



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ

Infiltración eosinofílica gastrointestinal  
en trastornos funcionales del tracto  
gastrointestinal

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

Gastroenterología y Nutrición  
Pediátrica

P R E S E N T A:

Dra. María Linda Sánchez Díaz

TUTOR:

Dr. Sean Alex Trauernicht Mendota



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



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.

**HOJA DE FIRMAS**

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de enseñanza y Desarrollo académico



Directo de tesis

Dr. Sean Trauernicht Mendieta

Médico Adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

## **DEDICATORIAS**

Está siendo mi segunda tesis de posgrado quiero dedicarla principalmente a Dios a quien agradezco diariamente ser el que guía mis pasos y me lleva por los caminos correctos en los momentos y con las personas adecuadas.

En especial a mi madre que me ha acompañado en cada paso del camino, siempre estaré agradecida por estar incondicionalmente y por ser mi mayor apoyo en todos estos años, en las buenas y en las malas no pude tener una mejor mama.

A mis maestros y a mi tutor Sean por su tiempo, disposición y enseñanzas.

A estas personas que rápidamente se hicieron mis amigos y que hoy son mis hermanos: Arantxa, Alez, Mónica, Rafael. Siempre agradecida por compartir las alegrías y las tristezas de la residencia con ellos, se en mi corazón que Dios los puso en este camino y que trascenderán en el tiempo aunque nos separemos físicamente.

A mis mejores amigas desde pediatría, Adriana y Katia, por darme apoyo y seguir ahí a pesar de la distancia, a pesar de que nos encontremos ya en contextos distintos.

A mis abuelitos que ya no están, que me apoyaron desde que inicie la carrera y aunque no me vieron terminar mi máximo sueño sé que siempre estuvieron orgullosos.

A las personas que me ayudaron con esta tesis desde un consejo, orientación y hasta paciencia.

Para todos estos mi mención especial y mis palabras del corazón cuando estemos juntos.

## INDICE

### Contenido

<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
<hr/> <hr/>	
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
<hr/> <hr/>	
<i>Trastorno gastrointestinales funcionales.....</i>	<i>7</i>
<hr/> <hr/>	
<b>EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>8</b>
<hr/> <hr/>	
<b>Impacto .....</b>	<b>8</b>
<hr/> <hr/>	
<i>Diagnostico .....</i>	<i>9</i>
<hr/> <hr/>	
<i>Histología.....</i>	<i>9</i>
<hr/> <hr/>	
<i>Criterios de Roma IV .....</i>	<i>10</i>
<hr/> <hr/>	
<i>Factores predisponentes en trastornos de dolor abdominal funcional en niños.....</i>	<i>12</i>
<hr/> <hr/>	
<i>Mecanismos fisiopatológicos.....</i>	<i>13</i>
<hr/> <hr/>	
<i>Microinflamación.....</i>	<i>13</i>
<hr/> <hr/>	
<i>Tratamiento .....</i>	<i>15</i>
<hr/> <hr/>	
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>18</b>
<hr/> <hr/>	
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>19</b>
<hr/> <hr/>	
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<hr/> <hr/>	
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>21</b>
<hr/> <hr/>	
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>

<b>MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<i>Criterios de inclusión .....</i>	<i>22</i>
<i>Criterios de exclusión .....</i>	<i>22</i>
<i>Instrumentos .....</i>	<i>22</i>
<i>Aspectos éticos .....</i>	<i>23</i>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>24</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>33</b>
<b>LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Dispepsia Funcional. Traducido de: <a href="https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015">https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015</a> .....	10
Tabla 2. Criterios diagnósticos de Dolor Abdominal Funcional. Traducido de: <a href="https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015">https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015</a> .....	10
Tabla 3 Criterios diagnósticos de síndrome de Intestino Irritable. Traducido de: <a href="https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015">https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015</a> .....	11
Tabla 4. Criterios diagnósticos de Constipación Funcional. Traducido de: <a href="https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015">https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015</a> .....	11
Tabla 5 Diferencias de las características clínicas de acuerdo con el número de eosinófilos gástricos. ....	27
Tabla 6. Diferencias de las características clínicas de acuerdo con el número de eosinófilos duodenales .....	28

## **ANTECEDENTES**

La primera descripción de un caso de eosinofilia gastrointestinal se hizo por Kaijser en 1937 y fue en 1959 cuando Dunstone acuñó el término de colitis eosinofílica en un varón de 17 años. EN 1970 Kein clasificó las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas primarias en función de la profundidad del infiltrado: Mucosa, muscular o suberoso. (1)

El mecanismo de los trastornos funcionales gastrointestinales asociados a dolor abdominal no está esclarecido, varios mecanismos han sido sugeridos: disfunción psicológica, interacción del eje intestino cerebro anormal, disfunción autonómica, motilidad gastrointestinal disfuncional, hipersensibilidad visceral, y activación inmune.

Estudios recientes sugieren que inflamación intestinal leve está relacionada con la fisiopatología de los desórdenes gastrointestinales funcionales. Un estudio realizado en el departamento de pediatría y patología del Hospital Nacional Universitario de Bundang Seul en 2016 encontró un promedio mayor de eosinófilos en estómago y duodeno comparado con un estudio en el que se reportaron como grupo control 28 niños y se le dio un promedio a el número de eosinófilos encontrados por campo de alto poder en estómago y en duodeno .Se reportaron a los trastornos funcionales gastrointestinales asociados a dolor abdominal con un promedio de 3.9 eosinófilos vs 1.9 respectivamente del grupo control. No está claro cómo ocurre la inflamación de bajo grado, pero se ha sugerido que la disfunción de la barrera intestinal facilita la penetración de antígenos a través del epitelio de la mucosa gastrointestinal.

