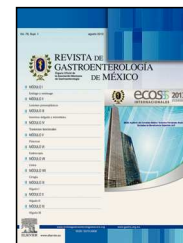


REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ESÓFAGO Y ESTÓMAGO

# Esofagitis eosinofílica

## *Eosinophilic esophagitis*

### A. Noble-Lugo

Subjefe del Departamento de Enseñanza e investigación. Hospital Español de México

Recibido el 8 de junio de 2013; aceptado el 15 de junio de 2013

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una entidad clínico-patológica definida actualmente<sup>1,2</sup> con los siguientes criterios: síntomas de disfunción esofágica, mucosa esofágica con  $\geq 15$  eosinófilos/campo de gran aumento (biopsias proximales y distales), sin respuesta a inhibidores de bomba de protones (IBP) y exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica. Se presentan algunos de los trabajos más relevantes sobre EoE presentados en congresos internacionales en el último año.

### Diagnóstico de esofagitis eosinofílica

Debido a que actualmente sólo se dispone de la endoscopia con biopsias para el diagnóstico y monitorización de pacientes con EoE, diversos trabajos se enfocaron en la búsqueda de **biomarcadores** que mejoren la identificación y seguimiento:

**1) MicroRNA.** Los microRNA son ARN que participan en la expresión de los genes y han sido estudiados como potenciales biomarcadores. Nurko et al.<sup>3</sup> realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron 35 niños con EoE, 30 con ERGE y 29 controles. Al comparar mediante microRNA un panel

genético de 85 moléculas encontraron diferencias significativas en el patrón de microRNA en las biopsias de los 3 grupos de pacientes, lo que permitió distinguirlos y diagnosticar EoE con una sensibilidad de 87.7% y especificidad de 90.1%. También se ha estudiado su utilidad como marcadores de actividad de la enfermedad. Un estudio en 6 pacientes con seguimiento de 12-18 meses, demostró que los microRNA miR-223 y miR-29b aumentan su expresión en la EoE activa, mientras que miR-203 disminuye en la EoE activa y aumenta en la fase de remisión<sup>4</sup>. Otro estudio identificó a miR-223 y miR-21 como marcadores de actividad y a miR-375 y miR-203 como marcadores de remisión<sup>5</sup>.

**2) Eotaxina3 (Eotax3).** Diversos estudios evaluaron su papel como marcador para diferenciar entre EoE y eosinofilia esofágica que responde a IBP (Ee-rIBP). La expresión de Eotax3 y de citocinas Th2 (IL-4 e IL-13) es mayor en esófago distal en la Ee-rIBP y en el esófago proximal en EoE. La remisión histológica se asoció con disminución de la expresión de Eotax3 y Th2 en ambos casos<sup>6</sup>. La IL-4 e IL-13 estimulan la producción de Eotax3 por parte de los fibroblastos, lo que atrae a eosinófilos a la lámina propia y causa fibrosis subepitelial<sup>7</sup>.

Autor de correspondencia: Subjefe del Departamento de Enseñanza e investigación. Hospital Español. Eugenio Sue 355-6to piso. Col. Polanco. México, D.F. C.P. 11550. Teléfono: 5203 4920, *Correo electrónico:* alenoble@prodigy.net.mx (A. Noble-Lugo)

Otros estudios valoraron nuevas estrategias diagnósticas para EoE, entre las que destacan las siguientes:

**1) Signo de “pull” por endoscopia:** Gebhart et al. muestran en un estudio prospectivo en 94 pacientes (50 con EoE y 44 controles) que en los pacientes con EoE se nota una resistencia firme al tomar biopsias (signo “pull”) y este signo tiene una sensibilidad de 86%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 86%. Además, el signo desaparece en 69% de los pacientes tratados con respuesta endoscópica e histológica y persiste en 78% de los no respondedores<sup>8</sup>.

**2) ENDOFLIP (sonda luminal de imagen funcional por impedancia-planimetría de alta resolución):** El ENDOFLIP mide la distensibilidad de la pared esofágica, que se encuentra disminuida en EoE y permite cuantificar la remodelación y fibrosis en estos pacientes a través de parámetros como distensibilidad, diámetro máximo de constricción y presión. Se presentaron diversos estudios que correlacionaron esta técnica con los hallazgos endoscópicos e histológicos y demuestran la utilidad de FLIP como biomarcador de remodelación<sup>9,10</sup>. También demuestran que este método permite medir de forma objetiva la distensibilidad de la pared con un alto índice de concordancia interobservador<sup>11</sup>.

