



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO

Esofagitis eosinofílica

A. Noble-Lugo

Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Español de México

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 3 de julio de 2016

La esofagitis eosinofílica (EoE) se caracteriza por un cuadro clínico-endoscópico-histológico con criterios diagnósticos bien definidos.^{1,2} En congresos internacionales (UEGW 2015 y DDW 2016) se presentaron los siguientes trabajos relevantes sobre EoE.

Fisiopatología

En el desarrollo de EoE intervienen tanto factores genéticos como ambientales. Un estudio retrospectivo³ aplicó un cuestionario de exposición a factores ambientales (prenatal, perinatal y en los primeros años de vida) a madres de 134 casos (EoE) y 124 controles. Encontró una asociación de EoE con fiebre materna prenatal (RM 3.18), parto pretérmino (RM 2.18), cesárea (RM 1.77), medicamentos en la infancia (antibióticos RM 2.3 y supresores de ácido RM 6.05) y una asociación protectora para convivencia con mascotas (RM 0.58).

En la EoE, la integridad de la barrera esofágica está alterada, permitiendo el paso de alérgenos. Un estudio en 39 pacientes con EoE activa⁴ buscó determinar si dicha alteración está correlacionada con la infiltración eosinofílica. Para ello realizaron endoscopia con biopsias (basal y postratamiento) y valoraron la integridad de barrera por impedancia mucosa (IM), la resistencia eléctrica transmucosa (RET) y el

flujo de fluoresceína (0.3 kDa) y rodamina (40 kDa) en biopsias. Al comparar EoE activa vs. en remisión, se observó un menor IM y RET ($p < 0.001$) e incremento en la permeabilidad de fluoresceína y rodamina ($p < 0.001$) en EoE activa. Adicionalmente, la eosinofilia esofágica se correlacionó directamente con una mayor afección de la integridad mucosa, por lo que estas medidas pueden predecir la actividad de la EoE.

Diagnóstico endoscópico-histológico de EoE

La calidad de las biopsias es un elemento básico para el diagnóstico y el seguimiento de EoE. Un estudio⁵ comparó el tamaño de las biopsias según la pinza utilizada. Compararon cuatro pinzas: Dos con apertura lateral (FB-11K-1 y FB-45Q-1), una pinza Swing jaw FB-210K y una pinza Radial Jaw 4 Large Capacity, valorando la cantidad de tejido epitelial y subepitelial en cada caso. Al seguir el protocolo de toma de biopsias proximales y distales recomendadas en EoE, las pinzas con apertura lateral tuvieron mejor capacidad de obtención de biopsias con mejor proporción de tejido epitelial y subepitelial. Algunos cambios como remodelación, fibrosis y angiogénesis se presentan casi exclusivamente en tejido subepitelial, por lo que las pinzas de apertura lateral pueden ser de mayor utilidad en el diagnóstico de EoE.

Correspondencia de Autor: Eugenio Sue No. 355, 6to piso, Col. Polanco. Ciudad de México. C. P. 11550. Teléfono: (55) 5250-4140.
Correo electrónico: alenoblel@gmail.com (A. Noble Lugo)

En pacientes pediátricos, la toma de biopsias puede asociarse con complicaciones que deben tomarse en cuenta. Un estudio⁶ reporta las complicaciones asociadas con la toma de biopsias múltiples de esófago. El dolor torácico, disfagia, dolor faríngeo y vómitos son comunes posterior a endoscopia con biopsias en niños. Los factores que se asocian con dichos eventos adversos son: Sexo femenino, menor edad, intubación orotraqueal o uso de mascarilla laríngea, biopsias proximales y EoE activa. El número de biopsias *per se* no se asocia con más eventos adversos. Adicionalmente, otro trabajo⁷ destaca el hecho de que < 50% de las biopsias pediátricas contienen suficiente lámina propia para evaluar fibrosis, por lo que se requieren ≥ 6 biopsias de esófago medio.