En conclusión, en estomago el recuento de eosinófilos fueron significativamente más altos en niños con enfermedad gastrointestinal funcional en comparación con los valores normales de referencia, y más bajos que aquellos con H. infección pylori en este estudio; mientras que el recuento de eosinófilos duodenales trastornos gastrointestinales funcionales asociados a dolor no fueron significativamente diferentes de los controles normales o aquellos con una infección por H. pylori.(2)



El estudio de donde se tomaron los controles mencionados fue realizado en 2006, el inconveniente con este es que el grupo que se tomó de control incluye pacientes con trastornos funcionales de acuerdo a Roma III los cuales aún no se había contemplado que dentro de la patogenia de estos trastornos estaría la micro inflamación incluyendo así infiltración de eosinófilos, por lo que puede estar sobreestimado lo que hasta ahora se considera la normalidad de eosinófilos.

EN 2016 se realizó un metaanálisis para establecer los límites de la normalidad de infiltración eosinofílica de cada segmento intestinal. Se encontraron múltiples estudios con diversos diagnósticos al ser muy heterogéneos no es posible establecer un límite o rango de normalidad aunque establece un promedio en el recuento de eosinófilos de 8.6 en duodeno con un rango muy amplio, se necesitan de estudios metacéntricos con criterios rigurosos de selección para poder determinar un numero normal de eosinófilos ya que no es posible debido a las implicación éticas que tendría la realización de endoscopia en niños aparentemente sanos.(3)

## **MARCO TEÓRICO**

### ***Trastorno gastrointestinales funcionales***

Los trastornos gastrointestinales funcionales son aquellos que actualmente son mejor definidos como trastornos crónicos y que tradicionalmente eran considerados sin explicación orgánica evidente o tener una causa desconocida, sin embargo varias alteraciones han sido identificadas en el eje cerebro-intestino donde ocurre una alteración en el procesamiento de señales sensoriales(4). La fisiopatología no está totalmente esclarecida.

En 2016 los criterios de roma IV para trastornos gastrointestinales funcionales fueron publicados reemplazando a los previos que fueron establecidos en 2006.(5)

Los trastornos gastrointestinales funcionales asociados a dolor son los más frecuentes después de la constipación funcional ( ) y afectan aproximadamente al 25% de todos los niños alrededor del mundo ( ). Los trastornos gastrointestinales funcionales asociados a dolor abdominal están subclasificados dentro de los criterios de roma IV dentro de una serie de entidades clínicamente distinta como: el síndrome de intestino irritable, dispepsia funcional, migraña abdominal, dolor abdominal funcional no especificado y estreñimiento funcional. Estos últimos están caracterizados por la presencia de hiperalgesia visceral así como aumento en la percepción central del estímulo visceral ( eje cerebro-intestino ).

Estas subclasificaciones están agrupados de acuerdo a sus síntomas, que difieren con base en el segmento gastrointestinal afectado, o dependiendo en relación con otras condiciones como cefalea migrañosa.(6)

## **EPIDEMIOLOGIA**

Un metaanálisis reciente que incluyó 58 estudios y en total 196,472 niños de 1957 a 2014 obtuvieron una prevalencia global de un 13.5%. Identificando en orden de frecuencia de mayor a menor con diferencias mínimas porcentuales y dependiendo del país estudiado en primer lugar se encuentra el síndrome de intestino irritable seguido de migraña abdominal, dolor abdominal funcional y dispepsia funcional.(6)

Hablando de los trastorno gastrointestinales funcionales según los criterios de roma IV el más prevalente en México es la constipación funcional (12.6%) y el síndrome de intestino irritable (6.4%) como el trastorno asociado a dolor más comúnmente diagnosticado. Estas cifras son concordantes a lo que encontramos en otros estudios realizados de forma similar a través de encuestas en otros países. Un estudio realizado en niños colombianos se encontró a la constipación e incontinencia fecal como el grupo de trastornos como el más común (15.5%) seguido del síndrome de intestino irritable siendo el más común 5.4%, siendo este el trastorno asociado a dolor más común.(7)

### ***Impacto.***

Los trastornos gastrointestinales funcionales son comunes y representan un gasto importante en el cuidado de la salud, este representa un 52% de las visitas al gastroenterólogo pediatra. No existen datos actuales de los costos que esto representa en México. (7)

Se realizó un estudio multicéntrico acerca de la calidad de vida relacionado a la salud en Estados Unidos en el cual a través de un cuestionario que incluye datos como: días perdidos de escuela por enfermedad, días de trabajo de los padres perdidos por enfermedad, necesidad de ser cuidado por un padre debido a enfermedad, imposibilidad para jugar debido a enfermedad y otras variables, en comparación con controles de niños sanos se estableció un puntaje. Los niños con trastornos

gastrointestinales funcionales y con enfermedades gastrointestinales orgánicas tienen menor calidad de vida relacionada a la salud en comparación con niños sanos como es esperado. Y se encontró que de estos dos grupos afectados se compararon y resultaron ser los niños con trastorno gastrointestinal funcional los que tenían menor calidad de vida relacionada a la salud. (8)

### ***Diagnostico***

Los criterios de Roma IV son utilizados para lograr determinar el diagnóstico de trastornos funcionales, el problema reside en el enunciado que es incluido en cada trastorno que con la frase “Después de una evaluación apropiada, el dolor abdominal no ha podido ser totalmente explicado por otra condición abdominal”. La decisión está en que el médico decida lo que se considera una evaluación apropiada. Esta debe incluir una historia clínica completa y usualmente se realiza de manera regular por los gastroenterólogos pediatras la toma de muestras de materia fecal y de sangre.

Exámenes de laboratorio: Deben evitarse y ser limitados para evitar sobreinterpretar hallazgos menores sin relevancia clínica.

