



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES CON LOS
CAMBIOS ENDOSCÓPICOS, HISTOLÓGICOS Y DE VACIAMIENTO
GÁSTRICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA DE ALERGIA
ALIMENTARIA

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA
DRA. EUNICE DE MARÍA AGUILAR GUTIÉRREZ
RESIDENTE DE 3° AÑO DE PEDIATRÍA**

**TUTORES
DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN
JEFE DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

**DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS
ASESOR METODOLÓGICO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
CLÍNICA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Resumen	2
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	14
Hipótesis	15
Justificación	15
Objetivos	16
Material y métodos	16
• Variables	18
• Descripción del estudio	21
• Análisis estadístico	23
• Consideraciones éticas	23
Resultados	24
Discusión	34
Conclusión	38
Bibliografía	39
Anexos	45

RESUMEN

Antecedentes: Las alergias alimentarias pueden estar asociadas a procesos inflamatorios, así como a cambios en la motilidad gastroesofágica. Aún hay escasa evidencia sobre la evaluación conjunta de la sintomatología, hallazgos endoscópicos, histopatológicos y el vaciamiento gástrico.

Objetivo: Analizar la relación entre síntomas gastrointestinales, con datos endoscópicos, histopatológicos y condición del vaciamiento gástrico en niños con sospecha de alergia gastrointestinal.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron reportes de endoscopia alta con toma de biopsia y gammagrama gastroesofágico de pacientes en los cuales se tenía sospecha de alergia alimentaria y que acudieron al hospital entre 1 de enero de 2014 y 31 de diciembre de 2016. Se determinó la concordancia por estadística Kappa en los síntomas gastrointestinales y los segmentos esófago, estómago y duodeno.

Resultados: Se analizaron hallazgos clínicos de 51 pacientes con sospecha de alergia alimentaria, 23 fueron mujeres y 28 hombres (54%); con edades entre 7 meses y 14 años. En 34 pacientes (66%) se tuvo reporte de gammagrafía gastroesofágica. Los principales hallazgos clínicos fueron: reflujo 68%, vómito 54% y dolor abdominal 50%. Al analizar la endoscopia, 43 niños tuvieron esofagitis (23% grado II-III), el 64% presentó gastropatía, principalmente erosiva, y 70% duodenitis. En la biopsia se encontró: en el 80% esofagitis, en el 60% se observó gastritis, y en el 88% duodenitis (media de 3 eosinófilos/campo). De la población que contó con estudio de gammagrafía, el 41% presentó retraso en el vaciamiento gástrico, principalmente en niños con reflujo gastroesofágico como síntoma, mientras que se encontraba acelerado en aquellos con diarrea; en ninguno se pudo relacionar con el grado de inflamación gástrica. En relación a la concordancia entre los hallazgos por endoscopia y biopsia a nivel de esófago con

Kappa= 0.16 p=0.32, estómago Kappa= 0.24 p=0.88 y duodeno Kappa= 0.37 y p=0.80

Conclusiones:

1. Los principales síntomas gastrointestinales en los pacientes con sospecha de alergia alimentaria son reflujo, vómito y dolor abdominal, los cuales varían en porcentaje de acuerdo al grupo etario.
2. El 41% de los pacientes con sospecha de alergia alimentaria presentaron vaciamiento gástrico retardado, que se asocio principalmente con el reflujo.
3. La esofagitis fue la principal alteración histopatológica en pacientes con sospecha de alergia alimentaria.
4. Se relacionaron de manera estadísticamente significativa el dolor abdominal con la presencia de gastropatía observada en la endoscopia, y la presencia de diarrea con vaciamiento gástrico acelerado.

ANTECEDENTES

Las enfermedades alérgicas representan un espectro de condiciones de salud con una gran carga en todo el mundo (1). La alergia alimentaria (AA) es un problema de salud pública reconocido debido a que en los últimos años se ha dado un aumento en la prevalencia de alergia alimentaria en la población pediátrica (2).

Se estima que la AA afecta, al menos, 10% de la población (3,4). La edad más común de presentación de las alergias no mediadas por IgE que afectan el intestino es en niños menores de 1 año de edad, con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), proteína de soya, huevo y el trigo (5).

Las reacciones por alergia alimentaria pueden ser fatales y son la principal causa de eventos anafilácticos tratados en departamentos de urgencias. Los alimentos son el disparador más común de la anafilaxia en lactantes, niños, adolescentes y adultos jóvenes (6).

Existe mayor incidencia de alergia alimentaria en la población pediátrica, probablemente debido a la inmadurez del aparato gastrointestinal, con una baja producción de IgA combinada con la disminución de CD8+ o macrófagos supresores en individuos genéticamente predispuestos a las alergias (7).

Aunque se han identificado más de 170 alimentos como desencadenantes de alergia alimentaria, los que causan la mayor parte de las reacciones incluyen: cacahuete, nueces de árbol, pescado, mariscos, leche, huevo, trigo, soya y semillas. Los más frecuentes en la edad pediátrica son la leche, el huevo, el trigo y la soya (3,5,8,9).

De acuerdo al Instituto Nacional de Alergia e Infecciones (NIAID, por sus siglas en inglés), la alergia alimentaria se define como un efecto adverso para la salud derivado de una respuesta inmune específica que se produce de forma

reproducibile a la exposici3n a un determinado alimento. El t3rmino sensibilidad se refiere a la presencia de anticuerpos IgE a un alimento, a menudo en ausencia de sintomatolog3a cl3nica. Para este trabajo, el t3rmino alerg3a no se limita a las reacciones de inmunidad mediada por IgE y se utiliza para connotar la inducci3n de signos y s3ntomas (8,10).

La alerg3a gastrointestinal, se define como parte de las manifestaciones de la alerg3a alimentaria que ocurren de manera local en el aparato gastrointestinal, con s3ntomas como dolor abdominal, disminuci3n en el apetito, v3mito o diarrea (3,5).

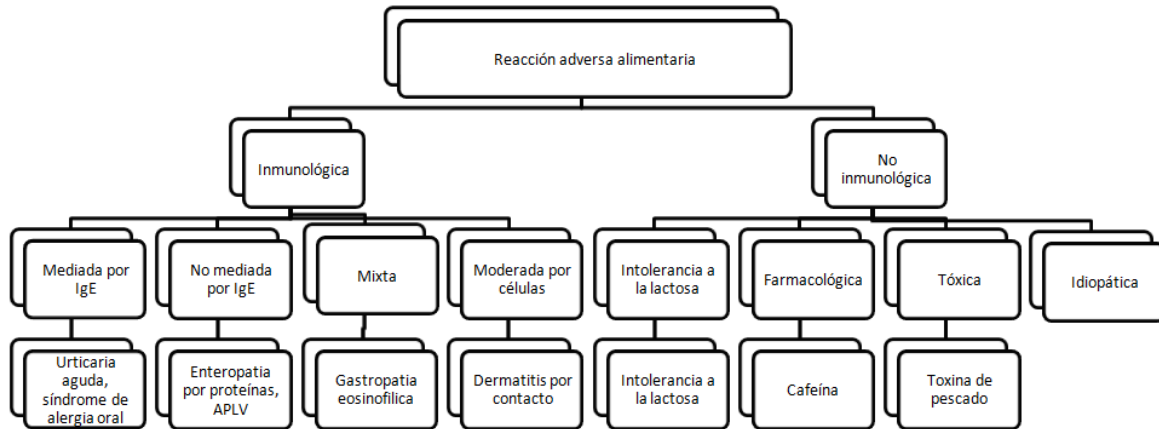
Los aditivos alimentarios se definen como sustancias a3adidas a los procesamientos para mejorar el color, la textura, el sabor o mantener cualidades; algunos ejemplos incluyen antioxidantes, emulsionantes, espesantes, conservadores y colorantes (11).

El t3rmino alerg3a alimentaria incluye alteraciones de la reactividad inmunol3gica que puede estar mediada por IgE o no mediada por IgE (8).

Las reacciones no inmunol3gicas a los alimentos (intolerancias alimentarias) incluyen mecanismos metab3licos, farmacol3gicos, t3xicos o indefinidos. Las intolerancias alimentarias a veces pueden imitar reacciones de una respuesta inmunol3gica t3pica (6).

Las reacciones adversas a los alimentos pueden clasificarse mejor como aquellas que implican reacciones inmunol3gicas y no inmunol3gicas, como se resume en la figura 1.

Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas alimentarias



Fuente: Food allergy: A practice parameter update 2014

De acuerdo a la Guía Pediátrica de Alergia Alimentaria Japonesa 2017, en general, las alergias alimentarias se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a la presentación clínica (tabla 1), siendo la más frecuente la APLV en menores de 2 años de edad (3,9).

