



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CONTEO DE EOSINÓFILOS POR SEGMENTO COLÓNICO EN
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: UNA
COHORTE RETROSPECTIVA DE 10 AÑOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. AMADOR ORTEGA HERNÁNDEZ

TUTOR:

DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE



CIUDAD DE MÉXICO

2023



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.

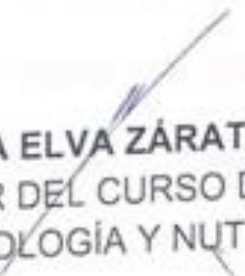
**CONTEO DE EOSINÓFILOS POR SEGMENTO COLÓNICO EN
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: UNA
COHORTE RETROSPECTIVA DE 10 AÑOS**




DR. LUIS XÓCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. FLORA ELVA ZÁRATE MONDRAGÓN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA



DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE
TUTORA DE TESIS

ÍNDICE

1. Marco teórico	4
2. Pregunta de investigación	12
3. Planteamiento del problema.....	12
4. Justificación.....	12
5. Objetivos	14
5.1 General	
5.2 Específicos	
6 Material y métodos	14
7. Análisis estadístico	20
8. Consideraciones éticas.....	20
9. Cronograma.....	21
10. Resultados.....	22
11. Discusión	30
12. Conclusiones	33
13. Bibliografía	35

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

Los eosinófilos son células polimorfonucleares que conforman parte del sistema inmune innato. Son una subpoblación de leucocitos con gránulos intra citoplasmático y núcleo bilobulados en su interior con una vida media en la circulación sistémica de 6-12 horas antes de migrar a diferentes órganos^{1 y 2}. Constituyen del 1-4% del total leucocitos, poseen funciones citotóxicas, inmunorreguladoras. Los factores de control más importantes de los eosinófilos son la interleucina 5 y las eotaxinas, así mismo son capaces de producir una amplia gama de factores de señalización y proteínas tóxicas que se almacena en gránulos citoplasmático, lo cuales son liberados rápidamente ante estímulos específicos (Ag infecciosos, desencadenar reacciones alérgicas y estimulación por fármacos e incluso enfermedades autoinmunes/tumorales)^{1 y 2}.

La presencia de cierto número de eosinófilos en el tracto gastrointestinal, excepto en el esófago, es normal y se observan en la lámina propia, siendo más abundantes en el ciego. Su función es proteger al intestino de patógenos intraluminales, incluyendo la microbiota, alérgenos alimentarios y antígenos, al regular la respuesta inmune humoral (IgA) y celular para mantener la homeostasis ^{1, 2 y 3}. Lo anterior sucede al disminuir la liberación de citocinas proinflamatorias y producir mediadores lipídicos antiinflamatorios ³.

Es difícil determinar la cantidad normal de eosinófilos por segmento colónico en niños sanos, sin embargo, existen patologías que causan nulo o escaso daño a la mucosa colónica, en las cuales se puede determinar la cantidad de eosinófilos por segmento, sin presentar sesgo. No existen estudios en población pediátrica sana en México y América Latina de medición de cuenta de eosinófilos, hasta donde nos fue posible revisar la

literatura, por lo cual sería interesante saber si existe una diferencia entre las poblaciones de los estudios ya publicados y la nuestra.

1.2 ANTECEDENTES

Hasta el momento hay muy poca literatura que ha descrito el conteo total de eosinófilos por segmento colónico en edad pediátrica.

Autores han tratado de determinar la normalidad de eosinófilos en biopsias de niños sin patologías gastrointestinales como: *Lowick and Weinberg (1996)* ^{4 y 5} revisaron en autopsias de 44 niños que murieron en accidentes, sin patología de base gastrointestinal biopsias de todo el tubo digestivo, con rango de edad de 3 semanas a 17 años, utilizaron conteo de eosinófilos intramucosos en 10 campos de alto poder (CAP) consecutivos; ellos encontraron que 53% (23 niños) tenían > 20 eosinófilos/CAP; así mismo con una media de 17 eosinófilos por CAP (rango de 1-52) en todo el colon y un promedio de 35 eosinófilos por CAP en ciego y 10 en recto, sin embargo queda el sesgo que eran biopsias pos portem y desconocemos el impacto o cambios que pueden haber del recuento de eosinófilos en esta situación. *DeBrosse et al (2006)* ⁶ evaluaron biopsias de cada segmento del tracto gastrointestinal en niños sin patología de base gastrointestinal detectable, así como la extensión de degranulación extracelular eosinofílica, en total fueron 28 pacientes, examinaron en promedio por paciente y evaluación por segmento colónico 7-10 CAP encontrando una cuenta de eosinófilos de 1-50 por CAP e histología normal; con un promedio de 20.3 (DE 8.2) en colon ascendente, 16.3 (DE 5.6) en colon transverso y 8.3 (DE 5.9) en rectosigmoides por CAP, sin embargo 12 pacientes tenían antecedente de atopía, 5 con asma, 11 con rinitis alérgica y 1 con eczema lo cual podría modificar un poco el recuento total de eosinófilos por la asociación a eosinofilia colónica presente en enfermedades alérgicas. *Saad et al (2011)* ⁷ describieron en biopsias de colonoscopias de

41 niños en un periodo de 30 años, con dolor abdominal crónico y sangrado tubo digestivo bajo, pero con enfermedades de base tales como divertículo Meckel, quiste ovárico, discinesia biliar, nefrolitiasis, coleliatiasis, angiomas hepáticos y otros previo sanos, determinado un promedio de eosinófilos en lámina propia por 1 CAP por segmento colon de la siguiente manera: ciego 14.2 (DE 6.1), colon ascendente 12 (DE 5.3), colon transversal 11.9 (DE + 4.6), colon descendente 10.7 (DE 5.6) y rectosigmoides 12.4 (DE 6.1). *Collins et al (2014)*^{8y9} en niños y adultos, estableció una guía, por medio de una revisión sistemática de recuento de eosinófilos en colitis eosinofílica con puntos de corte por CAP mayor a 100 en colon derecho, mayor a 84 en colon transversal y descendente y mayor a 64 en rectosigmoides. *Chernestsova et al (2016)*¹⁰ midieron los eosinófilos y mastocitos en mucosa colónica de 38 niños en una media 0.9 (DE 2.6) CAP en colon con los siguientes resultados: ciego 47.2 (DE 2.1), colon ascendente 35.9 (DE 16.7), colon transversal 34.2 (DE 1.53), colon descendente 31.5 (DE 18.8), sigmoides 19.2 (DE 12.5) y recto 9.5 (DE 6.6). *Turner et al (2017)*¹¹ en 159 biopsias de adultos con colonoscopia normal o pólipo único, se definió colitis eosinofílica ante la presencia de más de 50 eosinófilos por CAP en colon derecho, más de 35 en colon transversal y más de 25 en colon izquierdo. En nuestro instituto contamos con el estudio publicado *Bustamante et al (2015)*²⁴ donde se realizó conteo de eosinófilos por CAP en niños con sospecha de alergia proteína de leche vaca reportándose 15-20 eosinófilos por CAP. Es muy variable el recuento total entre los diferentes estudios, tanto por el tipo de población, raza, sexo, comorbilidades asociadas, toma de muestra y número de CAP que pueden modificar la cuenta total de eosinófilos. Por lo anterior descrito, es que es interesante determinar en un grupo sano o sin factores de riesgo para eosinofilia colónica el recuento por segmento y promedio de eosinófilos por CAP.