Distintos estudios han reportado prevalencia de trastornos funcionales asociados a enfermedad celíaca, un estudio realizado en Italia en 2021 demostró una prevalencia de 11.5% de prevalencia de trastornos funcionales asociados a enfermedad celíaca, de los cuales predominaba el síndrome de intestino irritable en comparación al control con niños sanos que presentan una prevalencia de 6.5% de este trastorno funcional.(1,9)

### ***Histología***

No contamos con controles de niños sanos para determinar si hay algún rango de normalidad. Al momento de realizar el diagnóstico de las gastroenteropatías eosinofílicas se ha postulado que para considerarse como infiltrado eosinofílico patológico se requiere de cerca de 20 eosinófilos por campo de alto poder (40x) y duodenal de 36 eosinófilos por campo de alto poder y para colon 50 eosinófilos.

Se realiza el diagnostico de trastornos funcionales. Por medio de los criterios de Roma IV con las siguientes definiciones.(10,11)

### ***Criterios de Roma IV***

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Dispepsia Funcional. Traducido de:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>

Criterios diagnósticos de Dispepsia Funcional
<p>Debe incluir 1 o más de los siguientes síntomas al menos 4 días por mes</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Plenitud postprandial</li><li>2. Saciedad temprana</li><li>3. Dolor epigástrico no asociado a la defecación</li><li>4. Después de la apropiada evaluación, los síntomas no pueden ser explicados por otra condición medica</li></ol> <p>Los criterios deben ser cumplidos al menos 2 meses antes del diagnostico</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Síndrome de distress Postprandial incluye plenitud postprandial o saciedad temprana que evita terminar una comida habitual.</li><li>2. Dolor epigástrico, incluye los siguientes: dolor o ardor localizado en epigastrio. El dolor no es generalizado o localizado en otra region y no mejora a la defecación o flatulencia. Criterios de apoyo incluyen (a) dolor urente que no se asocia a dolor retroesternal y (b) dolor inducido aliviado con ingestión de alimentos pero puede ocurrir durante el ayuno.</li></ol>

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Dolor Abdominal Funcional. Traducido de:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>

Criterios diagnósticos de Dolor Abdominal Funcional
---

Debe cumplirse al menos 4 veces por mes e incluir lo siguiente:

1. Dolor abdominal episódico o continuo que no ocurre en eventos fisiológicos (comer, menstruación)
2. Criterios insuficientes para Síndrome de Intestino Irritable o Dispepsia Funcional
3. después de la apropiada evaluación, el dolor abdominal no puede ser explicado por otra patología

Los criterios deben ser cumplidos al menos 2 meses antes del diagnóstico

Tabla 3 Criterios diagnósticos de síndrome de Intestino Irritable. Traducido de:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>

#### Criterios diagnósticos de Síndrome de Intestino Irritable

Debe incluir todos los siguientes:

1. Dolor abdominal al menos 4 días por mes asociado a 1 o más de los siguientes:
  - a) Relacionado con defecación
  - b) Cambios en la frecuencia de las heces
  - c) Cambios en la forma de las heces
2. En niños con constipación, el dolor no se resuelve con la resolución de la constipación
3. Después de la apropiada evaluación, el dolor abdominal no puede ser explicado por otra patología

Los criterios deben ser cumplidos al menos 2 meses antes del diagnóstico

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Constipación Funcional. Traducido de:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>

#### Criterios Diagnósticos de Constipación Funcional

Debe incluir 2 o más de los siguientes al menos 1 vez por semana por lo menos 1 mes con

criterios insuficientes de Síndrome de Intestino Irritable:

1. Dos o menos defecaciones en el escusado en una semana en un niño de 4 años de edad
2. Al menos 1 episodio de incontinencia fecal por semana
3. Historia de postura retencionista o defecación de gran volumen
4. Historia de defecaciones dolorosas
5. Presencia de gran masa fecal en el recto
6. Antecedentes de heces de gran diámetro que pueden obstruir el escusado

Después de la apropiada evaluación, los síntomas no pueden ser explicados por otra patología.

### ***Factores predisponentes en trastornos de dolor abdominal funcional en niños***

Sexo y edad: Se ha estudiado y tienen mayor prevalencia estos trastornos en mujeres, sobre todo cuando se trata de síndrome de intestino irritable y dispepsia funcional la cual ha tenido un incremento en su incidencia en los últimos años. (4)

Si bien algunos estudios han reportado mayor prevalencia en niños mayores, según un metaanálisis realizado muestra que no existen diferencias significativas en mayores o menores de 12 años de edad. (12)

Factores epigenéticos y factores genéticos: Se han realizado estudios para detectar asociaciones genéticas, un metaanálisis realizado por F.D et al encontró asociación importante en dispepsia funcional para la variante genética C825T en el gen GNB3, esta variante se vio significativamente asociada a dismotilidad la cual se encuentra involucrada en fisiopatología de la dispepsia funcional, también se ha visto relación en un volumen gástrico reducido. Este estudio muestra limitaciones ya que el tamaño de la muestra es limitado (212 pacientes) para realizar a partir de este una conclusión. (13)

Factores psicológicos: están fuertemente asociados a trastorno de ansiedad generalizada y depresión mayor así como en pacientes con antecedente de abuso.(14)

Más aun se ha estudiado la asociación genética con respecto al síndrome de intestino irritable, y se ha encontrado que el estudio del genoma completo ha proporcionado asociaciones con variantes en el cromosoma 9 (9q31.2 locus) que están vinculados a las funciones de diversos canales iónicos, disfunción autonómica y mutaciones en el gen sacarasa-isomaltasa.

