

Estudio observacional retrospectivo de las características epidemiológicas y clínicas en pacientes con esofagitis eosinofílica en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Retrospective observational study about the epidemiological and clinical characteristics in patients with eosinophilic esophagitis at the University Clinical Hospital Lozano Blesa



FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de fin de grado
realizado por
Jessica Lorenci Ruiz

Directores
Iñaki Ochoa
Federico Sopena

Zaragoza, Junio 2015



Universidad
Zaragoza

AGRADECIMIENTOS:

Al profesor Iñaki Ochoa y Federico Sopeña por su dirección, consejos, orientación y apoyo, sin los cuales nunca habría sido posible hacer este proyecto. Gracias.

Un agradecimiento destacado a Patricia Carrera por su infinita ayuda en el análisis estadístico de este trabajo.

ABREVIATURAS:

EEO: Esofagitis Eosinofílica

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

EE-RIBP: Eosinofilia Esofágica Respondedora a Inhibidores de la Bomba de Protones

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

ERFS: Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score

ÍNDICE

I.	RESUMEN/ABSTRACT.....	p.5.
II.	INTRODUCCIÓN.....	p.8.
	- Definición de esofagitis eosinofílica.....	p.8.
	- Epidemiología.....	p.8.
	- Patogenia.....	p.9.
	- Características clínicas de la esofagitis eosinofílica.....	p.10.
	- Características endoscópicas.....	p.13.
	- Características histológicas.....	p.16.
	- Historia Natural.....	p.17.
	- Diagnóstico.....	p.18.
	- Pruebas de laboratorio en la esofagitis eosinofílica.....	p.20.
	- Tratamiento.....	p.21.
	- Tratamiento farmacológico.....	p.22.
	- Tratamiento dietético.....	p.27.
	- Dilatación endoscópica.....	p.29.
III.	HIPOTESIS.....	p.31.
IV.	OBJETIVOS.....	p.32.
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	p.33.
VI.	RESULTADOS.....	p.38.
VII.	DISCUSIÓN.....	p.45.
VIII.	IDEAS PRINCIPALES Y DISCUSIÓN.....	p.46.
IX.	REFERENCIAS.....	p.47.
X.	ANEXO I.....	p.50.

I. RESUMEN

Introducción: En las últimas dos décadas la esofagitis eosinofílica se ha posicionado causa importante de morbilidad gastrointestinal tanto en niños como en adultos. La esofagitis eosinofílica es una condición inflamatoria crónica caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica, con infiltración de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en el epitelio esofágico y la ausencia de otras posibles causas de eosinofilia esofágica, incluyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico y una nueva entidad llamada eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de la bomba de protones. Los alérgenos alimentarios y aeroalérgenos, junto con los cambios genéticos involucrados, desempeñan un papel importante en la patogénesis. Existen actualmente 3 modalidades de tratamiento para la esofagitis eosinofílica: tratamiento farmacológico, tratamiento dietético y dilatación endoscópica. **Objetivos:** Describir la experiencia clínica, diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica que se han sometido a una endoscopia digestiva alta en el área asistencial del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 hasta febrero de 2016. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de una muestra de 82 pacientes diagnosticados de EEo a los que se le realizó una endoscopia digestiva alta en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 hasta febrero de 2016.

Resultados: La edad media de los pacientes con esofagitis eosinofílica fue 33 años, la mayoría (72%) eran hombres. Un 76% de los pacientes con diagnóstico de esofagitis eosinofílica presentaban disfagia como principal síntoma. Observamos hallazgos endoscópicos significativos en un 73% de los pacientes con esofagitis eosinofílica, siendo los más frecuentes los surcos longitudinales y los anillos concéntricos en un 68% de los casos, seguidos por la presencia de exudados y/o placas blanquecinas (56%). Se evidenció al menos 15 eosinófilos intraepiteliales por campo de gran aumento en la muestra de al menos una biopsia en todos los casos diagnosticados de EEo. En cuanto a la evolución de los pacientes, a 10 pacientes (20%) se les realizó una endoscopia digestiva alta a lo largo de su seguimiento, 5 casos (50%) presentaron una remisión histológica. **Conclusiones:** Los resultados observados en nuestro estudio no difieren de los presentados en los estudios y literatura revisados en cuanto a edad media de presentación de la patología, tendencia hacia el sexo masculino, sintomatología de debut, comorbilidades asociadas, hallazgos endoscópicos característicos, así como hallazgos endoscópicos típicos de la esofagitis eosinofílica.