1.3 EOSINOFILIA COLÓNICA

La eosinofilia colónica se describe como el aumento en número de eosinófilos marcada en la mucosa colónica, con infiltrado inflamatorio exclusivamente o predominante de eosinófilos y con una causa conocida, con cambios leves sin degranulación de lo mismos, criptitis sin distorsión de la arquitectura e inflamación aguda o crónica mínima, a diferencia de la CE, la cual presenta criptitis eosinofílica, abscesos crípticos, arquitectura críptica alterada, infiltrado eosinofílico intraepitelial, en la muscular de la mucosa y submucosa, sin una causa etiológica identificada ¹².

Existen múltiples etiologías de eosinofilia colónica la cuales se ilustran en la tabla 1. ^{12, 13, 14}

16

Alérgicas	Alergia a la proteína de leche de vaca, alergias alimentarias, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentaria (FPIES).
Autoinmune y vasculitis	Artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome Chrug-Strauss, síndrome hipereosinofílico, enfermedad Behçet, inmunodeficiencia común variable.
Inflamatorias	Enfermedad inflamatoria intestinal.
Infecciosas	Parásitos (<i>E. vermicularis</i> , <i>A. caninum</i> , <i>Ascaris spp</i> , <i>Anisakis spp</i> , <i>Eustoma spp</i> , <i>Trichuris spp</i> , <i>Schistosoma spp</i> , <i>Cryptosporidium spp</i> , <i>A. lumbricoides</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Blastocystis spp</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>T. cannis</i>), bacterias (<i>H. pylori</i> , <i>Shigella spp</i> , <i>C. difficile</i>) y virus (citomegalovirus)

Fármacos	AINES (ibuprofeno y naproxeno), tacrolimus (pacientes postrasplante hepático), sirolimus, carbamazepina, rifampicina, sulfadiazina, clopidogrel, aspirina, ticlopidina y micofenolato.
Malignidad	Leucemia y Linfoma
Postrasplante	Enfermedad de injerto contra huésped

El tratamiento de la eosinofilia colónica va dirigido a la causa, ya sea control con dietas de exlcusion, uso de fórmulas especiales en alergias alimentarias y enteropatias alérgicas; control de la enfermedad autoinmune/vasculitis y tumoral.¹² Retiro o cambio de los fármacos asociados a eosinofilia colónica y erradicación de procesos infecciosos gastrointestinales con antibióticos. Algunos autores han descrito en pacientes con persistencia de síntomas gastrointestinales que no cumplen criterios para colitis eosinofílica (por conteo y cambios histológicos) pero con eosinofilia colónica, uso de dietas de exclusión 4-6 alimentos (leche, huevo, soya, mariscos, trigo, cacahuate), fórmulas elementales e incluso pruebas terapéuticas con uso de esteroide 0.5-1 mg/kg por 2-4 semanas, sin embargo en estos pacientes siempre es indispensable descartar enfermedades o diagnosticos diferenciales ^{12, 13, 14 y 15}.

La evolución natural de la eosinofilia colónica es muy variable, algunos autores reportan resolución espontánea hasta en el 40% de los casos, dependiendo de la causa y 95% de respuesta al tratamiento dirigido. Aproximadamente 42% se mantienen asintomáticos mientras que el 37% pueden presentar recaídas y un curso crónico de la enfermedad en el 20%. ¹⁶

Por lo cual siempre es importante, en el contexto de determinar una normalidad de eosinófilos en colon y tubo digestivo, excluir pacientes que puedan presentar estas enfermedades asociadas a eosinofilia colónica.

1.4 COLITIS EOSINOFÍLICA

La colitis eosinofílica (CE) es una entidad rara, la cual se describe a nivel mundial en pediatría con una prevalencia de 1.6/100,000 niños ¹² y de acuerdo a la NAPSGHAN 2016 3.3/ 100, 000 niños ¹⁷, siendo diagnosticado por biopsia solo un 0.1%, en aquellos pacientes que se sometieron a una colonoscopia diagnóstica por diarrea ^{12 y 18}. Se ha descrito en la literatura una coexistencia del 42% de enfermedades alérgicas y colitis eosinofílica, siendo más común en pediatría; la alergia alimentaria, asma, alergia a la proteína de la leche de vaca y urticaria ^{12 y 21}.

La fisiopatología no es totalmente entendida, es conocido que los eosinófilos se encuentran en cantidades mínimas en la lámina propia del tracto gastrointestinal, excepto a nivel esofágico¹⁵. Su presencia se debe a que desempeñan un papel principal como parte del sistema inmune innato, principalmente contra infecciones parasitarias, alérgenos alimentarios, incluso la microbiota y ayudando a alcanzar durante los primeros 2 años de la vida la tolerancia oral inmunológica^{19 y 20}. Dentro de sus funciones incluye la activación en respuesta a antígenos con liberación y degranulación intracitoplasmática, posterior daño tisular inespecífico, sobre todo en respuesta a infecciones parasitarias, bacterianas y enfermedades alérgicas; esta activación mediada por interleucinas sobre todo IL-5 y daño tisular inespecífico es la responsable de los síntomas observados en pacientes con colitis y gastroenteropatías eosinofílicas ¹⁴. Se produce liberación de mediadores pro inflamatorios que desencadenan degranulación de mastocitos y mayor liberación de citocinas pro inflamatorias (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y factores de crecimiento transformadores)

mediadores lípidicos y neuromediadores tales como eotaxina-3, leucotrienos, factores activadores de plaquetas, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo; induciendo en general una respuesta inmunitaria tipo TH2 e inflamación de la mucosa y criptas intestinales^{14 y 25}.