Tabla 1. Clínica de alergia alimentaria

Tipo Clínico		Edad de inicio	Alimentos causantes comunes	Adquisición de tolerancia (remisión)	Posibilidad de choque anafiláctico	Mecanismo de alergia alimentaria
Alergia gastrointestinal en neonatos y lactantes		Periodo neonatal, lactancia	Leche de vaca (fórmulas lácteas)	Comúnmente remite	(+/-)	Principalmente no mediado por IgE
Niños con dermatitis atópica asociada a alergia alimentaria		Infancia	Huevo, leche de vaca, soya, trigo, etc.	Comúnmente remite	(+)	Principalmente mediado por IgE
Alergia alimentaria inmediata (urticaria, anafilaxia, etc.)		Infancia Edad adulta	Lactantes: huevo, leche de vaca, trigo, introducción de alimentos por primera vez Escolares: mariscos, cacahuates, pescado y frutas	Comúnmente remite la alergia a huevo, soya, leche de vaca. Menos frecuente con los otros alimentos	(++)	Mediado por IgE
Formas especiales	Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimento	Escolares	Trigo, mariscos, etc.	Menos frecuente	(+++)	Mediada por IgE
	Síndrome de alergia oral	Lactancia adultos	Frutas, vegetales, etc.	Menos frecuente	(+/-)	Mediada por IgE

Cuadro clínico de la alergia alimentaria

Las formas de presentación de alergia alimentaria son variables, dentro de ellas se encuentran, en tracto gastrointestinal; náuseas, vómito, dolor abdominal tipo cólico, reflujo gastroesofágico, diarrea o hematoquecia. A nivel de sistema circulatorio: anafilaxia, hipotensión, choque, taquicardia, mareo, somnolencia, síncope, bradicardia y arritmia. Las reacciones cutáneas, mediadas por IgE incluyen: urticaria, angioedema, enrojecimiento y prurito, las reacciones mediadas por células se caracterizan por dermatitis de contacto y dermatitis herpetiforme, mientras que el cuadro clínico de las reacciones mixtas mediadas por IgE y por células es dermatitis atópica (8). En ojos, se manifiesta con prurito, inyección conjuntival, lagrimeo, edema periorbitario. En tracto respiratorio como congestión nasal, prurito, rinorrea, edema laríngeo, estridor, ronquera, tos seca o disnea; en orofaringe con angioedema o prurito (3,12).

Diagnóstico de alergia alimentaria

La alergia alimentaria es un reto diagnóstico ya que no existe una prueba de laboratorio o gabinete que pueda sustentar con una buena sensibilidad y especificidad el diagnóstico (13). Se han propuesto numerosas pruebas diagnósticas adicionales a la historia clínica para establecer el diagnóstico. La historia clínica debe considerar la relación temporal entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas, la cantidad y el tipo de alimento ingerido (14). Dentro de las pruebas diagnósticas, se encuentran el SPT (skin prick testing o prueba cutánea) con una sensibilidad del 85% y especificidad del 40 a 80% (14–16). La medición in vitro de IgE alérgeno específica tiene menor sensibilidad que las pruebas cutáneas en el diagnóstico de alergia alimentaria (17). La especificidad y sensibilidad varía según el alérgeno evaluado, sensibilidad del 79-90% y especificidad del 50-80% aproximadamente. La prueba de reto oral doble ciego con alimentos tiene resultados falsos positivos de 0.7% y negativos de 3.2% y se

considera a de mayor confiabilidad en el diagnóstico, hasta el momento el reto oral doble ciego se considera el estándar de oro (10,17).

Durante los últimos años, la biopsia intestinal ha cobrado mucha importancia en el diagnóstico ya que, si bien es un procedimiento invasivo, nos permite obtener datos macroscópicos y microscópicos, lo cual proporciona certeza diagnóstica (9,13).

Algunos autores consideran la endoscopia y la biopsia el “estándar de oro” para el diagnóstico de alergia gastrointestinal, ya que es relativamente objetiva y puede proporcionar información de los posibles mecanismos fisiopatológicos o información para un diagnóstico diferencial de alergia alimentaria (5,18).

Aunque clásicamente los mecanismos alérgicos involucran anticuerpos IgE, ahora se sabe por estudios histopatológicos que la presencia de eosinófilos en las biopsias intestinales puede ser debida a una reacción de hipersensibilidad la cual puede estar o no mediada por anticuerpos IgE (13).

Dentro de los hallazgos endoscópicos, la hiperplasia nodular linfoide del duodeno y del colon se asocian a la alergia intestinal (19). Kokkonen y colaboradores reportan esta alteración en 75% de niños con alergia intestinal (7). Teniendo en cuenta la posibilidad de coexistencia de hiperplasia nodular linfoide (HNL) e hipersensibilidad alimentaria, la endoscopia alta está recomendada en los niños, en especial si presentan síntomas gastrointestinales superiores (vómito y dispepsia) (20). El número de eosinófilos, también es importante en el diagnóstico de patologías asociadas a la alergia alimentaria, como es la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica.

Los eosinófilos residen en diferentes cantidades en la mucosa gastrointestinal; han sido implicados en el curso de la patogénesis de procesos inflamatorios y durante los estados de enfermedad aumentan (14,21). Los eosinófilos contribuyen a la

fibrosis subepitelial y alteración de la motilidad presentes en la esofagitis eosinofílica por secreción de TGF- β (22). Promueven la fibrosis mediante la inducción de la activación y proliferación de miofibroblastos, aumento en la síntesis de matriz extracelular y alteración de la motilidad mediante la inducción de hiperplasia en el músculo liso esofágico, por tanto, los eosinófilos tienen contribuciones importantes a los daños y la remodelación de tejidos (22). La correlación clínico patológica en la relación a la cantidad de eosinófilos, se entiende mejor en el esófago, pero son mal definidos en otros sitios anatómicos, con variaciones en la población adulta y pediátrica, como se muestra en la tabla 2 (23).

Tabla 2. Rangos normales y patológicos del número de eosinófilos en biopsias gastrointestinales (23–28)

Sitio anatómico	Rangos normales (número de eosinófilos por campo de gran aumento)	Rangos de enfermedad eosinofílica (número de eosinófilos por campo de gran aumento)
Esófago	< 5	>5 eosinófilos en Enfermedad por reflujo gastroesofágico. >15 eosinófilos en esofagitis eosinofílica
Estómago	0-11 Antro 1-38 Cuerpo 1-33	>20 (Reed et al) >70 (Conneri et al)
Duodeno	3-13 duodeno 3-28 íleon terminal	>52 en duodeno >56 en íleon
Colon	14-20 colon proximal 30 colon transversal 20-35 colon distal 10 recto	>100 colon ascendente >84 colon transversal >25 colon descendente >64 rectosigmoides

Las características histológicas de esofagitis por reflujo incluyen un número bajo de eosinófilos (5 eosinófilos por campo), hiperplasia de la capa basal, neutrófilos y evidencia de úlceras epiteliales como lesión ácido-péptica (27).

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el síndrome de intestino irritable, el cólico y el estreñimiento son problemas pediátricos comunes en los que la alergia alimentaria puede jugar un papel en su patogénesis. Los síntomas de estos trastornos son manifestaciones de disfunción en la motilidad gástrica que

puede deberse a mediadores inducidos por un alérgeno alimentario, lo anterior es resultado de una interacción entre el sistema entérico y las células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos). La estimulación de los circuitos aferentes a través del tronco encefálico durante la reacción alérgica puede influir en el tono del esfínter y desencadenar los síntomas gastrointestinales (27,29).

Los mecanismos exactos de las manifestaciones gastrointestinales se están aclarando lentamente con el concepto de interacción inmune parácrina en el sistema nervioso entérico siendo conocido como un interacción neuroinmune que conduce a la perturbación de motilidad y síntomas vistos en la alergia gastrointestinal como reflujo, diarrea o estreñimiento (5).

La alergia alimentaria debe ser un diagnóstico diferencial en lactantes con síntomas de ERGE, particularmente si no responden al tratamiento convencional (inhibidor de bomba de protones, procinéticos). Sospechar el diagnóstico alergia alimentaria en pacientes que presentan síntomas gastrointestinales como regurgitación, pirosis, vómito, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea con síntomas extra gastrointestinales (tos, sibilancias, dermatitis atópica, etc.) con antecedentes heredofamiliares o personales de atopia. Dentro del abordaje del diagnóstico diferencial entre la alergia alimentaria y ERGE se pueden llevar a cabo los siguientes estudios: serie esófago gastroduodenal (alteraciones anatómicas), gammagrama (vaciamiento gástrico y eventos de reflujo), pH metría con impedancia y biopsia.

Considerando que la alergia alimentaria con manifestaciones gastrointestinales puede causar disfunción en la motilidad gástrica secundaria a mediadores inducidos por un alérgeno, se considera necesario valorar el vaciamiento gástrico para lo cual la gammagrafía es el estándar de oro por su capacidad para proporcionar una mejor información y objetividad sobre el tiempo de VG (30). La sensibilidad y especificidad de la gammagrafía para la detección del retraso en el VG se reporta entre un 70% a 100% respectivamente.

En 2015, Shah y colaboradores realizaron un estudio en Reino Unido con pacientes menores de un año de edad, en quienes se realizó endoscopia para el diagnóstico de alergia alimentaria, con la finalidad de correlacionar los síntomas gastrointestinales con los hallazgos histológicos reportados en la biopsia tomada durante la endoscopia; los pacientes con diarrea, sangrado rectal, irritabilidad y urticaria en cualquiera de sus combinaciones presentaron una probabilidad >85% (OR >5.67) de tener hallazgos histológicos reportados como anormales (5).

En nuestro país, en 2015, Cervantes y colaboradores reportaron los hallazgos histopatológicos en 116 niños con sospecha de APLV, para su estudio se dividieron en dos grupos de pacientes: sin alimentación complementaria y con alimentación complementaria, en ambos grupos se realizó panendoscopia y rectosigmoidoscopia con toma de biopsia, se reportó que el sitio con la mayor presencia de eosinófilos fue el recto, seguido del duodeno; en general se encontraron más de 15 eosinófilos por campo en el 46% de los pacientes. Las principales manifestaciones clínicas gastrointestinales fueron: vómito o regurgitaciones e irritabilidad, mientras que las alteraciones endoscópicas sólo se presentaron en el 33% de los casos y fueron eritema focal, erosiones y únicamente en 3 casos, hiperplasia nodular linfoide (13).

