



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS EN
BIOPSIAS GASTRODUODENALES Y SU
ASOCIACIÓN EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. ZINDY JAIR DURÁN REYES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS ALBERTO SERRANO BELLO

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MEXICO, 2019



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.



AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**DR JAIME MELLADO ÁBREGO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

NÚMERO DE REGISTRO DE TESIS: HJM 0525/18-R



DR. CARLOS ALBERTO SERRANO BELLO
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

NÚMERO DE REGISTRO DE TESIS: HJM 0525/18-R



AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar a Dios quien me ha dado vida, salud y cuidados desde mi nacimiento y estoy segura que él ha guiado mis pasos en cada momento.

A mis padres Alfonso y Alejandra por su amor incondicional y por que siempre me han guiado y apoyado en todo lo que me he propuesto. A mi hermana Rubí y Coco que me han inspirado y guiado en el camino y siempre están al pendiente de mí y festejan mis logros. Mis hermanos Alex, Efraín, Benjamín y Yoni con sus esposas y en especial a cada uno de mis sobrinos que siempre han sido y serán una luz en mi vida, agradezco se una inspiración para ellos y que vean que nada es imposible.

A Aide a quien conocí en la recta final de esta travesía y desde ese momento ha estado siempre para apoyarme en todo y a su familia por abrir las puertas de su hogar.

A mis hermanos de generación Alfonso y César, hemos vivido muchas grandes aventuras y nos hemos visto crecer. Han dejado una marca en mi corazón que perdurará el resto de mi vida.

A mis profesores que han dedicado tiempo y esfuerzo para hacerme la patóloga que soy ahora y espero que en un futuro pueden referirse a mi con orgullo, Dr Peñavera, Dra Cuesta, Dra Ramírez, Dr Serrano, Dra Cruz, Dra López, Dr. Rodríguez, Dra Cortes y Dr. Ugarte.

Podría continuar pero la lista sería infinita.



Contenido

1. Antecedentes	7
1.1 Introducción	7
1.2 Anatomía e histología del estómago	7
1.3 Anatomía e histología del duodeno	9
1.4 Definición de dispepsia	10
1.4.1 La dispepsia en la historia.....	10
1.4.2 Epidemiología de la dispepsia funcional	10
1.4.3 Clasificación de la dispepsia	11
1.4.4 Fisiopatología de la dispepsia funcional.....	13
1.5 Anatomía patológica en la búsqueda de la etiología de la dispepsia funcional	14
1.6 Tratamiento de la dispepsia funcional.....	15
2. Justificación	16
3. Preguntas de investigación.....	16
4. Objetivos.....	16
4.1 Objetivo general	17
4.2 Objetivos secundarios	17
5. Metodología.....	17
5.1 Diseño de la investigación	17
5.2 Tamaño de la muestra	17
5.3 Materiales y métodos	18
5.4 Criterios de selección.....	18
5.5 Definición de variables	19
5.6 Técnicas, instrumentos y recolección de la información.	19
6. Recursos	20
7. Aspecto éticos.....	20
8. Aspecto de bioseguridad.....	21
9. Cronograma de actividades.....	21
10. Resultados	22
11. Discusión.....	33
12. Conclusiones.....	35
13. Bibliografía	37



índice de gráficas

Gráfica 1.....	22
Gráfica 2.....	23
Gráfica 3.....	27
Gráfica 4.....	28
Gráfica 5.....	29
Gráfica 6.....	30
Gráfica 7.....	31
Gráfica 8.....	32

índice de ilustraciones

Ilustración 1.....	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 2.....	14
Ilustración 3.....	24
Ilustración 4.....	25
Ilustración 5.....	25
Ilustración 6.....	26
Ilustración 7.....	26

Índice de tablas

Tabla 1.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 2.....	21
Tabla 3.....	22
Tabla 4.....	23
Tabla 5.....	27
Tabla 7.....	28
Tabla 8.....	29
Tabla 9.....	29
Tabla 10.....	31
Tabla 11.....	31



1. Antecedentes

1.1 Introducción

El sistema digestivo o gastrointestinal es el conjunto de órganos encargados de la digestión de los alimentos para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células del cuerpo. Dentro de sus funciones específicas están el transporte de alimentos, secreción de sustancias para la digestión, absorción de nutrientes y excreción de los desechos. El proceso de digestión consiste en metabolizar glucosa, lípidos y proteínas contenidos en los alimentos en unidades más sencillas para ser absorbidos y transportados en la sangre para su uso.

Este sistema se encuentra conformado por el tubo digestivo que consta de esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, colon, recto y ano, así como glándulas anexas, como glándulas salivales, hígado, vesícula biliar y páncreas. Cada uno de estos componentes tiene una función específica e importante para el metabolismo.

Para este trabajo se realizará énfasis en dos porciones del tubo digestivo: el estómago y el duodeno los cuales son de las primeras porciones en donde se realiza y continúa la digestión de los alimentos para formar el bolo alimenticio y facilitar la absorción de nutrientes en las porciones siguientes. Como en el resto del tracto digestivo estos están compuestos, generalmente, por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa, sin embargo presentan algunas variaciones, principalmente en la mucosa, para su función específica.

1.2 Anatomía e histología del estómago [1]

El estómago es una región dilatada del tubo digestivo que se ubica inferior al diafragma y recibe el bolo alimenticio macerado proveniente del esófago. Al llegar al estómago comenzará la secreción de sustancias gástricas específica para continuar con la digestión transformado el bolo alimenticio en quimo, sustancia más líquida, para facilitar su paso por el resto del tubo digestivo.

Anatómicamente se subdivide en cuatro porciones: cardias, fondo, cuerpo y región pilórica. Sin embargo en el aspecto histológico el estómago se dividirá de acuerdo al tipo de glándulas que presente, reconociendo así tres porciones: la región cardial cercana a la unión del esófago con el estómago, la región pilórica que se encuentra proximal al esfínter pilórico y la región fúndica que es la porción de mayor tamaño y se encuentra localizada entre las dos regiones previas.



La mucosa gástrica está conformada por epitelio de revestimiento y foveólas las cuales están revestidas por un epitelio cilíndrico simple llamado células mucosas superficiales y que van a contener en su citoplasmas gran número de gránulos de mucinógeno. La secreción mucosa de estas células forma una gruesa cubierta gelificada que se adhiere a la superficie epitelial y funciona como protección contra la abrasión de los componentes más ásperos del quimo y del pH ácido de los jugos gástricos y algunos microorganismos patógenos como el *Helicobacter pylori*. Algunos elementos observados en el moco gástrico se encuentran el bicarbonato, sodio y prostaglandinas las cuales ayudan a mejorar la reparación del tejido.

Las glándulas fúndicas (GF) están compuestas por distintos tipos de células las cuales se encuentran dispersas a distintos niveles de la foveola, estas son: las células mucosas del cuello, células principales, células parietales, células enteroendocrinas y células madre indiferenciadas. Las GF se encargan de la secreción de ácido clorhídrico, pepsina, factor intrínseco.

Las glándulas cardiales tienen como función ayudar con la secreción de jugos gástricos y proteger el epitelio esofágico del reflujo gástrico. Estas glándulas están formadas principalmente por células productoras de moco y algunas células enteroendocrinas las células se encuentran entremezcladas.

Las glándulas pilóricas son de aspecto mayor a las anteriores con células mucoproducidas las cuales secretan moco de una consistencia más espesa, y alterna con células enteroendocrinas y parietales.

La lámina propia de la mucosa se limita al espacio del estroma que rodea las foveólas gástricas, el estroma está constituido por fibras reticulares y fibras de músculo liso y fibroblastos asociados. Otras células del sistema inmunitario se encuentran presentes como linfocitos, células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. Estos últimos se encuentran, sin ocasionar patología alguna, hasta en un número menor a 30 por campo de alto poder. Cuando superan este número se debe valorar algunas patologías asociadas, principalmente gastritis eosinofílica. La muscular de la mucosa compuesta por dos capas de músculo liso, circular interna y longitudinal externa, y contribuyen a la expulsión de la secreción de las glándulas.

La submucosa está compuesta por tejido conjuntivo denso que contiene cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como fibras nerviosas y células ganglionares que componen el plexo submucoso de Meissner.

La capa muscular externa del estómago conformada por longitudinal externa, circular media y oblicua interna, su disposición es importante y está relacionada con su papel en el mezclado del quimo durante el proceso digestivo así como desplazar el contenido del estómago al intestino delgado. Entre las capas



musculares e encuentra fibras nerviosas y ganglionares que conforman en plexo de Auerbach o mientérico.

La capa serosa se continúa con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del omento mayor y con peritoneo visceral de hígado a través del omento menor.

1.3 Anatomía e histología del duodeno [1].

El duodeno es la primera porción más corta y ancha del intestino delgado. Comienza después del píloro del estómago y termina en el ángulo duodenoyeyunal.

El quimo del estómago ingresa en el duodeno, hacia donde también se envían las enzimas del páncreas y la secreción biliar hepática para continuar con el proceso de solubilización de la digestión.

La mucosa del intestino delgado se encuentra conformada principalmente por vellosidades y glándulas intestinales, lamina propia, muscular de la mucosa y el tejido linfoide asociado a mucosas.

Las vellosidades son proyecciones o evaginaciones de la mucosa, compuesto con un centro de tejido conjuntivo laxo cubierto por epitelio cilíndrico simple. Las glándulas intestinales o criptas de Lieberkühn son estructuras simples tubulares que se extiende desde la muscular de la mucosa a través del espesor de la lámina propia, donde desemboca en la superficie liminal del intestino, a la altura de la base de las vellosidades. La lámina propia rodea las glándulas y contiene abundantes células del sistema inmunitario como linfocitos, los cuales en individuos sanos se observan en promedio de 11 a 13 por cada 100 enterocitos, plasmocitos, mastocitos, macrófagos y eosinófilos, estos en promedio de 16 a 20 por campo de alto poder en individuos sanos, también se observa nódulos de tejido linfoide asociado al intestino [2].