Las características clínicas descritas en pacientes con CE son heterogéneas y dependen del segmento colónico afectado y su localización de la infiltración eosinofílica (mucosa, submucosa, muscular y serosa) de acuerdo a la clasificación de Klein's. Los síntomas principales descritos son: dolor abdominal (66%), diarrea crónica (64%), estreñimiento crónico de difícil manejo (8%), recotorragia, prolapso rectal y sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante y casos graves sangrado de tubo digestivo bajo anemizante, enteropatía perdedora de proteínas (hipoalbuminemia, edema, hipogammaglobulinemia)^{14 y 19}. Otras manifestaciones clínicas asociadas son malabsorción intestinal, retardo de crecimiento, pubertad retardada y amenorrea^{14 y 22}.

El abordaje diagnóstico consiste en un adecuado interrogatorio con exploración física detallada, con cuadro clínico compatible o sospechoso, habiendo descartado diagnósticos diferenciales de eosinofilia colónica o patologías gastrointestinales (enfermedad inflamatoria, alergias alimentarias, vasculitis, enfermedades autoinmunes).

Dentro de los hallazgos de laboratorio se puede detectar eosinofilia en sangre periférica (> 500/mm³), más frecuente en esofagitis eosinofílica hasta en el 70% sin embargo no se ha descrito un porcentaje en colitis eosinofílica, solo en pacientes con diagnóstico síndrome hipereosinofilia. ¹⁴Pueden presentar anemia asociada a sangrado de tubo digestivo bajo, hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia asociado a enteropatía perdedora de proteínas. ²⁰

Los principales hallazgos endoscópicos reportados en la literatura son: normal en el 74%, colitis nodular en 20-30% y en casos con afectación clínica grave y extensa: mucosa edematosa, sangrado activo, polipos inflamatorios y en ocasiones excepcionales ulceración leve de mucosa.¹⁸ La principal indicación de un estudio endoscópico en colitis eosinofílica es determinar diferenciales diagnósticos y la toma de biopsia para evidencia las características típicas de la CE.^{8 y 19}

La histopatología es el estándar de oro para el diagnóstico de la colitis eosinofílica⁹. Como se ha descrito previamente, el determinar la normalidad de recuento de eosinófilos en pacientes pediátricos sanos es muy difícil, ya que no hay estudios prospectivos reportados en la literatura, y pocos estudios con cohortes retrospectivos [*Lowick and Weinberg (1996)*^{4 y 5}, *DeBrosse et al (2006)*⁶, *Saad et al (2011)*⁷, *Chernestsova et al (2016)*¹⁰ y *Turner et al (2017)*¹¹]. En la actualidad los criterios de *Collins et al 2014*^{8 y 9} son los más aceptados internacionalmente para el diagnóstico de gastroenteropatías y colitis eosinofílicas. Además de la cuenta de eosinófilos, que determina: > 100 eosinófilos/CAP en colon derecho, > 84 en colon transversal/descendente y > 64 en rectosigmoideos, debe estar acompañado de alteraciones estructurales en las criptas y lámina propia tales como: criptitis eosinofílica, abscesos eosinofílicos en las criptas, cambios epiteliales con mucina reducida, relación nuclear/citoplasmática aumentada, actividad mitótica epitelial aumentada con distorsión criptica y glandular^{9 y 23}.

Si bien en pediatría no hay guías con estudios clínicos aleatorizados y prospectivos para el manejo de colitis eosinofílica, se han trasladado de la literatura en adultos y estudios retrospectivos en población pediátrica. El tratamiento de una CE ya confirmada por histología consiste de primera línea una dieta de eliminación de 6 alimentos más

alergénicos y en base a fórmulas poliméricas o fórmulas lácteas elementales por 4-6 semanas, con un inducción a la remisión clínica en 75% de los niños , sin embargo el apego a la misma por la baja palatabilidad y aceptación es una de los principales problemas asociados²⁰. En pacientes en quienes no se tiene una adecuada respuesta clínica a la dieta de exclusión a las 4 semanas, o es impracticable como manejo de primera línea (aceptación, factores socio-económicos, contraindicación vía enteral) , está indicado el inicio de esteroides (prednisona, budesonida) a dosis de 0.5-1 mg/kg/día por 2 semanas y posterior dosis reducción por 6-8 semanas con mantenimiento de 5-10 mg/día^{12 y 14}. Se ha descrito en la literatura tasas de respuesta con esteroides con remisión clínica en 50-90% que incrementa al ser asociado a dieta de exclusión^{20 y 22} En caso de fracaso o pobre respuesta al tratamiento nos debe obligar a descartar diagnósticos diferenciales. Fármacos de segunda línea está descritos en quienes se está reduciendo la dosis de esteroide, quienes no mejoran con tratamiento esteroideo o tienen complicaciones graves asociadas los mismos, los principales usados son inhibidores de mastocitos y anti leucotrienos (cromoglicato de sodio, ketotifeno, montelukast) e incluso uso de anticuerpos monoclonales humanizados contra IL-5 como mepolizumab y reslizumab¹⁴.

Posterior a la dieta de restricción se ha observado caída en cuenta de eosinófilos en un promedio de 12 meses con adquisición de la tolerancia oral después de 5 años. Por lo cual es preferible evaluar la respuesta clínica que los hallazgos histopatológicos, por la variabilidad que hay por segmentos del colon y las múltiples condiciones que pueden incrementar su número en la mucosa intestinal¹³.

Dentro de la historia natural, escasamente descrita en la literatura, se describe brotes únicos por menos de 6 meses en 42%, una enfermedad recurrente (definido por al menos dos recaídas en 6 meses) en 37% y curso crónico caracterizado por persistencia de síntomas gastrointestinales por > 6 meses sin un período de remisión, en el 21%^{14 y 16}.

2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la cuenta normal de eosinófilos por segmento colónico por CAP en pacientes sanos pediátricos o sin factores de riesgo para eosinofilia colónica en población mexicana?

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colitis eosinofílica es una enfermedad rara en la población general y más en la pediátrica, hasta el momento no existen estudios en población pediátrica sana o sin factores de riesgo para eosinofilia colónica en México y America Latina que nos determinen una cuenta normal de eosinófilos por segmento colónico y tomar como punto de corte para el diagnóstico de colitis eosinofílica. Los pocos estudios reportados en la literatura desde *Lowick and Weinberg (1996)*^{4 y 5}, *DeBrosse et al (2006)*⁶, *Saad et al (2011)*⁷, *Chernestsova et al (2016)*¹⁰ y *Turner et al (2017)*¹¹], incluso los tomados como consenso internacional de *Collins et al (2014)*^{8 y 9}, la mayoría cuenta con pacientes pos mortem, algunos con enfermedades alérgicas, atópicas, parasitosis y enfermedades de base, que podrían presentar un sesgo en el conteo total y normalidad de eosinófilos.

