



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Eosinofilia duodenal en pacientes con dispepsia funcional en Colombia

Adán José Lúquez Mindiola

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Programa de Gastroenterología
Bogotá, Colombia
2017

Eosinofilia duodenal en pacientes con dispepsia funcional en Colombia

Adán José Lúquez Mindiola

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Gastroenterología

Director (a):
MD. William Otero Regino

Línea de Investigación:
Gastroenterología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Programa de Gastroenterología
Bogotá, Colombia
2017

A mis padres, Ofo y Marce, son la razón de mi vivir.

A Lina, Iván e Ito, porque mis logros son su felicidad.

A Martha, por su tiempo, por entender la importancia de esta etapa en mi vida, por todo.

Agradecimientos

Al Dr. William Otero, por ser mi mentor, por inculcarme ser el mejor de los mejores.

A mis profesores, por su tiempo y dedicación.

A Andrés Gómez, Mario Jaramillo, James Yurgaky, Hernando Marulanda y Javier Estarita, por ser parte de este proceso de formación académica.

A Liliana Oino, Alejandra Figueroa y Eliana Cárdenas, por su innegable colaboración.

A los pacientes de la clínica Fundadores, fuente de enseñanza, por ellos y para ellos.

Resumen

Introducción: la dispepsia funcional (DF) es un síntoma complejo. Actualmente existen múltiples opciones terapéuticas que se utilizan para el manejo de éstos pacientes; sin embargo, las terapias en DF se basan en el control sintomático y no tratan las vías fisiopatológicas implicadas en su desarrollo. Para comprender la compleja fisiopatología implicada en la DF se ha propuesto el duodeno como sitio clave. El objetivo del estudio es determinar eosinofilia duodenal en pacientes con DF y establecer la correlación clínico-patológica con los síntomas cardinales de la dispepsia.

Materiales y métodos: estudio de casos y controles. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con dispepsia según los criterios Roma IV, con indicación de endoscopia de vías digestivas altas y hallazgos endoscópicos normales en esófago, estómago y duodeno (grupo DF).

Se excluyeron pacientes con dispepsia orgánica. Se reclutaron pacientes con endoscopia de vías digestivas altas por anemia por deficiencia de hierro y diarrea crónica (grupo control). Se tomaron biopsias en estómago, bulbo y segunda porción de duodeno. Se calculó un tamaño de muestra de 140 pacientes (70 pacientes en el grupo DF y 70 pacientes en el grupo control). La información recolectada fue descrita y analizada mediante técnicas estadísticas convencionales.

Resultados: se reclutaron 243 pacientes. Se incluyeron 84 pacientes en el grupo DF y 84 pacientes en el grupo control. Se excluyeron 75 pacientes por dispepsia orgánica. 135 pacientes eran mujeres (80,3%). La edad promedio fue 53,6 años (DE 14,9). Se encontró eosinofilia duodenal con diferencia significativa en los pacientes con saciedad precoz ($p = 0,01$). No hubo diferencia significativa en los pacientes con llenura posprandial ($p = 0,63$), dolor o ardor epigástrico ($p = 0,26$), síntomas de reflujo gastroesofágico ($p = 0,13$), alergia a medicamentos, factores ambientales o comida ($p = 0,42$) y tabaquismo ($p =$

0,28). Asimismo, no se encontró relación entre mastocitosis duodenal y saciedad precoz ($p = 0,98$), llenura posprandial ($p = 0,78$) y dolor o ardor epigástrico ($p = 0,82$).

Conclusiones: la eosinofilia duodenal se presenta en pacientes con saciedad precoz. Estos hallazgos proveen claves importantes que permitirán modificar la terapéutica, actuando en los mediadores fisiopatológicos implicados en la DF.

Palabras clave: (dispepsia, eosinofilia, duodeno).

Abstract

Background: functional dyspepsia (FD) is a complex symptom. Currently there are multiple therapeutic options that are used for the management of these patients; however, FD therapies are based on symptomatic control and do not address the pathophysiological pathways involved in its development. The duodenum has been proposed as a key site to understand the complex pathophysiology involved in FD. The aim of the study is to determine duodenal eosinophilia in patients with FD and establish the clinical-pathological correlation with the cardinal symptoms of dyspepsia.

Materials and methods: case-control study. Patients older than 18 years with dyspepsia according to the Rome IV criteria, with indication of upper gastrointestinal endoscopy and normal esophagus, stomach and duodenum (FD group), were included. Patients with organic dyspepsia were excluded. Patients with upper gastrointestinal endoscopy for iron deficiency anemia and chronic diarrhea (control group) were recruited. Biopsies were taken in the stomach, duodenal bulb and second portion of duodenum. A sample size of 140 patients (70 patients in the FD group and 70 patients in the control group) was calculated. The collected information was described and analyzed by conventional statistical techniques.