En el epitelio de la mucosa intestinal se encuentra cinco tipos de células: enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendocrinas y células M.

En la capa submucosa el duodeno presenta una característica distintiva, la presencia de glándulas de Brunner que son glándulas tubulares ramificadas y secretan cimógeno y moco. También presenta adipocitos y tejido conjuntivo laxo.

La muscular externa está compuesta por una capa interna de células musculares lisas dispuestas en forma circular y una capa externa dispuesta en forma longitudinal. El componente principal del plexo mientérico o de Auerbach se encuentra entre estas fibras. Su función es similar al estómago, movilizar el quimo



en forma local al mezclarlo con los jugos digestivos y hacer que entre en contacto con la mucosa para la absorción.

La serosa que se encuentra cubierta en algunas partes del intestino corresponde a la descrita para el estómago.

1.4 Definición de dispepsia

La dispepsia es un término para englobar numerosos síntomas que tiene origen en la región gastroduodenal, estos síntomas son relativamente inespecíficos sin embargo se pueden observar en numerosas combinaciones en distintos padecimientos.

Actualmente se han hecho muchos intentos de establecer una definición unánime sin resultados hasta el momento, esto debido a las numerosas discrepancias entre los especialistas sobre la sintomatología y el papel de la digestión o cual es la localización anatómica donde se origina el padecimiento, las molestias presentadas, etc. [3] [4]. El consenso de ROMA III ha sugerido definirla como “síntoma o conjunto de síntomas que tiene su origen en la región gastroduodenal” [5].

1.4.1 La dispepsia en la historia.

La dispepsia o como refiere coloquialmente “indigestión” ha estado presente alrededor del mundo por milenios. Referencias a este padecimiento se pueden rastrear hasta la antigua Grecia con Galeno e Hipócrates. Incluso Shakespeare hizo algunas referencias a sintomatología correspondiente a este padecimiento. James Joyce un gigante de la literatura del siglo XX menciona en su obra Ulysses lo siguiente “Tom Rochfort vertió polvo de un papel enrollado en el agua antes de beberla – Esa inoportuna dispepsia – dijo antes de beberla...”.

La literatura médica renaciente estaba preocupada por la disfunción corporal que este padecimiento representaba, tanto fue así que para mediados del siglo XIX ya se habían establecido teorías sobre su origen como el rol del ácido gástrico, la motilidad, la mala digestión que se sobreponían con la pirosis. Incluso se mencionó si el duodeno podría tener algún papel en esta entidad.

1.4.2 Epidemiología de la dispepsia funcional.

La prevalencia de la dispepsia funcional va en un rango de 10% hasta 30%, varía de acuerdo a los distintos estudios diagnósticos, con una prevalencia promedio

global de 21%. De igual manera este porcentaje cambia de 7.5% cuando nos basamos en los criterios establecidos por Roma III y hasta 29% cuando en la definición se incluye dolor epigástrico o disconfort abdominal. La prevalencia fue mayor en mujeres, fumadores, usuarios de Antiinflamatorios no esteroideos y con positividad a *Helicobacter pylori*.

Varios son los países que han realizado estudios de prevalencia e incidencia de la DF en sus poblaciones. En Estados Unidos representa del 1 al 2% de todas las consultas de atención primaria, es decir, unos dos millones de consultas anuales. La prevalencia es de un 30%, con una incidencia anual de un 10%. Según la Revisión Técnica de la American Gastroenterological Association en Estados Unidos y otros países occidentales la prevalencia anual es aproximadamente de un 25% y la incidencia de un 2-5% del total de todas las consultas de los médicos de familia [7]. En Latinoamérica son pocos los estudios epidemiológicos que informen sobre la prevalencia de esta entidad. Domínguez et al. Realizó un estudio multicéntrico con 1,859 adultos entre 21 a 65 años de varios países. A los pacientes se les aplicó un cuestionario con los criterios de Roma III y una prueba de aliento para *Helicobacter pylori* para valorar la dispepsia no investigada, incluidos SDP y SDE. La prevalencia global fue de 25.1%, más frecuente en mujeres (29.5%) que en hombres (18.5%) y no se encontró asociación directa con *Helicobacter pylori* y edad. En el modelo de análisis multivariado el cual fue ajustado a edad y población, la dispepsia funcional tuvo relación con el género femenino. El SDP fue más frecuente con un 16.7% a diferencia de SDE con un 0.3% [9].

DISPEPSIA FUNCIONAL



Ilustración 1. Clasificación de la dispepsia [3].

1.4.3 Clasificación de la dispepsia

La dispepsia actualmente se divide en orgánica e inorgánica o funcional, sin embargo, esto puede ser arbitrario debido a la profundidad en la que se investigue la etiología del padecimiento. Por esta razón la dispepsia se puede dividir en tres categorías: 1) Las de causa orgánicas, aquellas en las que un tejido, órgano,

sistema está afectado y repercute directamente o como consecuencia de su tratamiento en la génesis de la dispepsia y se asume que la mejoría de la enfermedad de base provocaría la desaparición de los síntomas, 2) aquella en la



que no se identifica una causa orgánica, llamada también dispepsia funcional (DF) y puede agrgarse una último tipo: 3) aquella a la cual no se le ha realizado estudios, como endoscopía, para determinar si existe una causa orgánica o no, llamada dispepsia no investigada [6].

Tabla 1. Causas orgánicas de la dispepsia [3].

Gástricas

Enfermedad ulcerosa péptica
Cáncer gástrico

Duodenales

Enfermedad ulcerosa péptica
Duodenitis erosiva

Otras digestivas

Enfermedad biliar o pancreática
Lesiones inflamatorias u obstructivas de intestino delgado
Lesiones inflamatorias u obstructivas del intestino grueso

Enfermedades metabólicas

Diabetes mellitus
Uremia, hipercalcemia
Enfermedad de Addison
Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Neuropatía y radiculopatías

Relacionadas a fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, levodopa, digital, antiarrítmicos, antineoplásicos, etc.

Alcohol

El consenso de Roma III ha propuesto definir a la dispepsia funcional en dos entidades por separado: 1) el Síndrome de distrés postprandial (SDP) principalmente inducido por comida y 2) Síndrome de dolor epigástrico (SDE). Por lo tanto la definición de dispepsia funcional aceptada actualmente consisten en la presentación de los siguientes síntomas: sensación de molestia de plenitud postprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico y ardor epigástrico, los cuales deben de estar presentes en los últimos tres meses y haber comenzado mínimo hace seis meses. El SDP se caracteriza por sensación molesta de plenitud posterior a la comida de volumen normal varias veces a la semana o sensación de plenitud precoz que impide terminar con la comida. Mientras que en el SDE se presentarán dolor o ardor en epigastrio de intensidad moderada con frecuencia



mínima de una vez a la semana el cual se induce o alivia con ingestión de la comida [5].

1.4.4 Fisiopatología de la dispepsia funcional

A pesar de que la presencia de DF no reduce la esperanza de vida, esta reduce significativamente la calidad de vida del individuo que la padece. Esto es lo que motiva los numerosos estudios para poder entender la fisiopatología de esta entidad.

La dispepsia funcional es sin duda un desorden heterogéneo y los distintos síntomas presentados pueden ser iniciado o perpetuados por diversos mecanismos fisiopatológicos. Por décadas se ha enfocado las búsqueda de su origen a nivel gástricos, sin embargo actualmente el duodeno parece ser de suma importancia para la etiología de este padecimiento. Algunas de los procesos que se han logrado relacionar son [7]:

- Retraso del vaciamiento gástrico. En años previos se creía que jugaba un papel importante, varios estudios encontraron un rango de 20% a 50% de los pacientes con DF[3].
- Acomodación gástrica esta mediada por el reflejo vasovagal iniciado por la ingestión de la comida y generada por una vía de nervios que relajan el fondo y cuerpo. Se ha encontrado una relación de este proceso con la DF hasta en 40% de pacientes que presentan síntomas [3] [4].
- Hipersensibilidad gástrica: se ha demostrado en estudios de paciente con dispepsia funcional que presentan el malestar y dolor durante la distensión del estómago proximal durante la ingesta. Esto relación establecida hasta en 34% de los pacientes[3].
- Hipersensibilidad duodenal al ácido: el papel del duodeno en la DF surgió en un estudio que mostraba que el 59% de los pacientes desarrollaban náuseas durante el breve periodo de perfusión acida duodenal[3].
- Sensibilidad duodenal a lípidos: los síntomas dispepticos son comúnmente inducidos por el consumo de comida grasosa. En la DF el consumo de estos alimentos provoca distensión, disconfort y náuseas y al paso al duodeno libera citoquinas a nivel de este[3].
- Activación inmune e inflamación: algunos estudios ha demostrado el papel de la inflamación en el cual se ha demostrado un aumento en el agregado de linfocitos T CD8+ con reducción de los linfocitos T CD4+ en las criptas. Estudios reciente demostraron aumento en las células inflamatorias y macrófagos en pacientes con DF[4].

- Eosinofilia duodenal: se ha demostrado incremento en la presencia de eosinófilos a nivel del bulbo y segunda porción del duodeno en pacientes con DF[3] [7].
- Infección por *Helicobacter pylori*: se ha asociado la gastritis ocasionada por este agente patógeno debido a los disturbios que ocasiona a nivel de la secreción del ácido gástrico, motilidad y señalamiento neuroendocrino [3] [7].