4 JUSTIFICACIÓN

Debido a los pocos estudios en población pediátrica que se encuentra en la literatura de conteo de eosinófilos por CAP en segmento colónico y que en la mayoría de estos hay sesgos en selección de pacientes que pueden condicionar incremento de eosinófilos por CAP por lo tanto nuestro objetivo es incluir una muestra pediátrica sana o sin patologías de base que causen eosinofilia colónica de nuestro instituto, para realizar una medición objetiva, quitando estos sesgos de selección y así demostrar si es posible que los punto de corte para el diagnóstico de colitis eosinofílica al menos en nuestra población sean menores a los reportados en la literatura internacional.

5 OBJETIVOS

5.1 GENERAL:

Determinar la cuenta normal de eosinófilos por segmento colónico por CAP, en pacientes pediátricos sanos o sin factores/enfermedades asociadas a eosinofilia colónica, en una cohorte mexicana.

5.2 ESPECÍFICOS

1. Describir las características demográficas y clínicas de la población estudiada
2. Determinar el promedio de eosinófilos por CAP en cada uno de los segmentos colónicos mediante estudio histológico.

5.3 SECUNDARIOS:

1. Describir los hallazgos endoscópicos e histológicos de la población seleccionada.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Expedientes de pacientes pediátricos a los cuales se les haya realizado una colonoscopia diagnóstica con toma de biopsia en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2010 a diciembre del 2021, que cumplan con lo siguientes criterios de inclusión y exclusión.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- A) Pacientes < 18 años sometidos una colonoscopia diagnóstica desde enero 2010 a diciembre del 2021 en el Instituto Nacional de Pediatría
- B) Cuenten con toma de biopsia de cada uno de los segmentos colon (ciego, ascendente, transversal, descendente, sigmoideos y recto)

- C) Expedientes de pacientes en quienes el Dr. Mauricio Rojas Maruri haya realizado un conteo de eosinófilos por CAP.
- D) Pacientes previamente sanos o sin factores de riesgo o enfermedades que condicionen eosinofilia colónica.
 - a. Se define como paciente sano: paciente quien previo al motivo de indicación de colonoscopia (sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante y anemizante, dolor abdominal crónico), no contaba con ninguna enfermedad de base ni patología gastrointestinal o extra intestinal.
- E) Resultado de endoscópico normal o polipo rectal único.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- A) Pacientes con coproparasitoscópicos (+) a parásitos y/o bacterias, antecedente de enfermedades alérgicas, autoinmunes, inflamatoria intestinal o uso de fármacos que incremento el recuento de eosinófilos colónicos.
- B) Colonoscopia anormal.
- C) Expedientes incompleto o sin información suficiente para la recolección adecuada de datos y variables descritos la sección de recolección de información.

6.5 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

1. Se realizará una búsqueda en la base de datos de la Unidad Diagnóstica de Gastroenterología Pediátrica Integral (UDGAPI) de todas las colonoscopias diagnósticas realizadas entre enero del 2010 y diciembre del 2021.
2. Se realizará una selección de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados, para buscar en archivo clínico y el sistema Medsys del Instituto Nacional de Pediatría, los expedientes físicos y electrónicos que cumplan con los criterios de selección previamente mencionados.
3. Medición por microscopía directa, utilizando un microscopio Olympus, laminillas con tinción Hematoxilina y eosina con recuento por 1 CAP (aumento por campo 40

veces al microscopio) de eosinófilos en lamina propia y submucosa, por solo un patólogo pediatra experto; de los 18 pacientes seleccionados, el mismo patólogo (Dr. Mauricio Rojas Maruri) revisó nuevamente cada una de las laminillas de segmento colónico de cada paciente. El conteo total de cada paciente no fue tomado del reporte del sistema de laboratorio, sino de las mediciones y cuenta que el Dr. Mauricio Rojas Maruri realizó nuevamente.

6.6 VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad	Meses en vida desde el nacimiento	Intervalo	meses
Sexo	Se define con respecto a los genitales externos	Nominal	0= Masculino 1= Femenino
Diagnóstico de base	Enfermedad o condición clínica preexistente previo a estudio endoscópico y valoración clínica.	Nominal	1= Previo sano 2= Divertículo Mekcel 3= Dolor abdominal crónico 4= Fibrosis quística 5= Tumor de Willms 6= Astrocitoma pilocítico de nervio óptico

Diagnóstico clínico	Condición clínica por lo cual fue valorado por el servicio de gastroenterología	Nominal	<p>1= Sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante</p> <p>2= Sangrado de tubo digestivo bajo anemizante</p> <p>3= Sangrado de tubo digestivo alto no anemizante</p> <p>4= Sangrado de tubo digestivo alto anemizante</p> <p>5= Dolor abdominal crónico</p>
Indicación de la colonoscopia	Motivo por el cual el paciente requirió un estudio endoscópico como abordaje diagnóstico	Nominal	<p>1= Sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante</p> <p>2= Sangrado de tubo digestivo bajo anemizante</p> <p>3= Sangrado de tubo digestivo alto no anemizante</p>

			4= Sangrado de tubo digestivo alto anemizante 5= Sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal
Diagnóstico endoscópico	Hallazgo evidenciado por colonoscopia por un gastroenterologo pediatra.	Nominal	1= Normal 2= Pólipo rectal único
Diagnóstico histológico	Hallazgo evidenciado por un patólogo pediatra.	Nominal	1= Normal 2= Polipo inflamatorio 3= Hiperplasia nodular linfoide 4= Colitis crónica inespecífica
Campo de alto poder	Aumento por campo 40 veces al microscopio	Nominal	Medición en 1 campo de alto poder
Número de eosinófilos	Conteo realizado por patólogo pediatra bajo microscopia de alta resolución por	Ordinal	Numero de eosinófilos por

	segmento colónico en 1 campo de alto poder.		campo de alto poder: del 0 al 11 (número máximo encontrado)
Segmento colónico	División anatomopatológica del colon	Nominal	Ciego Colon ascendente Colon transverso Colon descendente Colon sigmoides Recto

6.7 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El muestreo por conveniencia se recolectará inicialmente de la base de datos de UDGAPI de todas las colonoscopias diagnósticas realizadas desde enero del 2010 a diciembre del 2021 en el Instituto Nacional de pediatría con búsqueda y recolección de datos posterior en el expediente físico y electrónico del Instituto, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

6.8 RECURSOS HUMANOS.

Médico residente de segundo año de Gastroenterología Pediátrica, quien realizará la investigación y captura de los datos de la base de datos de UDIGAPI y posteriormente de los expedientes físicos y electrónicos y describirá los resultados obtenidos mediante la utilización de una base de datos en formato excel. Se realizará la búsqueda amplia de artículos y literatura en plataformas como PUBMED, Cochrane, Springer.