Results: 243 patients were recruited. 84 patients were included in the FD group and 84 patients in the control group. 75 patients were excluded because of organic dyspepsia. 135 patients were women (80.3%). The mean age was 53.6 years (SD 14.9). Duodenal eosinophilia was found with significant difference in patients with early satiety ($p = 0.01$). There was no difference in patients with postprandial fullness ($p = 0.63$), epigastric pain or burning ($p = 0.26$), gastroesophageal reflux symptoms ($p = 0.13$), allergy to medications, environmental factors or food ($p = 0.42$) and smoking ($p = 0.28$). There was no relationship between duodenal mastocytosis and early satiety ($p = 0.98$), postprandial fullness ($p = 0.78$), and epigastric pain or burning ($p = 0.82$).

Conclusions: duodenal eosinophilia occurs in patients with early satiety. These findings provide important clues to modify the therapy by acting on the pathophysiological pathways involved in FD.

.

Keywords (Mesh): dyspepsia, eosinophilia, duodenum.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIV
Lista de tablas	XV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVI
Introducción	1
1. Capítulo 1: Planteamiento del problema	3
1.1 Objetivos.....	3
1.1.1 Objetivo General	3
1.1.2 Objetivos específicos	4
1.2 Hipótesis o pregunta de investigación.....	4
1.2.1 Hipótesis nula	4
1.2.2 Hipótesis alterna	4
2. Capítulo 2: Marco de referencia	5
3. Capítulo 3: Metodología	9
3.1 Diseño del estudio	9
3.2 Población de estudio	9
3.3 Tamaño de la muestra	9
3.4 Criterios de inclusión	9
3.5 Criterios de exclusión.....	10
3.6 Procedimientos y recolección de la información.....	10
3.7 Análisis estadístico	11
3.8 Variables del estudio y definición de variables	12
3.9 Consideraciones éticas.....	13
4. Capítulo: Resultados y discusión	15
4.1 Resultados.....	15
4.2 Discusión	18
5. Conclusiones	23
A. Anexo: Cuestionario Dispepsia	25
Bibliografía	27

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Flujograma de pacientes	15

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1: Definición de variables	12
Tabla 4-1: Variables demográficas.....	16
Tabla 4-2: Correlación eosinofilia duodenal con síntomas, alergia (medicamentos, factores ambientales, comida), tabaquismo e infección por <i>H. pylori</i>	17

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
DE	Desviación estándar
DF	Dispepsia funcional
EVDA	Endoscopia de vías digestivas altas
H. pylori	Helicobacter pylori
OLGA	Operative Link on Gastritis Assessment
OR	Odds Ratio
SDE	Síndrome de dolor epigástrico
SDP	Síndrome de distrés posprandial

Introducción

La dispepsia funcional es un síntoma complejo. Actualmente existen múltiples opciones terapéuticas que se utilizan para el manejo de éstos pacientes; sin embargo, las terapias en dispepsia funcional se basan en el control sintomático y no tratan las vías fisiopatológicas implicadas en su desarrollo.

Para comprender la compleja fisiopatología implicada en la dispepsia funcional se ha propuesto el duodeno como sitio clave. El objetivo del estudio es determinar eosinofilia duodenal en pacientes con dispepsia funcional y establecer la correlación clínico-patológica con los síntomas cardinales de la dispepsia.

1. Capítulo 1: Planteamiento del problema

La dispepsia funcional (DF) es un síntoma complejo frecuentemente referido en la práctica clínica de los especialistas en Gastroenterología.

Actualmente existen múltiples opciones terapéuticas que se utilizan para el manejo de estos pacientes; sin embargo, las terapias en DF se basan en el control sintomático y no tratan las vías fisiopatológicas implicadas en su desarrollo. Para comprender la compleja fisiopatología implicada en la DF se ha propuesto el duodeno como sitio clave.

Hay publicaciones en Europa y Australia que han evidenciado alteraciones microscópicas a nivel duodenal que explicarían la sintomatología principalmente saciedad precoz, pero faltan estudios que permitan llenar este vacío en el conocimiento de la dispepsia. En Colombia no hay estudios que hayan evaluado esta asociación, por lo cual en este estudio, se determinará en una muestra colombiana la correlación histopatológica duodenal con los síntomas clínicos cardinales de la dispepsia, lo cual permitirá proponer nuevas opciones farmacológicas que actúen directamente en los mediadores fisiopatológicos.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

Determinar eosinofilia duodenal en pacientes con dispepsia funcional y establecer la correlación clínico-patológica con los síntomas cardinales de la dispepsia.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de infección *H. pylori*
- Correlacionar la eosinofilia duodenal con síntomas de reflujo gastroesofágico.
- Describir la relación entre los síntomas de dispepsia funcional y el tabaquismo con eosinofilia duodenal.
- Determinar la relación de eosinofilia duodenal en pacientes con alergia a medicamentos, factores ambientales o comida.
- Describir la correlación entre los síntomas de dispepsia y mastocitosis duodenal.

