ming-Jen Chen, 2003]. La primera descripción de Gastroenteritis Eosinofílica (GE) la hizo Kaijser en 1937. [Temiz T. 2012] Y en 1970 Kleint y colaboradores definieron tres patrones de esta enfermedad basados en las manifestaciones clínicas y la profundidad de la lesión. [Zhang Li. 2011]

Se considera una patología poco frecuente, sin embargo la prevalencia ha incrementado en los últimos años. [Glenn Furuta 2008]. Afecta a cualquier grupo de edad con un pico en la tercera y quinta década de la vida. Con una incidencia de 1/100 000 pacientes. [Rothenberg M. 2004]. En los pacientes pediátricos es más frecuente en la edad escolar. En Estado Unidos se estima una prevalencia general de gastroenteritis eosinofílica de 28/100 000. [Jonathan M. Spergel 2011]

La GE puede ser primaria, también conocida como alérgica, o secundaria a una de las muchas condiciones que provocan inflamación eosinofílica. En una minoría de pacientes la causa no puede determinarse con precisión, entonces se considera que tiene GE idiopática. [Seema Khan S. 2008].

Los trastornos gastrointestinales alérgicos son poligénicos, implican mecanismos puros mediados por inmunoglobulina E (Ig E) y una respuesta de tipo celular.

La infiltración eosinofílica es el sello distintivo de la gastroenteritis eosinofílica. Las densidades normales de eosinófilos varían a través de la longitud y la profundidad del tubo digestivo. [Khan S. 2008]

Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales implicados en la patogénesis de numerosos procesos inflamatorios, fueron descritos por primera vez por Paul Ehrlichen1879.

Los eosinófilos se derivan de células madre pluripotenciales, dentro de la médula ósea se diferencian en un precursor híbrido con propiedades compartidas con los basófilos y luego se separan en una población específica de eosinófilos regulado por al menos tres clases de factores de transcripción, incluyendo GATA-1, GATA-2 y los miembros dec/EBP. De estos factores de transcripción, GATA-1 es el más importante para la especificidad del linaje de eosinófilos.

La proliferación y la maduración de los eosinófilos están controlados por la Interleucina 3 (IL -3), IL-5, y factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF).

La IL-5 es la más específica para la diferenciación selectiva de los eosinófilos, también estimula la liberación de eosinófilos de la médula ósea a la circulación periférica, regula el crecimiento, diferenciación, activación, y la supervivencia de los eosinófilos y proporciona una señal esencial para la expansión.

La eotaxina es producida por diferentes tipos de células (incluyendo epitelio, fibroblastos), recluta células (macrófagos, eosinófilos). Estudios recientes sugieren que la eotaxina tiene un rol en la acumulación de eosinófilos en el tracto gastrointestinal y que su efecto es específico. [HwaEun Oh. 2008].

Los eosinófilos funcionan como células presentadoras de antígeno y median efectos inflamatorios a través de la liberación de proteínas granulares

preformados, tales como proteína catiónica eosinofílica (PCE), neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE), peroxidasa de eosinófilos, y la proteína básica mayor (PBM).

Los eosinófilos también secretan citosinas proinflamatorias (de tipo Th 2) como la Interleucina 3 (IL-3), IL-4, IL-5, IL-18, y factor de crecimiento transformante, y mediadores lipídicos que son citotóxicos al epitelio intestinal humano.

El exceso de eosinófilos circulantes se considera una característica de atopía, por lo tanto no es de extrañar que la frecuencia de las alergias en los pacientes con GE sea de 25% a 75%. La eosinofilia periférica está presente en el 50% de los pacientes que tienen GE y enfermedades atópicas, asma, eczema, y fiebre del heno. La GE asociada a alergias se relaciona de forma variable a mecanismos mediados por Ig E o no Ig E.

La susceptibilidad genética de las diferentes capas del intestino está implicada en la patogénesis. [KhanSeema 2008]

La participación de las diferentes capas del intestino, dan lugar a diferentes manifestaciones clínicas. La clasificación de Klein describe la presentación clínica en base a la profundidad de infiltración eosinofílica en subtipos mucosa, muscular y serosa.

La forma mucosa, que es el subtipo más común (25-100%), se presenta con vómitos, dolor abdominal (que puede imitar apendicitis aguda), diarrea, anemia y pérdida de peso. La enteropatía perdedora de proteínas y pérdida de sangre en heces, es una presentación única en niños que tienen GE alérgica, y se sospecha que es atribuible al aumento de la permeabilidad intestinal inducida por la inflamación eosinofílica. Es frecuente la coexistencia de atopía y niveles altos en suero de IgE.

La forma muscular (13-77%) se caracteriza por infiltración de eosinófilos en la capa muscular, que conduce a engrosamiento de la pared del intestino, presenta un cuadro de obstrucción gastrointestinal. El dolor abdominal es tipo cólico. La obstrucción a la salida del estómago puede imitar estenosis hipertrófica del píloro, y ha sido exitosamente tratada con fórmula hipoalergénica y no con cirugía. La obstrucción intestinal aunque es rara, se ha descrito a nivel de yeyuno en niños y adultos.