En estudios realizados en gemelos, la concordancia de un diagnóstico de SII es más común en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos; sin embargo, tener un padre con síndrome de intestino irritable es un predictor fuerte, lo que sugiere que los factores ambientales tales como la enfermedad aprendida es un factor con mayor relevancia que los factores genéticos. (14)

### ***Mecanismos fisiopatológicos.***

Hasta la fecha, el mecanismo de los trastornos de dolor abdominal funcional en la población pediátrica no se conoce con certeza. Varios mecanismos posibles se han sugerido los síntomas observados, incluidas alteraciones psicosociales, interacción anormal cerebro-intestino, disfunción autonómica, trastornos de la motilidad gastrointestinal, hipersensibilidad visceral y activación inmunológica.(12)

### ***Microinflamación***

Estudios recientes sugieren que la “micro inflamación” o inflamación de bajo grado intestinal está involucrada esencialmente en la fisiopatología de los trastornos gastrointestinales funcionales. Estos estudios realizados en población adulta han reportado que existe cierta asociación en infiltración inflamatoria en la mucosa intestinal



sobre todo se han reportado eosinófilos en duodeno y estomago asociados a dispepsia funcional encontrándose un mayor recuento de infiltración eosinofílica en duodeno. (2)

Los trastornos gastrointestinales funcionales, por definición, no tienen patología intestinal microscópica observada, pero estudios recientes sugieren que este paradigma necesita revisión en modelos animales la inflamación intestinal limitada a la mucosa puede alterar función motora y sensorial del intestino a través de la liberación de mediadores incluyendo citocinas y neuropéptidos.

En la última década han identificado eotaxina, interleucina-5 (IL-5) e IL-13 como importantes mediadores inflamatorios que regulan los eosinófilos en el tracto gastrointestinal(11). Hay evidencia sobre la activación inmune y propone que esta es una alteración en la homeostasis intestinal descrita en dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable. Observando en estudios histopatológicos aumento de células T circulantes que se alojan en el intestino, esto indica reclutamiento de células inmunitarias en intestino delgado indirectamente apoyando las observaciones que se han realizado acerca de las alteraciones inflamatorias del eje eosinófilo-mastocito, resultando en anomalías motoras, sensoriales y síntomas extraintestinales.

Se especula que la presentación de antígeno induce la señalización celular e inflamación de bajo grado y de extensión variable del intestino delgado, por la quimiotaxis celular de eosinófilos y mastocitos en un huésped genéticamente propenso. Esto a su vez induce un aumento permeabilidad intestinal y se inicia un círculo vicioso en la respuesta inmune, a mayor permeabilidad intestinal mayor infiltración de células en mucosa duodenal.(15)

Esto se ha visto en estudios que han encontrado asociaciones entre la expresión de proteínas de adhesión celular y la infiltración de células inflamatorias entre pacientes con dispepsia funcional y controles en los cuales se encontraron diferencias importantes. La expresión de proteínas de adhesión celular que mantienen la integridad de la barrera intestinal como Ocludina y E-Caderina tuvieron correlación significativa. Para la proteína ocludina y los recuentos de eosinófilos ( $p=0,04$ ) y la correlación entre la expresión de E-cadherina y los recuentos de mastocitos ( $p=0,006$ ) fue significativa.

Esto implica un papel importante entre la permeabilidad celular y la inflamación de bajo grado (por la presencia de eosinófilos y mastocitos) en duodeno en las manifestaciones clínicas.(15)

La disfunción de la motilidad duodenal por inflamación aumenta el contacto con el ácido duodenal y esto mismo afecta la acomodación del fundus gástrico, esta acomodación anormal puede resultar en incremento de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, un mecanismo clave en reflujo gastroesofágico. Así como que aumentar el riesgo de síntomas de reflujo como náusea, pirosis, vómitos y vaciamiento gástrico retardado cuando existe eosinofilia duodenal.(4)

En estudios en patologías definidas como las enteropatías eosinofílicas en las que se han establecido el número de eosinófilos para su diagnóstico siendo la más estudiada la esofagitis eosinofílica en la cual por lo menos se deben encontrar 15 o más eosinófilos por campo de alto poder, si bien tampoco están bien esclarecida la etiología se ha estudiado la integridad de barrera de la mucosa intestinal, así como la importante asociación que esta tienen con alergia alimentaria y la eosinofilia periférica. La disfunción de la barrera epitelial de la mucosa se ha ligado a susceptibilidad genética en el loci que decodifica proteínas esofágicas de barrera 5q22 y 2p23, encontrándose mutaciones relacionadas directamente con estas patologías y la infiltración eosinofílica intensa.(16)

## ***Tratamiento***

### Modificaciones en la dieta.

Una revisión sistemática en pacientes con síndrome de intestino irritable y enfermedad celiaca sobre las recomendaciones dadas sobre modificaciones en la dieta como la restricción de FODMAPS, grasas en la dieta y restricción o disminución de gluten en la dieta mostro una gran heterogeneidad en los estudios existiendo

variaciones en las recomendaciones específicas en la dieta, además solo un 20% fueron asesorados por un dietista, por lo que la calidad de evidencia no ha sido lo suficientemente buena para realizar una recomendación concluyente. No existen estudios en niños en otros trastornos como dispepsia funcional, la gran mayoría se han realizado en síndrome de intestino irritable.(17)

### Probióticos.

Se han realizado diversos estudios en población adulta sin embargo hay que recordar que los probióticos son cepa específica de edad, enfermedad, y dosis por lo que no se pueden extrapolar a estudios en población pediátrica.(18)