1.2 Hipótesis o pregunta de investigación

1.2.1 Hipótesis nula

La eosinofilia duodenal (≥ 22 eosinófilos / 5 Campos de Alto Poder) no tiene correlación clínica con el dolor epigástrico y distrés posprandial en pacientes con dispepsia funcional.

1.2.2 Hipótesis alterna

La eosinofilia duodenal (≥ 22 eosinófilos / 5 Campos de Alto Poder) se correlaciona clínicamente con el dolor epigástrico y distrés posprandial en pacientes con dispepsia funcional.

2. Capítulo 2: Marco de referencia

La dispepsia es un síntoma complejo más que un diagnóstico. Se refiere al dolor o malestar crónico o recurrente, localizado en la parte central del abdomen superior. Cuando la dispepsia no ha sido estudiada se denomina dispepsia no investigada, posterior a la realización de la endoscopia de vías digestivas altas se clasifica en dispepsia orgánica o secundaria y funcional (1,2). Las principales causas de dispepsia orgánica son úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, cáncer gástrico, enfermedades pancreático-biliares y medicamentos (1-3).

El consenso Roma IV ha definido la dispepsia funcional (DF) como la presencia de síntomas originados en la región gastroduodenal en ausencia de alguna enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que los explique (2).

La DF a su vez se subdivide en dos categorías: síndrome de dolor epigástrico (SDE) y síndrome de distrés posprandial (SDP), las cuales pueden presentar superposición (4).

Los síntomas cardinales son dolor o ardor epigástrico, saciedad precoz (incapacidad para finalizar una comida de tamaño normal) y llenura posprandial. Éstos síntomas deben ser crónicos, ocurriendo en el SDE al menos un día por semana y en el SDP al menos 3 días por semana, por los últimos tres meses con inicio de síntomas por lo menos seis meses antes del diagnóstico (2).

Después de investigar la dispepsia, la DF representa más del 70% de las causas. La prevalencia global está entre 5% y 11% (5). Los pacientes con dispepsia no tienen afectada la expectativa de vida (6); sin embargo, tienen una calidad de vida alterada con respecto a la población general (7) y esto afecta negativamente la asistencia y productividad laboral (8).

La patogénesis de la DF aún es pobremente entendida, la fisiopatología es multifactorial, entre los mecanismos propuestos están alteraciones de los factores fisiológicos gástricos tales como vaciamiento gástrico lento, falta de relajación del fundus (mala acomodación fúndica) e hipersensibilidad gástrica con distensión del estómago (9).

Adicionalmente se han descrito factores genéticos asociados con el desarrollo de síntomas dispépticos (10), gastroenteritis infecciosa principalmente *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* y *Norovirus* (11) e infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (12). En el último consenso Roma IV se ha aceptado la dispepsia asociada a *H. pylori* como una causa de dispepsia orgánica en los casos en quienes los síntomas de DF mejoran posterior a la erradicación de la infección (2).

Recientemente se han encontrado diversas alteraciones a nivel duodenal que estarían implicadas en la fisiopatología de la DF, tales como, aumento de la exposición al ácido en el duodeno, anormalidades en la motilidad antro-duodenal, hipersensibilidad a la infusión de lípidos intraduodenal, activación inmune, eosinofilia duodenal, degranulación de eosinófilos y alteraciones en la integridad de la barrera intestinal dado por disminución de la resistencia eléctrica transepitelial y aumento del paso paracelular (13-17). También se ha documentado en algunos casos reclutamiento de eosinófilos por actividad de mastocitos (17).

En la última década ha aumentado el interés de los investigadores por estudiar las complejas vías fisiopatológicas implicadas en la DF y con ello encontrar nuevas opciones en la terapéutica. En el año 2006 Friesen y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo en 59 niños con dispepsia en el cual fue común el hallazgo de eosinofilia duodenal (18). Talley y colaboradores en el año 2007 publicaron un estudio de casos y controles para identificar eosinófilos como biomarcador en pacientes adultos con DF y encontraron que los pacientes con eosinofilia duodenal ($> 0 = 22$ eosinófilos / 5 Campos de Alto Poder) tenían asociación con DF con OR 11,7 para el conteo de eosinófilos en bulbo duodenal y OR 7,3 en la segunda porción duodenal (19).

Éstos hallazgos fueron confirmados posteriormente por Walker y colaboradores en 3 publicaciones entre 2009 y 2014 (15,20,21). La eosinofilia duodenal se ha asociado con alergia con OR 5,04 (15). Adicionalmente, se han propuesto como mediadores en la DF,

la intolerancia a alimentos (22), el tabaquismo principalmente relacionado con saciedad precoz (21,23), y más recientemente alteraciones en la microbiota del intestino delgado (24).

3. Capítulo 3: Metodología

3.1 Diseño del estudio

Estudio de casos y controles

3.2 Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años de edad, quienes ingresan a sala de procedimientos endoscópicos de la clínica Fundadores en Bogotá, Colombia, para realización de endoscopia de vías digestivas altas.