Palabras Clave: esofagitis eosinofílica, dieta de eliminación dirigida, dieta de eliminación de seis alimentos, corticoides tópicos, estenosis esofágica, disfagia, dilatación esofágica, impactación alimentaria, remodelación esofágica, eosinofilia

esofágica respondedora a inhibidores de la bomba de protones, biopsia esofágica, endoscopia digestiva alta.

I. ABSTRACT

Introduction: In last two decades eosinophilic esophagitis has positioned as a major cause of gastrointestinal disease in children and adults. Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory condition characterized by signs and symptoms of esophageal dysfunction, infiltration of more than 15 eosinophils per high-power field in the esophageal epithelium and the absence of other causes of esophageal eosinophilia, including gastroesophageal reflux disease and a new entity called esophageal eosinophilia responding to proton-pump inhibitor. Food allergens and inhalant allergens with genetic changes involved play an important role in pathogenesis. Currently there are 3 types of treatment for eosinophilic esophagitis: drug treatment, dietary treatment and endoscopic dilation. **Objectives:** To describe the clinical experience, diagnosis and treatment of patients diagnosed with eosinophilic esophagitis who have undergone an upper endoscopy in nursing care University Clinical Hospital Lozano Blesa of Zaragoza in the time period from January 2011 to February 2016. **Methods:** This is a retrospective study of a sample of 82 patients diagnosed EEO those who underwent an upper endoscopy in the Department of Gastroenterology University Hospital Lozano Blesa in a period of time between January 2011 to February 2016. **Results:** the mean age of patients was 33 years eosinophilic esophagitis, the majority (72%) were men. 76% of patients diagnosed with eosinophilic esophagitis had dysphagia as the main symptom. We observed significant endoscopic findings in 73% of patients with eosinophilic esophagitis, the most common being the longitudinal grooves and the concentric rings 68% of cases, followed by the presence of exudates and / or white plaques (56%). It was evident at least 15 intraepithelial eosinophils per high-power field in the sample of at least one biopsy in all cases diagnosed eosinophilic esophagitis. As for the evolution of patients, 10 patients (20%) underwent upper endoscopy throughout follow-up, 5 cases (50%) had histological remission. **Conclusions:** The results observed in our study did not differ from those presented in the studies and literature reviewed for mean age of onset of the disease, tendency toward male symptomatology debut, associated comorbidities, characteristic endoscopic findings and findings typical eosinophilic esophagitis endoscopic of.

Keywords: eosinophilic esophagitis, diet directed elimination, elimination diet six foods, topical corticosteroids, esophageal stricture, dysphagia, esophageal dilation, food impaction, esophageal remodeling, eosinophilia esophageal responding to proton-pump inhibitor, esophageal biopsy, endoscopy upper gastrointestinal.

II. INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) fue descrita por primera vez hace 20 años. En torno a la década de 1970 ya había casos de EEO, pero se etiquetaron de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). ^[1]

La EEO se ha convertido en las dos últimas décadas en una causa importante de morbilidad gastrointestinal tanto en niños como en adultos. Es la causa más frecuente de disfagia en la población en menores de 50 años de edad, y la segunda causa de esofagitis crónica. ^[1]

Definición de esofagitis eosinofílica

La EEO es una condición inflamatoria crónica caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica, con infiltración de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en el epitelio esofágico y la ausencia de otras posibles causas de eosinofilia esofágica que incluyen la ERGE y una nueva entidad llamada eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de la bomba de protones (EE-RIBP). ^[2, 3,4]

Además las guías de consenso actuales recomiendan excluir la eosinofilia en otros tramos del tubo digestivo para descartar una enfermedad más rara que es la gastroenteritis eosinofílica especialmente en aquellos pacientes que refieren síntomas referidos a esos tramos. ^[3,5]