Seguimiento de pacientes con esofagitis eosinofílica

Biomarcadores

Son una opción atractiva como alternativa no invasiva o con mayor precisión diagnóstica en diagnóstico y seguimiento de EoE, por lo que continúa la búsqueda de un biomarcador útil. Diversos estudios^{8,9} usaron distintos biomarcadores séricos (eosinófilos absolutos, proteína catiónica de eosinófilos, triptasa de mastocitos, CCL-18, CCL-17, CCL-26, eotaxina-3, neurotoxina derivada de eosinófilos, IL-5) o en saliva comparándolos en pacientes con EoE activa o inactiva y controles. Aunque algunos tuvieron buena correlación con la eosinofilia por biopsias, índices clínicos o endoscópicos de actividad, no hay aún un biomarcador listo para ser utilizado en la práctica clínica.

EndoFLIP

La inflamación crónica en EoE produce alteraciones en la distensibilidad de la pared y se asocia con mayor riesgo de estenosis y disfagia. La sonda EndoFLIP ha sido utilizada en adultos para medir la distensibilidad esofágica. Un estudio prospectivo¹⁰ en una población pediátrica (8-18 años) realizó EndoFLIP en 50 pacientes con EoE activa (13), EoE inactiva (16) y controles (21). Encontró una disminución en la distensibilidad esofágica en EoE, especialmente en casos activos y sujetos de mayor edad. EndoFLIP podría identificar pacientes con riesgo de disfagia e impacto alimentario.

Impedancia mucosa

Es un aparato mínimamente invasivo que detecta conductividad epitelial y sus alteraciones (dilatación de espacios intercelulares). Un estudio¹¹ comparó los resultados de impedancia mucosa (IM) en EoE, ERGE y controles sanos. Encontró que EoE tiene una IM con menores valores medidos a los 2 cm, 5 cm y 10 cm arriba de la unión escamocolumnar ($p > 0.001$), logrando distinguir al grupo de pacientes con EoE de los que tienen ERGE o sanos. Al utilizar esta prueba en pacientes con disfagia,¹² la IM tuvo sensibilidad del 100%, especificidad del 90%, VVP del 91% y VPN del 100% para predecir EoE sin histología, por lo que resulta una técnica prometedora para seguimiento de estos pacientes. Un estudio¹³ en población pediátrica también demostró la utilidad de IM, con una buena correlación con eosinofilia y espongiosis, que puede proporcionar resultados inmediatos para seguimiento de EoE.

Tratamiento médico

Esteroides tópicos

Diversos estudios analizaron la efectividad de los esteroides tópicos (Et) y su efecto a largo plazo. Los Et se asociaron con una reducción en las dilataciones endoscópicas,¹⁴ remisión endoscópica-histológica por hasta 24 semanas¹⁵ y efectividad clínica-histológica;¹⁶ sin embargo, la respuesta puede ser menor en mujeres y pacientes con edad avanzada.¹⁶ Se calcula que el 50% de los pacientes logran remisión sostenida a los 15 meses posterior a 8 semanas de Et. Puede haber disminución de la respuesta con el tiempo por cambios en la dosis o el cumplimiento, o bien, resistencia a Et.¹⁷ Un punto importante a considerar es que la remisión se relaciona directamente con la dosis de esteroide utilizada.¹⁸

Pacientes refractarios a tratamiento con esteroides tópicos

Montelukast (inhibidor de leucotrieno D4) no evita la infiltración del esófago por eosinófilos, pero produce respuesta sintomática al bloquear su activación. Un estudio¹⁹ aleatorizado, doble ciego, incluyó pacientes con EoE y disfagia tratados con Et por 6 semanas hasta su regresión sintomática (Cuestionario Mayo para disfagia). Comparó grupos de montelukast 20 mg/d (M) vs. placebo (P). Mostró buena tolerancia, pero un efecto modesto al montelukast que no alcanzó a ser significativo para la terapia de mantenimiento por 6 meses. También se presentó un trabajo²⁰ con ruxolitinib (inhibidor selectivo JAK1/2) como bloqueador de IL-13, STAT6 y Eotax3 en líneas celulares epiteliales y fibroblastos estimulados con IL-13, analizando su efecto inhibitorio a dosis de 1 nM, 10 nM y 100 nM. Las dosis de 10 y 100 nM inhibieron la fosforilación de STAT6 inducida por IL-13, así como la transcripción y secreción de Eotax3. Esto podría aportar beneficios en el tratamiento de la inflamación y la fibrosis, por lo que se requieren estudios clínicos al respecto.