3.3 Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta un nivel de significancia de 0,05, un poder de 0,8, además de una razón 1:1 entre las personas con y sin el desenlace, teniendo en cuenta un OR a detectar de 2 y una proporción de pacientes sin eosinofilia con dolor epigástrico o distrés posprandial de 53% se calculó un tamaño de muestra de 140 pacientes (70 pacientes en el grupo DF y 70 pacientes en el grupo control).

3.4 Criterios de inclusión

- Pacientes con dispepsia con indicación de endoscopia de vías digestivas altas según las guías de manejo de dispepsia en adultos en Colombia (pacientes de 35 años de edad o más con dispepsia no investigada sin signos de alarma o

pacientes con dispepsia no investigada con signos de alarma independiente de la edad) (25).

- Hallazgos endoscópicos en esófago, estómago y duodeno normales.
- Aceptar participar en el estudio

3.5 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes con dispepsia orgánica: úlcera péptica, reflujo gastroesofágico erosivo, duodenitis erosiva, cáncer gástrico, enfermedad pancreático-biliar y medicamentos

3.6 Procedimientos y recolección de la información

Previo al ingreso a la sala de procedimientos, los pacientes con orden de endoscopia de vías digestivas altas indicadas por dispepsia no investigada diligenciaron un cuestionario (anexo A). Posteriormente previa firma del consentimiento informado para participar en el estudio se realizó la endoscopia de vías digestivas altas de rutina por 3 gastroenterólogos expertos.

Al diagnosticar DF (grupo DF), se tomaron biopsias de rutina. Utilizando una pinza de biopsias estándar se tomaron especímenes para estudiar la presencia de *H. pylori* y realizar el sistema OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment): dos biopsias del cuerpo, dos biopsias del antro y una biopsia de la incisura. Se tomaron dos biopsias del bulbo duodenal y dos biopsias de la segunda porción del duodeno. La histología gástrica se clasificó de acuerdo al sistema OLGA. Las biopsias fueron evaluadas con coloración Hematoxilina & Eosina y coloración Giemsa para determinar la presencia de *H. pylori*. En las biopsias de duodeno se evaluó la arquitectura y los eosinófilos se cuantificaron contando 5 Campos de Alto Poder (CAP) no superpuestos con objetivo X40.

En el tejido duodenal se identificaron los mastocitos con coloración azul de toluidina.

Se reclutaron como controles (grupo control) pacientes con indicación de endoscopia de vías digestivas altas por anemia por deficiencia de hierro y diarrea crónica, quienes diligenciaron el cuestionario de dispepsia.

Se realizó el mismo set de biopsias en estos pacientes (dos biopsias del cuerpo, dos biopsias del antro, una biopsia de incisura, dos biopsias de bulbo duodenal y dos biopsias de la segunda porción del duodeno).

3.7 Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan en forma de proporciones y números absolutos, mientras que las variables cuantitativas se presentan en forma de promedios y desviación estándar si estas tienen un comportamiento normal, en caso contrario se presentan en forma de medianas y rangos intercuartílicos.

Se realiza una prueba de Chi-cuadrado y un OR con intervalo de confianza del 95% para buscar la relación entre la presencia de eosinofilia y síntomas en los pacientes. Adicionalmente se utilizan estas mismas medidas para relacionar los síntomas de dispepsia funcional, tabaquismo y alergia con eosinofilia duodenal, estas medidas se ajustarán por posibles variables de confusión.

Finalmente se relacionan los síntomas de dispepsia y mastocitosis duodenal. Se tiene en cuenta un valor de p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

3.8 Variables del estudio y definición de variables

Tabla 3-1: Definición de variables

No.	Variable	Tipo	Nivel de medición	Definición operativa
1	Edad	Cuantitativa	Razón	En años
2	Género	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
3	Saciedad precoz	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
4	Llenura postprandial	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
4	Dolor o ardor epigástrico	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
5	Agrieras	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
6	Pirosis	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
7	Alergia a medicamentos, factores ambientales o comida	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
8	Tabaquismo	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
9	Conteo de eosinófilos en duodeno	Cuantitativa	Razón	Número de eosinófilos / 5 Campos de Alto Poder

Tabla 3-1: (Continuación)

No.	Variable	Tipo	Nivel de medición	Definición operativa
10	Conteo de mastocitos en duodeno	Cuantitativa	Razón	Número de mastocitos / 5 Campos de Alto Poder
11	<i>Helicobacter pylori</i>	Cualitativa	Dicotómica	SI NO

3.9 Consideraciones éticas

Se trata de una investigación con riesgo mayor que el mínimo según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, definida como aquella en la que “las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, estudios con los medicamentos y modalidades que se definen en los títulos III y IV de esta resolución, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros”.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la Clínica Fundadores.

Se siguió lo estipulado en la declaración de Helsinki y las normas de buenas prácticas clínicas. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Todos los datos se manejaron con estándares de confidencialidad para lo cual se utilizó un sistema de codificación de los pacientes para que no sean reconocidos e identificados.