Epidemiología

La EEO es una enfermedad global, en los últimos años se ha incrementado de forma considerable el número de pacientes con esta patología en América del Norte y del Sur, Europa Occidental y Oriental y Australia; un número menor de casos han sido reportados en Asia y Oriente Medio y, hasta el momento, ninguno en India o África Subsahariana. [4]. Este aumento del número de casos descritos se atribuye tanto a un aumento real de su incidencia como a una mayor eficacia diagnóstica. ^[6, 7]

En la población general, se estima que el número de casos oscila entre 0,2 – 4 /1000 habitantes en pacientes asintomáticos, pero en aquellos que son sometidos a una endoscopia digestiva alta, la prevalencia de EEO es de 5% - 16%, cifra que está comenzando a aproximarse a la de la enfermedad inflamatoria intestinal. La estimación actual sugiere que la prevalencia global de la EEO en la población general es mayor de 50 casos por cada 100.000 habitantes. ^[3, 7]

En general, la EEO predomina en países occidentales. La EEO se ha descrito en todo el espectro de edad, pero es más común antes de los 40 años. Los hombres son afectados con mayor frecuencia que las mujeres, con una proporción de 3-4:1. La

mayoría de los pacientes con EEO son de raza blanca, aunque la EEO se encuentra en todas las razas y etnias. ^[4, 42]

La mayoría de los pacientes con esta enfermedad presentan frecuentemente una serie de condiciones atópicas como asma, alergia, rinitis o dermatitis atópica. ^[3, 42]

También se ha propuesto una serie de posibles factores de riesgo, incluyendo la disminución de la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*, un mayor uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y exposiciones tempranas a antibióticos. Además se ha encontrado que la EEO es más común en climas fríos y áridos, así como en las zonas rurales. La EEO se ha asociado con enfermedades del tejido conectivo y autoinmunes. ^[2]

Patogenia

La patogénesis de la EEO se caracteriza tanto por una predisposición genética como por una respuesta inmune aberrante frente a la exposición del esófago a alérgenos alimentarios o ambientales. Dentro de los alimentos más alergénicos se incluyen el maíz, pollo, trigo, carne de vaca, huevos, y la leche. Estos antígenos promueven una respuesta inflamatoria Th2, mediada por citoquinas como la interleuquina IL-4, IL-5 y IL-13 que son las que estimulan la producción de eotaxina-3 en la mucosa del esófago. La eotaxina-3 es una potente quimioquina que es la responsable del reclutamiento de eosinófilos en la mucosa del esófago. A su vez, los eosinófilos activados secretan mediadores proinflamatorios y fibróticos que causan daño tisular local, produciendo la activación de mastocitos y fibroblastos, que son los que en definitiva van a producir la remodelación del esófago. **(Figura 1)** ^[3, 8, 9, 10]

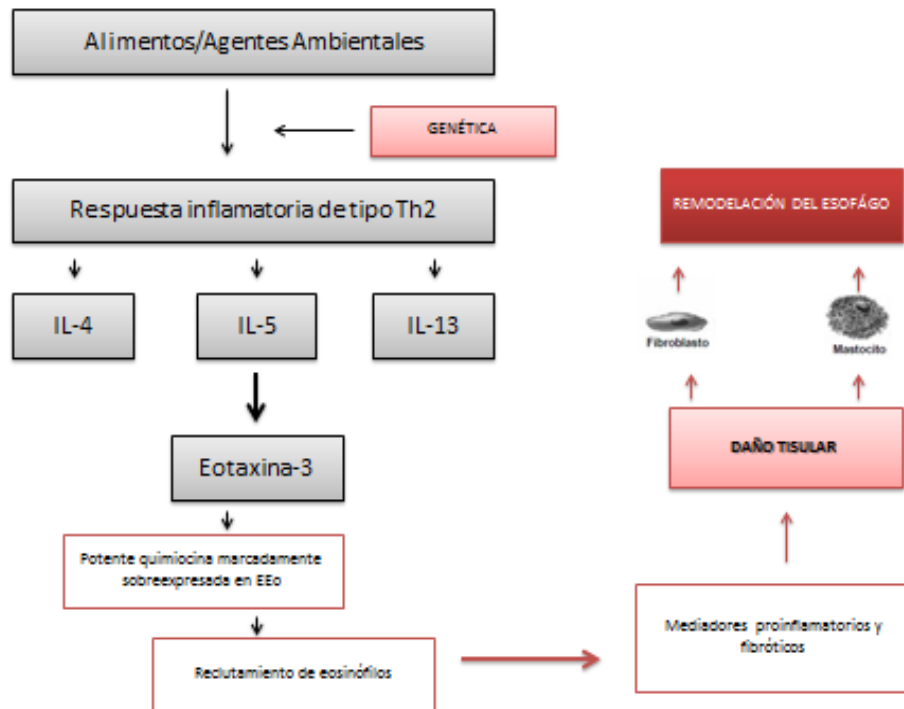


Figura 1. Diagrama de evaluación de los mecanismos fisiopatológicos de la EEO.