Existen varios estudios en relación con los hallazgos tanto endoscópicos como histológicos que se presentan en los niños con APLV, los hallazgos endoscópicos frecuentemente reportados son: eritema focal, erosiones e hiperplasia nodular linfoide; estas alteraciones se presentan en un 40-90% de los casos (13).

El duodeno nodular, frecuentemente descrito como duodenitis nodular, es endoscópicamente caracterizado por múltiples nódulos eritematosos en el duodeno proximal y puede representar una variante de la inflamación duodenal (31).

Hasta el momento no se cuenta con estudios que relacionen los síntomas gastrointestinales en pacientes con sospecha de alergia alimentaria, en relación con el incremento de eosinófilos, como respuesta no mediada por IgE a nivel duodenal, que a su vez, provoque alteraciones en la motilidad gástrica (disminución del vaciamiento gástrico); con base a lo anterior, se plantea lo siguiente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La alergia alimentaria es un problema de salud frecuente en los servicios de pediatría, alergología y es la primera causa de consulta en gastroenterología pediátrica. El diagnóstico, se realiza con el reto oral doble ciego a la exposición del alimento sospechoso de alergia y con respuesta clínica al mismo; muchos de los cuales son síntomas del tracto digestivo alto; sobre todo vómito o reflujo gastroesofágico. Por ello, se han aplicado otros métodos para su complementación diagnóstica, tales como: la endoscopia (mostrando duodenitis nodular) y la evaluación histopatológica a través de biopsias del tracto digestivo. Éstas aumentan de manera importante la sospecha al existir evidencia objetiva respecto a la inflamación secundaria a la respuesta inmunológica. Estudios previos han relacionado los síntomas asociados a la alergia alimentaria con los hallazgos histopatológicos, entre ellos: el incremento en la cuenta de eosinófilos en el tejido gastrointestinal (5,13).

Por otro lado, se ha tratado de relacionar los datos clínicos digestivos altos con gastroparesia evaluada por gammagrafía gástrica; y su asociación con alteraciones histopatológicas (32).

Existe escasa información que relacione la inflamación intestinal manifestada como duodenitis nodular con infiltrado de eosinófilos por biopsia y disminución en el vaciamiento gástrico con síntomas de reflujo gastroesofágico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es relación entre síntomas gastrointestinales con los hallazgos de endoscopia, histopatológicos y el tiempo de vaciamiento gástrico en pacientes pediátricos con sospecha de alergia alimentaria con manifestaciones gastrointestinales?

HIPÓTESIS

Los pacientes con alergia alimentaria tienen síntomas esófago-gástricos relacionados a la inflamación duodenal (evidenciada mediante la endoscopia por duodenitis nodular e histológicamente por infiltrado eosinofílico) y al vaciamiento gástrico retardado (evaluado por gammagrafía).

JUSTIFICACIÓN

Los síntomas esófago-gástricos en paciente con alergia alimentaria y ERGE primario son indistinguibles, el diagnóstico diferencial se basa en la falta de respuesta al tratamiento convencional de ERGE. Por otro lado, el hallazgo de duodenitis nodular asociado a la alergia intestinal puede explicar que no se lleva a cabo un adecuado vaciamiento gástrico, lo cual podría explicar parte la fisiopatología de los síntomas esófago-gástricos. Documentar la asociación entre los datos de inflamación y el vaciamiento gástrico retardado puede aportar información para la detección temprana y tratamiento oportuno de la alergia alimentaria, evitando procedimientos invasivos y tratamientos prolongados dirigidos al manejo de ERGE.

OBJETIVOS

General

Determinar si existe una relación entre los síntomas esófago-gástricos, con los cambios observados a nivel duodenal mediante la endoscopia, histopatología y alteraciones de vaciamiento gástrico en pacientes con sospecha de alergia alimentaria.

Específicos

- Identificar los síntomas gastrointestinales relacionados con sospecha de alergia alimentaria en niños.
- Conocer el tiempo del vaciamiento gástrico en pacientes con sospecha de alergia alimentaria.
- Describir los hallazgos histopatológicos de las biopsias de esófago, estómago y duodeno en pacientes con sospecha de alergia alimentaria.
- Relacionar los hallazgos clínicos con los endoscópicos, histopatológicos, y gammagráficos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Pacientes pediátricos menores de 17 años con alta sospecha de alergia alimentaria.

Lugar donde se desarrolló el estudio.

Hospital de pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño:

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Población de estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos menores de 17 años de edad
- Con estudio de endoscopia e histológico de esófago, estómago y/o duodeno realizado por el diagnóstico de sospecha de alergia alimentaria
- Con sospecha clínica de alergia alimentaria, que presentaban síntomas gastrointestinales relacionados a la ingesta de alimento desencadenante (regurgitación, pirosis, dolor abdominal, distensión abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento) con una o más de las siguientes características: antecedentes heredofamiliares de atopia, antecedentes personales de atopia, pacientes con mejoría de los síntomas en relación a la dieta de eliminación
- Con o sin un estudio de gammagrafía gastroesofágica antes o después de la endoscopia

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de cirugías en esófago, estómago o duodeno.
- Pacientes con malformaciones digestivas o síndromes genéticos.

Criterios de eliminación

- Pacientes con hallazgos o tratamiento para H. pylori
- Pacientes que durante la gammagrafía presentaron vómito o reflujo, que no permitió finalizar el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se tomó en cuenta los meses de edad cumplidos al momento de llevar a cabo la endoscopia y toma de biopsia	Cuantitativa	Meses
Sexo	Características genotípicas y fenotípicas del individuo estudiado	Características genotípicas y fenotípicas del individuo estudiado	Cualitativa, dicotómica	Masculino Femenino
Síntomas gastrointestinales				
Reflujo gastroesofágico	Paso del contenido gástrico hacia el esófago	Síntoma descrito en el expediente clínico como reflujo o regurgitación	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
Vómito	Expulsión violenta del contenido del estómago por la boca	Síntoma descrito en el expediente clínico como vómito o emesis	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Disfagia	Dificultad en la deglución de alimentos sólidos o líquidos	Síntoma descrito en el expediente clínico como dificultad para el paso de alimentos o sensación de incomodidad	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Diarrea	Deposición tres o más veces al día, o con mayor frecuencia en lo habitual en la persona, con consistencia semi-pastosa o líquida	Síntoma descrito en el expediente como incremento en el número de evacuaciones, o disminución de consistencia.	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Estreñimiento	Retraso o dificultad en la defecación y dificultad para su evacuación.	Síntoma descrito en el expediente clínico como dificultad para evacuar, evacuaciones gruesa o pequeñas.	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Dolor abdominal	Sensación desagradable, que se localiza en la región abdominal	Síntoma descrito en el expediente clínico como dolor abdominal	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Plenitud, saciedad temprana o distensión abdominal	Molestia localizada en la parte superior del abdomen posterior a la ingesta de alimento	Síntomas referidos en el expediente clínico como molestia para culminar la comida, o dolor posterior a	Cualitativa, dicotómica	Sí No

	en breve tiempo.	su ingesta.		
Pirosis	Sensación de quemadura que sube desde el estómago hasta la faringe, producida por la regurgitación de líquido estomacal cargado de ácido.	Síntoma referido en el expediente clínico como sensación de quemadura retroesternal	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Antecedentes				
Antecedentes heredo-familiares de atopia	Características de ciertas enfermedades (atopia) en una familia	Antecedentes descritos en el expediente clínico sobre atopia en padres o hermanos	Cualitativa Dicotómica	Sí No
Antecedentes personales de atopia	Antecedentes personales de rinitis, asma, dermatitis atópica	Antecedente personales descritos en el expediente sobre rinitis, asma, dermatitis atópica	Cualitativa dicotómica	Sí No
Dieta hipoalergénica	Paciente con restricción en la ingesta de ciertos alimentos	Dato que se mencione en el expediente clínico como dieta hipoalergénica, o explícitamente alimentos que no debe consumir el paciente	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Tratamiento médico	Medidas terapéuticas específicas para síntomas de ERGE y/o alergia.	Mención de medicamentos como inhibidores de la bomba de protones, procinéticos, esteroides	Cualitativa, dicotómica	Sí No
Gammagrama gastroesofágico				
Tiempo de vaciamiento gástrico	Duración en que pasa el contenido alimenticio del estómago al duodeno.	Porcentaje de radiotrazador eliminado de la cámara gástrica al término de la primera hora de estudio.	Cualitativa, politómica	Retardado Normal Acelerado
Hallazgos en endoscopia				
Esofagitis	Cambios observados mediante la endoscopia en la mucosa del esófago	Se tomaron los datos que reportaron en las valoraciones endoscópicas, de acuerdo a los grados, por la escala de Hetzel	Cuantitativa, continua	Grado I Grado II Grado III Grado IV
Gastropatía	Cambios en la mucosa gástrica por la endoscopia	Se tomaron los datos que se reportaron como gastropatía de tipo erosiva y no erosiva	Cualitativa, dicotómica	Sí Erosiva No erosiva No
Duodenitis nodular	Hallazgo endoscópico caracterizado por múltiples nódulos eritematosos en el	Hallazgo reportado en la endoscopia como duodenitis nodular	Cualitativa, dicotómica	Sí No