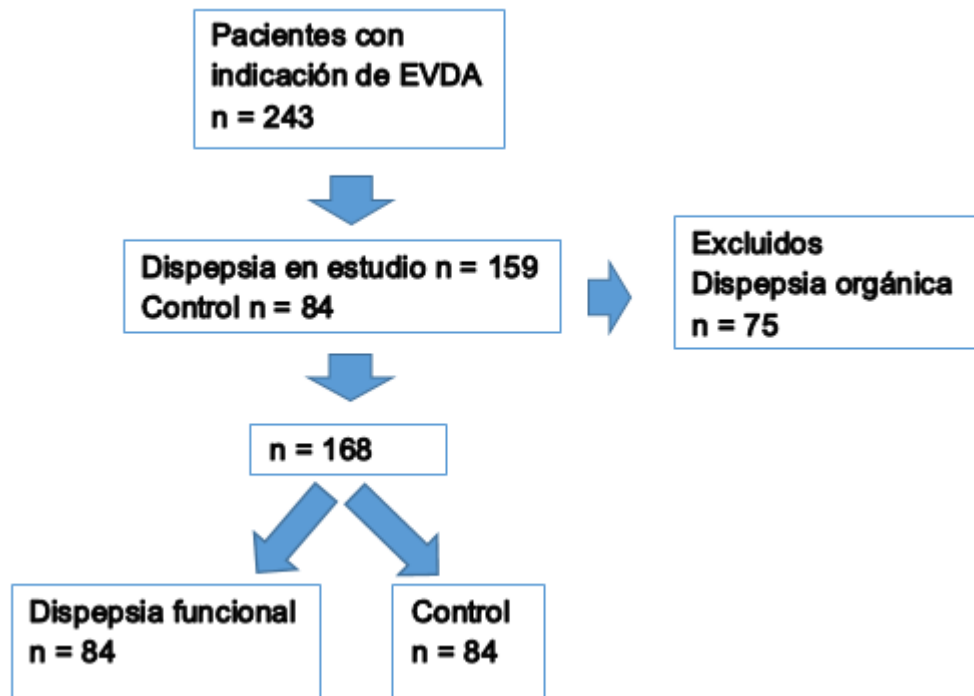
Este trabajo cumple con el artículo 13 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud

4. Capítulo: Resultados y discusión

4.1 Resultados

Se reclutaron consecutivamente 243 pacientes con indicación de endoscopia de vías digestivas altas por dispepsia no investigada, anemia por deficiencia de hierro y diarrea crónica. Se incluyeron 84 pacientes en el grupo DF y 84 pacientes en el grupo control. Se excluyeron 75 pacientes por dispepsia orgánica como se evidencia en la Figura 4-1.

Figura 4-1: Flujograma de pacientes



Fuente: Propia

Cabe aclarar que 135 pacientes eran mujeres (80,3%); la edad promedio fue 53,6 años (DE 14,9). En el grupo DF, el 39,3% de los pacientes refirió alergia a medicamentos, factores ambientales o comida. En el grupo control, el 14,3% de los pacientes refirió tabaquismo. Las principales variables demográficas de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 4-1.

No hubo diferencia significativa en eosinofilia duodenal entre el grupo DF y el grupo control ($p = 0,31$).

En el análisis por subgrupos, se encontró eosinofilia duodenal con diferencia significativa en los pacientes con saciedad precoz ($p = 0,01$). No hubo diferencia significativa en los pacientes con llenura posprandial ($p = 0,63$), dolor o ardor epigástrico ($p = 0,26$), como se muestra en la Tabla 4-2.

Tabla 4-1: Variables demográficas

Variable	Grupo DF (n = 84)	Grupo control (n = 84)	p
Edad promedio	54,9 +/- 14,4 años	52,3 +/- 14,2 años	0,24
Mujeres (%)	71 (84,5)	64 (76,2)	0,17
OLGA (%) ^o			
0	65 (77,4)	59 (70,24)	0,41
I	11 (13,1)	15 (17,9)	
II	8 (9,5)	8 (9,5)	
III	0 (0,0)	0 (0,0)	
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabla 4-1: (Continuación)

Variable	Grupo DF (n = 84)	Grupo control (n = 84)	p
<i>H. pylori</i> (%) ^a	46 (54,7)	44 (53,0)	0,82
Alergia (%)	33 (39,3)	20 (23,8)	0,03
Tabaquismo (%)	3 (3,6)	12 (14,3)	0,015
Eosinofilia duodenal (%)	17 (20,2)	12 (14,3)	0,31

^o82 muestras en el grupo control.