Se sabe que la EEO tiene un alto grado de heredabilidad; la información sobre la contribución relativa de los factores genéticos heredables se basa en gran medida en los estudios en familiares de primer grado o en gemelos. En niños se han identificado la sobreexpresión de genes como el gen TSLP, que codifica la síntesis de linfopoyetina estromal tímica, o el gen CAPN14 que lleva a cabo la codificación calpaína-14 en respuesta a niveles elevados de interleucina 13, que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar EEO. Antes de 2010, no se tenía conocimiento de factores de riesgo genéticos para esta enfermedad. Estos datos no son sorprendentes, ya que las enfermedades alérgicas como el asma, la dermatitis atópica y las alergias estacionales comúnmente afectan a varios miembros de la familia y se cree que también tienen predisposición genética. ^[1, 11,12, 13]

Características clínicas de la esofagitis eosinofílica

Adultos

Aunque uno de los criterios diagnósticos requiere la presencia de síntomas de disfunción esofágica, la EEO se puede presentar con una gama de síntomas que varía según la edad del paciente. La presentación más común de la EEO en los adultos es la disfagia, que refieren entre el 25% y el 100% de los pacientes con EEO. ^[2, 3, 15]

En la anamnesis de un paciente con sospecha de EEO es importante preguntar no sólo por sus síntomas digestivos, así como si ha realizado modificaciones en la dieta para reducir al mínimo los síntomas de disfagia. Los síntomas de disfagia pueden minimizarse en los pacientes debido a una serie de adaptaciones o modificaciones de la conducta alimentaria. Por lo tanto, en la evaluación de estos pacientes se recomienda utilizar preguntas más sofisticadas como herramienta para identificar la presencia y la gravedad de la disfagia. Preguntas como "¿Se ayuda con agua para poder tragar la comida? ", " ¿Usted mastica los alimentos durante mucho tiempo? ", "¿Evita ciertos alimentos? "o "¿Es usted por lo general, el último en abandonar la mesa?". La aclaración de estas modificaciones o adaptaciones del comportamiento alimentario es crucial en la evaluación clínica de estos pacientes. ^[15]

En cuanto al origen de esta disfagia en la EEO, se han planteado diferentes mecanismos de los cuales el más importante es la remodelación del esófago. Este proceso de fibrosis progresiva puede conducir a anillos fijos, estenosis, disminución de la distensibilidad del esófago así como a un esófago de estrecho calibre. La disfagia puede ser causada también por una dismotilidad relacionada con alteraciones en la función neuromuscular del esófago, dando lugar a una disfunción de la contracción del músculo longitudinal. **(Figura 2)** ^[2, 3, 15]