La capa serosa está involucrada en 12% a 40% de los casos de GE. Afecta más frecuentemente a adultos que presentan clásicamente ascitis. Otros hallazgos notables son distensión abdominal significativa, conteo mayor de eosinófilos periféricos en comparación con las otras formas y una mejor respuesta a los esteroides. [KhanSeema. 2008], [HwaEun Ho. J 2008]

Entre los diagnósticos diferenciales se incluye infestaciones parasitarias por helmintos, la cual se asocia más a eosinofilia periférica, otros parásitos como los anquilostomas, (*Ancylostomacanthum*), oxiuros (*Enterobiusvermicularis*), *Eustomarotundatum*, *Giardialambliia*, *Anisakis*, *Trichinellaspiralis*, *Ascaris*, *Trichuris*, *esquistosomiasis*, *Toxocaracanis* y *Strongyloides stercoralis*.

Otras causas son gastritis por *H. pylori*, infecciones por citomegalovirus, los medicamentos que ha sido implicados son interferón, enalapril, carbamazepina, cotrimoxazol, enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus, dermatomiositis) y vasculitis (Churg-Strauss, poliarteritis nodosa). Pólipos fibroides inflamatorios, síndrome de hipereosinofilia, enfermedad inflamatoria intestinal, post trasplante de órgano sólido y alergias alimentarias de novo. [KhanSeema. 2008]

En cuanto a la evaluación diagnóstica se debe solicitar biometría hemática con diferencial, proteínas totales y albúmina, determinación de IgE específica, pruebas de heces y aspirado duodenal. Estudios de imagen contrastados, ultrasonidos, endoscopia, y TAC de abdomen.

El diagnóstico requiere sospechar la enfermedad, excluyendo otros trastornos.

Los criterios diagnósticos actualmente aceptados son la presencia de síntomas gastrointestinales, una intensa infiltración eosinofílica en el examen histopatológico y la exclusión de otras causas de eosinofilia intestinal.

En el contexto de los síntomas gastrointestinales, la eosinofilia periférica, está presente en 50% a 100% de los que han tenido GE, es una pista útil, pero no es definitivo para el diagnóstico. Las concentraciones de eosinófilos periféricos fluctúan con la edad, género, altitud.[KhanSeema. 2008]

El estándar de oro para el diagnóstico es el estudio histopatológico, se debe evaluar la densidad de los eosinófilos, localización a lo largo del tubo digestivo, distribución de los eosinófilos a través de la profundidad de la pared, degranulación de eosinófilos y ausencia de rasgos patognomónicos para otras enfermedades.[KhanSeema 2008]

Existen reportes de niveles normales de eosinófilos en el tubo digestivo de biopsias de niños atópicos y no atópicos, obtenidas por endoscopia.

En el esófago, los eosinófilos estaban presentes en sólo el 2,7% por campo de alto poder (HPF), con un valor medio de $0,03 \pm 0,10$ eosinófilos / campo (media \pm desviación estándar) y un máximo de 1 eosinófilo / campo. El examen del antro y del fundus reveló un número similar de eosinófilos en la lámina propia ($1,9 \pm 1,3$ y $2,1 \pm 2,4$ eosinófilos / campo, respectivamente), sin eosinófilos observados en la superficie del epitelio. En el intestino delgado, había $9,6 \pm 5,3$ (máximo, 26 eosinófilos / campo) y $12,4 \pm 5,4$ eosinófilos / campo (máximo, 28 eosinófilos / campo) en la lámina propia intercriptal del duodeno y el íleon, respectivamente. En el intestino grueso, se observó la mayor concentración de eosinófilos en el ciego ($20,3 \pm 8,2$ eosinófilos / campo; máximo, 50 eosinófilos / campo), y había concentraciones más bajas en el colon transversal y colon sigmoide ($16,3 \pm 5,6$ y $8,3 \pm 5,9$ eosinófilos / campo, respectivamente).

Los pacientes atópicos y no atópicos tenían cifras comparables de eosinófilos. Estos datos establecen los valores basales de eosinófilos gastrointestinales en pacientes pediátricos sin patología aparente. [DeBrosse Charles W. 2006], [ThidaLwin, 2011].

Existen varios tratamientos que pueden ser beneficiosos en GE. Nuestro conocimiento actual acerca del tratamiento de GE se deriva casi exclusivamente de pequeños estudios.

La terapia con dieta puede ser de eliminación o a base de aminoácidos. La dieta elemental está indicada en aquellos pacientes que tiene múltiples alergias a los alimentos y produce mejoría de la sintomatología e histología en 4-9 semanas. Por otra parte, estas dietas son aversivas por su mal sabor y poco prácticas por su alto costo y la restricción extrema. La dieta de eliminación dirigida a través de las pruebas de radioalergoabsorbencia (RAST) puede ser eficaz, pero no siempre produce una respuesta favorable.

Los esteroides sistémicos producen mejoría sintomática e histológica, a los pocos días o semanas de la iniciación, independientemente del tipo. Los esteroides están indicados en aquellos pacientes con falla a la terapia dietética, y en aquellos con manifestaciones clínicas graves.

El uso de prednisona 1 a 2 mg/kg/día durante al menos un mes induce la remisión, y posteriormente se disminuye durante 2 a 3 meses. La interrupción puede resultar en recidiva de la enfermedad.

Un número limitado de reportes de casos favorece el uso oral de cromoglicato disódico y ketotifeno como opciones de tratamiento en GE.

La evidencia actual no apoya el uso de antihistamínicos (antagonistas de receptor H-1) en GE, excepto en el paciente con el medio ambiente concurrente de alergias.

