



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## TRASTORNOS ESOFÁGICOS

# Esofagitis eosinofílica

## *Eosinophilic esophagitis*

### A. López-Colombo

*Coordinador Delegacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Pue.*

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una entidad clínica patológica, cuyo reconocimiento va en aumento. En fecha reciente, un grupo de expertos ha señalado que se requieren tres condiciones para su diagnóstico: síntomas de disfunción esofágica, inflamación de predominio eosinofílico con la presencia de 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en una o más biopsias del esófago, y la exclusión de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Este grupo de consenso reconoció además una nueva entidad denominada eosinofilia esofágica que responde al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) y hace énfasis en que éste es un padecimiento diferente que debe distinguirse de la EEO<sup>1</sup>. La EEO es una enfermedad crónica, cuya prevalencia en Europa y Estados Unidos es de 40 a 55 casos por 100,000 habitantes, con una incidencia que ha ido en aumento en las últimas décadas<sup>2,3</sup>. En Latinoamérica no hay estudios que determinen la prevalencia de EEO en la población, pero un estudio realizado en México encontró EEO en 4% de pacientes con síntomas de ERGE que no respondieron a tratamiento con IBP e identificó como factores de riesgo edad menor de 45 años, disfagia y atopias<sup>4</sup>. El objetivo del presente trabajo fue revisar los resultados de los proyectos de investigación sobre EEO presentados en la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) 2012.

### Epidemiología

La incidencia de EEO parece haber aumentado de forma notable en los últimos años, aunque no queda claro si se trata

de un verdadero aumento de su frecuencia o tan sólo de un mayor reconocimiento y diagnóstico de la enfermedad. Para evaluar las tasas de incidencia poblacionales de EEO, un grupo holandés identificó los reportes de EEO de 1996 a 2010 en una base de datos nacional en la que se incluyen todos los reportes histopatológicos. Se calcularon las tasas de incidencia por año tomando como denominador la población total de Holanda que para 2010 superó los 16.5 millones de habitantes. De 1996 a 2010 se identificaron 645 casos de EEO, de los cuales el 74% correspondió al género masculino. La incidencia aumentó de forma considerable durante ese periodo de una tasa de 0.01 (IC 95% 0-0.02) por 100,000 habitantes en 1996 a 1.31 (IC 95% 1.13-1.48) por 100,000 habitantes en 2010. La mayor incidencia se presentó en el grupo de 20 a 29 años de edad<sup>5</sup>. La obstrucción esofágica por bolo alimentario es una de las posibles manifestaciones de EEO, por lo que Mahesh y colaboradores identificaron el número de casos de obstrucción esofágica por alimento que se presentaron en un hospital de referencia australiano en un periodo de 15 años y analizaron sus causas. Identificaron que la incidencia aumentó con el tiempo (1996-2000: n = 30; 2001-2005: n = 80; 2006-2010: n = 137) y que el diagnóstico histológico de EEO se estableció en 6.2% de 2001 a 2005 y en 23% de 2006 a 2010 ( $p < 0.05$ ), lo que en parte puede justificarse por el incremento de la toma de biopsias en los últimos años<sup>6</sup>. Kidambi et al. encontraron también un aumento en el diagnóstico de EEO de 1.6 a 11.0% en 10 años en pacientes sometidos a endoscopia por disfagia en un centro médico universitario<sup>7</sup>.

Autor para correspondencia: Instituto Mexicano del Seguro Social, 4 Norte 2005, Colonia Centro, Puebla, Pue., México. C.P. 72000. Teléfono: (222) 233 3355.

Correo electrónico: lopez\_colombo@yahoo.com (A. López-Colombo).

## Fisiopatología

La EEO es una entidad crónica, mediada por una reacción inmunitaria o antigénica aberrante. Cierta evidencia señala que existen características genéticas específicas y que el mecanismo patológico subyacente es una reacción inmunitaria/alérgica con infiltración de eosinófilos y mastocitos que provocan inflamación esofágica mediante la liberación de citocinas tipo Th2<sup>1</sup>. Lexmond et al. reconocieron que las concentraciones de sintetasa de leucotrieno C4 (LC4S) estaban elevadas en tejido esofágico de pacientes con EEO, lo que sugiere que la producción local de estas citocinas contribuye al desarrollo de la EEO. De modo adicional hallaron que las cifras de mRNA de LC4S en células mononucleares de sangre periférica se encontraron elevadas en comparación con los controles, por lo que este marcador podría utilizarse para identificar a los sujetos susceptibles de tratarse con antagonistas de los receptores de leucotrienos<sup>8</sup>.

Disfagia y obstrucción esofágica por bolo alimentario son los síntomas cardinales de la EEO y se ha considerado que pueden ser secundarios a una combinación de fibrosis esofágica y alteraciones de la motilidad. De manera experimental, Rieder et al.<sup>9</sup> demostraron que la producción de TGF- $\beta$ 1 por los eosinófilos se encuentra aumentada en personas con EEO comparada con los controles y que su presencia induce la liberación de fibronectina, colágeno I y  $\alpha$ -SMA por los fibroblastos y células musculares esofágicas, lo que indica una transformación a un fenotipo profibrótico. Encontraron también que la presencia de TGF- $\beta$ 1 disminuye la contracción de las fibras musculares esofágicas inducidas por campos eléctricos. Estos hallazgos sugieren una relación directa entre la expresión de esta citocina y alteraciones de la fibrogenesis y la motilidad en pacientes con EEO, mecanismos ambos que pueden contribuir al desarrollo de la disfagia<sup>9</sup>. Por otra parte, mediante el empleo simultáneo de manometría y ultrasonido de alta frecuencia, Abrahao et al.<sup>10</sup> demostraron que durante la deglución, la contracción muscular longitudinal se encuentra disminuida en individuos con EEO comparada con los controles y que esto se vincula con una reducción de la distensión esofágica. Los autores proponen que la contracción del músculo longitudinal del esófago es la causa de la inhibición descendente y relajación esofágica distal durante la peristalsis, por lo que su disfunción puede relacionarse con disfagia<sup>10</sup>.