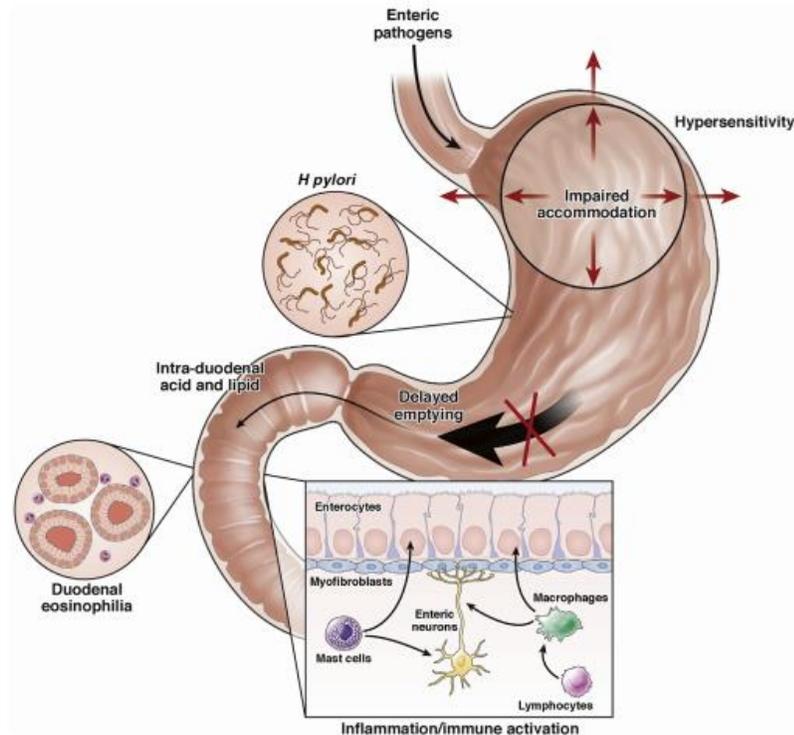


Ilustración 2. Procesos fisiopatológicos que podrían intervenir en la DF. Imagen obtenida de Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018.

1.5 Anatomía patológica en la búsqueda de la etiología de la dispepsia funcional

En la actualidad se han sugerido e investigado numerosas alteraciones fisiopatológicas y factores que puedan explicar las anomalías sensitivomotoras o presentación clínica predominante de los pacientes con dispepsia funcional. Muchos de esos estudios se basan en la valoración histopatológica de las biopsias endoscópicas realizadas durante la investigación rutinaria de la dispepsia [9].



Muchas de las investigaciones buscan encontrar una asociación entre la dispepsia y grado de inflamación a nivel duodenal. Chaudhari et al. Menciona que la activación del sistema inmunológico con liberación de mediadores tipo citocinas, óxido nítrico, histamina y proteasas pueden intervenir con la función de los nervios entéricos. En su estudio realizó la medición del grado de inflamación (leve, moderada y severa) así como la densidad del infiltrado inflamatorio a nivel de la lámina propia, la cantidad de linfocitos, características de las vellosidades duodenales y su relación con la presencia de *Helicobacter pylori*. Entre sus resultados menciona elevación del infiltrado inflamatorio a nivel duodenal, el cual fue encontrado hasta en el 72% de los pacientes con dispepsia funcional. Haya M et al. demostraron que en los pacientes con infección gástrica por *Helicobacter pylori*, incluso posterior a su erradicación, mantiene una elevación de los linfocitos intraepiteliales a nivel de la segunda porción de duodeno [11]. Lorenzo M et al reportó que la mayoría de los linfocitos encontrados son de tipo CD8+ demostrando así el fenotipo citotóxico de estos agregados linfoides en pacientes con dispepsia funcional.

Los eosinófilos albergados primariamente en sitios mucosos, siendo el blanco principal la lámina propia gastrointestinal, son encontrados en número significativos, incluso en individuos saludables. Los eosinófilos son un componente esencial del sistema inmune innato y se piensa que juegan un papel importante en el mantenimiento homeostásico de la barrera intestinal contra las bacterias intestinales. Los gránulos citoplasmáticos eosinofílicos contienen proteína básica principal y peroxidasa eosinofílica, todas las cuales tiene actividad bactericida [8]. La frecuencia con la que se encuentran eosinófilos en las biopsias endoscópicas ha llevado a investigar su relación como probable factor etiológico en pacientes con dispepsia funcional. Esta teoría ha llevado en los últimos años a tratar de encontrar una relación significativa entre la eosinófilos duodenal y la fisiopatología de la dispepsia funcional [12] [13]. Aggarwal et al realizaron un estudio de casos con dispepsia funcional y controles para caracterizar la afectación gastroduodenal y correlacionarla con la presentación clínica, incluyeron 55 pacientes seleccionados por medio de los criterios de Roma III y 22 controles, y valoraron biopsias del bulbo y segunda porción del duodeno, así como de antro gástrico para búsqueda de *Helicobacter pylori*. Los resultados de este estudio apoyan que la eosinofilia duodenal leve se encuentra presente en algunos subtipos de dispepsia funcional y que a futuro el papel de los eosinófilos como biomarcadores podría tener implicaciones en el diagnóstico y tratamiento [14].



1.6 Tratamiento de la dispepsia funcional

En cuanto al tratamiento de la dispepsia, cuando hablamos de tipo orgánico se procede a la mejoría de la enfermedad base con posterior remisión de la sintomatología, sin embargo cuando se refiere a dispepsia funcional suele plantearse un serio problema, ya que actualmente no existe un tratamiento que sea eficaz en todos los casos, por lo que los tratamientos actuales van dirigidos únicamente a reducir la sintomatología. Este es el principal motor para las numerosas investigaciones actuales para poder determinar un origen etiológico de la dispepsia funcional y sus relaciones con los hallazgos histomorfológicos gastroduodenales, para poder ofrecer un tratamiento eficaz y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados [5].

2. Justificación

Tanto en nuestro país como en el resto del continente la dispepsia es una entidad frecuente llegando a presentarse hasta en el 30% de la población anualmente. Actualmente el mayor porcentaje de estos pacientes presentan el subtipo de dispepsia funcional, de la cual hasta el momento no se conocen con exactitud los procesos fisiopatológicos así como los factores extrínsecos e intrínsecos que influyen en su etiología. Extensas investigaciones se han realizado para poder hallar una relación entre los hallazgos histomorfológicos y la sintomatología de este padecimiento hasta el momento sin resultados decisivos.

Poder determinar la relación entre los hallazgos histomorfológicos observados en las biopsias del tracto gastroduodenal en pacientes con sintomatología de dispepsia funcional y correlacionar estos hallazgos podría ayudar a normar nuevas líneas de investigación para la búsqueda de tratamientos mejor dirigidos para la población afectada.

3. Preguntas de investigación

¿Existe relación entre los síntomas de dispepsia funcional y la eosinofilia duodenal, linfocitosis duodenal e infección por *Helicobacter pylori*?



4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir y caracterizar los cambios histomorfológicos encontrados en biopsias gástricas y duodenales en pacientes diagnosticados con dispepsia funcional del Hospital Juárez de México.

4.2 Objetivos secundarios

1. Describir la relación entre el número de eosinófilos, linfocitos en la lamina propia y la presencia de *H. pylori* con los síntomas de dispepsia funcional.
2. Describir la frecuencia de *H. pylori* en pacientes con y sin dispepsia
3. Describir la presencia de eosinofilia y linfocitosis entre pacientes con y sin dispepsia.
4. Describir la frecuencia de síntomas de dispepsia entre hombres, mujeres y grupos etarios.

5. Metodología

5.1 Diseño de la investigación

Se realizará un estudio descriptivo, analítico buscando relación entre dispepsia y la presencia de los cambios histológicos. Se obtendrán por medio de estadística descriptiva y pruebas de χ^2 para relación entre variables.

5.2 Tamaño de la muestra

Se obtendrán todos los casos con diagnóstico de dispepsia funcional que cuenten con biopsias endoscópicas en el archivo del servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Juárez de México de enero a agosto de 2018.



5.3 Materiales y métodos

- a) Los datos se recabarán de los libros de biopsias de la biblioteca del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México durante el período de enero de 2018 a agosto de 2018, donde se obtendrán los siguiente criterios: número de biopsia, fecha, edad, género y diagnóstico.
- b) Se analizara la base de datos seleccionando los casos que presenten el diagnóstico de dispepsia funcional (casos) y aquellos con bipsias gástricas por otras causas diferentes a la dispepsia principalmente protocolos de cirugia bariatrica (controles).
- c) Se recolectarán las laminillas del archivo del departamento de patologia
- d) Se procederá a realizar el diagnóstico mediante microscopia de luz, revisados por los dos investigadores, se procederá a cuantificar los linfocitos epiteliales, eosinófilos y presencia de *Helicobacter pylori*, así como otro cambios histológicos relevantes.
- e) Se aplicará estadística descriptiva para las variables cuantitativas obteniendo promedio y porcentajes y prueba de χ^2 para relación entre variables cualitativas para búsqueda de asociación.
- f) Se describirán los resultados encontrados y se tomará como pruebas significativas aquellas con $p < 0.05$.

5.4 Criterios de selección

- a) Criterios de inclusión:
 - Biopsias de pacientes que presenten dispepsia funcional con algunos de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico y ardor epigástrico durante los últimos tres meses.
 - Asuencia de causas organicas conocidas o condiciones médicas que provoquen elevación periférica o tisular de eosinófilos (enfermedad celíaca, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades del tejido conectivo, síndrome de hipereosinofilia, infección activa y trasplante).
 - Pacientes que durante el estudio endoscópico presenten datos de enfermedad acidopéptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico.



- Material (laminillas) en adecuadas condiciones para su valoración con material insuficiente.

b) Criterios de exclusión:

Ninguno

5.5 Definición de variables

a) Variables geográficas:

- Edad (variable cuantitativa, intervalos en décadas), expresada en años.
- Sexo (variable cualitativa, nominal) expresada como mujer u hombre.

b) Variable independiente:

- Dispepsia (plenitud posprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico y ardor epigástrico durante los últimos tres meses).

c) Variables dependientes:

- Valoración de eosinófilos (variable cuantitativa): cantidad.
- Valoración de linfocitos epiteliales (variable cuantitativa): presentes, ausentes, cantidad.
- Valoración de *Helicobacter pylori* (variable cuantitativa): +, ++, +++.