El montelukast es un antagonista selectivo y competitivo de receptores de leucotrienos Cys-LT₁, se expresan en las células del músculo liso bronquial y eosinófilos. Es una atractiva opción para los esteroides en GE, ya que actúa bloqueando los efectos inflamatorios de eosinófilos. Los estudios reportan resultados mixtos en la inducción a la remisión clínica e histológica.

Varias opciones terapéuticas están bajo investigación. Entre éstos agentes anti-eosinófilos, se incluyen moléculas de adhesión selectiva de eosinófilos, un anticuerpo monoclonal eotaxina (CAT-213), y agentes para mejorar la apoptosis de eosinófilos. [KhanSeema. 2008]

La presencia de eosinofilia periférica fue descrita desde 1990 en un trabajo publicado por Talley y Col. En el que analizaron pacientes adultos de la Clínica Mayo de 1950 a 1987 con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, encontraron 40 pacientes con gastroenteritis eosinofílica los cuales se dividieron de acuerdo a la clasificación de Klein, la más frecuente fue la forma mucosa 57.5%. La cuenta de eosinófilos fue normal en el 23% de los pacientes con gastroenteritis eosinofílica lo cual sugiere que no es un criterio diagnóstico fiable, sin embargo los datos del estudio sugieren que debe considerarse el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica en presencia de síntomas gastrointestinales inexplicables aun en ausencia de eosinofilia periférica. [N J Talley. 1990]

En un estudio retrospectivo Ming-JenChen y col. Analizaron 15 pacientes con gastroenteritis eosinofílica de 1984 a 2002 con rango de edad entre 3- 58 años (38.4 +/- 14.2 años) del Mackay Memorial Hospital de Taiwan, China. Todos los pacientes tenían síntomas gastrointestinales y 80% tenía hipereosinofilia (cuenta de eosinófilos absolutos de 1 008 - 31 360/cm³). Destacan que la ausencia de hipereosinofilia no descarta el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica. Tal hallazgo en pacientes con síntomas gastrointestinales vagos puede ser el indicio de esta enfermedad. [Ming-JenChen. 2003]

Li Zhan y col. Realizaron un estudio retrospectivo de 42 pacientes adultos de 2000 a 2010 en el Hospital de la Universidad de Pekín, China. 34 pacientes tenían diagnóstico de GE (grupo 1) y 8 pacientes (grupo 2) con síntomas abdominales y eosinofilia periférica sin infiltración de la mucosa. La eosinofilia periférica se presentó en el 83.3% de todos los pacientes (eosinófilos $> 500/\text{cm}^3$). Mientras que en los pacientes del grupo 1 la eosinofilia periférica fue del 79.4%. Al igual que en otras series, los autores refieren que la eosinofilia periférica no es necesaria para el diagnóstico, sin embargo puede ser un hallazgo que sugiera el diagnóstico de esta enfermedad. [Li Zhang. 2011].

En Latinoamérica la Dra. Busoni y col. Realizaron un estudio retrospectivo de 10 pacientes pediátricos con gastroenteritis eosinofílica de 2000 a 2010 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Los estudios de laboratorio reportaron eosinofilia periférica en el 70% de los pacientes, con rangos de eosinófilos absolutos de $640 - 3600/\text{mm}^3$ (media $1521/\text{mm}^3$). Es importante destacar que la ausencia de eosinofilia periférica no descarta el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica. Esta serie coincide con lo reportado en el resto de la literatura.

Los eosinófilos son granulocitos diferenciados, generalmente producidos en la médula ósea que pueden ser identificados fácilmente gracias a su afinidad a la eosina, situación de la que deriva su nombre. Fueron descritos por primera vez en 1879 por Paul Ehrlich; además de encontrarse en el tejido hematopoyético, los eosinófilos se localizan en el tejido linfático como el bazo, ganglios y timo, y pueden migrar hacia otros órganos en forma fisiológica como el tubo digestivo (con excepción del esófago), tracto reproductivo femenino y glándulas mamarias. [Bailón Franco and col. 2012].

El número normal de eosinófilos varía con la edad, sexo, la altitud de la población estudiada, entre otras variables geográficas y raciales. Representan del 1 al 5% de los leucocitos en la sangre periférica. [Díaz PP y col. 2012], [Bailón Franco y col. 2012].

Los valores descritos por diferentes autores son muy variables oscilando entre 350 y 750/ μL . Así, Rothemberg considera como límite para definir esta situación el de 350 eosinófilos/ μL . Mientras que Bridgen considera que existe eosinofilia a partir de 700 / μL . [Pérez Arellano JL y col. 2004], [Bailón Franco y col. 2012].

Se considera que existe eosinofilia cuando el número total de eosinófilos circulantes en sangre periférica es significativamente superior al presente en la población normal. [Pérez Arellano JL y col. 2004].