**3) Ultrasonido endoscópico (USE) con contraste:** La utilidad del USE ha sido evaluada para el diagnóstico de EoE debido a que la infiltración de eosinófilos en EoE es en parches, por lo que puede haber errores de muestreo en la endoscopia con biopsias. Saffari et al.<sup>12</sup> presentaron el uso de anticuerpos específicos para MBP-1 (proteína de degranulación de eosinófilos) marcados con insulina-steptavidina-biotina como contraste para USE. Este contraste es fácilmente detectable por USE en las áreas de alta densidad de eosinófilos. Otro estudio en población pediátrica mostró que el USE puede ser útil como complemento de la endoscopia para el diagnóstico y monitorización de la EoE al detectar las zonas de engrosamiento mucoso por infiltración eosinofílica y permitir la toma de biopsias dirigida por USE<sup>13</sup>.

**4) EST (prueba esofágica con hilo):** Las proteínas derivadas de degranulación de eosinófilos pueden cuantificarse en secreciones esofágicas usando la EST. Además permite distinguir EoE de la ERGE y determinar la actividad de la EoE. Un estudio<sup>14</sup> realizó esta prueba durante 12 horas previo a endoscopia en 10 adultos con EoE. Se midió mediante ELISA la presencia de MBP1, CLC/Gal-10, neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN) y eotaxinas 2 y 3. La EST permitió cuantificar el grado de inflamación de la EoE mediante la medición de estos quimiorreactantes selectivos de eosinófilos y correlacionarlos con la actividad de la enfermedad corroborado por estudio histopatológico. También se presentó un estudio en 21 niños con EoE realizando EST con un periodo de obtención de muestra de solamente una hora en el que se demostró una buena correlación con inflamación y actividad de EoE, por lo que se considera a esta prueba como mínimamente invasiva y pudiera a futuro ser una alternativa para el seguimiento de estos pacientes<sup>15</sup>.

**5) Endoscopia confocal:** En la DDW 2013 se presentó un interesante trabajo con la experiencia inicial preclínica (en cultivos celulares y en animales) con un prototipo de cápsula

endoscópica con tecnología confocal que permite visualizar y detectar eosinofilia esofágica para diagnosticar y monitorizar EoE sin necesidad de endoscopia con biopsias. Esta tecnología, aún en fase experimental, pudiera tener en un futuro potencial como herramienta diagnóstica<sup>16</sup>.

## Tratamiento

**Esteroides:** Schoepfer presentó un estudio<sup>17</sup> en 150 pacientes con seguimiento medio de 5 años en pacientes tratados con esteroide tópico deglutido. Valoró su evolución clínica, endoscópica, histológica, bioquímica (eosinófilos en sangre). El estudio demostró que la terapia a largo plazo con esteroides tópicos deglutidos se asocia con resolución de síntomas, endoscópica e histológica, pero no de la eosinofilia periférica. También demostró que reduce el riesgo de impacto alimentario que requiera intervención endoscópica<sup>18</sup>.

**Dieta:** Varios estudios presentaron los resultados de los tratamientos con diversas dietas de exclusión. Éstas demostraron ser una modalidad terapéutica efectiva, con tasas de éxito (respuesta clínica, endoscópica e histológica) similares a las de esteroides en pacientes adultos<sup>19</sup>. Se presentaron estrategias con dietas de exclusión de 4 y 6 grupos de alimentos y dietas de eliminación guiadas por pruebas de alergias<sup>20,21</sup>. La dieta de eliminación de 4 alimentos (leche, trigo, huevo y soya) demostró mejoría clínica en síntomas y calidad de vida, endoscópica e histológica tanto en niños como en adultos y puede ser una alternativa más aceptable a la dieta de eliminación de 6 alimentos (elimina además nueces y mariscos)<sup>22</sup>. En cuanto a las dietas de eliminación basadas en las alergias detectadas mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE-antígeno específico, la dieta de eliminación selectiva resultó una estrategia eficaz y lleva a mayor adherencia al tratamiento que la de 6 alimentos y ambas son equivalentes en la remisión de sintomatología<sup>20</sup>. Queda por determinar el nivel de corte ideal para las pruebas IgE-antígeno específico en estos casos.