	duodeno proximal y puede representar una variante de la inflamación duodenal			
Histopatología				
Eosinófilos	Presencia de células reportadas en el estudio de biopsia como eosinófilos en duodeno	Número de eosinófilos observados en duodeno	Cuantitativa, continua, en caso de no mencionarse en el reporte se considera no cuantificados	Numérico o no cuantificado
Hiperplasia linfoide nodular	Condición con numerosos nódulos linfoides que protruyen de la mucosa del intestino delgado, el colon o raramente del estómago. Histológicamente, los nódulos están compuestos por grupos linfoides agrandados con centros germinales prominentes en la lámina propia y la submucosa superficial	Descripción de tejido linfoproliferativo en el reporte de biopsia.	Cualitativa, dicotómica	Sí No
inflamación	De acuerdo al sitio anatómico de la biopsia, se considera como esofagitis, gastritis o duodenitis	Cambios descritos en el reporte de patología, como esofagitis , gastritis y/o duodenitis, ya sea crónica o aguda	Cualitativa, dicotómica.	Duodenitis Si no Gastritis Si no Esofagitis Si no
Otros síntomas				
Síntomas respiratorios	Tos, sibilancias, rinorrea, asociados con atopia	Se incluyeron síntomas referidos en el expediente como tos, sibilancias, rinorrea	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
Síntomas cutáneos	Dermatitis atópica, rash, urticaria asociada a atopia	Se incluyen síntomas referidos en el expediente clínico como dermatitis, rash, urticaria	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

1. Se solicitó el listado de endoscopias realizadas en el periodo de 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016.
2. Se recabaron los datos de los pacientes en quienes se llevó a cabo la endoscopia con diagnostico presuntivo de alergia alimentaria.
3. De los pacientes antes mencionados, se obtuvieron los siguientes datos, a partir del expediente clínico y/o electrónico:
 - a) Demográficos (edad, sexo)
 - b) Antecedentes personales y familiares de atopia.
 - c) Antecedentes de tratamiento previo (farmacológico o dietético)
 - d) Clínicos (síntomas gástricos, respiratorios y cutáneos)
 - e) Reportes de biopsia
 - f) Reporte de gammagrama gastroesofágico

Para el análisis de los resultados los pacientes se agruparon por grupos etarios (la edad se tomo en el momento en que se realizó la endoscopia y toma de biopsia):

- a) Lactantes: todos los pacientes menores de 2 años
- b) Preescolares: pacientes de 2 a 6 años
- c) Escolares y adolescentes: pacientes mayores de 6 años

Los síntomas clásicos que se buscaron en los expedientes clínicos, son lo que de acuerdo a la literatura se presentan con mayor frecuencia asociados a pacientes con alergia alimentaria, y se clasificaron para su análisis en:

- a) síntomas gastrointestinales altos: regurgitación y/o pirosis
- b) síntomas de tubo digestivo bajo: diarrea, estreñimiento
- c) otros: dolor abdominal, plenitud, saciedad temprana y/o distensión abdominal.

Los síntomas extra gastrointestinales, se clasificaron en dos grupos:

- a) síntomas respiratorios : tos, sibilancias, asma
- b) síntomas cutáneos: dermatitis atópica, urticaria, rash

El tiempo de vaciamiento gástrico (VG), se determinó en porcentajes de acuerdo a los valores considerados para niños y adolescentes dentro de rango normal y anormal; VG normal de 36+/- 4% en una hora, retardado <32% en una hora y acelerado >40% en una hora.

4. Los hallazgos de endoscopia se registraron de la siguiente manera:
 - a. Esofagitis, cambios en la mucosa de acuerdo a la clasificación de Hetzel (33).

Grado	Característica
0	Mucosa de aspecto normal
1	Edema, hiperemia o friabilidad de la mucosa, todas o una combinación de las anteriores
2	Erosiones superficiales que afectan menos del 10% de la superficie de la mucosa de los últimos 5 cm del esófago
3	Ulceraciones superficiales que afectan del 10% al 50 % del esófago distal
4	Ulceración péptica profunda en cualquier sitio del esófago, erosiones confluentes de la mucosa del tercio distal del esófago

- b. Gastritis: Erosiva o no erosiva
 - c. Duodenitis nodular; presencia de múltiples nódulos eritematosos en la mucosa duodenal.
5. Se revisaron los reportes de biopsia, para determinar la presencia de esofagitis, gastritis, duodenitis, número de eosinófilos e hiperplasia nodular linfoide.
6. Se revisaron los reportes de gammagrama (centellografía) de los que se obtuvo el:
 - tiempo de vaciamiento gástrico reportado en porcentaje.
 - número de eventos de reflujo gastroesofágico durante el tiempo en que se llevó a cabo el estudio.

7. Toda la información recabada se concentró en una hoja de recolección de datos (Anexo 1) y posteriormente a una base de datos Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos tanto síntomas como hallazgos endoscópicos e histológicos fueron dicotomizados de acuerdo a si se encontraban reportados (si/no). Los datos se colectaron en una base electrónica de SPSS. Las variables se resumen en frecuencias simples y relativas en porcentajes. Con el objetivo de relacionar los síntomas con los hallazgos endoscópicos, histopatológicos y gammagráficos se realizarán tablas de contención. Se obtuvieron valores de Kappa, y mediante regresión logística y regresión lineal se valoró la concordancia entre los síntomas y los hallazgos endoscópicos y microscópicos observados.

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se llevó a cabo de acuerdo al artículo 7 de la ley general de salud, que establece las atribuciones del sistema nacional de salud, entre las cuales como dicta la fracción VIII de dicho artículo, está el “Impulsar las actividades científicas y tecnológicas en el campo de la salud”.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, este estudio se clasifica con riesgo de investigación categoría I, que significa investigación sin riesgo.

Se dispensó el uso de consentimiento informado por escrito por tratarse de una investigación sin riesgo, de acuerdo al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Los nombres de los pacientes no fueron requeridos en la tabulación y publicación de los datos por lo que la confidencialidad del mismo se mantuvo y solamente los investigadores conocieron dicha información.

El protocolo fue aceptado por el del comité de investigación y de ética del Hospital de pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Siglo XXI, IMSS con folio de registro R-2017-3603-76.

RESULTADOS

En el departamento de Gastroenterología y nutrición pediátrica del Hospital de pediatría CMN siglo XXI, en el período de enero de 2014 a diciembre de 2016, se realizaron 65 endoscopias por sospecha diagnóstica de alergia alimentaria, 14 expedientes se encontraron incompletos, en nuestro estudio se incluyeron 51 casos, de los cuales 34 contaban con estudio de gammagrama gastroesofágico (figura 2). Las características demográficas, clínicas, hallazgos endoscópicos e histopatológicos de la población estudiada se describen en la tabla 3, el reflujo gastroesofágico fue el síntoma predominante en 35 pacientes (68%).

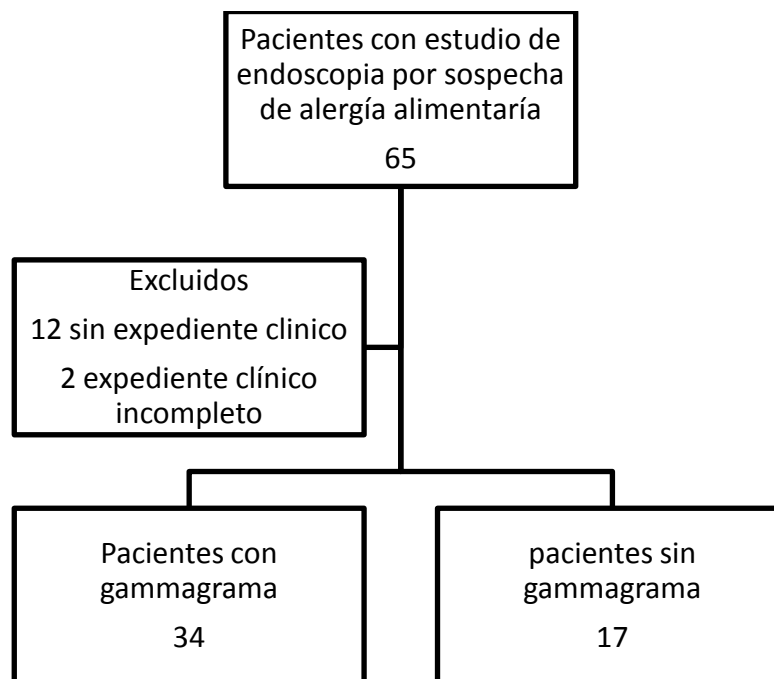


Figura 2. Flujograma de los pacientes estudiados por alergia alimentaria

Para el análisis los 51 pacientes se dividieron en tres grupos etarios: lactantes 35%, preescolares 39%, escolares y adolescentes el 25% (gráfica 1). Con respecto al sexo 53% masculinos y 47% femenino. Tuvieron antecedentes de atopía personales y heredofamiliares con el 41% y 25% de los casos respectivamente; se les había prescrito previamente dieta hipoalergénica a 76% y tratamiento médico al 79% de los 51 niños.