5.6 Técnicas, instrumentos y recolección de la información.

- Las muestras de tejido se fijaron en formol neutro al 10% para procesamiento histológico automático (deshidratación, aclaración, inclusión en parafina) y cortes de espesor entre 2-4 micras.
- Se utilizarán cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina para observación al microscopio de luz convencional por dos patólogos al mismo tiempo quienes emitirán su diagnóstico e integración de las variables.



- c) Se revisarán las laminillas en campos de bajo poder (10x) y gran aumento (40x) para observar y cuantificar la presencia de *Helicobacter Pylori*, eosinófilos y linfocitos por campo de gran aumento.

6. Recursos

- a) Recursos humanos:
- Investigador: Zindy Jair Durán Reyes
 - Director de tesis: Dr. Carlos Alberto Serrano Bello
 - Histotecnólogo en turno
 - Personal de archivo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México
- b) Recursos materiales: Libros de reportes quirúrgicos del servicio de Anatomía Patológica, laminillas tipo convencional, cubreobjetos, etiquetas para rotulación de laminillas, microscopio óptico.
- c) Recursos financieros: financiado por el investigador con apoyo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México.

7. Aspecto éticos

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en su capítulo único y considerando como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata tardía del estudio, este estudio se clasifica como:

- Investigación sin riesgo. Ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental (revisión del archivo del Servicio de Anatomía Patológica)

No se tendrá acceso a directo a datos personales de los pacientes, ya que se manejaran únicamente número de biopsia, a los cuales se le asignarán números consecutivos y nos comprometemos, a sea cual sea el resultado, no contactar a ninguno de los pacientes.



En este estudio solicitamos la dispensa de elaborar el consentimiento informado, ya que no es requerido.

8. Aspecto de bioseguridad

- El trabajo de investigación se llevará a cabo en las instalaciones de los laboratorios del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México en concordancia con las medidas y estándares de bioseguridad normados para el funcionamiento de estos en el país.

9. Cronograma de actividades

Tabla 2. Cronograma de actividades

Actividad	Tiempo de duración								
	10/2018	11/2018	12/2018	1/2019	2/2019	3/2019	4/2019	5/2019	6/2019
Entrega del protocolo y evaluación por comité de investigación	X								
Recolección de casos		X							
Revisión de casos		X	X	X					
Tabulación de resultados				X	X				
Análisis e interpretación de datos					X				
Elaboración de informe						X			
Revisión							X		
Mecanografía y presentación								X	

10. Resultados

Prevalencia y edad de distribución de la dispepsia. En el periodo comprendido entre enero de 2018 a agosto de 2018 se revisaron un total de 100 casos con diagnóstico de dispepsia no investigada con una distribución por edad de 16 a 77 años y con predominio en sexo femenino con un 62% (62 de 100 casos revisados) en comparación con hombres con un 38% (38 de 100 casos revisados). Dichos datos recabados en esta institución concuerdan con la bibliografía estudiada.

Tabla 3. Información clínica de los casos revisados de dispepsia en periodo de enero a agosto de 2018. Se revisaron un total de 100 casos en los cuales se observa predominio femenino 2:1.

Información clínico patológica	
Total de casos enviados por diagnóstico de dispepsia no investigada (enero a agosto 2018)	100
Rango de edad de los pacientes	16-77 años
Total de mujeres	62
Total de hombres	38

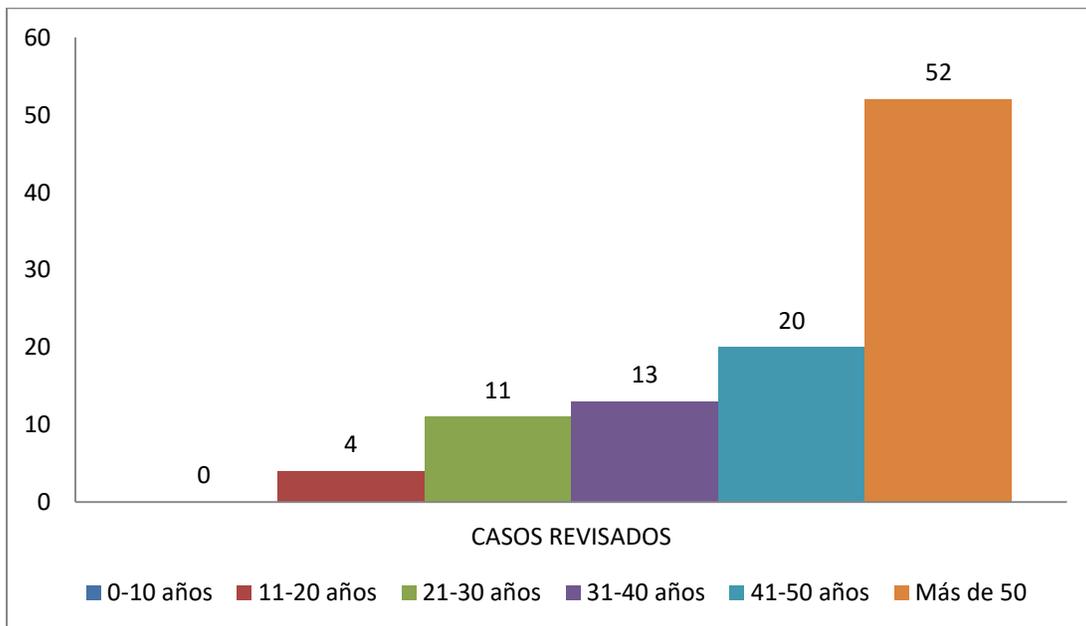


Gráfica 1. se puede observar la diferencia en la incidencia con respecto a la edad de los pacientes de los casos revisados durante enero a agosto de 2018.



Tabla 4. Datos estadístico que demuestra que la incidencia de la dispepsia es proporcional a la edad del paciente, con un promedio de edad de 52 años.

CASOS REVISADOS	
Rango por edad	16-77 años
Moda de edad	52
Media de edad	50.11
Mediana de edad	52
Casos por rango de edad	
0-10	0
11-20	4
21-30	11
31-40	13
41-50	20
Más de 50	52



Gráfica 2. Distribución de casos de pacientes con dispepsia con referencia a la edad en el momento de la presentación.

Características histomorfológicas estudiadas. Se realizó la identificación de los eosinófilos por sus características morfológicas de granulocito de 10-12 μ m de diámetro, con núcleo bilobulado y citoplasma con abundantes gránulos de color rojo. Se evaluó la cantidad de dichas células por campo de alto poder a nivel de duodeno y se tomaron rangos de 10 en 10, debido a que la bibliografía revisada no establecía un punto de corte sobre el número de eosinófilos normales encontrado en duodeno. El *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa en forma de bacilo helicoidal de 3 μ m de largo con un diámetro de 0.5 μ m y presenta de 4 a 6 flagelos. Las bacterias se encuentran principalmente en el epitelio superficial del antro gástrico, cercano a las foveólas y al moco producido en ellas. Los linfocitos son células de 10 μ m de diámetro, presenta núcleo redondo, hiperromático y escaso citoplasma eosinófilo que en ocasiones es difícil de observar en microscopía óptica. Los linfocitos a nivel de duodeno se buscan en el epitelio de recubrimiento de las vellosidades, sin embargo las biopsias examinadas presentaron de 0 a 2 linfocitos por campo de alto poder, siendo esto no significativo.

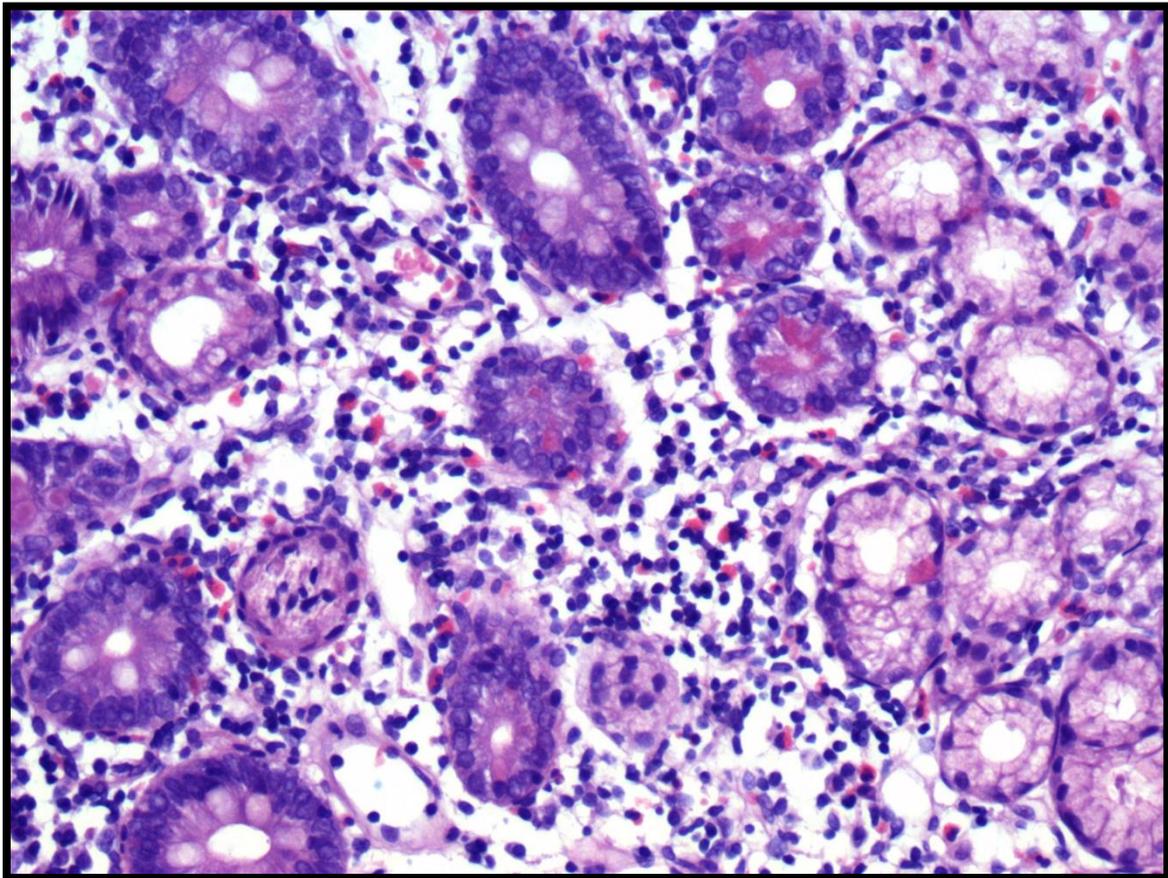


Ilustración 3. Se identifica en el centro de la imagen un cúmulo de células pequeñas con citoplasma rojo brillante compatibles con eosinófilos. En este caso se contaron 21 por campo de alto poder.