Apego a las guías clínicas y aspectos pendientes por definir

Eosinofilia esofágica respondedora a IBP (EE-rIBP)

La EoE puede ser clínica y endoscópicamente indistinguible de la EE-rIBP, por lo que es indispensable una prueba terapéutica con IBP por 8 semanas antes de establecer el diagnóstico de EoE. Un estudio²¹ buscó establecer la dosis ideal de IBP para lograr distinguirlos, llegando a la conclusión de que una dosis alta de IBP (omeprazol 80 mg/d o equivalente) es la más apropiada para distinguir entre ambas alteraciones. Desafortunadamente, con frecuencia no se realiza la prueba terapéutica con IBP y nueva endoscopia con biopsias, llevando a un sobrediagnóstico de EoE.^{22,23,24}

Definición de respuesta histológica al tratamiento

Actualmente, aún no hay un consenso sobre el nivel de corte para el número de eosinófilos en biopsia que definan una respuesta histológica. Un estudio prospectivo²⁵ buscó identificar el nivel de corte considerando la respuesta sintomática y endoscópica como el estándar de oro. Se valoró la

sintomatología de disfagia por medio de la Escala visual análoga (EVA) y se registraron hallazgos endoscópicos por medio de la Clasificación de severidad por endoscopia (SSE, con valores de 0-5) basales y postratamiento de 60 pacientes con EoE. Se consideró una respuesta si hubo un 50% de disminución en EVA o SSE. Los puntos de corte de 13 eos/CGA y de 15 eos/CGA se correlacionaron con la respuesta sintomática y endoscópica, respectivamente, por lo que pudiera considerarse que < 15 eos/CGA es un valor que puede reflejar la remisión. Por otra parte, también se presentó un estudio²⁶ que pone en duda el punto de corte de < 15 eos/CGE, ya que considera que la presencia de hiperplasia de células basales (HCB) puede ser un parámetro más confiable de respuesta. Revisaron los reportes histológicos de pacientes adultos y pediátricos con EoE activa, EoE inactiva y controles, incluyendo su sintomatología, número de eosinófilos en biopsia e HCB validada con inmunohistoquímica para p63 (marcador de células basales). Concluyen que el 30% de los niños EoE y el 56% de adultos con EoE y < 15 eos/CGA tienen HCB, por lo que probablemente se requiera un punto de corte más bajo para hablar de inactividad de EoE y respuesta.

Conclusión

La EoE es una enfermedad compleja que requiere apego a las guías clínicas para su adecuado diagnóstico y seguimiento. Los biomarcadores son prometedores, pero aún no existe alguno listo para emplear en la práctica clínica. El EndoFLIP y la IM pueden ser una alternativa poco invasiva para el seguimiento de los pacientes. El tratamiento de elección todavía son los esteroides tópicos, ya que otras alternativas aún presentan resultados controvertidos.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