Gráfico 1. Distribución por grupos etarios de los pacientes estudiados por sospecha de alergia alimentaria

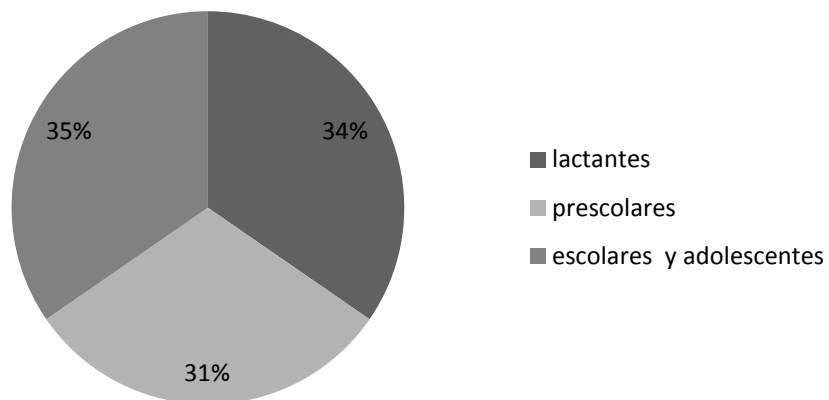


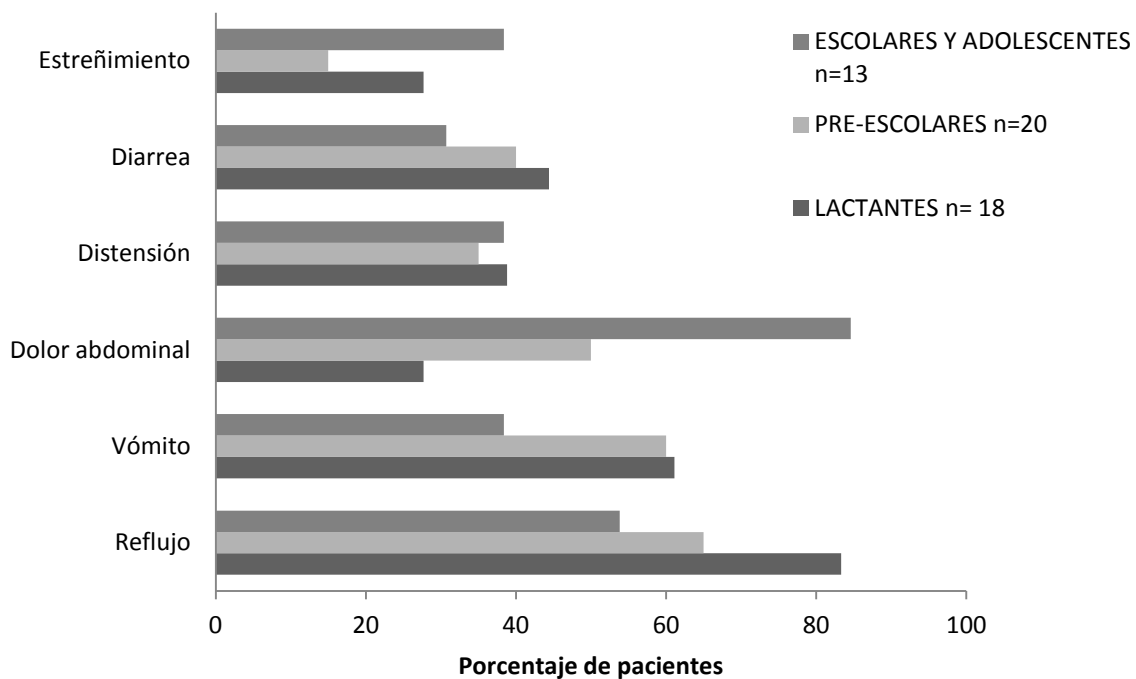
Tabla 3. Características generales de 51 niños con sospecha de alergia alimentaria

	Lactantes n= 18 (35%)	Preescolares n=20 (39%)	Escolares y adolescentes n=13 (25%)	Totales n= 51 (%)
Femenino, <i>n</i> (%)	11 (61)	6 (30)	7 (53)	24 (47)
Masculino, <i>n</i> (%)	7 (38)	14 (70)	6 (46)	27 (53)
Antecedentes <i>n</i> (%)				
Personales de atopia	6 (33)	8 (40)	7 (53)	21 (41)
Heredofamiliares de atopia	4 (22)	7 (35)	2 (15)	13 (25)
Dieta de restricción	16 (88)	13 (65)	10 (76)	39 (76)
Tratamiento médico	16 (88)	14 (70)	10 (76)	40 (78)
Características clínicas <i>n</i> (%)				
Reflujo	15 (83)	13 (65)	7 (53)	35 (68)
Vómito	11 (61)	12 (60)	5 (38)	28 (54)
Dolor abdominal	5 (27)	10 (50)	11 (84)	26 (50)
Distensión	7 (38)	7 (35)	5 (38)	19 (37)
Diarrea	8 (44)	8 (40)	4 (30)	20 (39)
Estreñimiento	5 (27)	3 (15)	5 (38)	13 (25)
Hallazgos en endoscopia <i>n</i> (%)				
Esofagitis	16 (88)	17 (85)	10 (76)	43 (84)
Gastropatía	9 (50)	15 (75)	9 (69)	33 (64)
Duodenitis	14 (77)	13 (65)	9 (69)	36 (70)
Hallazgos en biopsia <i>n</i> (%)				
Esofagitis	13 (72)	16 (80)	12 (92)	41 (80)
Gastritis	9 (50)	11 (55)	11 (84)	31 (60)
Duodenitis	14 (77)	19 (95)	12 (92)	45 (88)
Otros síntomas <i>n</i> (%)				
Respiratorios	8 (44)	18 (90)	9 (69)	35 (68)
Cutáneos	5 (27)	6 (30)	7 (53)	18 (35)

Edad de los pacientes al momento de realizar endoscopia y toma de biopsia

Los síntomas gastrointestinales de acuerdo a la frecuencia fueron: reflujo 68%, vomito 54%, dolor abdominal 50%, diarrea 39%, distensión abdominal el 37% y 25% de los pacientes con estreñimiento (gráfica 2). La sintomatología respiratoria se manifestó en el 68% y cutáneas en el 35% de los casos.

Gráfico 2. Síntomas referidos en los pacientes con sospecha de alergia alimentaria de acuerdo a grupo etario



El reflujo gastroesofágico fue el síntoma principal manifestándose en 83% de los lactantes, 65% de los preescolares y en un 53% en escolares y adolescentes, en estos últimos el dolor abdominal fue el más frecuente en un 84%.

Los hallazgos por endoscopia, mostraron esofagitis en un 84%, gastropatía en 64% y duodenitis en el 70% de los casos, estos hallazgos se correlacionaron con lo descrito histológicamente reportando esofagitis en un 80% de los casos, gastritis en un 60% y duodenitis en 88%. La presencia de infiltrado eosinofílico en mucosa duodenal fue del 64% de los casos, con una media de 4 eosinófilos por campo de gran aumento (valores normales de 3 a 13 eosinófilos por campo de

gran aumento) (23). Se reporta con valores confirmatorios de alergia gastrointestinal en 3 de los casos (5.8%) con un promedio de 18 eosinófilos por campo.

En los 34 pacientes en los que se les realizó centellografía (gammagrama) el vaciamiento gástrico retardado se observó en el 41% de los pacientes. El tiempo de VG y la asociación con los síntomas gastrointestinales, se muestran en la tabla 4 en donde se observa que el síntoma principal asociado a vaciamiento gástrico lento fue el reflujo gastroesofágico y del vaciamiento gástrico acelerado la presencia de diarrea.

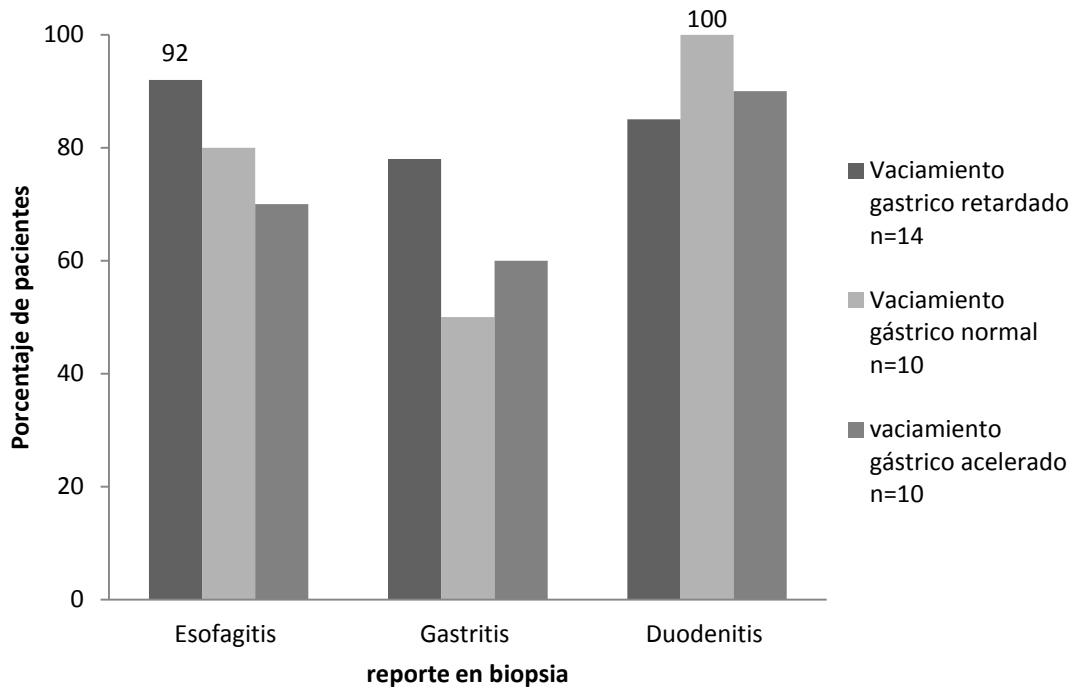
Tabla 4. Porcentaje de vaciamiento gástrico en 34 niños con sospecha de alergia alimentaria

Síntomas gastrointestinales	Retardo en el vaciamiento gástrico (<32% en 1 hr)	Vaciamiento gástrico acelerado (>40% en 1 hr)	Vaciamiento gástrico normal (36 ⁺ /- 4% en 1 hr)
	n=14 (41%)	n= 10 (29%)	n=10 (29%)
Reflujo	13 (92%)	6 (60%)	8 (80%)
Vómito	7 (50%)	6 (60%)	5 (50%)
Dolor abdominal	5 (35%)	6 (60%)	5 (50%)
Distensión	4 (28%)	2 (20%)	5 (50%)
Diarrea	2 (14%)	8 (80%)	3 (30%)
Estreñimiento	3 (21%)	0	2 (20%)

Los pacientes con vaciamiento gástrico retardado, presentaron en la biopsia datos de esofagitis en el 92%, gastritis en el 78%, duodenitis el 85% (gráfico 3). No hubo correlación en el tiempo de VG con presencia de duodenitis.