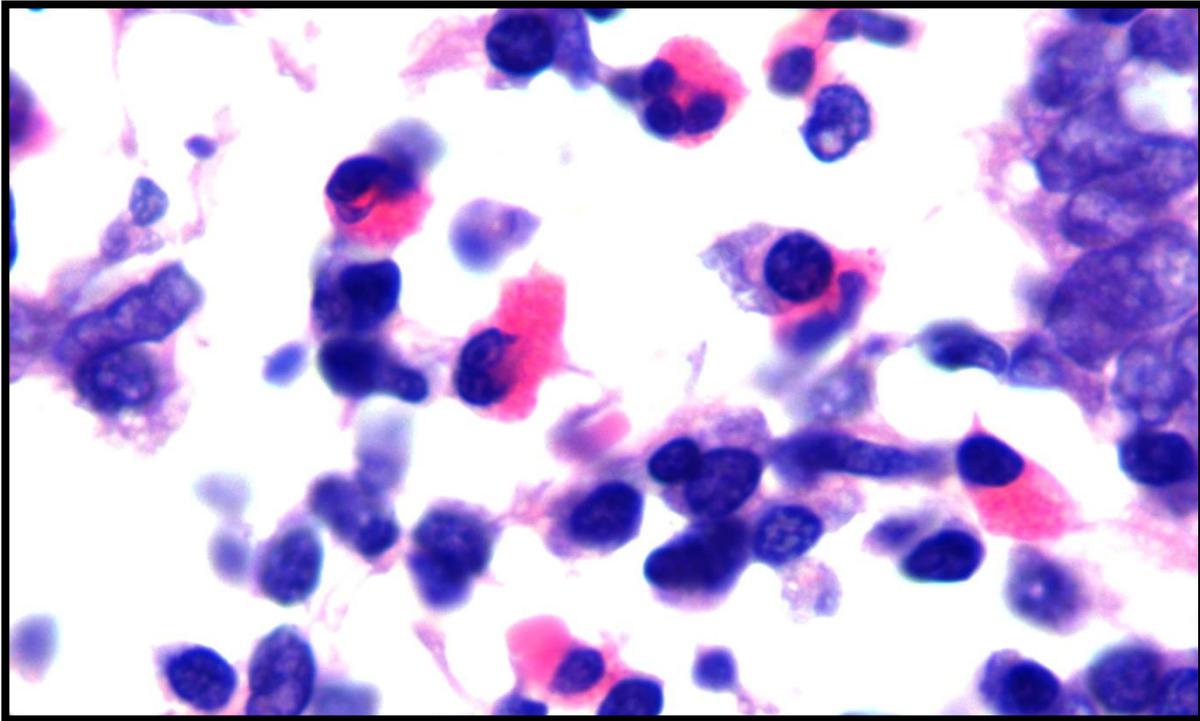


Ilustración 4. Con aceite de inmersión se observan las características de los eosinófilos con núcleo bilobulado y citoplasma con abundantes gránulos de color rojo intenso.

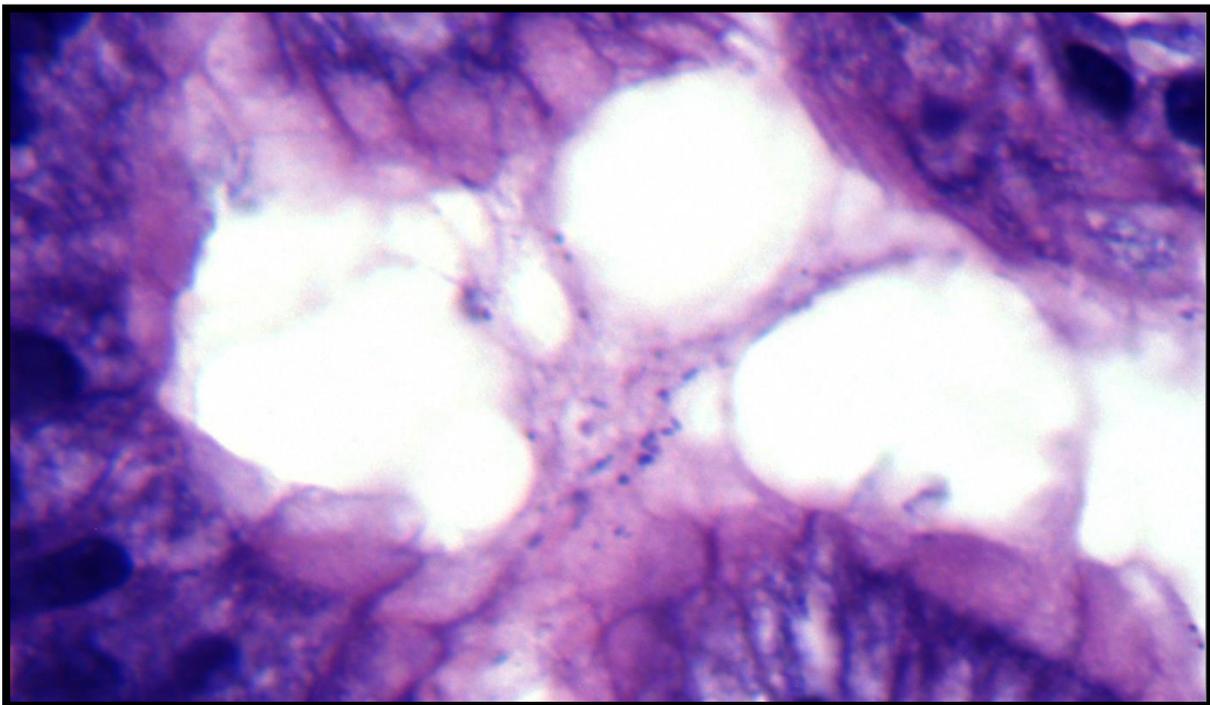


Ilustración 5. Con aceite de inmersión se observan abundantes bacterias con forma de bacilo localizadas en el epitelio superficial correspondientes con *Helicobacter pylori*

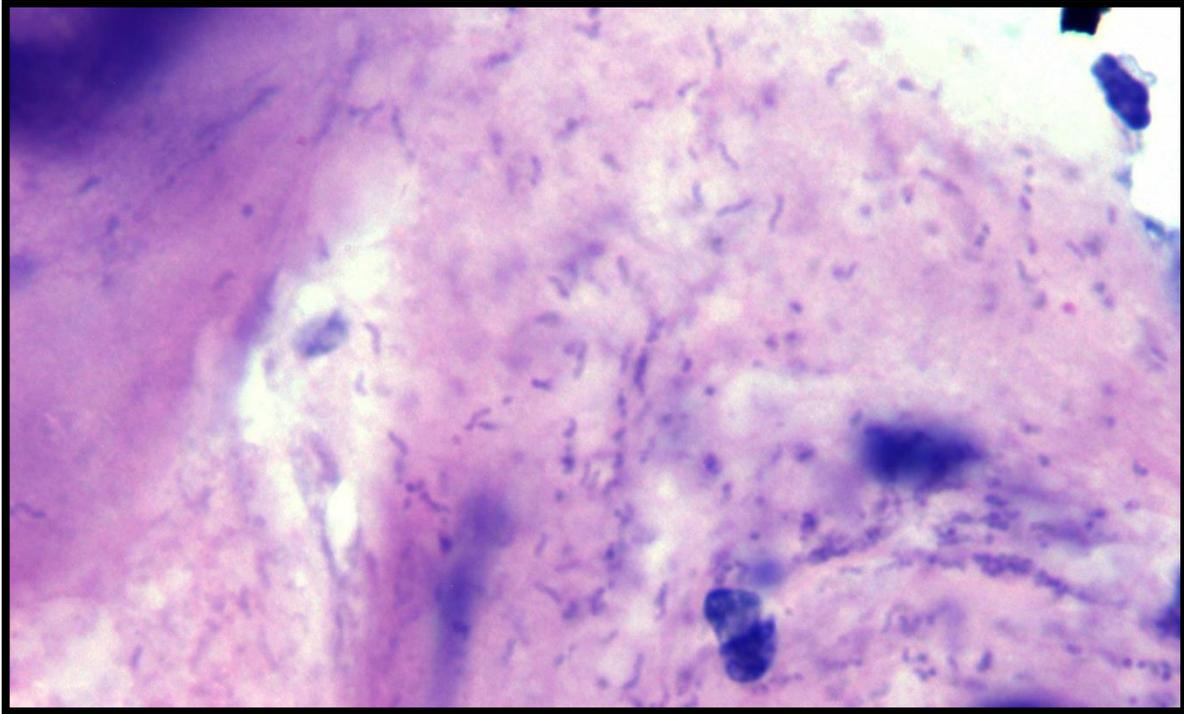


Ilustración 6. Se observa, con aceite de inmersión, abundantes formas bacilíferas compatibles con *Helicobacter pylori*, en esta biopsia se encuentran en el moco cercano a una glándula.