## Seguimiento de pacientes con esofagitis eosinofílica

Rodríguez-Sánchez et al. proponen utilizar un cuestionario llamado *VAS-EoE Score* para evaluar la actividad clínica de EoE, el cual valora: dificultad para deglución, dolor torácico al deglutir, globus, regurgitación, pirosis, dolor epigástrico e impactación de alimentos sólidos con un puntaje de 0-10 para cada parámetro. Se demostró su utilidad para el seguimiento de los pacientes<sup>23,24</sup>. Respecto al seguimiento con endoscopia y biopsias, un estudio retrospectivo demostró buena correlación entre la mejoría sintomática y la histológica en pacientes después de tratamiento<sup>25</sup>.

## Punto de controversia: Eosinofilia esofágica que responde a IBP

La Ee-rIBP no se considera parte de la EoE<sup>26</sup>, sin embargo existe controversia al respecto, ya que sus características clínicas, endoscópicas e histológicas son muy semejantes<sup>27</sup>. Estudios demuestran que los IBP tienen un efecto antiinflamatorio bloqueando la Eotax3 y la degranulación de

eosinófilos<sup>28</sup>. Además mejoran la integridad mucosa reduciendo el flujo de moléculas y alérgenos a través de la misma<sup>29,30</sup>. Incluso, algunos estudios prospectivos demuestran que los pacientes con EoE sin ERGE también tienen buena respuesta a IBP<sup>31,32</sup>. Debido a que los IBP inducen mejoría clínica en 67% e histológica en 54% de los pacientes con eosinofilia esofágica independientemente de la densidad del infiltrado de eosinófilos y de su patrón de alergias, otros autores<sup>33,34</sup> consideran que la EoE y Ee-rIBP son entidades distintas y apoyan la recomendación de excluir a este grupo de pacientes del diagnóstico de EoE para permitir un abordaje terapéutico más preciso.

## Conclusión

La EoE es una enfermedad emergente cuyos criterios diagnósticos se han modificado en los últimos años conforme aumentan los conocimientos acerca de su fisiopatología. Hasta la fecha no existe una prueba que sea el estándar de oro para su diagnóstico por lo que se requiere la combinación de factores clínicos, endoscópicos e histológicos. Recientemente se están desarrollando nuevos métodos que en un futuro puedan complementar o substituir a la endoscopia con biopsias para establecer el diagnóstico de esta enfermedad, a la vez que resulten menos invasivos y más precisos para el seguimiento de los pacientes. En cuanto al tratamiento, la identificación de los distintos fenotipos de la enfermedad permitirá brindar opciones terapéuticas a la medida que favorezcan un mayor apego al tratamiento.

## Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

La autora no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

## 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. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG Clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-692.
3. Nurko S, Hu L, Pardo M, et al. Can a specific mRNA signature in esophageal biopsies provide a diagnosis of eosinophilic esophagitis? Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 410.
4. Hundal N, Leung J, Katz AJ, et al. Differential expression of MicroRNA-203, MicroRNA-223 and MicroRNA-29b may differentiate between disease and diet induced remission in patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Sa2006.
5. Menard-Katcher C, Benitez A, Hand NJ, et al. MicroRNAs are altered in eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: NASPHGAN 2012 octubre 18-20; Salt Lake City, UT. 136.
6. Molina-Infante J, Rivas MD, Vinagre RG, et al. Remission in proton pump inhibitors-responsive esophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and th2 cytokines, similarly to eosinophilic esophagitis after steroids. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1828.
7. Cheng E, Zhang X, Zhang Q, et al. TH2 cytokines stimulate eotaxin-3 secretion by esophageal fibroblasts: an effect that is not blocked by omeprazole. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 408.
8. Gebhart JH, Hathorn KE, Shaheen NJ, et al. The esophageal biopsy "pull" sign: a novel and highly specific endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1836.
9. Chen J, Lin Z, Pandolfino JE, et al. Endoscopically identified esophageal features of remodeling correlate with distensibility assessed by functional lumen imaging probe (FLIP) in eosinophilic esophagitis (EoE). Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1839.
10. Nicodeme F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in eosinophilic esophagitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 876.
11. Carlson DA, Lin Z, Hirano I, et al. Inter-rater agreement of functional luminal imaging probe (FLIP) topographic measurements for eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1854.
12. Saffari H, Kennedy A, Peterson K, et al. Mbp-1 specific ultrasound contrast agents: a new approach to noninvasively detect eosinophilic esophagitis associated inflammation. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1827.
13. Vo H, Grossman E, Anderson V, et al. Utilizing endosonography (EUS) to evaluate pediatric eosinophilic esophagitis (EoE): A preliminary report. Sesión de carteles presentada en: NASPHGAN 2012 octubre 18-20; Salt Lake City, UT. 150.
14. Ackerman SJ, Kagalwalla A, Alumkal P, et al. Determination of the molecular phenotype of esophageal mucosal inflammation in children with eosinophilic esophagitis using an 1-hour Esophageal String Test (EST). Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1831.
15. Akerman SJ, Gonsalves N, Alumkal P, et al. The Esophageal String Test (EST) quantifies luminal eosinophil and chemokine biomarkers reflective of esophageal inflammation in adults with eosinophilic esophagitis (EoE). Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 879.
16. Tabatabaei N, Kang D, Leung J, et al. Development of a confocal endomicroscopy capsule for diagnosis of eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Mo1632.
17. Schoepfer A, Kuchen T, Safroneeva E, et al. Topical steroid therapy efficiently reduces the risk for long lasting food impactions requiring endoscopic removal in eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1834.
18. Schoepfer A, Portmann S, Safroneeva E, et al. Influence of long-term treatment with topical corticosteroids on natural course of eosinophilic esophagitis and correlation between symptoms and endoscopy, histology, and blood eosinophils. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 878.
19. Wolf WA, Jerath MR, McConville S, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1842.
20. Rodríguez-Sánchez J, Gómez TE, De la Santa BE. Remisión de esofagitis eosinofílica con dieta de exclusión de menos de 6 alimentos: ¿es esto posible? Sesión de comunicaciones orales presentada en: SED. 2013 junio 1-4; Murcia, España. CO016.
21. Jamanca PY, Velasco GA, Macías IE, et al. Evaluación endoscópica y alérgica de pacientes con esofagitis eosinofílica y