^a83 muestras en el grupo control

Tabla 4-2: Correlación eosinofilia duodenal con síntomas, alergia (medicamentos, factores ambientales, comida), tabaquismo e infección por *H. pylori*)

Descripción	OR (IC 95%)	p
Saciedad precoz	2,99 (1,29-6,91)	0,01
Llenura postprandial	1,24 (0,52-2,97)	0,63
Dolor o ardor epigástrico	1,66 (0,69-4,03)	0,26
Pirosis	0,48 (0,18-1,25)	0,13
Alergia	1,41 (0,61-3,24)	0,42
Tabaquismo	0,32 (0,04-2,52)	0,28
<i>H. pylori</i>	0,55 (0,24-1,22)	0,14

La prevalencia de infección por *H. pylori* fue de 53,8% (90/167 muestras). No se encontraron diferencias entre los síntomas de reflujo gastroesofágico y eosinofilia duodenal ($p = 0,13$). 20,7% (11/53) de los pacientes con alergia a alimentos, factores ambientales o comida presentaron eosinofilia duodenal; sin embargo, no hubo asociación ($p = 0,42$).

Se realizó el ajuste por variable de confusión dado mayor número de pacientes con alergia en el grupo DF y no hubo asociación (OR ajustado 1,39 IC 95% 0,6-3,21 $p = 0,44$). No se evidenció asociación entre tabaquismo y eosinofilia duodenal ($p = 0,28$), se realizó el ajuste por variable de confusión dado mayor número de pacientes con tabaquismo en el grupo control y no se encontró asociación (OR ajustado 0,32 IC 95% 0,04-2,57 $p = 0,28$).

Asimismo, no se encontró relación entre mastocitosis duodenal y saciedad precoz ($p = 0,98$), llenura posprandial ($p = 0,78$) y dolor o ardor epigástrico ($p = 0,82$).

4.2 Discusión

En el presente estudio de casos y controles se ha realizado una correlación entre los síntomas clínicos de DF y los hallazgos histopatológicos en duodeno.

Existen pocos datos en la literatura en adultos a nivel mundial que hayan evaluado esta asociación (15,19-21). No se encontró diferencia significativa con respecto a eosinofilia duodenal entre casos y controles, pero, al realizar el análisis por subgrupos, se encontró asociación clínico-patológica entre saciedad precoz y eosinofilia duodenal, hallazgo que ha sido documentado en estudios previos en otras regiones del mundo.

Talley y colaboradores encontraron saciedad precoz asociada con eosinofilia en el bulbo duodenal ($p = 0,01$) y segunda porción del duodeno ($p = 0,02$) (19).

Walker y colaboradores encontraron en sujetos con saciedad precoz, eosinofilia en la segunda porción duodenal ($p = 0,01$), pero, no en el bulbo duodenal (21). No se encontró asociación con llenura posprandial, ardor y dolor epigástrico.

Walker y colaboradores encontraron llenura posprandial asociada con eosinofilia en la segunda porción duodenal ($p = 0,001$); y dolor epigástrico con eosinofilia en la primera y segunda porción duodenal, con $p = 0,02$ y $p = 0,005$, respectivamente (21). Estos últimos síntomas, a diferencia de la saciedad precoz, podrían estar explicados por mecanismos fisiopatológicos diferentes; sin embargo, el sustento para esta observación permanece desconocido y requiere investigaciones futuras.

Se han encontrado múltiples vías patogénicas que explicarían la presentación clínica (8), clásicamente se ha reconocido la correlación entre las alteraciones fisiológicas gastroduodenales y los síntomas cardinales de la dispepsia, lo cual determina en la mayoría de los casos la escogencia del tratamiento (4,26); sin embargo, recientemente Vanheel y colaboradores realizaron un estudio en 560 pacientes en el cual determinaron las alteraciones fisiológicas gástricas en tres subgrupos: SDE, SDP y un grupo con superposición que cumplía criterios para SDE y SDP, encontraron pobre correlación con los síntomas, siendo estas alteraciones fisiológicas gástricas similares si los pacientes presentaban SDE, SDP o ambos (27). Esto soporta la hipótesis que se puede estar buscando la explicación fisiopatológica en el órgano equivocado ya que en la mayoría de pacientes con DF el estómago no es la causa de los síntomas (28).

Es por ello que se ha propuesto el duodeno como sitio clave en la fisiopatología (13). En los últimos años, está aumentando la evidencia que sugiere el rol de los mediadores inflamatorios a nivel duodenal que explicarían los síntomas dispépticos (16,17,29,30). Los eosinófilos activados realizan degranulación y liberación de moléculas que conlleva a estimulación neural y contracción del músculo liso, lo cual posteriormente genera síntomas gastrointestinales (31). Si la saciedad precoz se correlaciona con eosinofilia duodenal, esta sería un blanco terapéutico para el manejo de este subgrupo de pacientes.