La mayoría de los autores define eosinofilia periférica cuando hay cuenta de eosinófilos mayor a 400/ mm^3 . [Pérez Arellano JL y col. 2004]. [Lansowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 2011]

Díaz Piedra y colaboradores determinaron los valores de referencia de la Biometría Hemática en población Mexicana. Se analizaron 654 047 sujetos sanos de ambos géneros de todas las edades. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas y procesadas durante el mes de abril 2010 en el Laboratorio Carpermor, SA de CV. De acuerdo con la Ley General de Salud. Cada muestra fue analizada por citometría de flujo con citoquímica en el instrumento ADVIA® 120 (*HematologySystem, SIEMENS*). Los datos obtenidos se clasificaron en los 20 parámetros evaluados: Leucocitos (LEU), eritrocitos (ERI), hemoglobina (HMG), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), amplitud de la distribución del volumen de eritrocitos (ADE), las plaquetas (PLT), el porcentaje de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y células grandes sin teñir (*largeunstainedcells*, LUC); finalmente, la cuenta absoluta de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Reportaron cuenta de eosinófilos en mujeres de 0.3-5.5% y en hombres de 0.3-4.5% con valores absolutos máximos para ambos de 390/ mm^3 . [Díaz Piedra y cols. 2012]

Si bien es cierto que la asociación entre eosinofilia periférica y la presencia de gastroenteritis eosinofílica no ha sido demostrada de manera consistente, la

asociación entre la intensidad la eosinofilia y el número de eosinófilos en la biopsia de estos pacientes no ha sido explorada hasta donde nosotros revisamos. Consideramos que demostrar una asociación entre estas dos variables nos permitiría detectar de manera oportuna a pacientes que, con concentraciones de eosinófilos particularmente altas, estuvieran en mayor riesgo de un infiltrado eosinofílico mayor en la biopsia.

JUSTIFICACIÓN

En México no existen reportes de la incidencia de gastroenteritis eosinofílica en pacientes pediátricos, solo existe un reporte de una serie de casos realizado en Argentina, de evolución y manejo.

De acuerdo a lo reportado en la literatura mundial es una entidad poco frecuente, que se puede asociar a eosinofilia periférica en 50 al 80% de los casos, el diagnóstico es histológico ya que el patólogo debe observar mínimo 50 eosinófilos por campo de alto poder. Debido al incremento de la incidencia de alergia alimentaria de la población infantil nosotros consideramos pertinente buscar en nuestra población la correlación existente en este grupo de pacientes con el objetivo de alertar a los médicos pediatras y detectar oportunamente la enfermedad y evitar sus complicaciones como retardo en el crecimiento ponderal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gastroenteritis eosinofílica es una entidad poco frecuente en pacientes pediátricos. Generalmente hay antecedentes de atopia familiar. Su presentación clínica más común es el dolor abdominal y la edad predominante son los escolares.

A diferencia de la esofagitis eosinofílica no existe un consenso para el diagnóstico de esta enfermedad. La gran mayoría de los autores se basan en la cuenta de eosinófilos por campo de alto poder de las biopsias del colon principalmente, aunque puede haber en otros órganos del tubo digestivo. Considerando como criterio diagnóstico un mínimo de 50 eosinófilos en campo de alto poder.

El servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del CMN La Raza tiene a su cargo pacientes con Gastroenteritis eosinofílica a quienes se les realizó el diagnóstico por sus antecedentes clínicos y por los hallazgos histológicos. A pesar del manejo que recibe este grupo de pacientes, en los expedientes no se hace mención del reporte de eosinofilia periférica, a diferencia de lo reportado en la literatura médica, por lo que nosotros como investigadores consideramos que es importante conocer la cifra de eosinófilos con que cursan los pacientes y su asociación con el número de eosinófilos encontrados en la biopsia de colón.

OBJETIVO

En los niños con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica por biopsia del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza medir la correlación entre las concentraciones de eosinófilos periféricos y la cantidad de eosinófilos reportados en la biopsia.

HIPÓTESIS*

En los niños con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica por biopsia de colón del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza existe una correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de eosinófilos periféricos y la cantidad de eosinófilos reportados en la biopsia de colón.

*Dado que esta asociación no se ha explorado con anterioridad, no es posible establecer un compromiso de la hipótesis y esperamos que este estudio sirva para establecerlo en estudios posteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio retrospectivo, comparativo, observacional, transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los expedientes de los pacientes del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre enero 2008 y diciembre 2013 con reporte de biopsia colónica de gastroenteritis eosinofílica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

I. Criterios de inclusión

- Todos los reportes de biopsia de pacientes pediátricos menores de 16 años derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica.

II. Criterios de exclusión:

- Edad mayor a 16 años
- Reporte de biopsia con cuantificación de eosinófilos por campo de alto poder menor 50 de mucosa de colon.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **VARIABLES DE INTERÉS**

Ya que no es posible establecer causa efecto dado el diseño del estudio no se considerará a las variables dependiente e independiente, sino variables de interés.

Número de eosinófilos en la biopsia

Definición conceptual: La gastroenteropatía eosinofílica (GEE) o alérgica, se caracteriza por ser un proceso en el cual el infiltrado puede producirse a nivel de cualquier tramo del tracto gastrointestinal, y en mayor o menor extensión. [F. Argüelles Martín. 2011]. Un número de eosinófilos en la biopsia mayor de 50 por campo de alto poder la define.

Definición operacional: Para fines de este protocolo será el número de eosinófilos por campo de alto poder reportado por patología en los pacientes con gastroenteritis eosinofílica.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala: continua

Unidad de medición: número de eosinófilos por campo de alto poder.

Número de eosinófilos periféricos

Definición conceptual: una cantidad mayor a $400/\text{mm}^3$ eosinófilos en sangre circulante. [Lanskowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology.(2011)]

Definición operacional: Para fines de este proyecto se medirá el número de eosinófilos totales en sangre periférica en la biometría inmediata anterior a la toma de la biopsia.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala: continua

Unidad de medición: células/ mm^3

- VARIABLES DESCRIPTORAS

Edad

Definición conceptual: lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.