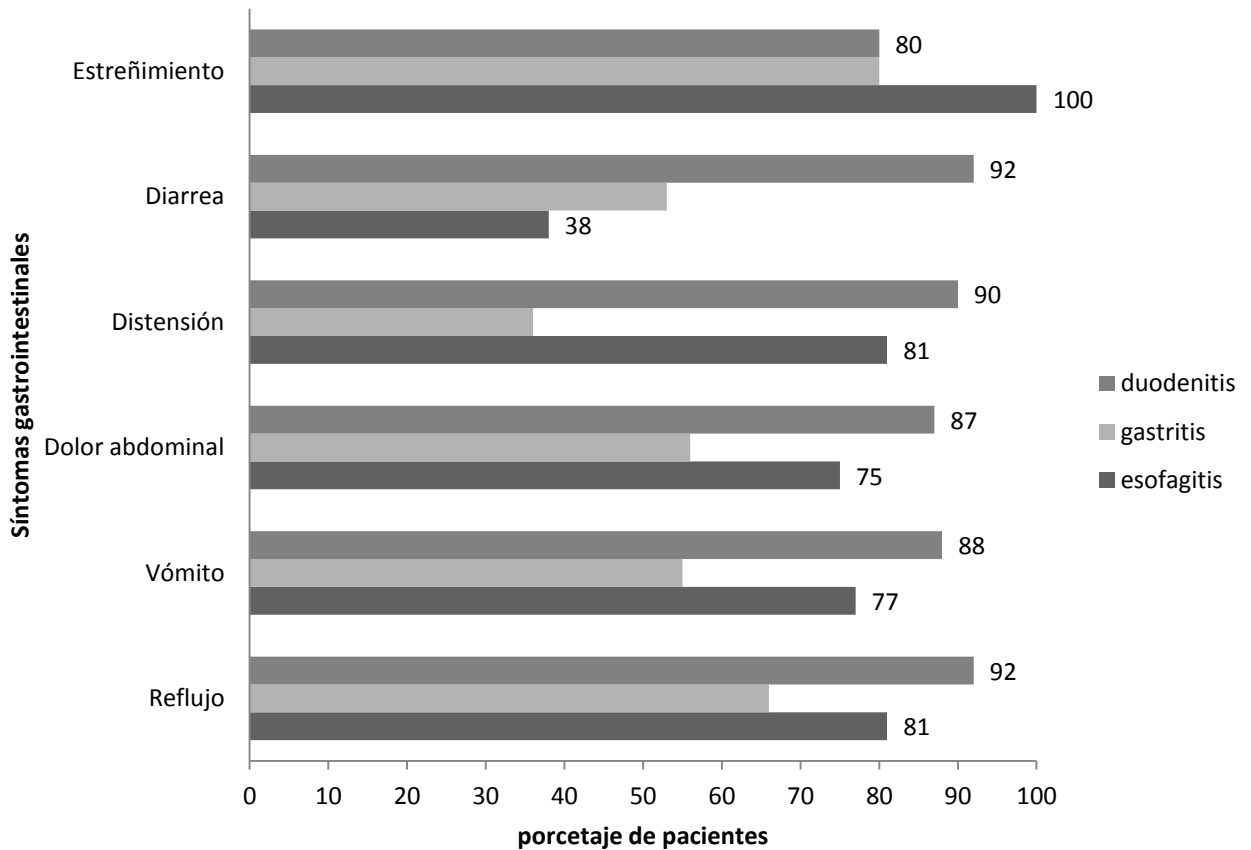
Se reporta una baja concordancia entre los hallazgos de la endoscopia y el reporte histopatológico: esofagitis Kappa = 0.16, gastropatía Kappa= 0.24 y duodenitis Kappa= 0.37. Es decir la concordancia observada entre el reporte endoscópico (gastroenterólogo) e histopatológico (patólogo) fue menor de 50 por ciento.

Gráfico 3. Porcentaje de cambios reportados en biopsias en relación con el tiempo de VG



La relación entre los síntomas gastrointestinales y los cambios endoscópicos se muestran en el gráfico 4. En el que podemos observar que en los pacientes con estreñimiento presentaron en su totalidad esofagitis observada mediante endoscopia. En el caso de los niños con reflujo en un 92% de ellos se observó duodenitis durante la endoscopia.

Gráfico 4. Relación entre los síntomas gastrointestinales y los hallazgos endoscópicos



En la tabla 4 se muestran los síntomas asociados a los hallazgos endoscópicos, histopatológicos y de vaciamiento gástrico. Se observa una correlación entre el dolor abdominal y la presencia de gastropatía en la endoscopia (beta 5.7, $p = 0.015$); por otro lado se observó correlación entre el vaciamiento gástrico acelerado con diarrea (beta 0.62 y $p = 0.001$), en forma significativa. Lo que se interpreta que la presencia de dolor abdominal predice el hallazgo de gastropatía en la endoscopia; a su vez la presencia de diarrea predice el vaciamiento gástrico acelerado durante la gammagrafía. Llama la atención el valor de beta negativo (-19.4, $p < 0.001$) en relación a reflujo con esofagitis, lo que se esperaría una relación positiva. Así mismo se encuentra una relación negativa entre la distensión abdominal y la presencia de gastritis observada en la biopsia es decir los pacientes que presentaron distensión abdominal como síntoma se encontraron

menos hallazgos de gastritis. En el resto de los síntomas no se encontró relación estadísticamente significativa con los hallazgos en la endoscopia, histopatología ni en el vaciamiento gástrico.

Tabla 4. Síntomas asociados a los hallazgos endoscópicos, histopatológicos y vaciamiento gástrico.

	Síntoma (Regresión logística,* lineal; beta. *beta tipificada y valor de p)						Modelo P
	Vómito	Reflujo	Dolor	Distensión	Diarrea	Estreñimiento	
Gastropatía (ECP)	2.2 P=0.14	0.10 P=0.94	5.7 P=0.015	-4.03 P=0.035	-2.9 P=0.059	-0.8 P=0.86	0.005
Esofagitis (ECP)	-0.3 P=0.75	-19.4 P<0.001	-0.37 P=0.78	0.73 P=0.60	0.25 P=0.86	-0.25 0.88	0.87
Duodenitis (EDC)	-1.2 P=0.23	0.6 P=0.61	0.16 P=0.89	2.4 P=0.07	1.8 P=0.17	0.67 P=0.69	0.25
Gastritis (BPS)	0.13 P=0.90	0.17 P=0.88	-0.26 P=0.80	-2.04 P=0.039	-0.64 P=0.53	1.04 P=0.47	0.26
Esofagitis (BPS)	-0.74 P=0.52	-1.66 P=0.27	-1.32 P=0.30	0.83 P=0.52	-0.9 P=0.43	20.1 P=0.99	0.27
Duodenitis (BPS)	-1.2 P=0.23	0.6 P=0.60	0.16 P=0.89	2.4 P=0.07	1.84 P=0.17	0.67 P=0.67	0.34
Vaciamiento %*	-0.14 P=0.38	-0.25 P=0.10	-0.14 P=0.42	-0.07 P=0.65	0.62 P=0.001	0.15 P=0.37	0.005

ECP: endoscopia, BPS: biopsias

Otros de los hallazgos observados en relación al estado nutricional del los pacientes al momento de realizar la endoscopia y toma de biopsia se encontró 26 niños (51%) normal y 25 de los niños (49%) clasificaron con desnutrición, no se reportaron casos de sobrepeso u obesidad.

En la tabla 5 se muestran las patologías asociadas, 19 (37%) de los pacientes presentaban una patología asociada, tres de ellos con acidosis tubular renal (6% de los casos).