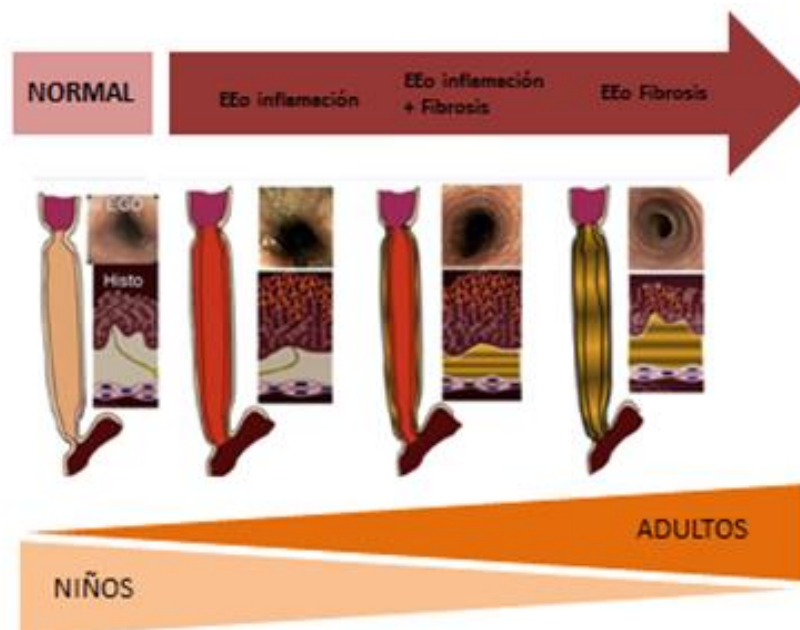


Figura 2. Modelo conceptual de las consecuencias de la remodelación de esófago. Diferencias entre las presentaciones en niños y adultos de la EEO. ^[14]

La impactación del bolo alimenticio es otra manifestación clínica común de la EEO en los adultos. Puede preceder al diagnóstico o ser una manifestación permanente de la enfermedad. La EEO es actualmente la causa más común de impactación del bolo

alimenticio entre los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias, que comprenden más del 50% de los casos. Aunque varias series han informado de la disfagia como síntoma principal en más de 70% de los casos; la impactación del bolo alimenticio es el síntoma que frecuentemente conduce al diagnóstico. **(Figura 3)** ^[2, 3, 4, 15]

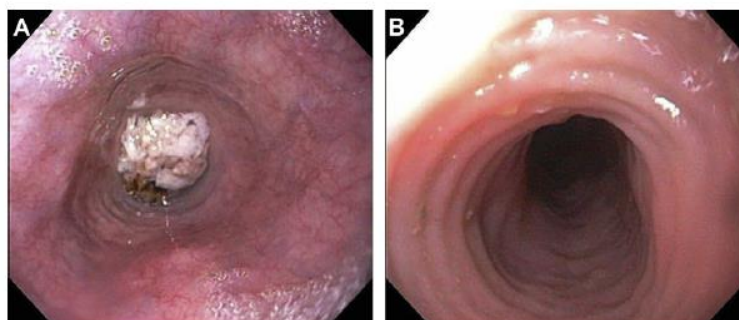


Figura 3. (A) Impactación de bolo alimenticio. (B) Después de la eliminación del bolo alimenticio, vemos los anillos esofágicos. ^[26]

Además de la disfagia, se observan otros síntomas en adultos con esta patología. La acidez puede estar presente en un 30% a un 60% de los pacientes con EEO. Entre los adultos con síntomas de reflujo refractarios a IBP, la EEO es la causa en un 1% a un 8%. El dolor torácico no cardíaco se ha informado en porcentaje que oscila entre un 8% y un 44% de los adultos con esta enfermedad. El dolor abdominal, las náuseas, los vómitos, la diarrea, y la pérdida de peso no están típicamente asociados con la EEO en los adultos. La EEO subyacente debe ser considerada en el caso de un estudio cardiológico negativo de dolor torácico. Por otra parte, los pacientes que presentan un síndrome de Boerhaave, una perforación tras la endoscopia y desgarros profundos de la mucosa esofágica asociados a una endoscopia deben ser evaluados de EEO subyacente. Las enfermedades atópicas incluyendo asma, rinitis alérgica, sinusitis, dermatitis atópica, alergias a los alimentos y alergias ambientales se observan con frecuencia en los adultos con EEO. Varios estudios recientes describen la presencia de atopia entre un 60% y un 96% de los pacientes adultos con EEO. ^[2, 3, 4, 15]

Niños

La presentación clínica de los niños es diferente a la encontrada en los adultos, son síntomas bastante inespecíficos y que difieren según la edad, por lo que la evaluación es más complicada. En lactantes y niños pequeños, los síntomas característicos son la evitación del alimento, retraso en el desarrollo, irritabilidad, disminución del apetito y perturbaciones en el sueño. En edad escolar, los niños con EEO que son más propensos a presentar vómitos, dolor abdominal y regurgitación. La disfagia e impactación del

bolo alimenticio son más frecuentes en adolescentes. La presencia de síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso debe hacernos pensar en un proceso de enfermedad distinto de la EEO. Los niños con EEO tienen una mayor tasa de atopia que los niños sin EEO. [2, 6, 15]

Aproximadamente, de un 30% a un 50% de los niños con EEO tiene asma y entre un 50% a un 75% tienen rinitis alérgica. En cuanto a las alergias ambientales están presentes en un 50% de los niños con EEO. Más del 50% de los pacientes con EEO tienen otro miembro de la familia que presenta una historia de alergias.