7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas (edad y número de eosinófilos por CAP) serán evaluadas y descritas con media , mediana y sus medidas de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartílicos). Las variables cualitativas (nominales y ordinales): sexo, diagnóstico de base, diagnóstico clínico, endoscópico, histológico, segmento colónico serán evaluadas y descritas en porcentajes. Se usará el programa R i386 4.0.2 para Windows para realizar el análisis estadístico.

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realiza con base en los principios de la Declaración de Helsinki, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO. Así como las Pautas Éticas internacionales para la investigación Biomédica en Seres Humanos y las regulaciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la Salud. De acuerdo al artículo 17 de dicho reglamento se considera una investigación con riesgo mínimo.

Se mantendrá la confidencialidad de los datos tomados tando de la base de datos de UDIGAPI y los expedientes físico y electrónicos, solo será conocida por los investigadores participantes. Debido a que se conocerá la identidad de los paciente en cuestión, sus datos se encontrarán en formato electrónico y físico, cuyo acceso esta limitado a los investigadores.

No se declaran conflictos de interés por parte de los investigadores involucrados.

9 CRONOGRAMA

Actividades	Nov 21	Dic 21	Ene 22	Feb 22	Mar 22	Abr 22	May	Jun-Jul 22	Ago-Sep 22
Búsqueda bibliográfica	X	X							
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema			X	X					
Justificación, Objetivos /General y Específicos)				X					
MATERIAL Y METODOS					X				
Plan de análisis					X				
Recolección de la información						X	X		
Procesamiento de la información								X	
Análisis de la información								X	
Redacción de la Tesis									X
Presentación de tesis									X

10 RESULTADOS

De los 448 pacientes de enero del 2010 a diciembre del 2021 en los que se realizó una colonoscopia diagnóstica, de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron en total 18 pacientes. De estos 18 pacientes que se revisaron en el expediente electrónico y físico, 10 (55.6%) eran hombres, con una edad media de 104.7 meses (desviación estándar de 58.9 meses) como se muestra en la tabla y figura 1, el paciente de menor edad fue de 24 meses y el de mayor edad tenía 218 meses.

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	10	55,6	55,6	55,6
	Femenino	8	44,4	44,4	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Tabla 1

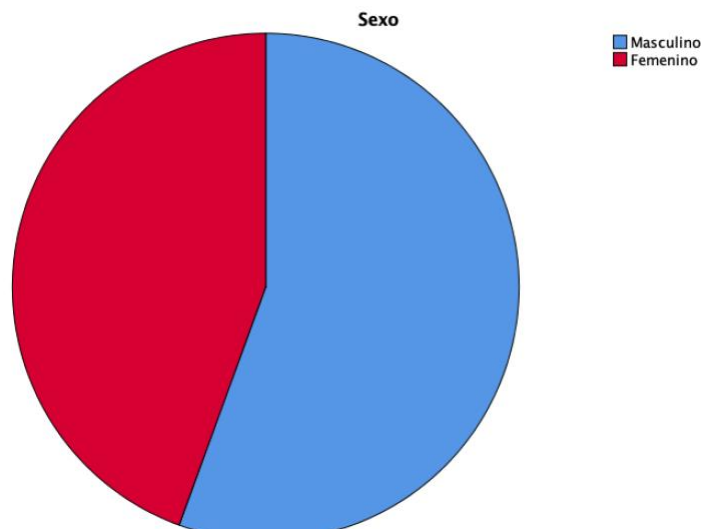


Figura 1

Dentro de los diagnósticos de base el 83.3% (15 pacientes) era previamente sanos (pacientes quien previo a valoración por gastroenterología e indicación de la colonoscopia, no contaban con ninguna enfermedad de base), 1 tuvo antecedente de resección de Tumor de Willms y se encontraba en vigilancia, 1 astrocitoma pilocítico de nervio óptico previamente tratado con radioterapia y resección tumoral el cual se encontraba en vigilancia y 1 con fibrosis quística en seguimiento por gastroenterología con adecuado estado nutricional y sin exacerbación pulmonar al momento de la colonoscopia, **Figura 2.**

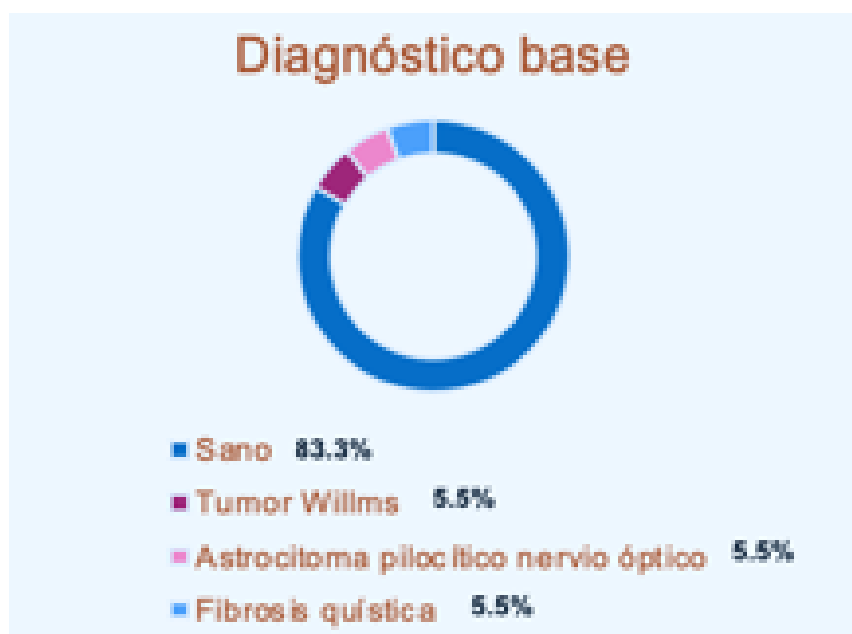


Figura 2.

La indicación por el cual fueron sometidos a colonoscopia nuestros pacientea se describe en la Figura 3, siendo la principal sangrado de tubo digestivo no anemizante en el 77.7% de los casos, 16.6% dolor abdominal crónico y 5.5% sangrado de tubo digestivo bajo anemizante.