Se ha propuesto con estos hallazgos tratamiento con medicamentos como montelukast, un antagonista del receptor leucotrieno, que ha demostrado un rol benéfico en el tratamiento de pacientes pediátricos con dispepsia y eosinofilia duodenal, con respuesta clínica significativamente mayor que placebo (84% vs. 42% $p < 0,01$) (32), aunque la respuesta clínica a corto plazo no parece resultar de cambios en la densidad tisular de eosinófilos (33); asimismo, ha mostrado resultados positivos la combinación de los antagonistas H1/H2 (hidroxicina/ranitidina) con tasa de respuesta del 50% (18).

En el presente estudio no se encontró asociación entre síntomas dispépticos y mastocitosis duodenal. Los resultados en los estudios previos han sido discordantes. Walker y colaboradores no encontraron aumento del recuento de mastocitos en pacientes con DF (20), mientras en un estudio reciente Wang y colaboradores evidenciaron aumento del recuento de mastocitos en primera y segunda porción duodenal lo cual sería clave en su patogénesis (34). Este aumento en el recuento de mastocitos ha sido documentado en estudios moleculares como mediador para el reclutamiento de eosinófilos a través de la liberación de serotonina, y esos eosinófilos a su vez promueven la supervivencia, proliferación, maduración y degranulación de mastocitos por secreción de varias sustancias, principalmente proteína básica mayor (17,35).

Basado en estos hallazgos se ha utilizado cromoglicato de sodio, un estabilizador de mastocitos, el cual ha demostrado respuesta en el 89% de los pacientes pediátricos con DF que no respondieron a tratamiento con la combinación de los antagonistas H1/H2 (hidroxicina/ranitidina) (18).

Adicionalmente, se podría evaluar en ensayos clínicos la utilidad del ketotifeno, otro estabilizador de mastocitos, que ha evidenciado resultados benéficos en pacientes con síndrome de intestino irritable (36). Se deberán plantear estudios adicionales para evaluar por inmunohistoquímica la expresión de moléculas secundario a la degranulación de eosinófilos y mastocitos en el tejido duodenal.

En este estudio no se encontró asociación entre eosinofilia duodenal y tabaquismo. En el año 2014 Walker y colaboradores reportaron por primera vez la asociación entre tabaquismo y eosinofilia en la segunda porción duodenal y saciedad precoz (21); sin embargo, estos hallazgos requieren investigaciones futuras. Asimismo, no se correlacionó alergia a medicamentos, factores ambientales o comida con eosinofilia duodenal, los cuales han sido propuestos en un estudio previo como mediadores en la DF (15), pero, el rol de la alergia e intolerancia a alimentos en DF no se ha estudiado ampliamente (22). Finalmente

no se encontró asociación entre síntomas típicos de reflujo gastroesofágico con eosinofilia duodenal en el contexto de DF.

En esta muestra, la prevalencia de infección por *H. pylori* fue más baja a la reportada en estudios previos en Colombia, la cual ha sido encontrada entre 69,1% y 83,1% (37-39). La infección por *H. pylori* genera moléculas quimioatrayentes de eosinófilos (40) y duodenitis microscópica (41,42), para lo cual se requerirá el seguimiento de estos pacientes con el fin de determinar las alteraciones microscópicas inflamatorias en duodeno después de la erradicación de *H. pylori* y realizar la respectiva correlación sintomática.

En los pacientes con sospecha inicial de DF se debe erradicar *H. pylori*, con posterior confirmación de la misma (43). Si hay mejoría de síntomas por lo menos 6 meses después de erradicar *H. pylori* se trataría de dispepsia asociada a *H. pylori*, recientemente incluida como causa de dispepsia orgánica en el último consenso Roma IV (2) y referida desde publicaciones previas (12,44,45), lo cual precluye el diagnóstico final de DF.

Es así como, según las últimas recomendaciones, se diagnosticará DF luego de excluir la dispepsia asociada a *H. pylori* (2,45). Si bien, la dispepsia asociada a *H. pylori* es una entidad distinta, en ambos grupos de este estudio la prevalencia fue similar; por lo tanto, se requerirá otro estudio después de 6 meses de erradicar *H. pylori* para evaluar específicamente cuantos de los casos de dispepsia funcional correspondían a dispepsia asociada a *H. pylori*.

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en Colombia que determina eosinofilia duodenal en pacientes con DF y realiza la correlación con los síntomas cardinales de esta entidad.

5. Conclusiones

A pesar de la alta prevalencia de DF en nuestra población, los tratamientos dirigidos disponibles hasta el momento son controversiales, es por ello que se hace imperativo conocer los mecanismos fisiopatológicos. La eosinofilia duodenal se presenta en pacientes con saciedad precoz dentro del contexto del síndrome de distrés posprandial.

Estos hallazgos proveen claves importantes que permitirán plantear nuevos ensayos clínicos para modificar la terapéutica, actuando en los mediadores fisiopatológicos implicados en esta entidad.

A. Anexo: Cuestionario Dispepsia

Fecha: _____

Nombre: _____

Identificación: _____ Edad: _____

Masculino: _____ Femenino: _____ Teléfono: _____

¿Usted siente que se llena con poquita comida?