Se han realizado diversos estudios acerca del uso de distintas combinaciones de probióticos. DAF y DF Horvath et al analizaron dos metaanálisis que incluían estudios para dolor abdominal crónico con 290 niños y 3 con 167 niños con síndrome de intestino irritable en ambos los resultados sugieren que los probióticos son más efectivos que el placebo en el tratamiento de síndrome de intestino irritable en niños, para dolor abdominal, en algunos casos para distensión abdominal. Estos no han sido muy heterogéneos por lo tanto la calidad de la evidencia es baja. Sin embargo, considerando riesgo beneficio que implica el uso de probióticos se aconseja su uso.(19)

### Terapia psicológica.

Se realizó un estudio aleatorizado controlado en 2013 con un seguimiento de doce meses de intervención psicológica para niños con dolor abdominal funcional en niños, este demostró el mantenimiento y el beneficio de esta intervención con pocas intervenciones (3 sesiones en promedio) lo que demuestra la importancia de incluir esta práctica como una de las opciones terapéuticas en este tipo de trastornos. Este estudio demostró su efectividad en disminución del dolor la severidad y el carácter incapacitante del mismo.(20) (Twelve month follow-up of cognitive behavioral therapy for children with functional abdominal pain). Se realizó un metaanálisis en el cual se compararon estudios aleatorizados controlados en los cuales se comparaban

antidepresivos contra placebo o terapias psicológicas contra terapia de control o el manejo sintomático usual, se demostró en algunos estudios que los antidepresivos son eficaces en reducir los síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable. Las terapias psicológicas también parecen tener un efecto benéfico en el tratamiento pero hay limitaciones en la calidad de la evidencia por la heterogeneidad de los estudios hasta de un 50%. Se necesitan hacer más estudios en niños.(21)

### Tratamiento farmacológico

Se cuenta con poca evidencia debido a la poca cantidad de estudios controlados aleatorizados. Los fármacos que se han sugerido por su eficacia en población pediátrica con trastornos funcionales son antiespasmódicos, antihistamínicos, antidepresivos y agentes anti reflujo.

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

En todo el mundo los trastornos funcionales gastrointestinales tienen una alta prevalencia. Se trata de trastornos que pueden tener un impacto importante en distintas esferas de la vida de los pacientes, tanto en la esfera económica, social, educación y en su calidad de vida. Hasta hace pocos años se describían como enfermedades crónicas de las cuales no se encontraba una patología orgánica conocida. Actualmente no está cien por ciento esclarecida su etiología, sin embargo se han propuesto nuevas posibles etiologías que de establecerse podrían resultar en nuevos objetivos de tratamiento lo cual impactaría de manera positiva en todo lo antes mencionado. Uno de estos nuevos objetivos es la implicación de micro inflamación intestinal que resulta en dismotilidad y consigo mismo una serie de síntomas que posiblemente resultan en estos trastornos.

Una vez descartadas las enfermedades asociadas a infiltración de eosinófilos ya conocidas como la poliposis intestinal, infección por *Helicobacter Pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal, uso de aines, gastroenteropatías eosinofílicas etc. Habrá una asociación entre mayor infiltración de eosinófilos en trastornos gastrointestinales funcionales con un mayor número de síntomas?

## ***PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN***

En pacientes catalogados con trastornos gastrointestinales funcionales que requirieron de la realización de panendoscopia y que fueron reportados con eosinófilos en mucosa de estómago y duodeno en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

¿Habrá relación entre el número de síntomas presentados contra la cantidad de eosinófilos gástricos y duodenales?

## **JUSTIFICACIÓN**

Los trastornos funcionales gastrointestinales son en frecuencia el primer lugar de motivo de consulta en gastroenterología pediátrica, por el carácter crónico de estas impactan de manera negativa en la calidad relacionada a la salud de los padres y de los pacientes. Estos se habían considerado sin tener explicación orgánica, sin embargo actualmente se tratan de múltiples factores los que contribuyen a la presentación clínica de las mismas y que están siendo identificados en los últimos años.

Hay un modelo en adultos en el cual se describe la fisiopatología de los trastornos funcionales asociados a dolor el cual propone que los factores periféricos en el intestino como la inflamación de bajo grado, disbiosis intestinal, activación inmunitaria, alteración del metabolismo de la serotonina, la exposición a sales biliares y el aumento de permeabilidad intestinal puede estar jugando un papel clave y manera conjunta o individual a los trastornos gastrointestinal.(19)

De esta manera un mejor entendimiento de los factores periféricos nos lleva a categorizarlos y lograr nuevos objetivos de tratamiento. Por lo tanto determinar la presencia de celular inflamatorias y su consecuencia clínica nos permitirá realizar diagnósticos tempranos, no retrasar tratamientos, mejorar y mantener la calidad de vida de los pacientes.

## ***HIPÓTESIS***

Habrá mayor número de eosinófilos gástricos y duodenales en los trastornos funcionales que como consecuencia nos den mayor número de síntomas en un mismo paciente

## ***OBJETIVOS***

General: Analizar la relación entre trastornos funcionales y el número de eosinófilos infiltrados en mucosa gastrointestinal.

Específicos:

1. Definir si hay asociación de mayor eosinófilos a un trastorno específico.
2. Distinguir si existe relación entre número de eosinófilos y el momento de realización de la panendoscopia.
3. Analizar si existe mayor número de síntomas a mayor número de eosinófilos.
4. Determinar si existe predominancia del sexo y edad afectada.
5. Identificar si el número de eosinófilos periféricos es comparable con infiltración de eosinófilos en mucosa gástrica o duodenal.



## **MÉTODOS**

Diseño: Se estudiaron todas las biopsias realizadas desde enero 2015 hasta enero 2023 en el departamento de patología en el Hospital Infantil de México para determinar los casos positivos y negativos de infiltración eosinofílica en tubo digestivo tomando como positivo desde 1 eosinófilos por campo de alto poder (40X) en duodeno y estómago, presencia de síntomas gastrointestinales y se determinó si cumplían criterios para trastornos funcionales.