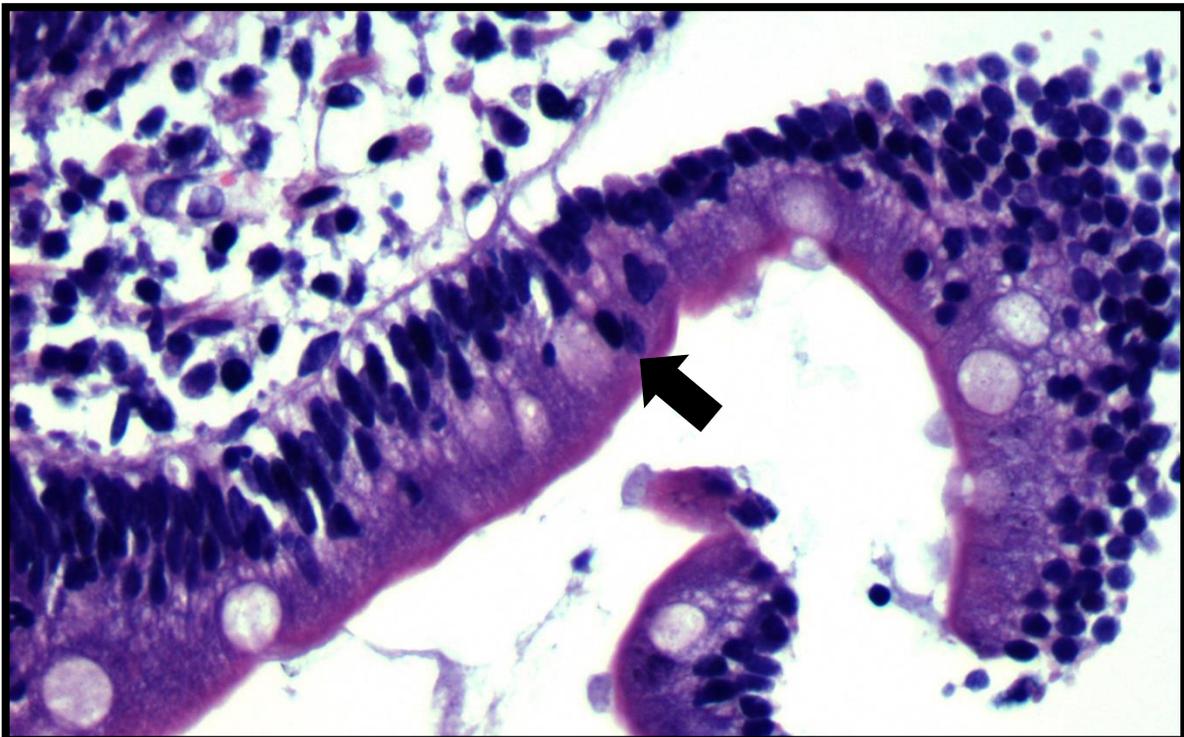
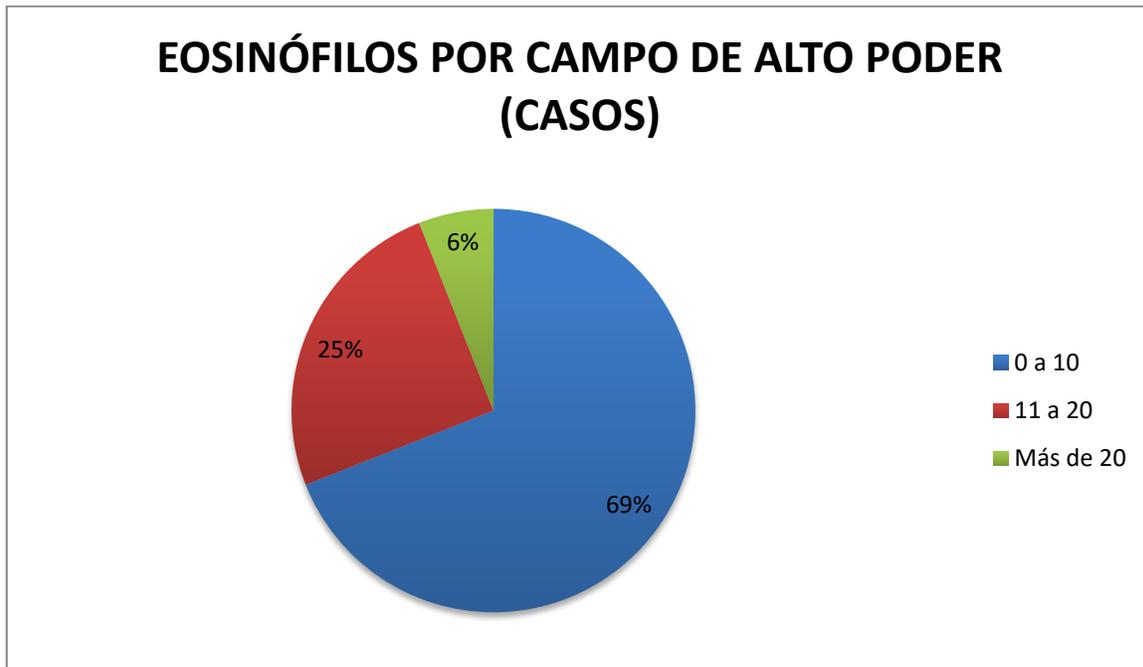


Ilustración 7. Se identifica a 40X un único linfocito intraepitelial. (flecha).

Valoración de eosinófilos. Se realiza la valoración de eosinófilos en las biopsias gastroduodenales con diagnóstico de dispepsia basado en tres grupos: a) 0 a 10 eosinófilos por campo de alto poder, b) 11 a 20 eosinófilos por campo de alto poder y c) más de 20 eosinófilos por campo de alto poder obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 5. Relación de eosinófilos en biopsias gastroduodenales de casos de dispepsia.

0 a 10 eosinófilos	11 a 20 eosinófilos	Más de 20 eosinófilos	TOTAL
69	25	6	100



Gráfica 3. Porcentaje de casos de dispepsia que presentan eosinófilos

Se observa que el 69% de todos los casos estudiados presentan menos de 10 eosinófilos por campo de alto poder, siendo una cifra muy por debajo de los datos obtenidos de estudios en cuanto a la relación normal de eosinófilos en las biopsias gastroduodenales.

Se realiza el estudio de 60 biopsias de pacientes control con diagnósticos diferentes a dispepsia o que ocasionen eosinofilia a dicho nivel del tracto gastrointestinal con los siguientes resultados

Tabla 6. Relación de eosinófilos en biopsias gastroduodenales en controles.

0 a 10 eosinófilos	11 a 20 eosinófilos	Más de 20 eosinófilos	TOTAL
43	14	3	60



Gráfica 4. Porcentaje de controles que presetaron eosinófilos

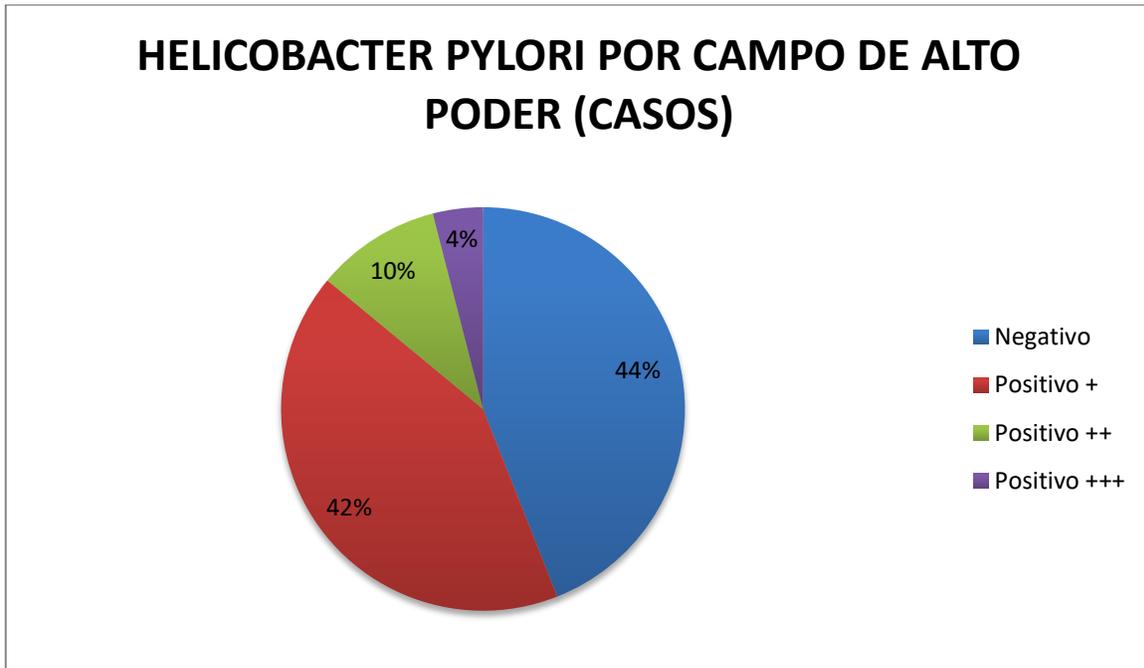
En los casos controles se observa que independientemente del diagnóstico o factor de riesgo para eosinofilia duodenal, hasta el 72% presenta menos de 10 eosinófilos por campo de alto poder. Estos resultados son similares a los datos obtenidos en las biopsias con diagnóstico de dispepsia.