A. SI _____ B. NO _____

¿Después de comer usted se siente lleno todo el día, como si acabara de comer?

A. SI _____ B. NO _____

¿Usted siente dolor o ardor en la boca del estómago?

A. SI _____ B. NO _____

¿Usted siente agrieras dos o más veces por semana?

A. SI _____ B. NO _____

¿Usted siente ardor en el pecho dos o más veces por semana?

A. SI _____ B. NO _____

Usted padece alguna de las siguientes enfermedades:

Colitis ulcerativa _____

Enfermedad de Crohn _____

Enfermedad celiaca _____

Vasculitis _____

Lupus _____

Artritis reumatoide _____

Síndrome de hipereosinofilia _____

Hipotiroidismo _____

Diabetes _____

Otras _____

¿Es usted alérgico a medicamentos, factores ambientales o comida?

A. SI ____ B. NO ____ Cuál(es) _____

¿Usted fuma?

A. SI ____ B. NO ____

¿Cuántos cigarrillos fuma al día? _____

¿Hace cuánto tiempo fuma? _____

¿Qué medicamentos está tomando?

Bibliografía

1. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl II):II37-42.
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
3. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830-7.
4. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia – symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:134-41.
5. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-57.
6. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:912-21.
7. Halder SL, Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:233-42.
8. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, Balbinotto G, Mazzoleni F, Wortmann AC, et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value Health* 2011;14(5 Suppl 1):S126-9.
9. Carbone F, Tack J. Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis* 2014;32:222-9.

10. Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):83-7.
11. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:177-88.
12. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168-74.
13. Lee KJ, Tack J. Duodenal implications in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010;16:251-7.
14. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K, et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1835-42.
15. Walker MM, Salehian SS, Murray CE, Rajendran A, Hoare JM, Negus R, et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy – an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1229-36.
16. Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM, Abdel-Rahman SM. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013;4:86-96.
17. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita AV, et al. Impaired duodenal mucosa integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-72.
18. Friesen CA, Sandridge L, Andre L, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr* 2006;45:143-7.
19. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175-83.

20. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneac'h CJ, Aro P, Ronkainen J, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:765-73.
21. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:474-9.
22. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, Guo YT, Lu XF, Li JM, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy* 2007;37:823-30.
23. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010;138:1302-11.
24. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, Koloski NA, Fletcher L, Morrison M, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut* 2016;doi:10.1136/gutjnl-2016-312574.
25. Pineda LF, Rosas MC, Amaya M, Rodriguez A, Luquez A, Agudelo F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia en adultos. *Rev Col Gastroenterol* 2015;30(Suppl 1):9-16.
26. Di Stefano M, Miceli E, Tana P, Mengoli C, Bergonzi M, Pagani M, et al. Fasting and postprandial gastric sensorimotor activity in functional dyspepsia: postprandial distress vs. epigastric pain syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1631-9.
27. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112:132-40.
28. Talley NJ. Moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2017;112:141-4.

29. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, Vanheel H, Tack J, Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1205-15.
30. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Gururatsakul M, Pilkington KR, Brierley SM, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1089-98.
31. Powell N, Walker MM, Talley NJ. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:146-56.
32. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, Neustrom M, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:343-51.
33. Friesen CA, Neilan NA, Schurman JV, Taylor DL, Kearns GL, Abdel-Rahman SM. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol* 2009;9:32.
34. Wang X, Li X, Ge W, Huang J, Li G, et al. Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia. *Ann Diagn Pathol* 2015;19:50-6.
35. Piliponsky AM, Pickholtz D, Gleich GJ, Lvi-Schaffer F. Human eosinophils induce histamine release from antigen-activated rat peritoneal mast cells: a possible role for mast cells in late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:993-1000.
36. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010;59:1213-21.

37. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE, et al. Helicobacter pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Col Med 2003;34:124-31.
38. Campuzano-Maya G, Hoyos-Castaño D, Calvo-Betancur VD, Suárez-Ramírez OA, Lizcano-Cardona D, Rojas-Arbeláez CA. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en médicos de Medellín Colombia. Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:99-103.
39. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). Cancer Causes Control 2013;24:209-15.
40. Kikuchi T, Kato K, Ohara S, Sekine H, Arikawa T, Suzuki T, et al. The relationship between persistent secretion of RANTES and residual infiltration of eosinophils and memory T lymphocytes after Helicobacter pylory eradication. J Pathol 2000;192:243-50.
41. Mirbagheri SA, Khajavirad N, Rakhshani N, Ostovaneh MR, Hoseini SM, et al. Impact of Helicobacter pylori infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2012;57:967-72.
42. Mirbagheri SS, Mirbagheri SA, Nabavizadeh B, Enterazi P, Ostovaneh MR, Hosseini SM, et al. Impact of microscopic duodenitis on symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2015;60:163-7.
43. Malfertheiner P, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
44. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can Helicobacter pylori-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia?. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 Suppl 3:42-5.
45. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015;64:1353-67.