Tabla 5. Patologías asociadas en 51 niños con sospecha de alergia alimentaria

Patología asociada	Número de casos
Acidosis tubular renal	3
Síndrome de Silver Russel	2
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	2
Trastorno de ansiedad generalizado	2
Pubertad precoz	2
Síndrome de talla baja	1
Retraso psicomotor global	1
Inmunodeficiencia de linfocitos CD89	1
Inmunodeficiencia múltiple	1
Epilepsia	1
Asperger	1
Hiperplasia del timo	1
Diabetes mellitus tipo 1	1

Tabla 6. Alimentos a los cuales se refiere alergia

Alimento	Número de casos
Proteína de la leche de vaca	32
Trigo	9
cacahuete	4
huevo	3
soya	3
mariscos	3
res	3
nueces	3
plátano	2
Frutos rojos	2

En relación a los alimentos a los que se refiere alergia, el principal de ellos fue la proteína de leche de vaca en el 62% de los casos (tabla 6); en 16 (31%) de los pacientes se realizaron pruebas cutáneas de alergia.

Tres casos (5.8%) se reportan con valores confirmatorios de alergia gastrointestinal con un promedio de 18 eosinófilos por campo; en el primer caso se trata de preescolar masculino de 2 años 5 meses con síntomas de diarrea con moco sin sangre, distensión abdominal, vómito, con síntomas desde los 6 meses de edad, además de lesiones en piel; antecedentes heredofamiliares positivos para alergia, con antecedente de dieta hipoalergénica y tratamiento médico; su endoscopia se reportó con dudodenitis nodular esófago y estómago con cambios mínimos, reporte de histología con duodenitis crónica leve con más de 14 eosinófilos con formación de nódulo linfoide. Pruebas de alergia positiva para: huevo, frijol, piña, almendra, manzana, coco, caseína, suero de leche, soya, arroz y levadura. El segundo paciente adolescente masculino de 12 años 9 meses de edad, con antecedente de reflujo en la etapa de lactante, síntomas de constipación y pirosis. Antecedentes heredofamiliares de atopia, antecedente de dieta hipoalergénica y tratamiento médico. Pruebas de alergia positivo para ácaros. Gammagrama negativo par reflujo gastroesofágico, con vaciamiento gástrico lento. Endocopia con reporte de esofagitis grado I de Hetzel, incompetencia hiatal, gastritis erosiva leve, duodenitis nodular, reporte de patología con esofagitis crónica, gastritis crónica, duodenitis crónica moderada inespecífica. Tercer paciente lactante masculino de 4 meses de edad, síntomas de regurgitación, vómito, constipación, eritema perianal y dermatitis, antecedente de dieta hipoalergénica y tratamiento médico. Endoscopia con esofagitis grado I de Hetzel, gastritis, duodenitis, reporte de patología con duodenitis 20 eosinófilos por campo.

DISCUSIÓN

Los resultados que obtuvimos en nuestro estudio mostraron que el hallazgo endoscópico de duodenitis no refleja la presencia de infiltrado inflamatorio eosinofílico característico de la alergia intestinal(14,21). Los síntomas de tubo digestivo alto que encontramos estuvieron relacionados al reflujo gastroesofágico reflejado por esofagitis y a un vaciamiento gástrico lento por gammagrafía, solo una tercera parte de los pacientes presentaron un vaciamiento gástrico lento relacionado a duodenitis y gastritis en forma no significativa. La presencia de un problema inflamatorio a nivel duodenal que se puede observar por endoscopia como una duodenitis nodular en niños con alergia intestinal, es un factor que impide el vaciamiento gástrico y en forma secundaria se manifiesta con reflujo gastroesofágico (7,19,20), lo que pudimos corroborar en nuestro estudio en el cual el 85% de los casos con retardo en el VG tuvieron duodenitis y 90% esofagitis a diferencia del estudio de Wong y colaboradores quienes reportaron que los niños que estudiaron tenían pocas anomalías en la biopsia duodenal (32).

Se conoce que la alergia intestinal provoca alteraciones en la motilidad; la reacción alérgica a través de la secreción de sustancias tales como la histamina y la serotonina provocan un estado inflamatorio, ambas alteraciones tanto la dismotilidad como la inflamación están presentes, sin embargo no se conoce cuál de ellas se presenta primero y si ésta desencadena el proceso patológico y la intensidad del mismo (34). En nuestros casos observamos retardo en el vaciamiento gástrico en el 41% de los pacientes estudiados con gammagrama; probablemente el porcentaje de VG retardado hubiera sido mayor; 70% de estos niños recibieron tratamiento y dieta previamente que impactó en el resultado del gammagrama.

El diagnóstico de la alergia intestinal se realiza básicamente mediante la prueba de reto, la demostración de infiltrado eosinofílico en > 20 por campo en duodeno corrobora el diagnóstico (14,21), el diagnóstico diferencial incluye otras patologías

tales como esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica, que requieren tratamiento medicamentoso; la alergia intestinal debe responder a dieta, sin embargo cuando hay persistencia de los síntomas después de descartar falta de apego, deberá realizarse una evaluación completa mediante endoscopia, biopsias, estudios de imagen (ultrasonido, tomografía), recuento de eosinófilos en sangre periférica; y evaluar el tratamiento médico a base de esteroides, mediadores inmunológicos o agentes inmunosupresores (23,25,35).

En el estudio histopatológico igual que en los resultados del gammagrama hubo sesgo debido al antecedente de tratamiento previo en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. En 64% de los casos se observaron eosinófilos en las biopsias el número no fue el esperado y solo 5% de los valores fueron diagnósticos. Sin embargo en los lactantes con sospecha de APLV se les continuó con el manejo a base de eliminación de lácteos y dieta hipoalérgica según las GPC en donde se recomienda mantener de 4 a 6 meses una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) o en aquellos que no toleren esta, iniciar fórmula de aminoácidos (FAA) y en lactantes alimentados con leche humana, de 2 a 4 semanas posteriores a la eliminación de lácteos en la dieta de la madre tiempo en el cuál se espera una mejoría (36,37).

Se conoce que los pacientes que tiene antecedentes de atopia el riesgo de que desarrollen alergia alimentaria aumenta en un 40% cuando un familiar inmediato tiene cualquier enfermedad alérgica y hasta en un 80% en aquellos con dos familiares cercanos con alguna enfermedad alérgica en comparación con los niños sin antecedentes familiares de alergia (38); en nuestra población el antecedente de atopia se encontró en un 25% de los niños a diferencia de otros estudios que se reporta hasta en un 67% de los niños con alergia gastrointestinal (39).

Otros factores que se han asociado a alergia alimentaria son la raza asiática y el género masculino (38), en nuestro estudio se presentó por igual en ambos sexos.

Los pacientes con una predisposición genética tales como alergia familiar y tipo de etnia, son factores que deben alertar al médico e investigar esta patología en forma temprana.

Se ha establecido que aproximadamente un tercio de los niños menores de 12 meses con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave pueden tener una alergia alimentaria que empeore el eccema. En una clínica de alergia de tercer nivel se diagnosticó alergia alimentaria en 33% de los niños con DA moderada a grave (37). Los resultados que obtuvimos en relación a síntomas cutáneos se reportó en un 25% de los casos.

Las manifestaciones clínicas de la alergia intestinal son múltiples, en este estudio para su análisis las dividimos en síntomas alto y bajos de tubo digestivo; el síntoma más frecuente fue la regurgitación en un 68% en todos se realizó panendoscopia y en un 84% de los casos se observó esofagitis; la distensión abdominal se presentó en el 37% de los casos y observamos una correlación negativa significativa con la presencia de gastritis en la biopsia; a diferencia de 39% de los casos en que se manifestaron con diarrea asociada y en los no se observaron cambios endoscópicos ni histopatológicos en la panendoscopia que apoyaran el diagnóstico. En el estudio realizado por Shah y colaboradores reportan que la combinación de los síntomas diarrea, sangrado rectal, urticaria e irritabilidad se asociaron con cambios anormales en las biopsias tomadas por colonoscopia (5).

De las manifestaciones de tubo digestivo bajo el menos frecuente fue el estreñimiento en 25% de los casos, similar a lo que en la literatura ya se ha reportado, se conoce que las proteínas de la leche de vaca pueden jugar un papel directo en la génesis del estreñimiento a través de un mecanismo mediado inmunológicamente (37). De acuerdo a los datos de un estudio realizado en Italia en niños con APLV la incidencia de estreñimiento no fue diferente en niños atópicos y no atópicos (34); el diagnóstico se realiza mediante la presencia de

proctocolitis en las biopsias donde se observa un aumento focal marcado en el número de eosinófilos en la lámina propia (>60 eosinófilos en 10 campos de alta resolución) con predominio de eosinófilos y abscesos en las criptas (37).

En los casos confirmados los tres pacientes son masculinos, un lactante, otro preescolar y el tercero adolescente. En dos de ellos con antecedentes heredofamiliares de atopia. Al momento de realizar la endoscopia y toma de biopsia los tres tenían antecedente de dieta hipoalérgica y tratamiento médico con inhibidor de bomba de protones y procinético. En los tres casos se documentó dudodentitis.

Los principales alimentos referidos en nuestro estudio como alérgicos, se encuentra en primer lugar la proteína de leche de vaca, que resulta dentro de lo esperado por ser el principal alimento alérgico en los lactantes. A diferencia a lo reportado por otros autores en el que el cacahuete es el principal alimento alérgico, en nuestra población solo 4 casos se reportaron con esta alergia. (9,14,37,40).

Dentro de las patologías asociadas en la población estudiada, la que se encontró con mayor frecuencia, es la acidosis tubular renal en 5,8% de los casos. Se ha sugerido una elevada prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes con acidosis tubular renal, Morfin y colaboradores (41) describen en un estudio de 113 pacientes pediátricos, en el 9,7% de ellos con alergia alimentaria, similar a la población general.