Estos niños suelen presentar otros trastornos inflamatorios del intestino, incluyendo la enfermedad celíaca o la enfermedad de Crohn. Por el contrario, la EEO puede ocurrir en niños que tienen otra condición médica no relacionada como la fístula traqueoesofágica, síndrome de Down, síndrome de Pfeiffer, síndrome VATER o síndrome de CHARGE. [2, 4, 16]

Características endoscópicas

Cuando el cuadro clínico nos conduce a la sospecha de EEO, la endoscopia digestiva alta es generalmente la primera prueba en el estudio diagnóstico de EEO. Hay una serie de cambios estructurales típicos del esófago asociada a la EEO, aunque ninguno es específico y pueden aparecer individualmente o en combinación (**Figura 4**). Los anillos esofágicos fijos son el hallazgo típico, pero los anillos también pueden ser transitorios, en ese caso se les denomina fenilización. Las estenosis a menudo se desarrollan en pacientes con EEO como resultado de la inflamación crónica y fibrosis. En algunos casos, la luz del esófago se estrecha de forma difusa, denominándose esófago de pequeño calibre. Esto puede ser difícil de apreciar durante la endoscopia, pero puede ser detectada en un esofagograma con bario (**Figura 5**). También se ven con frecuencia surcos lineales y placas blancas o exudado blanquecino, que puede confundirse con esofagitis por Candida. Otro hallazgo es una disminución en el patrón vascular normal debido a la congestión de la mucosa, denominado edema. La mucosa del esófago es frágil, por lo que puede romperse con el paso del endoscopio, a este fenómeno se le denomina mucosa en papel de crepe. Es importante señalar que aproximadamente entre un 7% y un 10% de los pacientes con EEO, presentan un aspecto endoscópico normal y si en estos casos no tomásemos biopsias el diagnóstico pasaría desapercibido. Por lo tanto, es recomendable obtener biopsias esofágicas en todos los pacientes con sospecha de EEO independientemente de la apariencia endoscópica. [8, 9,11]

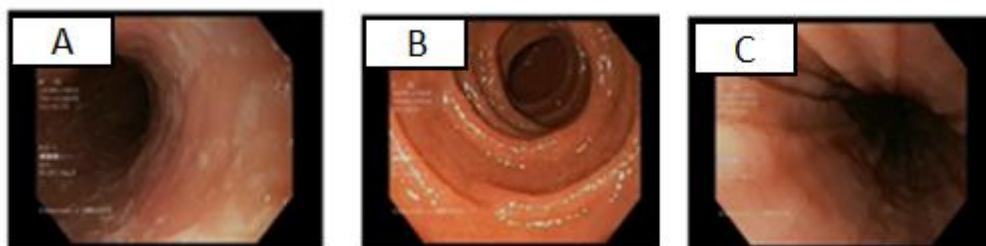


Figura 4. Hallazgos endoscópicos encontrados en pacientes diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. (A) Lesiones blanquecinas milimétricas. (B) Esófago de aspecto anillado. (C) Estrías longitudinales.

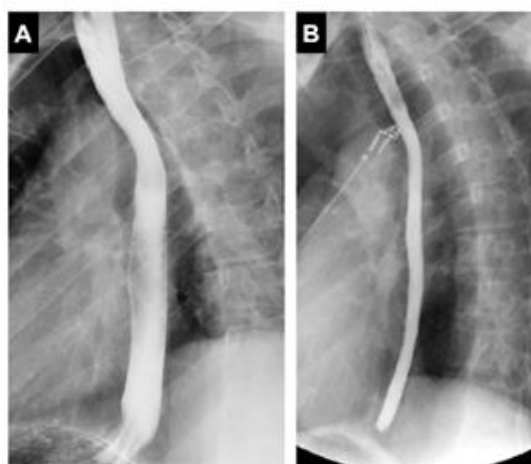


Figura 5. Imágenes radiológicas de un esofagograma de bario en la EEO. (A) Esófago de calibre normal en un paciente con ERGE. (B) La reducción de más de 50 % en el diámetro luminal del esófago en un adulto con EEO. ^[14]