Población: Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de afección gastrointestinal realizado por gastroenterología o cirugía de tórax con estudio endoscópico en los últimos 7 años y que cuenten con reporte por histopatología

### ***Criterios de inclusión***

Pacientes menores de 18 años con trastorno gastrointestinal funcional que hayan sido sometidos a estudio endoscópico de enero 2015 a enero 2023

Que cuenten con estudio endoscópico y reporte histopatológico.

Que cuenten con biometría hemática de 1 mes previo al procedimiento.

Presencia de infiltración por eosinófilos en duodeno.

### ***Criterios de exclusión***

Pacientes que clínica e histopatológicamente se diagnosticó con una enfermedad que se conozca como causa de infiltración de eosinófilos.

### ***Instrumentos***

Expediente clínico y resultados de reporte histopatológico.

Software estadístico SPSS

## **Aspectos éticos**

El trabajo propuesto se desarrolla dentro de los principios fundamentales de la ética como lo son la beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía y cumpliendo las normas técnicas y científicas requeridas para tal fin. Tiene un impacto social, científico y clínico porque busca poner en evidencia un problema de salud que presenta cambios constantes en las estrategias para su manejo debido a la diversidad de estudios encontrados y poca evidencia científica de calidad.

De acuerdo a la declaración de Helsinki del 2000, el presente trabajo no representa ningún riesgo para el paciente ya que se trata de un estudio retrospectivo, la información se manejó de forma confidencial y anónima

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### Descripción de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha actual, medida en años.	Años cumplidos.	Cuantitativa discreta	De 0 años a 18 años.
Sexo	Referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Genero definido como masculino y femenino.	Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer
Eosinófilos en sangre	Recuento de eosinófilos en sangre	Numero de eosinófilos en sangre	Cuantitativa discreta	Numérico
Presencia de eosinófilos en mucosa	Numero de eosinófilos que se encuentran en tejido por histopatología.	Numero de eosinófilos en tejido digestivo	Cuantitativa discreta	Numérico
Duración de síntomas	Tiempo en meses previos a endoscopia	Tiempo en meses	Cuantitativa Ordinal	Numérico

Constipación funcional	Definición	Criterios Roma IV	Cualitativo Dicotómico	Si o no
Dispepsia funcional	Criterios Roma IV	Criterios Roma IV	Cualitativo Dicotómico	Si o no
Síndrome de intestino irritable	Criterios Roma IV	Criterios Roma IV	Cualitativo Dicotómico	Si o no
Dolor abdominal funcional	Criterios Roma IV	Criterios Roma IV	Cualitativo Dicotómico	Si o no

## **RESULTADOS**

Contamos con un total de 29 participantes en los cuales encontramos las siguientes características: se dividieron las variables que están expresadas en mediana, el valor mínimo y el valor máximo. Y para las variables nominales se usó la n y porcentaje.

La edad tuvo una media de 8.3 años cumplidos y un rango de 1 - 16 años. Para la evolución de síntomas en meses previos a la realización de endoscopia encontramos una media de 6 meses y un rango de 2 a 60 meses. Los eosinófilos en sangre periférica expresados en porcentaje obtuvieron una media de 3.3 eosinófilos con un rango de 1 a 5, y para los expresados en números absolutos se encontró una media de 256.2 eosinófilos con un rango de 0 a 870. El sexo masculino representó un 48% de la muestra.

En cuanto a los síntomas asociados a cada trastorno se obtuvieron los siguientes síntomas en porcentajes: para dolor abdominal se presentó en 79% de los participantes, seguido de la pirosis 38%, constipación 24.1%, saciedad temprana 20%, náuseas 20%, disfagia 10% y diarrea 7%.

**Tabla 5 Diferencias de las características clínicas de acuerdo con el número de eosinófilos gástricos.**

Característica	0-10 eosinófilos (n=19)	>10 eosinófilos (n=10)	p
Edad (años) <sup>a</sup>	8 (1-15)	4 (1-13)	0.604
Sexo masculino (n, %) <sup>b</sup>	10 (52.6)	4 (40)	0.700
Tiempo de evolución (meses) <sup>a</sup>	10 (3-6)	4.5 (2-12)	<b>0.016</b>
Número de síntomas <sup>a</sup>	2 (1-5)	3.5 (1-4)	0.211
Eosinófilos absolutos en sangre (10 <sup>3</sup> μL) <sup>a</sup>	220 (0-600)	310 (40-870)	0 .138
% eosinófilos sangre <sup>a</sup>	2 (0-7)	4 (1-13)	0.104
Diagnóstico <sup>b</sup>			
Dispepsia	12 (63.2)	5 (50.0)	
Síndrome de intestino irritable	1 (5.3)	4 (40.0)	0.142
Dolor abdominal funcional no especificado	4 (21.1)	1 (10.0)	
Constipación funcional	2 (10.5)	0 (0)	

<sup>a</sup>Valores expresados en mediana (mínimo y máximo), prueba de U de Mann-Whitney. <sup>b</sup>Valores expresados en n (%), prueba exacta de Fisher.