## Diagnóstico

Aunque el diagnóstico de EEO se basa en el cuadro clínico, las biopsias esofágicas y la respuesta a tratamiento, se han descrito diversos hallazgos endoscópicos vinculados con esta enfermedad, tales como anillos esofágicos, estenosis, surcos lineales, placas blanquecinas, palidez y disminución del patrón vascular. Con el objeto de identificar la utilidad diagnóstica de cada una de estas características, Kim et al. realizaron un meta-análisis para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y el OR diagnóstico mediante un modelo de efectos mixtos. La sensibilidad para estenosis, surcos y placas blanquecinas fue de 15%, 42% y 24%, respectivamente. La especificidad fue de 94% para estas tres características. Los OR diagnósticos más altos correspondieron a anillos (n = 20), surcos lineales (n = 16) y placas blanquecinas (n = 11); sin embargo, los

intervalos fueron muy amplios. Los autores concluyen que la baja sensibilidad de estas características endoscópicas no permite considerarlas para tomar decisiones diagnósticas, por lo que sugieren obtener siempre biopsias ante la sospecha clínica de EEO, cualquiera que sea la apariencia endoscópica<sup>11</sup>. Estas conclusiones resultan controversiales, ya que Le et al. mostraron en una cohorte retrospectiva de pacientes con disfagia, en la que evaluaron la utilidad de la toma de biopsias en pacientes con y sin hallazgos endoscópicos característicos de EEO, que el rendimiento diagnóstico de las biopsias en pacientes sin hallazgos endoscópicos fue bajo<sup>12</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento dietético ha demostrado ser eficaz para el control de la EEO. Éste se puede dividir en tres tipos: (1) dietas elementales, (2) restricción basada en pruebas de alergia a alimentos y (3) restricción basada en eliminación de alimentos comúnmente alérgicos.

Molina-Infante et al. hallaron en una cohorte de pacientes con EEO que la eficacia de la restricción de alimentos basada en pruebas de alergia en adultos fue de tan sólo el 33%, además de una elevada tasa de rechazo al tratamiento (37%). Los alimentos que indujeron mayor sensibilización fueron tomate (72%), huevo (62%), guisantes (50%), cebada (48%), papa (48%), centeno (45%), camarones (38%), trigo (38%), lentejas (38%) y arroz (35%)<sup>13</sup>. La terapia farmacológica se basa en la administración de esteroides, en particular de uso tópico, como la fluticasona y en fecha más reciente la budesonida. Dellon et al. demostraron mediante un ensayo clínico abierto que la budesonida en solución oral viscosa fue superior a la budesonida en aerosol para reducir el infiltrado de eosinófilos en esófago. A través de escintigrafía demostraron también que, cualquiera que fuera la presentación del fármaco, había una correlación entre el tiempo de contacto esofágico y la eficacia, lo que sugiere que la acción del fármaco es local más que sistémica<sup>14,15</sup>. La dilatación esofágica es una alternativa útil para algunos pacientes con EEO, sobre todo aquéllos con estenosis importantes. Kavitt et al. mediante la construcción de un modelo de análisis de decisiones, demostraron que el tratamiento con fluticasona, seguido de dilatación endoscópica (en casos necesarios), fue la estrategia más económica que la dilatación inicial para pacientes con EEO<sup>16</sup>.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3-20.
2. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1055-61.

3. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20 year prospective, population-based study in Olten County Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1349-50.
4. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Marrufo-Garcia CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011;43:204-8.
5. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a nationwide cohort [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-435.
6. Mahesh V, Nguyen NQ. Changing epidemiology of food bolus impaction: is eosinophilic esophagitis to blame? [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-437.
7. Kidambi T, Toto E, Ho N, et al. Etiologies of dysphagia over the past decade - emergence of eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-431.
8. Lexmond W, Yen EH, Pardo M, et al. Leukotriene C4 synthase mRNA levels are upregulated in esophageal biopsies of patients with eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-438.
9. Rieder F, Nonevski IT, Ma J, et al. Eosinophil derived TGF- $\beta$ 1 activates human esophageal mesenchymal cells and alters esophageal motility - implications for dysphagia in eosinophilic esophagitis (EoE) [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-116.
10. Abrahao LJ, Bhargava V, Lemme E, et al. Defective longitudinal muscle contraction & descending inhibition of the esophagus during swallow-induced peristalsis in patients with eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-286.
11. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. A meta-analysis of the diagnostic utility of the endoscopic features of eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-433.
12. Le V, Ahmad S, Kaitha S, et al. The utility of obtaining biopsies for eosinophilic esophagitis (EoE) in patients with dysphagia based on endoscopic findings [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-437.
13. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Vinagre-Rodríguez G, et al. Efficacy of elimination diet based on food sensitisation skin testing for adult eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-432.
14. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Nebulized/swallowed vs viscous/swallowed budesonide for treatment of eosinophilic esophagitis: results from a randomized, open-label, clinical trial [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-180.
15. Dellon ES, Sheikh A, Whitlow A, et al. Mucosal contact time determines histologic effectiveness of oral budesonide preparations in eosinophilic esophagitis: a randomized trial using scintigraphy [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-180.
16. Kavitt RT, Penson DF, Vaezi MF. Dilate or medicate? A decision analysis of initial treatment strategies in eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Supp. 1):S-434.