Por medio del estudio de X^2 de Pearson se realiza el estudio comparativo analizando los datos obtenidos en casos enviados por dispepsia y los controles en donde el resultado obtenido en $p=0.837$ siendo no significativo el número de eosinófilos encontrados en relación con la dispepsia.

Valoración de Helicobacter pylori. Se realiza la valoración de Helicobacter pylori en 100 biopsias gastroduodenales enviadas con el diagnóstico de dispepsia subdividiéndolas en cuatro grupos: a) Negativo, B) positivo +, C) positivo ++ y D) positivo +++, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 7. Relación de *Helicobacter pylori* en biopsias gastroduodenales en casos de dispepsia.

Negativo	Positivo +	Positivo ++	Positivo +++	TOTAL
44	42	10	4	100

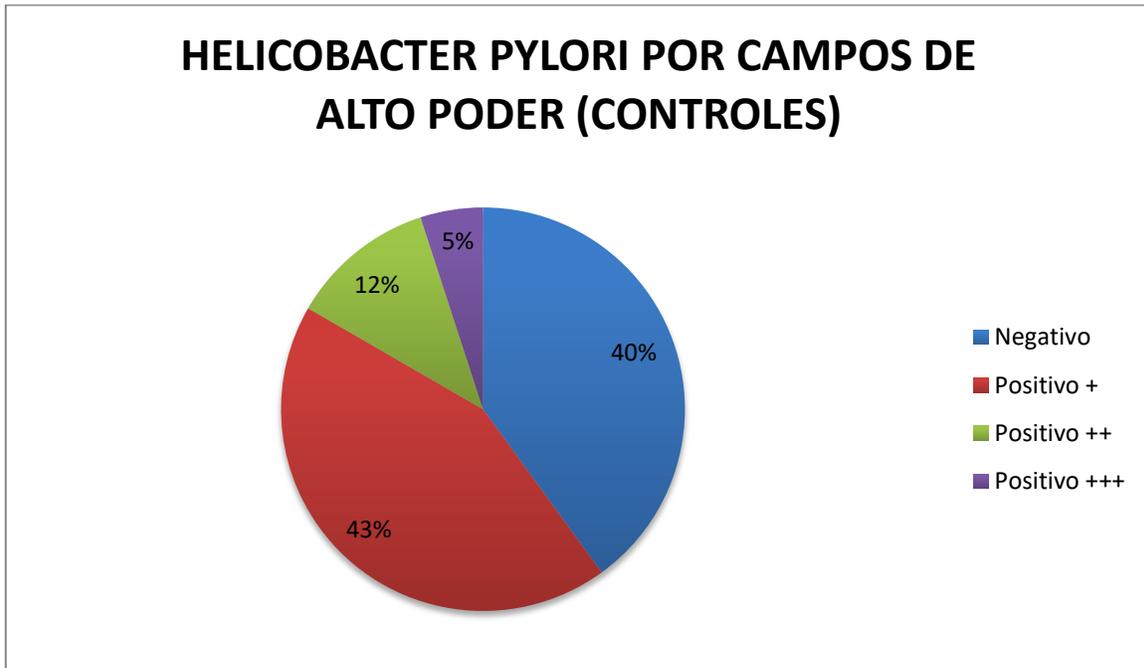


Gráfica 5. Porcentaje de biopsias de casos con dispepsia que presentaron *Helicobacter pylori*

Se realiza la valoración de *Helicobacter pylori* en 60 biopsias gastroduodenales de control basándose en los mismo grupos y se obtienen los siguiente resultados:

Tabla 8. Relación de *Helicobacter pylori* en biopsias gastroduodenales de controles.

Negativo	Positivo +	Positivo ++	Positivo +++	TOTAL
24	26	7	3	60



Gráfica 6. Porcentaje de controles que presentaron *Helicobacter pylori*

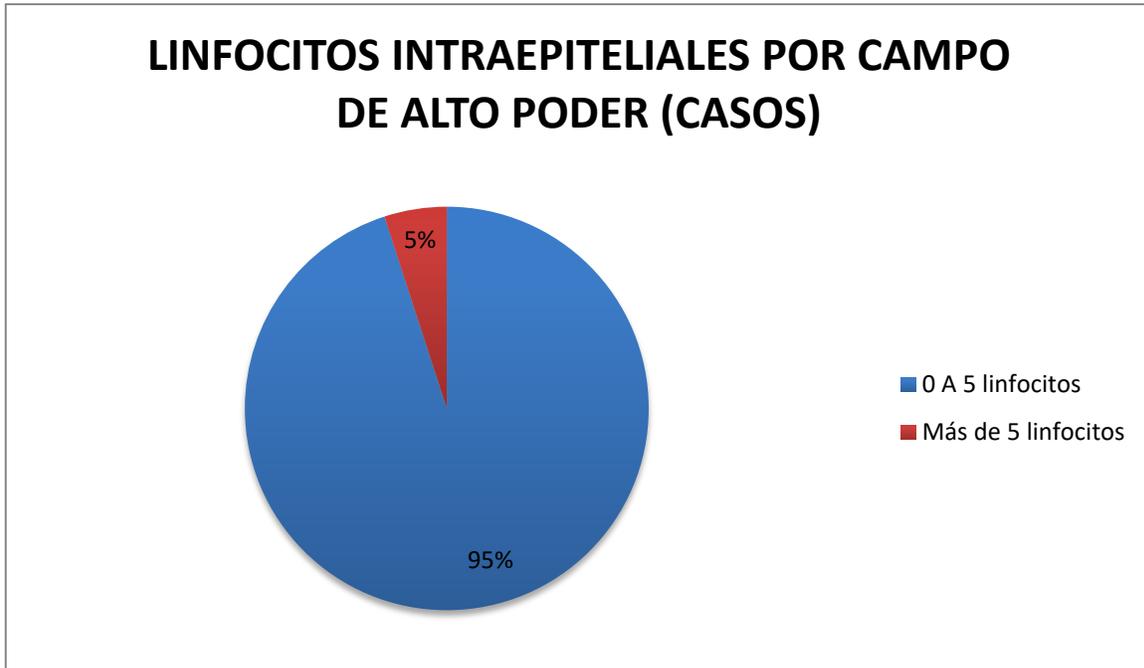
Se puede observar que los datos obtenidos en casos y controles en relación a la presencia de *Helicobacter pylori* en las biopsias gastroduodenales son muy similar en ambos grupos. A simple vista no se observan variaciones en ambos grupos.

Se realiza una comparación de los datos por medio de la herramienta estadística de X^2 de Pearson tanto de casos y controles obteniendo como resultado $p=0.966$ siendo esto no significativo en relación a la presencia de *Helicobacter pylori* en estas biopsias.

Valoración de linfocitos intraepiteliales. Se realiza la valoración de linfocitos intraepiteliales por campo de alto poder en las biopsias gastroduodenales con diagnóstico de dispepsia, un total de 100 biopsias. Se obtiene la información por medio de dos grupos: A) 0 a 5 linfocitos intraepiteliales por campo de alto poder y B) más de 5 linfocitos intraepiteliales por campo de alto poder y se recaban los siguientes resultados:

Tabla 9. Relación de linfocitos intraepiteliales en biopsias gastroduodenales en casos con dispepsia.

0 a 5 linfocitos intraepiteliales	Más de 5 linfocitos intraepiteliales	TOTAL
95	5	100

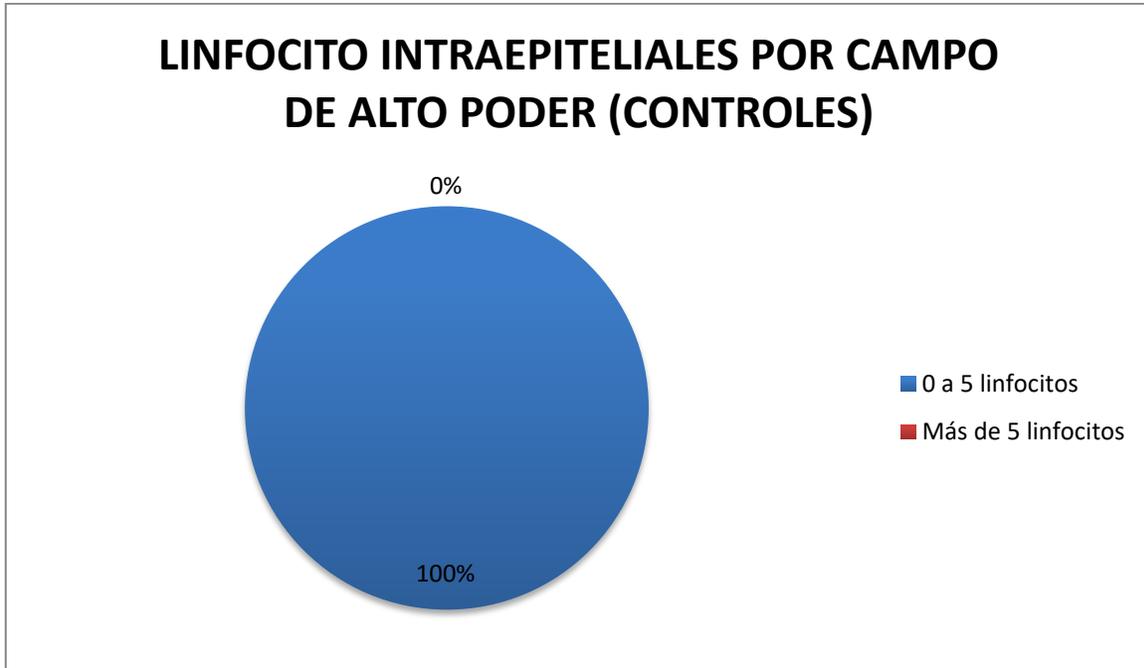


Gráfica 7. Porcentaje de casos de dispepsia que presentaron linfocitos intraepiteliales.