Definición operacional: edad al momento de la realización de la biopsia reportada de acuerdo a su número de seguridad social.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala: continua

Unidad de medición: años

Género

Definición conceptual: estado orgánico y funcional que distingue a los varones de las hembras.

Definición operacional: género referido en la hoja de patología.

Tipo de variable: cualitativa

Escala: dicotómica

Indicador: 1 = hombre

2= mujer

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se incluirán los reportes de biopsia de todos los pacientes que acuden a consulta externa del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendió de enero 2008 a diciembre 2013 con el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica.

ANALISIS ESTADISTICO

Para la estadística descriptiva de las variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central y de dispersión con medias con desviaciones estándar y medianas con rangos; para las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones. Para buscar la asociación entre el número de eosinófilos periféricos y el número de eosinófilos reportados en la biopsia colónica, se hará r de Pearson o Rho de Spearman según sea la distribución de los datos. Se usará paquete estadístico SPSS 20.0 y se considerarán significativos valores de $p < 0.05$.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La doctora Karina Nava Rivera, en compañía de su tutora:

- Revisarán las hojas de consulta externa del servicio de gastroenterología pediátrica del periodo comprendido entre enero 2008 a diciembre de 2013.
- Captarán todos aquellos paciente con el rubro “gastroenteritis eosinofílica y/o colitis alérgica”.
- Obtendrán los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, edad y género.
- Revisarán el reporte de biopsia del sistema electrónico Synapse para uso exclusivo del IMSS.
- Revisarán la biometría hemática inmediata anterior en el sistema INTRALAB de intranet desarrollado por SYSTELAB para uso exclusivo del IMSS
- Con los datos obtenidos realizarán una base de datos con todos los datos obtenidos.
- Analizarán la cuantificación del número de eosinófilos periféricos con el número de eosinófilos reportado en la biopsia.
- Realizará un manuscrito para presentar una tesis para obtener el Diploma en la especialidad de Pediatría Médica.
- Presentarán en congreso relacionado con la especialidad.
- Publicará en revista indexada.

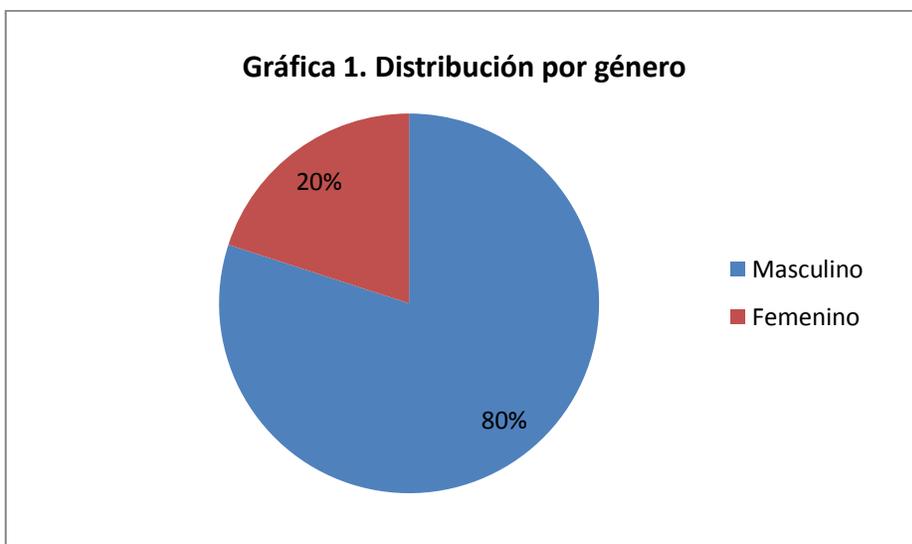
CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio de pacientes de población vulnerable, sin embargo, nuestro estudio no implica toma de productos, ni administración de medicamentos. Solamente utilizaremos el reporte de patología y el de biometría hemática, se analizará información ya generada en la atención habitual de estos pacientes por lo que se considera, según el Reglamento de la Ley General de Salud, una investigación SIN RIESGO, sin embargo el manejo de la información se apegará a la legislación vigente en materia de protección a la información y nos comprometemos a NO contactar a los pacientes.