Además, existen diferencias en cuanto a los hallazgos endoscópicos entre niños y adultos. Los niños con mayor frecuencia presentan placas blanquecinas, edema o un esófago de apariencia normal, mientras que los adultos más comúnmente tienen anillos y estenosis. Las características endoscópicas de la EEO no nos permiten identificar a los pacientes con esta enfermedad con un alto grado de sensibilidad o especificidad y por lo tanto, no puede ser utilizada para confirmar o refutar un diagnóstico. Para mejorar y estandarizar la evaluación endoscópica de la EEO, Hirano y colaboradores han desarrollado un nuevo sistema de clasificación *Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score* (EREFS) para evaluar los hallazgos endoscópicos encontrados (**Tabla 1**). El acrónimo EREFS designa las cinco características principales de la EEO: exudados, anillos, edema, surcos y estenosis. El uso de este sistema de clasificación que incorpora las características clave de la EEO y además define los grados específicos para la gravedad de los cambios tiene un valor

potencial para la comparación de los pacientes entre los médicos y los investigadores, así como para la evaluación de la respuesta al tratamiento. [9, 11, 17]

Tabla 1. Clasificación EREFS para la evaluación endoscópica de la EEO. [17]

Hallazgos endoscópicos	Grado	Características
<u>Hallazgos principales</u>		
Exudados o placas blancas	Grado 0	Ausente
	Grado 1	Leve, lesiones que afectan a <10% de la superficie esofágica
	Grado 2	Severo, lesiones que afectan a >10% de la superficie esofágica
Anillos esofágicos	Grado 0	Ausente
	Grado 1	Leve, crestas sutiles
	Grado 2	Moderado, anillos esofágicos moderados que no perjudican el paso del endoscopio diagnóstico
	Grado 3	Severo, anillos esofágicos moderados que no permiten el paso del endoscopio diagnóstico
Surcos longitudinales o lineales	Grado 0	Ausente
	Grado 1	Presente
Edema	Grado 0	Ausente (vascularización presente)
	Grado 1	Presente (vascularización disminuida)
Estenosis	Grado 0	Ausente
	Grado 1	Presente
<u>Hallazgos secundarios</u>		
Mucosa en papel de crepé	Grado 0	Ausente
	Grado 1	Presente

En cuanto a la realización de biopsias, debido a que la infiltración eosinofílica esofágica es discontinua, se deben obtener muestras de diferentes partes del esófago para lograr un alto rendimiento diagnóstico. Las guías actuales recomiendan tomar, al menos, de 3 a 8 biopsias del esófago distal y de 2 a 4 de esófago proximal para maximizar la sensibilidad diagnóstica. Un estudio encontró que la sensibilidad diagnóstica de EEO fue del 100% con cinco biopsias en comparación con una sensibilidad del 55% cuando sólo se tomó una biopsia. Por lo que la precisión diagnóstica de la EEO también va a depender del número de biopsias tomadas. [4,6]

Además de las muestras de biopsias esofágicas, también se deben tomar biopsias de estómago y duodeno, para evaluar un aumento en el número de eosinófilos que sería compatible con gastroenteritis eosinofílica. [2, 8]

Características histológicas

Los cambios histológicos de la EEO son los mismos en los niños y adultos. Encontramos una prominente infiltración eosinofílica en el epitelio esofágico, que puede ser detectado por una tinción hematoxilina-eosina estándar. Los pacientes con esofagitis eosinofílica tienen típicamente al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la muestra de al menos una biopsia. ^[2, 8,11]

Hay que destacar que la detección de la eosinofilia del esófago en ausencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica no es suficiente para diagnosticar la EEO; los resultados de la biopsia deben ser situados siempre dentro del contexto clínico. Debemos recordar que la eosinofilia esofágica no es una característica exclusiva de la esofagitis eosinofílica. Otras enfermedades tales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad de Crohn, la enfermedad del tejido conectivo, la esofagitis infecciosa, la enfermedad celiaca, la enfermedad de injerto contra huésped, gastroenteritis eosinofílica y el síndrome hipereosinofílico pueden también estar asociadas con eosinofilia esofágica. Por último, no todos los campos de alta potencia (HPF) son iguales, porque los distintos tipos de microscopios pueden tener campos diferentes de alta potencia lo que podría dar lugar a un conteo diferente de eosinófilos por HPF. En el futuro, se deberían establecer otras medidas estandarizadas con el fin de eliminar este factor técnico. ^[4, 11]