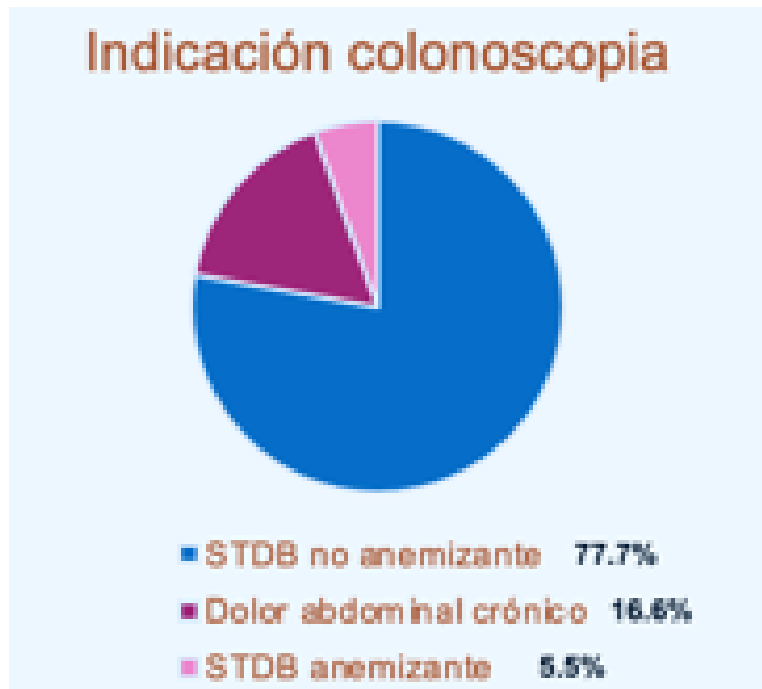


Figura 3.

En nuestra muestra seleccionada en 72.2% (15 pacientes) se encontró un estudio endoscópico normal y solo en 27.8 % (5 pacientes) un pólipo rectal único (tabla 2 y figura 4) , en solo 1 paciente no fue posible la resección del mismo por falta de material adecuado (asa de polipectomía caliente Cook), ya que medía > 10 mm.

Diagnósticos endoscópicos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	13	72,2	72,2	72,2
	Pólipo rectal único	5	27,8	27,8	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Tabla 2

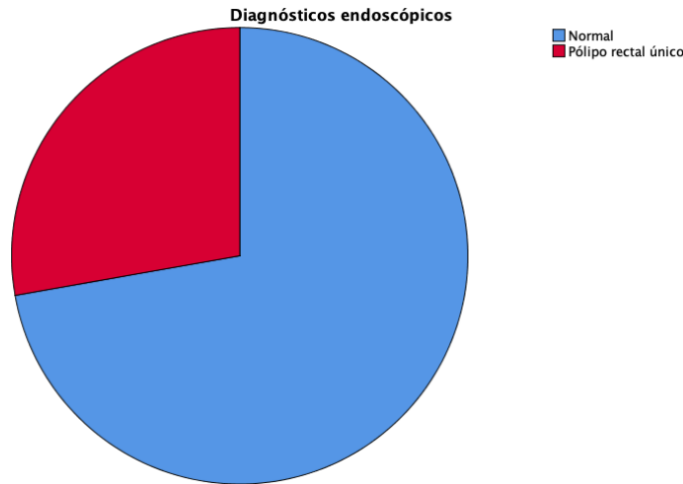


Figura 4

En los 18 pacientes se logró canular la válvula ileocecal y se tomaron con una pinza de biopsia sin estilete marca Cook, al menos 2 biopsias de cada segmento colónico (íleon, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigmoides y recto).

De los 4 pacientes que requirieron resección de pólipo rectal, los 4 fueron reportados con histología compatible con pólipo juvenil inflamatorio sin datos de displasia.

A continuación se describe en la tabla 3 la medición el conteo de eosinófilos realizado por el patólogo pediatría de nuestro Instituto, el Dr. Mauricio Rojas Maruri, con microscopía directa, utilizando un microscopio Olympus, laminillas con tinción Hematoxilina y eosina con recuento por 1 CAP (aumento por campo 40 veces al microscopio) de eosinófilos en lamina propia y submucosa.

Paciente	Eosinófilos en 1 CAP					
	Ciego	Ascendente	Transverso	Descendente	Sigmoides	Recto
1	5	11	6	4	4	0
2	7	9	0	5	6	5
3	10	4	8	3	0	10
4	3	1	5	0	0	0
5	0	1	1	1	0	0
6	6	8	4	4	2	3
7	0	0	5	0	5	3
8	4	3	3	3	3	3
9	4	4	4	3	3	3
10	9	3	3	3	0	3
11	1	3	4	3	1	1
12	2	0	3	0	2	2
13	3	6	4	3	0	0
14	3	3	3	4	0	0
15	4	3	3	2	0	0
16	8	3	3	3	3	2
17	7	2	3	2	0	0
18	3	2	3	3	4	0

Tabla 3

Realizando medias y medianas, encontramos que el segmento colónico con mayor número de eosinófilos por 1 campo de alto poder fue el ciego con 4.3 (desviación estandar de 2.9) con un conteo máximo de 10 eosinófilos por 1 CAP en 1 paciente.

Seguido de colon ascendente y transverso con una media de 3.6 eosinófilos por campo de alto poder con una desviación estándar de 3.02 y 1.75 respectivamente. En colon descendente se encontro una media de 2.5 (desviación estandar de 1.4), el recto con una media de 1.9 (desviación estandar de 2.5) y el segmento con menor media de eosinófilos fue el sigmoides con 1.8 (desviacion estandar de 2.0). Se muestran dichos resultados en la tabla 4.

Segmento colónico	Eosinófilos por campo de alto poder	
	Media	Max
Ciego	4.3 (DE 2.9)	10
Ascendente	3.6 (DE 3.02)	11
Transverso	3.6 (DE 1.75)	8
Descendente	2.5 (DE 1.4)	5
Sigmoides	1.8 (DE 2.0)	6
Recto	1.9 (DE 2.5)	10

Tabla 4

Ninguno de los 18 pacientes tuvo al revisar la histología de las biopsias reporte de criptitis, microabscesos eosinofílicos, destrucción glandular o pérdida de la arquitectura.

De los 18 pacientes estudiados el 55.6% tuvieron como hallazgo histopatológico hiperplasia nodular linfoide como se muestra en la tabla 5.