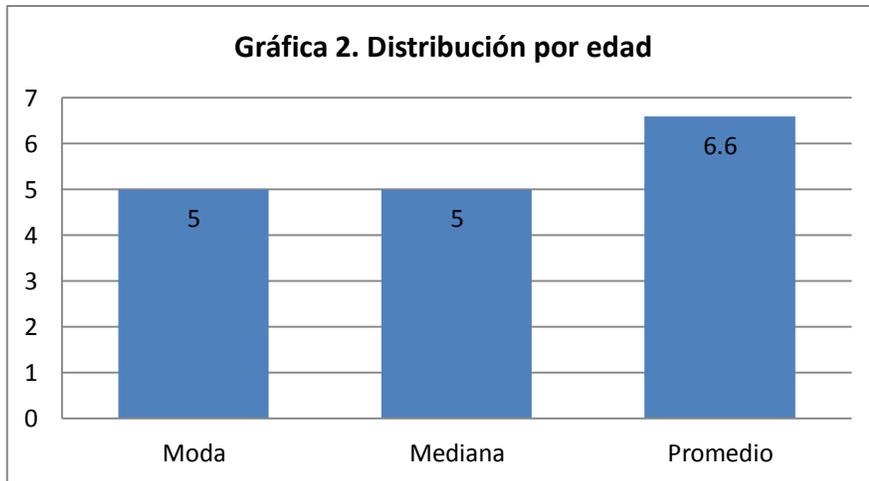
RESULTADOS

Se captaron 366 pacientes con el diagnóstico clínico de colitis alérgica y/o gastroenteritis eosinofílica, solo en 5 pacientes el diagnóstico histopatológico correspondió a gastroenteritis eosinofílica por observar en las biopsias de colon más de 50 eosinófilos por campo seco de alto poder. Se eliminaron 301 pacientes ya que su diagnóstico de certeza no correspondía a gastroenteritis eosinofílica ni a colitis alérgica y aunque nuestro objetivo principal estaba enfocado a los pacientes con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica creemos que es importante mencionar a los 55 pacientes que se encontraron con el diagnóstico de colitis alérgica, que son aquellos pacientes en cuales la cuenta de eosinófilos por campo seco de alto poder es menor de 50 y puede variar de 10, 15, 30.

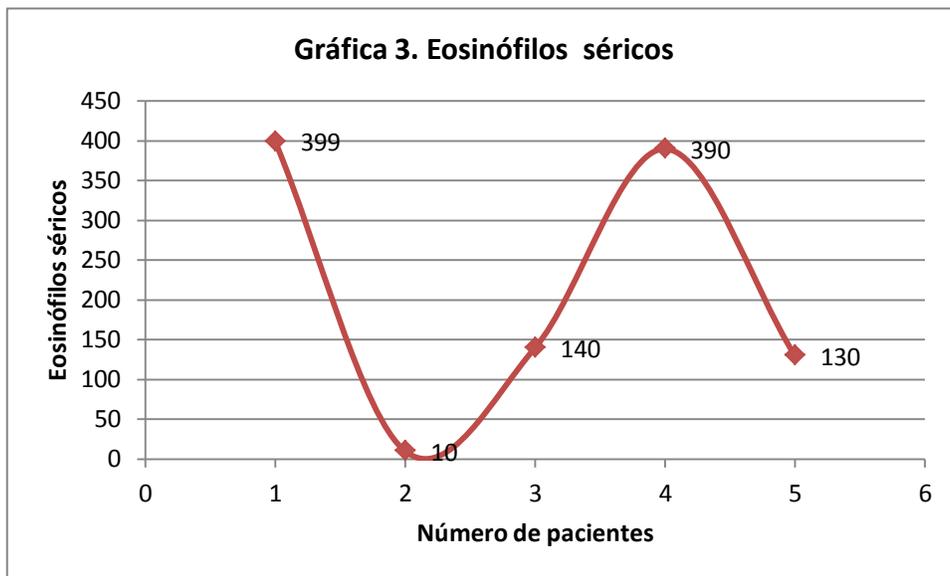
De los 5 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica 80% correspondió al género masculino (4), y el 20% al femenino (1). Gráfica 1



El rango para la edad oscilo de 4 a 11 años con una moda y mediana de 5 años y un promedio de 6.6 años. Gráfica 2



La cuenta de eosinófilos séricos en los 5 pacientes estuvo dentro del rango normal para su edad, oscilando de 399 a 10 eosinófilos totales séricos. Gráfica 3



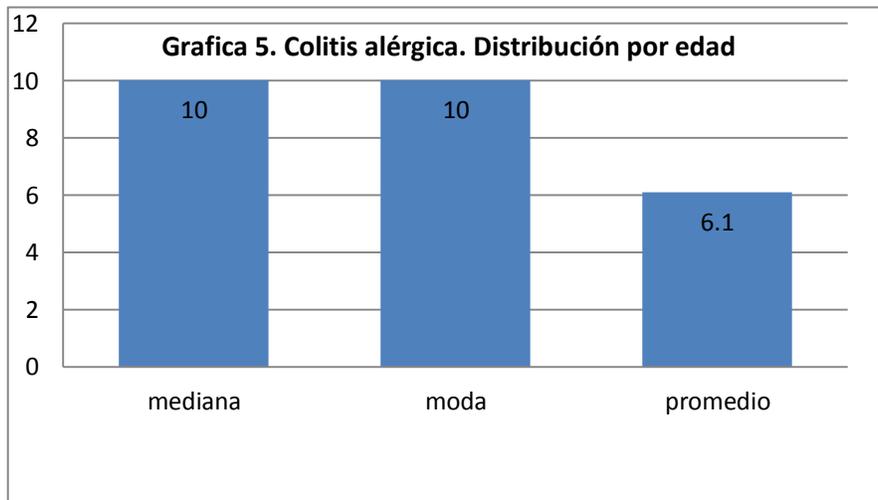
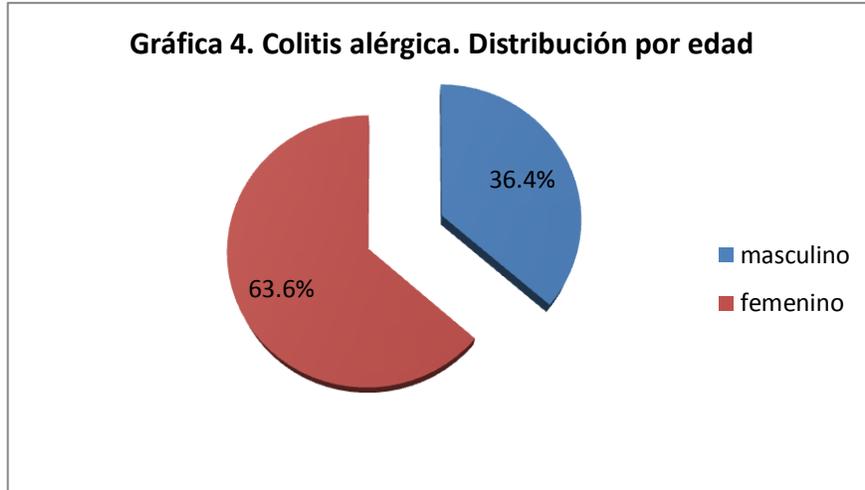
Se intentó revisar las biopsias de los 5 pacientes incluidos con el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, desafortunadamente no contamos con el apoyo del departamento de patología ya que nos ratificaron que el diagnóstico establecido para ésta entidad se hace cuando se llega a una cuenta de 50 eosinófilos por campo seco de alto poder y no por una cuenta total de eosinófilos, por lo cual con el escaso número de pacientes captados y con los hallazgos observados solo podemos reportar que en nuestra población evidentemente la cuenta de eosinófilos séricos es independiente de la cuenta de eosinófilos en la biopsia de colon. Cuadro 1