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: Evidence-based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-692.
3. Jensen ET, Kuhl JT, Martin L, et al. Prenatal, antenatal, and early life factors are associated with risk of eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150 (4 suppl 1):S135-S136.
4. Warners MJ, Smout AJ, Bredenoord AJ, et al. Decreased esophageal barrier integrity correlates with esophageal eosinophilia and predicts disease activity in adult patients with eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S135.
5. Bussman C, Schoepfer AM, Safroneeva E, et al. A prospective evaluation of the influence of different biopsy forceps models on the quantity of epithelial and subepithelial tissue material in eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S659-660.
6. Casadonte CJL, Malandra M, Wechsler JB, et al. Prospective study evaluating the safety of upper endoscopy biopsies in children with eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S660.
7. Wang J, Park JY, Souza RF, et al. In children with esophageal eosinophilia, most esophageal biopsies contain insufficient lamina propria to evaluate for fibrosis, and fibrosis often is present when endoscopy shows only an inflammatory phenotype. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S660.
8. Schlag C, Heiseke A, Brockow K, et al. Non-invasive biomarkers for monitoring response to short-term treatment with budesonide in eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *United European Gastroenterol J* 2015;3:P1125.
9. Min SB, Nylund CM, Baker T, et al. Longitudinal evaluation of non-invasive biomarkers for eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S667.
10. Menard-Katcher CD, Benitez A, Ahmed F, et al. Esophageal distensibility provides measure of remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150 (4 suppl 1):S17-18.
11. Choksi YA, Lal P, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance differentiates esophageal disorders eliminating the need for ambulatory monitoring. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S35-S36.
12. Higginbotham T, Lal P, Slaughter JC, et al. Mucosal impedance measurements at index endoscopy can diagnose EoE without the need for histology. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S136.
13. Lowry MA, Vaezi M, Correa H, et al. An Innovative mucosal impedance device differentiates active eosinophilic esophagitis from inactive disease, NERD and controls. [Abstract]. *Gastrointest Endosc* 2016;83(5 suppl 1):AB166.
14. Runge T, Eluri S, Woosley JT, et al. Control of inflammation with topical steroids decreases need for subsequent esophageal dilatation in patients with eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S35-S664.
15. Dellon E, Katzka DA, Collins MH, et al. Safety and efficacy of oral budesonide suspension for maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: Results from a prospective open-label study of adolescents and adults. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S188.
16. Cotton CC, Eluri S, Wolf WA, et al. Topical corticosteroids and six-food elimination diet for treatment of eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-regression. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S670-S671.
17. Eluri S, Runge T, Hansen J, et al. Diminishing effectiveness of maintenance topical steroid therapy on long-term endoscopic and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S658-S659.
18. Eluri S, Runge T, Hansen J, et al. Risk of relapse after successful steroid treatment in eosinophilic esophagitis depends on initial steroid dose. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S658.
19. Alexander JA, Karthik R, Enders F, et al. A randomized placebo-controlled trial of montelukast in maintenance treatment of eosinophilic esophagitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S19.
20. Zhang X, Wang DH, Huo X, et al. Ruxolitinib, a selective Jak1/2 inhibitor, blocks IL-13/STAT6 signaling and eotaxin-3 expression in esophageal epithelial cells and fibroblasts: A potential agent to treat inflammation and fibrosis in EoE. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S18.
21. Goldin A, Lo WK, Hamilton M, et al. Moderate or high dose proton pump inhibition trial is associated with better delineation of PPI-RRE diagnosis than standard dose. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S136-S137.

22. Lipka S, Kumar A, Richter J, et al. PPI responsive eosinophilic esophagitis (EoE): Chaos in the community. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S668-S669.
23. Whitson MJ, Lynch K, Yang YX, et al. Lack of PPI trial prior to commencing therapy for eosinophilic esophagitis is common. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S665.
24. Harris BR, Gupta SK, Hon EC, et al. Implementation of guidelines in an evolving disease: A quality and safety issue. [Abstract]. *Gastrointest Endosc* 2016;83 (5 suppl 1):AB545-AB546.
25. Wolf WA, Cotton CC, Rusin S, et al. Evaluation of an optimal histologic threshold for treatment response in a prospective cohort of eosinophilic esophagitis patients. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S661.
26. Godwin B, Whelan K, Benitez A, et al. Persistent epithelial changes in inactive eosinophilic esophagitis: Is inactive really inactive? [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S136.