**Tabla 6. Diferencias de las características clínicas de acuerdo con el número de eosinófilos duodenales**

Característica	0-10 eosinófilos (n=14)	>10 eosinófilos (n=15)	p
Edad (años) <sup>a</sup>	7.5 (1-15)	8 (1-16)	0.880
Sexo masculino (n, %) <sup>b</sup>	6 (42.8)	8 (53.3)	0.715
Tiempo de evolución (meses) <sup>a</sup>	6 (2-60)	6 (3-48)	0.813
Número de síntomas <sup>a</sup>	2 (1-3)	4 (2-5)	<b>0.002</b>
Eosinófilos absolutos en sangre (10 <sup>3</sup> μL) <sup>a</sup>	240 (0-460)	260 (0-870)	0.400
% eosinófilos sangre <sup>a</sup>	3.5 (0-5)	3 (0-13)	0.331
Diagnóstico <sup>b</sup>			
Dispepsia	9 (63.6)	8 (53.3)	
Síndrome de intestino irritable	0 (0)	5 (33.3)	0.062
Dolor abdominal funcional no especificado	4 (28.6)	1 (6.7)	
Constipación funcional	1 (7.1)	1 (6.7)	

<sup>a</sup>Valores expresados en mediana (mínimo y máximo), prueba de U de Mann-Whitney. <sup>b</sup>Valores expresados en n (%), prueba exacta de Fisher.

## ***DISCUSIÓN.***

A partir de los hallazgos encontrados aceptamos la hipótesis que establece que existe una relación entre mayor número de síntomas con mayor número de infiltración de eosinófilos en duodeno. Se logró encontrar mayor relación o diferencias entre el número de síntomas encontrados en el grupo de pacientes que tenían una infiltración de eosinófilos en duodeno mayor de 10, lo que implica que a mayor presencia de estas células inflamatorias se afectarían distintos procesos que son clave para el origen de distintos síntomas como la afección de la motilidad que en consecuencia puede facilitar la exposición del esófago al contenido gastrointestinal por relajaciones transitorias y además alterar la percepción del dolor; no queda claro si esto es debido a la disrupción de la barrera mucosa que permite que se infiltren estas células por defecto en algunos genes o si esto pasa de manera conjunta. Sería importante explicarnos esto y sería necesario hacer otro tipo de estudio en el que se pudiera comparar la mejoría clínica con control endoscópico para evaluar la reducción de eosinófilos en relación con menor número de síntomas y el manejo instaurado.(13)

En los resultados obtenidos de nuestra base de datos de manera general destacan los siguientes puntos:

No se describen diferencias en múltiples variables similar a lo que encontramos en la literatura, no encontramos ninguna relación en cuanto al sexo y edad de los participantes con el número de infiltrado eosinofílico en mucosa tanto gástrica como duodenal lo que traduce en que la micro inflamación no es mayor dependiendo del sexo a pesar de que la incidencia de estos trastornos es mayor en el sexo femenino, de presentarse y de requerir endoscopia no hay una asociación con una mayor inflamación.

En estudios realizados con gastroenteropatías eosinofílicas la presencia de eosinófilos periféricos en mayor número tenía relación estrecha con la presencia de alergias o atopia en los pacientes por lo que de encontrarse eosinófilos absolutos elevados en sangre se debía realizar la búsqueda de estas patologías. No encontramos diferencias en la presencia de eosinófilos periféricos con el número de eosinófilos



infiltrados en mucosa duodenal o gástrica, lo cual nos hace pensar que parte de la fisiopatología de los trastornos funcionales si bien tiene una implicación inmunológica por la infiltración de células inflamatorias no tiene relación indirecta el encontrar eosinofilia que nos haga sospechar y buscar alergias o antecedentes de atopia como asma, rinitis o dermatitis atópica como se ha encontrado en otros estudios. Sin embargo en nuestra base de datos no encontramos estas patologías puesto que este al ser un estudio retrospectivo solo contamos con los datos en el expediente clínico y en muchas ocasiones no se estudiaron estas como posibles comorbilidades asociadas.(16)

Se presentaron además los síntomas que tenían los participantes y el dolor abdominal se reportó como el síntoma predominante con un 79 presentándose en 23 participantes lo que es similar a lo que encontramos en la literatura. Se describe en un artículo de revisión realizado en 2019 por la Universidad de Newcastle sobre las alteraciones inflamatorias en duodeno y sus implicaciones en la clínica y este sugiere un modelo de la enfermedad en la que la inflamación conduce a alteración de la función proximal que resulta en anomalías motoras, sensoriales, síntomas extraintestinales que como resultado final se traducen en dolor abdominal. (4)

Encontramos que el trastorno más frecuentemente encontrado fue la dispepsia funcional, seguido del dolor abdominal funcional no especificado y no se encontraron diferencias para estos con el número de infiltración de eosinófilos en estómago pero si en duodeno, similar a un estudio realizado en niños en el que compararon infiltrado de eosinófilos en trastornos funcionales contra un control obtenido en un metaanálisis de niños que no presentaban enfermedades que causaran infiltración de eosinófilos, en el cual se encontró una diferencia significativa en el recuento de eosinófilos en duodeno mayor a 10 células en el grupo de trastornos funcionales. Sin embargo no se mencionó que trastorno específico obtuvo estas diferencias, al contrario identificamos en nuestros participantes una tendencia de presentar más de 10 eosinófilos en duodeno en síndrome de intestino irritable sin embargo esta no logra ser estadísticamente significativa por el tamaño de muestra.(15)

Se observó que hay relación en el número de eosinófilos en estomago a un menor tiempo en meses previo a la realización de la endoscopia en el grupo de más de 10 eosinófilos lo cual pudiera tratarse de un dato indirecto de que la infiltración de eosinófilos en estomago podría estar implicado en la intensidad del dolor. Una mayor intensidad en el síntoma predominante (dolor abdominal) es probable que sea factor que influya en la realización de procedimientos invasivos como es la endoscopia por el gastroenterólogo en un tiempo menor en comparación con pacientes que no presentan síntomas percibidos como urgentes. Para próximos estudios sería importante determinar mediante una misma escala la intensidad de los síntomas, esto como objetivo de estudio a las alternativas terapéuticas que se ofrecen en estos trastornos para el dolor y controles posterior a un periodo de tratamiento, habría que determinar si existe diferencia en el número de eosinófilos en mucosa gástrica y que esto correlacione con la clínica de esta manera identificar la mejor terapéutica. No se pudo determinar la intensidad de los síntomas en nuestros participantes al ser un estudio retrospectivo y no contar con estos datos en el expediente clínico.