La alergia alimentaria es una patología que durante la última década se presenta cada día más en niños, dentro de los factores que se han estudiado para dar una respuesta a este cambio epidemiológico están en relación a las modificaciones que se han observado en la microbiota; esta ha sufrido modificaciones que la alteran y dan lugar a la colonización anormal del tubo digestivo. Se han descrito

otros factores asociados como el tipo de nacimiento, la deficiencia de vitamina D, falta de lactancia materna, exposición pasiva al tabaco (42,43).

En cuanto al manejo de este problema hasta el momento se han presentado múltiples opciones, en cuanto a la prevención del mismo el uso de probióticos ha demostrado tener efecto sobre mujeres embarazadas con alto riesgo de tener un hijo alérgico; mujeres que amamantan a niños con alto riesgo de desarrollar alergia y en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia (44). Algunos autores sugieren que las bacterias probióticas, pueden afectar la función de barrera de la mucosa neonatal y la digestión de proteínas, antígenos y oligosacáridos presentes en la leche materna y la fórmula y, al hacerlo, evitan desarrollo de alergias a los alimentos más adelante en la vida (10).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran que el estudio fue transversal, retrospectivo con limitaciones relacionadas a la interpretación de los síntomas, la descripción de la biopsia y endoscopia, ya que no todos son iguales. Por otro lado al momento de realizar la endoscopia y toma de biopsia, en la mayoría de los pacientes ya habían tenido una intervención terapéutica.

CONCLUSIONES

1. Los principales síntomas gastrointestinales en los pacientes con sospecha de alergia alimentaria son reflujo, vómito y dolor abdominal, los cuales varían en porcentaje de acuerdo al grupo etario.
2. El 41% de los pacientes con sospecha de alergia alimentaria presentaron vaciamiento gástrico retardado, que se asocio principalmente con el reflujo.
3. La esofagitis fue la principal alteración histopatológica en pacientes con sospecha de alergia alimentaria.
4. Se relacionaron de manera estadísticamente significativa el dolor abdominal con la presencia de gastropatía observada en la endoscopia, y la presencia de diarrea con vaciamiento gástrico acelerado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J* . 2016;9(1):1-10.
2. Verrill L, Bruns R, Luccioli S. Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Nov 1;36(6):458–67.
3. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017 Apr;66(2):248–64.
4. Mousallem T, Burks AW. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy: Immunotherapy for food allergy. *Clin Exp Immunol*. 2012 ;167(1):26–31.
5. Shah N, Foong R-XM, Borrelli O, Volonaki E, Dziubak R, Meyer R, et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol* . 2015; 15(1):1-7
6. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ* . 2015;8(1):1-11.
7. Madrazo de la Garza JA, Exiga GEB. Alergia intestinal en pediatría. *Rev Med IMSS*. 2004;42(6):507-517.
8. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1016–1025.e43.

9. Dupont C. Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Diagnosis. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(s1):8–18.
10. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review. *JAMA.* 2010;303(18):1848.
11. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy* . 2015;5(1):1-34.
12. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):3–25.
13. Cervantes-Bustamante R, Pedrero-Olivares I, Toro-Monjaraz EM, Murillo-Márquez P, Ramírez-Mayans JA, Montijo-Barrios E, et al. Hallazgos histopatológicos en niños con diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de la vaca. *Rev Gastroenterol México.* 2015 ;80(2):130–4.
14. Moore LE, Stewart PH, deShazo RD. Food Allergy: What We Know Now. *Am J Med Sci.* 2017 Apr;353(4):353–66.
15. Zivanovic M, Atanasković-Marković M, Medjo B, Gavrović-Jankulović M, Smiljanić K, Tmušić V, et al. Evaluation of Food Allergy in Children by Skin Prick Tests with Commercial Extracts and Fresh Foods, Specific IgE and, Open Oral Food Challenge-Our Five Years Experience in Food Allergy Work-up. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017;16(2):127–32.
16. Kattan J. The Prevalence and Natural History of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* . 2016 ;16(7). 1-3
17. Cruz AA, Becerril AM, Castillo RL,, Chávez BJA, Ortiz CF, Peralta PM. Diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria en niños, Guía de práctica clínica, Secretaría de Salud. 2011:7-34.

18. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 ;55(2):221–9.
19. Troncone R, Discepolo V. Colon in Food Allergy: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Apr;48(Suppl 2):S89–91.
20. Mansueto P, Iacono G, Seidita A, D'Alcamo A, Sprini D, Carroccio A. Review article: intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children - the relationship to food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012: 103-109.
21. Naddaf R, Folkmanas W. Endoscopic relationship between non specific duodenitis and small intestine bacterial overgrowth. *GEN.* 2011 Sep;3(65):207–15.
22. Travers J, Rothenberg ME. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal Immunol.* 2015 May;8(3):464–75.
23. Conner JR, Kirsch R. The pathology and causes of tissue eosinophilia in the gastrointestinal tract. *Histopathology.* 2017 ;71(2):177–99.
24. Chernetsova E, Sullivan K, de Nanassy J, Barkey J, Mack D, Nasr A, et al. Histologic analysis of eosinophils and mast cells of the gastrointestinal tract in healthy Canadian children. *Hum Pathol.* 2016 ;54:55–63.
25. Rached AA, Hajj WE. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(4):513.
26. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis.* 2015 ;47(3):197–201.
27. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Aug;19(5):383–91.

28. Mueller S. Classification of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008 Jun;22(3):425–40.
29. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):6–17.
30. Bonner JJ, Vajjah P, Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT, et al. Does age affect gastric emptying time? A model-based meta-analysis of data from premature neonates through to adults: Does gastric emptying change with age?. *Biopharm Drug Dispos.* 2015 ;36(4):245–57.
31. Fernandez-Melone JH, Triadafilopoulos G, Chandler JG. Nodular duodenitis and single duodenal nodules. *Am Surg.* 1990 Mar;56(3):175–7.
32. Wong GK, Shulman RJ, Chiou EH, Chumpitazi BP. Decreased Relative Diagnostic Yield of Esophagogastroduodenoscopy in Children With Gastroparesis: *J Clin Gastroenterol.* 2014 ;48(3):231–5.
33. Tutar E, Kutluk G, Bayrak NA, Ataizi Celikel C, Pehlivanoglu E, Ertem D. What is the diagnostic utility of endoscopic scoring systems in children? *Turk J Gastroenterol.* 2009 ;24(1):22–9.
34. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility: *Cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility.* *Acta Paediatr.* 2012;101(11):1105–9.
35. Fahey LM, Liacouras CA. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2017 Jun;64(3):475–85.
36. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in turkey. *Turk J Pediatr.* 2016;58(1):1.

37. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. [Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV)]. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* 2014 Aug;66 Suppl 2:S9–72.
38. Savage J, Johns CB. Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):45–59.
39. Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, Lindley K, Michaelis L, Thapar N, et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):1–9.
40. Huerta-Hernández RE, Huert-López J, Ortega MA. Actualidades en alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica.* 2013;22(2):43-60.
41. Morfín-Maciel BM, García-De la Puente S, Bojórquez-Ochoa A, Huante-Anaya A, Orozco-Martínez S, Zaltzman-Girshevich S, et al. Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria que acudieron a un hospital pediátrico de tercer nivel. *Rev Alerg México.* 2017 29;64(2):133.
42. Matsui T, Yamashita H, Saneyasu K, Tanaka H, Ito K, Inagaki N. Vitamin D deficiency exacerbates sensitization and allergic diarrhea in a murine food allergy model. *Allergol Int.* 2017:1-3.
43. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally?: Food allergy and mode of delivery. *Acta Paediatr.* 2008;98(2):324–7.

44. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1356–71.

Anexos

RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES CON LOS CAMBIOS ENDOSCÓPICOS, HISTOLÓGICOS Y DE VACIAMIENTO GÁSTRICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA DE ALERGI A ALIMENTARIA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____

NOMBRE (iniciales):		
NSS:		
Edad:		
Sexo:		
Antecedentes personales de atopia	SI ___	NO ___
Antecedentes heredofamiliares de atopia	SI ___	NO ___
Antecedente de dieta hipoalergénica	SI ___	NO ___
Antecedente de tratamiento médico	SI ___	NO ___
Síntomas gastrointestinales		
1. Reflujo	SI ___	NO ___
2. Vómito	SI ___	NO ___
3. Disfagia	SI ___	NO ___
4. Dolor abdominal	SI ___	NO ___
5. Plenitud o saciedad temprana	SI ___	NO ___
6. Diarrea	SI ___	NO ___
7. Estreñimiento o constipación	SI ___	NO ___
Síntomas respiratorios (tos, sibilancias, rinorrea)	SI ___	NO ___
Síntomas cutáneos (dermatitis atópica, urticaria, rash)	SI ___	NO ___
Hallazgos en la endoscopia		Fecha de realización

Esofagitis (grado de acuerdo a la clasificación de Hetzel)	SI ___ Grado: _____	NO ___
Gastropatía	SI ___ Erosiva ___ No erosiva ___	NO ___
Duodenitis nodular	SI ___	NO ___
Reporte de biopsia		Fecha de
realización _____		
Esofagitis	SI ___	NO ___
Gastritis	SI ___	NO ___
Duodenitis	SI ___	NO ___
Tejido linfoproliferativo	SI ___	NO ___
Numero de eosinofilos: _____		
Reporte de gammagrama gastroesofágico		Fecha de realización

Tiempo de vaciamiento gástrico (% en 60 minutos) _____		
Eventos de reflujo	SI ___	NO ___