Hiperplasia nodular linfoide

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	8	44,4	44,4	44,4
	Sí	10	55,6	55,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Tabla 5

Al final de los 18 pacientes que se analizaron, de los 14 que ingresaron con diagnóstico de sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante, los diagnósticos finales fueron: en 35% (5 pacientes) polipo rectal único, en 50% (7 pacientes) estreñimiento funcional y en 14.2% (2 pacientes) no se logró determinar la causa del sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante. El paciente con diagnóstico de sangrado de tubo digestivo bajo anemizante resulto tener un divertículo de Meckel que fue resecado posteriormente sin complicaciones y de los 3 pacientes con dolor abdominal crónico: 2 tuvieron estreñimiento funcional y 1 síndrome de intestino irritable con estreñimiento. Se muestra en la tabla 6 y figura 5

Paciente	Diagnóstico final
STDB no anemizante (14)	Ver figura 5
STDB anemizante (1)	Divertículo de Meckel
Dolor abdominal crónico (1)	T. Funcional (SII- estreñimiento)
Dolor abdominal crónico (1)	T. Funcional (estreñimiento)
Dolor abdominal crónico (1)	T. Funcional (estreñimiento)

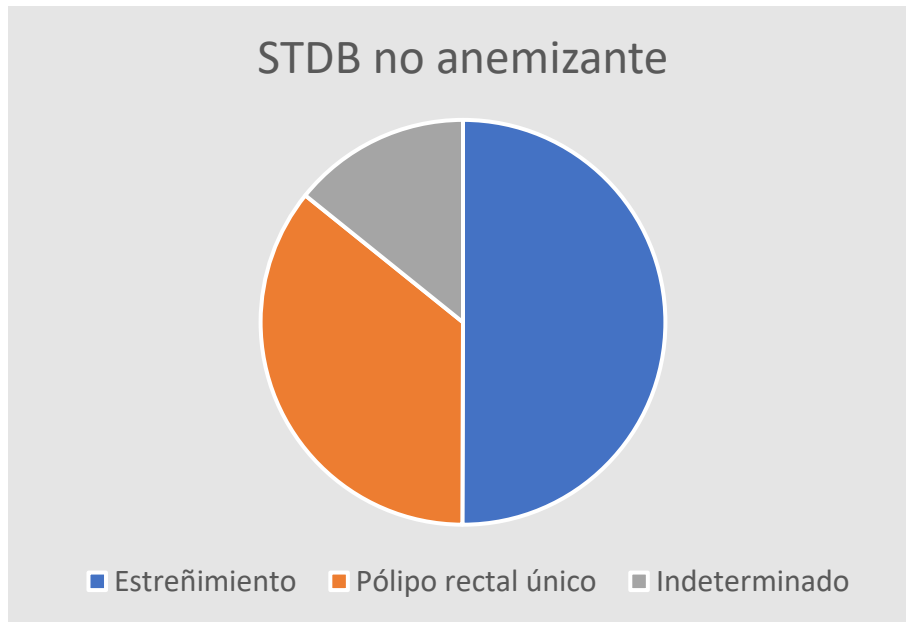


Figura 5

11 DISCUSIÓN.

La colitis eosinofílica, como se ha explicado en el marco teórico, es una enfermedad extremadamente rara y más en la edad pediátrica, sin embargo los puntos de corte tomados actualmente de acuerdo al estudio publicado por *Collins et al 2014*, toman valores extremadamente elevados por segmento colónico, lo cual hace difícil el diagnóstico de colitis eosinofílica, así mismo en la mayoría de los pocos estudios publicados en la literatura donde se ha intentado determinar una cuenta normal de eosinófilos por campo de alto poder: *Lowick and Weinberg (1996)^{4 y 5}*, *DeBrosse et al (2006)⁶*, *Saad et al (2011)⁷*, *Chernestsova et al (2016)¹⁰* y *Turner et al (2017)¹*, en la mayoría, cuenta con poblaciones que pueden cursar con eosinofilia colónica (enfermedades alérgicas, antecedente de atopia en la familia, parasitosis, enfermedades autoinmunes, fármacos), lo cual puede sesgar la cuenta de eosinófilos por segmento colónico y así mismo incrementar el número requerido para el diagnóstico de colitis eosinofílica.

Es por eso que el objetivo principal de este estudio se centró en tratar de determinar en una población, si bien es pequeña, pero muy representativa y bien seleccionada, una cuenta de eosinófilos por campo de alto poder en cada segmento colónico.

Analizando los resultados encontramos valores muy por debajo de los reportados en la literatura internacional, siendo en nuestro estudio, el ciego el sitio con el mayor conteo de eosinófilos por campo de alto poder con 4.3 (desviación estándar de 2.9), en estudios como el *Saad et al 2011* reportan un promedio de 14.2 (DE 6.1), *Chernestsova et al 2016* un promedio de 47.2 (DE 2.1) y los criterios internacionales de *Collins et al* toman el colon derecho (ciego y ascendente) con un punto de corte de >100 por campo de alto poder. En nuestro estudio como en la literatura internacional se reporta que el ciego es el segmento colónico con mayor número de eosinófilos por campo de alto poder.

En cuanto al segmento colónico con menor conteo de eosinófilos por campo de alto poder fue el sigmoides con una cuenta igualmente muy por debajo de lo reportada en la literatura internacional de 1.8 (DE 2.0), *Saad et al 2011* reporto 12.4 (DE 6.1) sin embargo, se tomo en conjunto tanto recto y sigmoides, no de manera separada como en nuestra población; *Chernostova et al 2016* reportó 19.2 (DE 12.5) y la promedio mas cercano al reportado en nuestra población fue publicado por *DeBrosse et al 2006* con un conteo de 8.3 (DE 5.9), sin embargo realizó de igual manera la medición en conjunto del sigmoides con el recto.

Como se explico previamente, si bien en ningun niño sano se realiza un estudio endoscopico, en nuestro estudio el 83.3% de los pacientes fueron pacientes quien previo al diagnostico por el cual ingresaron a colonoscopia (sangrado de tubo digestivo bajo no anemizante, anemizante y dolor abdominal crónico, no contaban con ninguna enfermedad de base, y eran previamente sanos. El otro 16.7% tuvieron una enfermedad de base que no causaba eosinofilia colonica y que hipoteticamente no tendria por que elevar la cuenta de eosinofilos en colon.

No encontramos ninguna diferencia entre el numero de eosinofilos por sexo, ni predominio de edad. Lo que si nos llamo mucha la atención y al menos en la literatura no se ha reportado hasta donde nos fue posible buscar, es si existe un relacion entre el estreñimiento y eosinofilia colónica o incremento de eosinofilos , ya que en nuestra población el 55.5% (10 pacientes) tuvieron diagnostico final de estreñimiento funcional.