- respuesta al tratamiento. Sesión de comunicaciones de poster orales presentada en: SED. 2013 junio 1-4; Murcia, España. CPO132.
22. Gonsalves N, Doerfler B, Schwartz S, et al. Prospective trial of four food elimination diet demonstrates comparable effectiveness in the treatment of adult and pediatric eosinophilic esophagitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 877.
  23. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, Martín-Escobedo R, et al. VAS-EoE score: a new symptoms-assessment tool for eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1855.
  24. Rodríguez-Sánchez J, Gómez TE, De la Santa BE, et al. VAS-EoE Score: Una nueva herramienta para la evaluación de síntomas en la esofagitis eosinofílica. Sesión de comunicaciones orales presentada en: SED. 2013 junio 1-4; Murcia, España. CO018.
  25. Lugo RM, Kimbaris JN, Falk GW. Serial endoscopy in eosinophilic esophagitis: treat & titrate or treat & leave alone? Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1870.
  26. Almansa C, DeVault KR, Achem SR. A comprehensive review of eosinophilic esophagitis in adults. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:658-664.
  27. Moawad FJ, Schoepfer A, Ally MR, et al. Eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia: are they one and the same? Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1845.
  28. Lu Y, Levine JJ, Edelman M, et al. Symptomatic improvement in children with eosinophilic esophagitis treated with proton pump inhibitors may be due to decreased eosinophil degranulation. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1844.
  29. Van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, et al. Acid suppression restores impaired esophageal mucosal integrity in patients with esophageal eosinophilia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. 880.
  30. Van Rhijn BD, Weijenborg PW, Smout AJPM, et al. Proton pump inhibition improves dysphagia, endoscopic signs and esophageal mucosal integrity in adults with eosinophilic oesophagitis. [abstract] *Gut* 2012;61:(Suppl 3) A18.
  31. Martinek J, Strosova A, Stefanova M, et al. Treatment with proton pump inhibitors is effective in a majority of adult patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1858.
  32. Martinek J, Strosova A, Rozsypalova, et al. Treatment with proton pump inhibitors is effective in a majority of adult patients with eosinophilic esophagitis. [abstract] *Gut* 2012;61:(Suppl 3) A196.
  33. Vázquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, De Vault KR, et al. The outcome of patients with esophageal eosinophilic infiltration after a PPI trial. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1857.
  34. Mangla S, Singal G, Hornick JL, et al. Clinical predictors of response to proton pump inhibitors in patients with esophageal eosinophilia. Sesión de carteles presentada en: DDW. 2013 mayo 18-21; Orlando, FL. Su1866.