Cuadro 1. Eosinófilos en biopsia de colon y séricos

	Eosinófilos por campo seco de alto poder en Biopsia de colon	Eosinófilos séricos
Paciente 1	Más de 50	399
Paciente 2	Más de 50	10
Paciente 3	Más de 50	140
Paciente 4	Más de 50	390
Paciente 5	Más de 50	130

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de colitis alérgica se captaron 55, el 63.6% (35) correspondieron al género femenino, y el 36.4% (20) al masculino. Gráfica 4. En cuanto a la edad se observó un rango de 1 a 16 años, con una mediana y moda de 10 y un promedio de 6.1 años. Grafica 5. La cuenta de eosinófilos séricos en estos 55 pacientes también se observó dentro del rango normal para la edad. En cuanto a los hallazgos histopatológicos los médicos reportan un rango de acuerdo a los eosinófilos observados en la mucosa de cada paciente, observando en estos 55 pacientes, lo siguiente: 12.7% (7 pacientes) para un rango de 2-5 eosinófilos por campo seco de alto poder, 29% (16), para un rango de 10-15; 34.5% (19) para un rango de 15-20, 21.8% (12) para un rango

de 20-30 y 1.8% (1) con el reporte de “incremento de eosinófilos en mucosa de colon”. Cuadro 2.



Cuadro 2. Colitis alérgica. Distribución de Eosinófilos en biopsia de colon

Rango (Eosinófilos por campo seco de alto poder)	Número de pacientes	Porcentaje
2-5	7	12.7%
10-15	16	29%
15-20	19	34.5%
20-30	12	21.8%
Incremento de eosinófilos	1	1.8%

De acuerdo a estos hallazgos también es evidente que la cuenta de eosinófilos séricos en los pacientes con colitis alérgica es independiente a la cuenta de eosinófilos en la biopsia de colon.

DISCUSIÓN

La incidencia de la gastroenteritis eosinofílica reportada es de 1/100 000 por año, lo cual justifica los escasos reportes en la literatura mundial, sabemos que el diagnóstico de certeza se realiza mediante la toma de biopsia colónica en la cual la cuenta de eosinófilos debe ser mayor de 50 por campo seco de alto poder.

El diagnóstico clínico no es fácil en la mayoría de los casos se llega después de un extenso protocolo de estudio motivo por el cual desde hace muchos años se ha planteado si la cuenta de eosinófilos periféricos por arriba de lo normal en asociación con algunos síntomas y antecedentes de atopia familiar nos hace sospechar en este padecimiento. En la clínica Mayo se realizó un estudio en adultos, en el cual encontraron hasta un 70% de hipereosinofilia, sin embargo, estos autores prefieren hacer el diagnóstico mediante la cuenta de eosinófilos en mucosa colónica y no dan importancia a la cuenta de eosinófilos séricos.

Otros autores han reportado en pacientes adultos hasta un 80% de hipereosinofilia. Un estudio realizado en niños latinoamericanos, reportó una cuenta de eosinófilos séricos totales, mayor de 1500 en 7 de 10 pacientes; circunstancia que nos hace pensar que la cuenta de eosinófilos séricos podría ser importante en los pacientes con este padecimiento.

En nuestros 5 pacientes estudiados, observamos que la cuenta de eosinófilos séricos está dentro del rango normal y la cuenta de eosinófilos en la mucosa del colon es mayor a 50 por campo seco de alto poder, por el escaso número de pacientes no es posible realizar un análisis estadístico, pero es evidente que la cuenta de eosinófilos periféricos es independiente a la cuenta de eosinófilos en la mucosa colónica.

Al igual que lo reportado en la literatura mundial nosotros observamos 1 caso de gastroenteritis eosinofílica por año.

En cuanto a los pacientes con el diagnóstico de colitis alérgica la cuenta de eosinófilos observada en la mucosa colónica como se describe en el cuadro 2, oscilo entre (2 a 5) hasta (20 a 30) por campo seco de alto poder, en estos pacientes la cuenta de eosinófilos periféricos fue normal. Por lo tanto, también es evidente que la cuenta de eosinófilos observada en la mucosa colónica es independiente de la cuenta de eosinófilos séricos.