La hiperplasia nodular linfoide evidenciada por histología pero con endoscopia normal fue un hallazgo frecuente en nuestra población estando presente en 55.6% de los casos.

Es interesante este hallazgo ya que se ha reportado asociación de hiperplasia nodular linfoide con infecciones parasitarias, bacteriana y micóticas, así como enfermedades alérgicas, inmunodeficiencias e incluso enfermedad inflamatoria intestinal, sin embargo en nuestra población todas estas enfermedades fueron excluidas al tomarse dentro de los criterios de exclusión.

12 CONCLUSIONES.

Es muy difícil determinar un cuenta de normalidad de eosinófilos por campo de alto poder en pediatría, ya que para determinar un normalidad, se debería tomar biopsias colonicas y cuantificar el conteo por segmentos en niños sanos, sin embargo esto eticamente es incorrecto ya que a ningun niño sano se le realiza un estudio endoscopico. Sin embargo lo que si es posible es determinar el conteo en pacientes quienes previamente no tengan una enfermedad de base y sean sanos o tengan algun enfermedad de base que no curse o condicione eosinofilia colonica, que requieran una endoscopia baja por diagnosticos tales como sangrado de tubo digestivo bajo y dolor abdominal crónico.

En nuestro estudio demostramos que la cuenta normal de eosinófilos por 1 campo de alto poder por segmento colónico en un grupo muy bien seleccionado de población mexicana sin factores de riesgo para eosinofilia colonica o que previamente se conocian como sanos fue mucho menor a la reportada por la literatura internaciona

Un conteo menor de eosinófilos por 1 campo de alto poder por segmento de colon, separando recto y sigmoides al momento de realizar el conteo microscopicamente, podría realizar un diagnostico mas oportuno y temprano de colitis eosinofílica, ya que en muchas situaciones clínicas ocurre que tanto por interrogatorio, historia clínica, estudios bioquímicos, endoscopicos y hallazgos histopatológicos (cripitis, microabscesos eosinofilcos, perdida de aquitectura glandular) el paciente tiene diagnostico compatible para colitis eosinofílica, sin embargo el conteo promedio por segmento no alcanza los puntos de corte establecidos y es mas difícil determinar el diagnóstico final.

Como en la literatura internacional , el ciego fue el segmento colónico con mayor conteo de eosinófilos y el sigmoides el de menor cantidad.

No encontramos una correlación entre la hiperplasia nodular linfoide evidenciada por histología y un conteo aumentado de eosinófilos por 1 campo de alto poder en la mucosa colónica.

.En nuestro estudio encontramos un conteo menor al reportado en la literatura actual, seleccionando pacientes que no tuvieran riesgo de eosinofilia colónica, por lo cual al menos en nuestra población el punto de corte podría ser menor y así realizar diagnóstico oportuno de CE. Sin embargo, es necesario realizar un estudio prospectivo, aleatorizado con paciente bien seleccionados y sobre todo una muestra mayor que sea mas representativa de la población mexicana.

13 REFERENCIAS.

1. Sokollik C, Simon H-U. Physiologie der eosinophilen Granulozyten. Therapeutische Umschau Revue Therapeutique. 2017 Nov 1 ;74(6):291–6.
2. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2015 Aug;35(3):413–37.
3. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. Nature Reviews Immunology. 2017 Sep 11;17(12):746–60.
4. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology. 1996 Feb 1;9(2):110–4.
5. Lowichik A, Weinberg AG. Eosinophilic infiltration of the enteric neural plexuses in Hirschsprung's disease. Pediatric Pathology & Laboratory Medicine: Journal of the Society for Pediatric Pathology, Affiliated with the International Pediatric Pathology Association. 1997 Nov;17(6):885–91.
6. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and Distribution of Eosinophils in the Gastrointestinal Tract of Children. Pediatric and Developmental Pathology. 2006 May;9(3):210–8.
7. Saad AG. Normal Quantity and Distribution of Mast Cells and Eosinophils in the Pediatric Colon. Pediatric and Developmental Pathology. 2011 Jul;14(4):294–300.
8. Collins MH. Histopathologic Features of Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. Gastroenterology Clinics of North America. 2014 Jun;43(2):257–68.

9. Collins MH, Capocelli K, Yang G-Y. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. *Frontiers in Medicine*. 2018 Jan 15;4.
10. 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. *Human Pathology*. 2016 Aug; 54:55–63.
11. Turner KO, Sinkre RA, Neumann WL, Genta RM. Primary Colonic Eosinophilia and Eosinophilic Colitis in Adults. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Feb 1;41(2):225–33.
12. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018 Nov;1.
13. Egan M, Furuta GT. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018 Aug;121(2):162–7.
14. Licari A, Votto M, D’Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews*. 2020 Jul 1;16(2):106–14.
15. Bates AWH. Diagnosing Eosinophilic Colitis: Histopathological Pattern or Nosological Entity? *Scientifica*. 2012;2012:1–9.
16. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva J, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural History of Eosinophilic Gastroenteritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Nov;9(11):950-956.e1.

17. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2016 Jan ;62(1):36–42.
18. Holguín L, Gallego-Yépes C, Toro Y, Díez-Zuluaga LS, Mopan J, Chinchilla C. Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de niños con gastroenteropatía eosinofílica. Estudio retrospectivo de tres instituciones de salud de alta complejidad. *Revista Alergia México*. 2018 Jul 4;65(2):148–59.
19. Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, Więcek S, Chlebowczyk W, Woś H. Eosinophilic colitis in children. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2017; 1:52–9.
20. Raffaele A, Vatta F, Votto M, Licari A, Ruffoli M, Brunero M, et al. Eosinophilic colitis in children: a new and elusive enemy? *Pediatric Surgery International*. 2021 Jan 7;37(4):485–90.
21. DiTommaso LA, Rosenberg CE, Eby MD, Tasco A, Collins MH, Lyles JL, et al. Prevalence of eosinophilic colitis and the diagnoses associated with colonic eosinophilia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 May;143(5):1928-1930.e3.
22. Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;73(Suppl. 4):18–28.
23. Collins MH. Histopathology Associated with Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009 Feb;29(1):109–17.
24. 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. *Revista de Gastroenterología de México*. 2015 Apr;80(2):130–4

25. Toro-Monjaraz EM, Fonseca-Camarillo G, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barrios E, Cadena-León J, Avelar-Rodríguez D, et al. Differential Cytokine Expression in the Duodenum and Rectum of Children with Non-Immunoglobulin E-Mediated Cow's Milk Protein Allergy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021 Jan 12;66(11):3769–75.