## **CONCLUSIÓN**

La investigación realizada determina que un paciente con trastorno gastrointestinal funcional que presenta un mayor número de eosinófilos gastrointestinales presenta una mayor cantidad de síntomas asociados.

Se estableció como punto de corte 10 eosinófilos por campo en mucosa duodenal y gástrica.

Se presentaron diferencias significativas en dos puntos, el primero determina que el número de eosinófilos mayor de 10 por campo en estomago tiene relación con la realización de panendoscopía en menos tiempo ( muy probablemente debido a que presentaban síntomas con mayor intensidad apresurando la realización de la pan endoscopía). Falta correlacionar con la intensidad de los síntomas para futuros estudios. La infiltración de eosinófilos en duodeno tuvo un papel importante ya que a partir de más de 10 eosinófilos por campo tuvieron mayor número de síntomas en un mismo paciente, esto puede influir en una menor calidad de vida y un impacto significativo en otras áreas, esto no fue evaluado, sería importante realizar encuestas ya validadas como las que se realizan en Estados Unidos para ver si este indicador se relaciona con mayor infiltrado inflamatorio.

El trastorno que presenta una mayor tendencial a relacionarse con la micro inflamación es el síndrome de intestino irritable, no se puede decir que fue estadísticamente significativa por el tamaño de muestra y esto debería considerarse como objeto de estudio en este trastorno específico.

Hace falta estudios más grandes que nos ayuden a caracterizar de manera correcta los trastornos gastrointestinales funcionales, es importante estudiar cada área que podría tener relación con la clínica de estos trastornos. La micro inflamación juega un papel importante sin embargo no es el único implicado en esta patología. Para establecer objetivos terapéuticos y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes es importante tener un mejor entendimiento de estos trastornos.

# CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022
Declaración del tema										
Desarrollo del anteproyecto										
Desarrollo de la Tesis										
Ingreso de información										
Tabulación de datos										
Análisis estadístico										
Resultados y redacción de tesis										
Presentación de tesis										

## ***LIMITACIÓN DEL ESTUDIO***

No existen estudios que avalen valores normales de eosinófilos en cada segmento de mucosa gastrointestinal en pacientes sanos que sirvan de control.

Al ser un estudio retrospectivo hay algunos datos que no pueden ser obtenidos por falta de su captura en el expediente.

No se especifica en algunos casos la semiología de síntomas de manera adecuada.

El tamaño de la muestra es pequeño ya que se debieron descartar muchos participantes por la falta de datos en el expediente.

No contamos con endoscopias de control para valorar mejoría clínica y cambios histológicos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cristofori F, Tripaldi M, Lorusso G, Indrio F, Rutigliano V, Piscitelli D, et al. Functional Abdominal Pain Disorders and Constipation in Children on Gluten-Free Diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. diciembre de 2021;19(12):2551-8.
2. Lee EH, Yang HR, Lee HS. Analysis of Gastric and Duodenal Eosinophils in Children with Abdominal Pain Related Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 28 de junio de 2016;22(3):459-69.
3. Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, et al. Eosinophil Counts in the Small Intestine and Colon of Children Without Apparent Gastrointestinal Disease: A Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. julio de 2018;67(1):6-12.
4. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. enero de 2020;115(1):41-8.
5. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *The Journal of Pediatrics*. abril de 2018;195:134-9.
6. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, Di Lorenzo C, Mack I, Nurko S, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 5 de noviembre de 2020;6(1):89.

7. Saps M, Nichols-Vinueza DX, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Colombian School Children. *The Journal of Pediatrics*. marzo de 2014;164(3):542-545.e1.
8. Varni JW, Bendo CB, Nurko S, Shulman RJ, Self MM, Franciosi JP, et al. Health-Related Quality of Life in Pediatric Patients with Functional and Organic Gastrointestinal Diseases. *The Journal of Pediatrics*. enero de 2015;166(1):85-90.e2.
9. Fiori Nastro F, Serra MR, Cenni S, Pacella D, Martinelli M, Miele E, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children with celiac disease on different types of gluten-free diets. *World J Gastroenterol*. 14 de diciembre de 2022;28(46):6589-98.
10. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. mayo de 2016;150(6):1393-1407.e5.
11. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and Distribution of Eosinophils in the Gastrointestinal Tract of Children. *Pediatr Dev Pathol*. mayo de 2006;9(3):210-8.
12. Rajindrajith S, Zeevenhooven J, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Functional abdominal pain disorders in children. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 3 de abril de 2018;12(4):369-90.
13. Dai F, Liu Y, Shi H, Ge S, Song J, Dong L, et al. Association of Genetic Variants in GN $\beta$ 3 with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. agosto de 2014;59(8):1823-30.

14. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. noviembre de 2020;396(10263):1675-88.
15. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita ÅV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. febrero de 2014;63(2):262-71.
16. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, et al. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):253.
17. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. junio de 2018;31(3):390-407.
18. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*. abril de 2017;82(2):156-78.
19. Enck P, Mazurak N. Dysbiosis in Functional Bowel Disorders. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):296-306.
20. Levy RL, Langer SL, Walker LS, Romano JM, Christie DL, Youssef N, et al. Twelve-Month Follow-up of Cognitive Behavioral Therapy for Children With Functional Abdominal Pain. *JAMA Pediatr*. 1 de febrero de 2013;167(2):178.
21. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated



Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. enero de 2019;114(1):21-39.