Consideramos que la gastroenteritis eosinofílica es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, pero que con el incremento de niños atópicos y alergia a las proteínas de la leche de vaca se está sobre evaluando el diagnóstico, como pudimos observar que de los 361 pacientes captados, 301 no correspondían a este padecimiento.

La forma mucosa, que es el subtipo más común (25-100%), se presenta con vómitos, dolor abdominal (que puede imitar apendicitis aguda), diarrea, anemia y pérdida de peso. La enteropatía perdedora de proteínas y pérdida de sangre en heces, es una presentación única en niños que tienen GE alérgica, y se sospecha que es atribuible al aumento de la permeabilidad intestinal inducida por la inflamación eosinofílica. Es frecuente la coexistencia de atopia y niveles altos en suero de IgE.

Desafortunadamente en nuestra medio el reporte histopatológico solo muestra la cuenta de eosinófilos, no especifican si corresponde a un infiltrado de mucosa, muscular o serosa. De acuerdo a lo reportado en la literatura mundial la infiltración de eosinófilos en la edad pediátrica es predominantemente en mucosa.

CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica debe de realizarse mediante la toma de biopsia de colon para poder realizar la cuenta de eosinófilos en ésta.
2. La cuenta de eosinófilos séricos es independiente de la cuenta de eosinófilos en la biopsia de colon.
3. A pesar del incremento de enfermedades alérgicas en la edad pediátrica la gastroenteritis eosinofílica aún tiene una baja frecuencia, en nuestro medio al igual en el resto de la literatura mundial se observa un caso por año.
4. Consideramos que el incremento de enfermedades alérgicas en la edad pediátrica ha llevado a la sobre evaluación de este padecimiento, sin tomar en cuenta que el método diagnóstico para confirmar la gastroenteritis eosinofílica es invasivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glenn Furuta (2008) Eosinophilia gastrointestinal Diseases (EGIDs) *JPGN*
2. Spergel Jonathan M. (2011). Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for Eosinophilic. *JPGN*
3. Giaw Emmanuel K. U.(2006) Eosinophilic gastroenteritis presenting as acute gastric perforation *JPGN*
4. Temiz T. (2012) Eosinophilic gastroenteritis a rare case report. *North Am J Med Sci*
5. Zhang Li. (2011) Eosinophilic gastroenteritis: Clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol*
6. Rothenberg M. (2004). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*
7. Lucendo Alfredo J. (2010). Eosinophilic Diseases of the gastrointestinal tract. *Scandinavian J Gastroenterol*
8. Busoni V. (2011) gastropatía eosinofílica serie pediátrica. *Arch Argent Pediatric*
9. Khan Seema. (2008) Eosinophilic gastroenteritis. *Clin N Am*
10. HwaEun OH. (2008). Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol*
11. Debrosse Charles W. (2006). Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatric and Developmental Pathology*.
12. Liacouras at Col. (2011). Eosinophilic Esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *Clinical reviews in allergy and immunology*.
13. Ming –Jen Chen (2003). Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J gastroenterology*
14. N J Talley (1990). Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut*.

15. ThidaLwin. (2011). Eosinophilic gastroenteritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Modern Pathology*.
16. Muhammad AhsanBaig, MD (2006). a review of eosinophilic gastroenteritis. *Journal of the National Medical Association*.
17. Glenn T. Furuta (2007) Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment AGA Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.
18. Lanzkowsky, Philip M.B. (2011). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth Edition Elsevier
19. Carles Puig. (2005). Diccionario Médico Online. Recuperado el 28 de agosto 2013. Del sitio Web de <http://www.diccionariomedico.org/>
20. F. Argüelles Martín. (2011). *Tratado de gastroenterología, hepatología y Nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN*. Ergon. Madrid.
21. Noemi H., Isabel. (1999). Eosinofilia y parasitosis. *Revista chilena de pediatría*, 70(5), 435-440.
22. N J Talley (1990). Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*
23. Ming- Jen Chen. (2003) Eosinophilic gastroenteritis: Clinical experience with 15 patients. *World J of Gastroenterology*.
24. Bailón Franco Nydia y cols. (2012). Diagnóstico diferencial de la eosinofilia periférica y nuevas opciones de tratamiento. *Alergia, asma e inmunología pediátricas*.
25. Pérez Arellano JL y cols. (2004). Manejo práctico de una eosinofilia. *Anales de Medicina Interna (Madrid)*.
26. Noemi H. Isabel (1999). Eosinofilia y parasitosis. *Revista chilena de pediatría*.

27. Díaz Piedra y cols. (2012). Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población Mexicana. Revista Latinoamericana de Patología Clínica.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE LOS DATOS:

Protocolo: "Correlación entre gastroenteritis eosinofílica y eosinofilia periférica en niños del servicio de Gastroenterología Pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza del IMSS".

Número de aprobación de proyecto _____

Nombre de paciente: _____

Edad: _____ años Género: _____ NSS: _____

Número de Folio: _____ Número de biopsia: _____

Fecha de inicio del protocolo de estudio: _____

Diagnóstico de presunción al momento de la biopsia:

Diagnóstico definitivo de la biopsia:

Fecha de toma de biometría hemática: _____

Eosinófilos en sangre: _____ % _____ Totales

¿Presenta eosinofilia? SI _____ NO _____

Eosinófilos en la muestra de biopsia: _____ por campo de alto poder