Se realiza la valoración de linfocitos intraepiteliales por campo de alto poder de los 60 casos controles midiendo los mismo parámetros que para los casos controles y se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 10. Relación de linfocitos intraepiteliales en biopsias gastroduodenales en controles.

0 a 5 linfocitos intraepiteliales	Más de 5 linfocitos intraepiteliales	TOTAL
60	0	60



Gráfica 8. Porcentaje de controles que presentarion linfocitos intraepiteliales

Al igual que los apartados previos se observa mediante las tablas y graficas que las relación de linfocitos intraepiteliales entre paciente con y sin diagnóstico de dispepsia es muy similar. Encontrando una ligera diferencia en cuanto al 5% de paciente que presentan más de 5 linfocitos por campo de alto poder en paciente con dispepsia y en pacientes sin dicho diagnóstico se observa que el total de casos presentan menos de 5 linfocitos por campo de alto poder.

Se realiza una valoración de los datos de cada grupos por medio de la herramienta estadística de X^2 de Pearson en relación a los linfocitos intraepiteliales por campo de alto poder encontrando un valor $p=0.78$ siendo no significativo la relación de linfocitos intraepiteliales en biopsias gastroduodenales en pacientes con dispepsia.



11. Discusión

La dispepsia es una patología que ha estado presente en la historia de la humanidad casi desde sus inicios, se han tratado de definirla con exactitud y de encontrar la causa definitiva de su presentación para así otorgar un tratamiento definitivo, ya que esta se encuentra presente en gran número de la población a nivel mundial.

Actualmente existen consensos y clasificaciones para su manejo más adecuado teniendo como dispepsia no investigada a pacientes los cuales presentan los síntomas sin ningún tipo de examen médico para poder determinar el origen. La dispepsia de origen orgánico con aquella en la cual alguna enfermedad o alteración anatómica es causa de la sintomatología y como dispepsia funcional aquella que a pesar de realizar los estudios exhaustivos no se encuentra alguna causa orgánica que justifique los síntomas presentados por el paciente.

El consenso de ROMA define la dispepsia funcional como la sensación molesta de plenitud posterior a la comida de volumen normal varias veces a la semana o sensación de plenitud precoz que impide terminar con la comida. Mientras que en el SDE se presentarán dolor o ardor en epigastrio de intensidad moderada con frecuencia mínima de una vez a la semana el cual se induce o alivia con ingestión de la comida [5].

La dispepsia es un problema de salud actual y que va en alza con el pasar de los años, sin embargo a diferencia de la dispepsia de origen orgánico, la dispepsia funcional hasta el momento no tiene una etiología definida. Según algunas de las investigaciones actuales se cree que el origen de dicho padecimiento es multifactorial y que una identificación individualizada podría ayudar únicamente a disminuir los síntomas presentados [7] [9].

Existen numerosas investigaciones para poder determinar las causa de la dispepsia funcional sin embargo hasta el momento las conclusiones son muy variadas. Hasta el momento líneas de investigación actuales se centran principalmente en la evaluación de tres factores histopatológicos en las biopsias gastroduodenales que son:

- a) Eosinofilia duodenal [12] [13], la cual hasta el momento no se ha establecido de manera oficial un punto de corte en relación al número normal de eosinófilos encontrados en el duodeno, sin embargo se ha teorizado que los gránulos citoplasmáticos de dichas células podría desencadenar una serie de procesos que influirían en la sintomatología presentada por los pacientes. Aggarwal et al. Es uno de los que han investigado sobre los eosinófilos como biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento [14]. En nuestro estudio no encontramos relación entre la presencia de eosinófilos y dispepsia pero podemos evidenciar que la



- mayoría de las biopsias tanto en los casos controles como pacientes con sinomas la presencia de eosinófilos en la lámina propia predominan entre 0 a 10 eosinófilos por campo.
- b) *Helicobacter pylori* como un factor de riesgo para la activación de procesos de inflamación en el tejido gastroduodenal, el cual está relacionado con el número de bacilos presentados concluyendo que un mayor número representaría un aumento en la inflamación y posterior presentación de síntomas de dispepsia. En nuestro caso tampoco fue evidente esta relación.
 - c) Linfocitos intraepiteliales tanto en el epitelio de superficie como en la lámina propia. Lorenzo M et al. [11] realizó un estudio el cual reportó que la mayoría de los linfocitos presentes en esta localización son linfocitos CD8+ demostrando así un fenotipo citotóxico y su predominio en paciente con dispepsia funcional.

A pesar de los numerosos estudios demostrando la relación entre los parámetros mencionados previamente existen también numerosos estudios los cuales han demostrado que la relación de eosinófilos, *Helicobacter pylori* y linfocitos intraepiteliales con tiene relación significativa para la presentación de dispepsia funcional, mismos hallazgos encontrados en nuestra población mexicana.

Independientemente de que muchos estudios presentan o no relación es indispensable los reportes de dichos estudios para así realizar investigaciones en otras líneas para así poder determinar una búsqueda dirigida para poder encontrar un tratamiento definitivo y no solamente sintomáticos para los pacientes que presentan dicha entidad.

En cuanto al estudio realizado en la población del Hospital Juárez de México se ha podido corroborar que los datos son similares a los obtenidos de artículos estadísticos de presentación de la dispepsia funcional en el resto del continente americano.



12. Conclusiones

- La dispepsia funcional es una entidad con alta prevalencia e incidencia en nuestro medio, se encontraron 100 casos entre enero de 2018 y agosto de 2018 en el Hospital Juárez de México.
- En relación a la prevalencia en cuanto a sexo se observó un ligero incremento en las mujeres en comparación con los hombres, teniendo que las mujeres equivalen a 62% y los hombre a 38%.
- En comparación con la bibliografía consulta se observó que en la población del Hospital Juárez de México se obtuvieron muestra en rango de edad de 16 hasta 77 años con un incremento de dispepsia proporcional con respecto a la edad teniendo los porcentajes de la siguiente manera: o a 10 años 0%, 11 a 20 años 4%, 21 a 30 años 11%, 31 a 40 años 13%, 41 a 50 años 20% y mayores de 50 años equivalen hasta el 52% de los casos.
- Las conclusiones de las características histomorfológicas son:
 - No es posible establecer una relación estadística de eosinófilos en biopsias gastroduodenales y la dispepsia funcional ($p=0.837$).
 - La relación de *Helicobacter pylori* en biopsias gastroduodenales y la dispepsia funcional no es estadísticamente significativo ($p=0.966$).
 - Relación de linfocitos intraepiteliales en biopsias gastroduodenales y la dispepsia funcional no es significativa con una $p=0.78$.
- Las biopsias gastroduodenales de pacientes con dispepsia funcional no presentaron variación significativa en comparación con biopsias de pacientes controles, determinado así que las variables no tiene relación estadística que oriente a la causa etiológica individual de la presentación de los síntomas.
- La biopsia endoscópicas gastroduodenales siguen siendo uno de los métodos más confiables para determinar las causas orgánicas de la dispepsia y así dar un tratamiento dirigido.
- Hasta el momento no se ha logrado determinar una causante definitiva de la dispepsia funcional, los datos recabados del Hospital Juárez de México



se correlacionan con los establecidos previamente en artículos estadísticos en relación al resto del continente americano. Lo que si es claro es que conforme avanza la edad la frecuencia de síntomas de dispepsia aumenta, además de que no se ha explorado otras variables como ámbitos psicosociales, la actividad física, ocupación entre otras, en cuanto al ambiente histológico medir otras variables como la atrofia o cantidad de células oxínticas en la mucosa gástricas y atrofia de vellosidades en duodeno como un factor probable.

- Es indispensable el reporte de los datos y conclusiones encontrados para poder seguir o cambiar las líneas de investigación para poder establecer pautas terapéuticas para los pacientes y poder mejorar así la calidad de vida.



13. Bibliografía

1. Pawlina, Wojciech. *Histología teta y atlas con correlación clínica y biología molecular*. Wolters Kluwer, 2016.
2. Odze, Robert D. *Surgical Pathology of the GI Tract, liver, biliary tract and Pancreas*. Elsevier, 2016.
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Hotlman G, Hu P, Magdalena JR, Stanghellini V. «Functional Gastrointestinal disorders.» En *Gastroentology*, 1466-1479. 2006.
4. Kostas M, Jan T, . «Pathogenesis of Dyspepsia.» *Digestive Deseases*, 2008
5. Fermin, M. «Dispepsia funcional.» *Revista de Gastroenterologia de Mèxico*, 2010.
6. Stanghellini V, Chan FK, Hesler W, Malagenada J. «Gastroduodenal disorders.» *Gastroenterology*, 2016.
7. Sebastian-Domingo JJ. «Dispepsia funciona. Descripción y tratamiento.» *Elsevier*, 2002.
8. F., Esquivel-Anayegui. «Dyspepsia.» *Neurogastroentelogia y Motilidad*, 2012.
9. Hye-Kyung J, Talley N, . «Role of the Duodenum in the pathogenesis of Functional Dyspepsia: A paradigm shift.» *Journal of Neurogastroenteroogy andl Motility*, 2018.
10. Mills S. *Histology for Patologist*. AMOLCA, 2015.
11. Chaudhari AA, Rane SR, Jadhav MV. «Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients.» *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017.
12. Talley N, Walker M, Pertti A, Ronkainen J, Storskrubb T. «Non-ulcer Dyspepsia and Duodenal Eosinophilia: An adult Endoscopic Population-Based Case-Control Study.» *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007.
13. Binesh F, Akhondei M, Rajabzadeh Y, Pourmirafzali H. «Determination of relative frecuency of eosinophils and mast cell in gastric and duodenal mucosal biopsies in adult with non-ulcer dyspepsia.» *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013.