También hay otros hallazgos histopatológicos que están asociados con la EEO, pero ninguno de ellos son patognomónicos de la EEO. Incluyen degranulación eosinofílica, microabscesos eosinófilos, hiperplasia de células basales, alargamiento papilar y dilatación de los espacios intercelulares o espongirosis (**Figura 6 - 7**). ^[3,4, 11]

Debido a que las muestras de biopsia obtenidas con pinzas convencionales toman muestras del epitelio esofágico y rara vez obtienen tejido más profundo que la lámina propia, la mayor parte de la caracterización histológica de la EEO se limita a la mucosa. En piezas de esofagectomía de pacientes con EEO se ha demostrado la presencia de infiltración eosinofílica transmural. ^[2, 6]

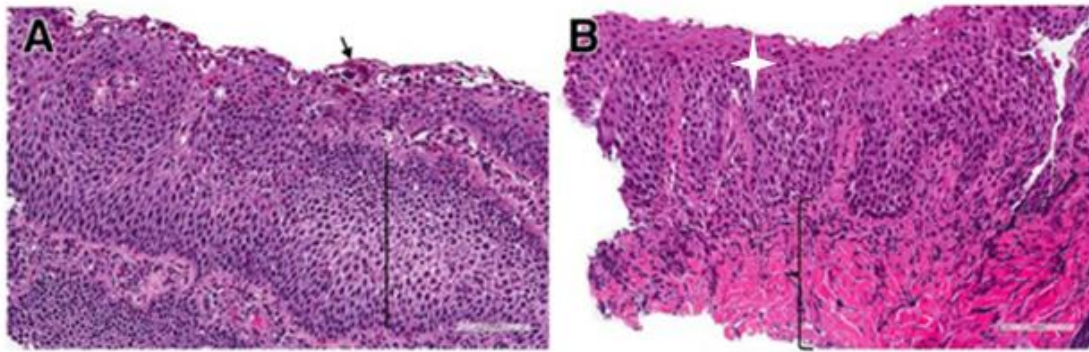


Figura 6. Hallazgos histológicos en EEo. (A) Biopsia de la mucosa del esófago que muestra un marcado infiltrado eosinófilo . Esta imagen también se muestra la degranulación de eosinófilos (asterico blanco), microabscesos eosinófilos (flecha) y la hiperplasia de células basales, frecuentemente ocupando 50 % o más del epitelio, con espongiosis (línea negra). (B) Además del infiltrado de eosinófilos y degranulación (asterisco blanco) , esta imagen muestra fibrosis de la lámina propia (llave negra).^[4]

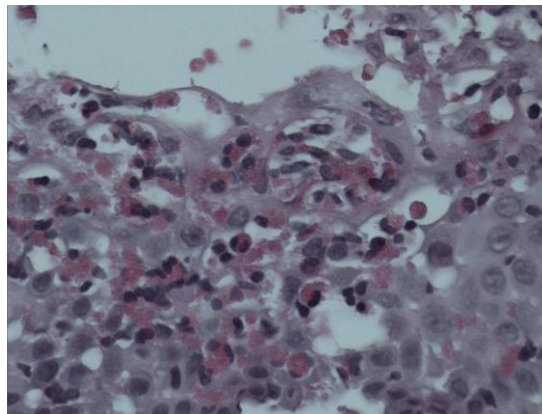


Figura 7. Hallazgos histológicos característicos de la EEo. Imagen proporcionada por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Historia Natural

Han pasado más de 10 años desde el primer estudio que demostró que la EEo es una enfermedad crónica. En comparación con otras enfermedades inflamatorias del intestino se puede suponer que la EEo es una enfermedad progresiva que si no es tratada puede conducir a un daño estructural irreversible del esófago a largo plazo. Sin embargo el conocimiento en cuanto a la progresión de la estenosis es limitado. Varios estudios indican claramente que es muy importante minimizar el retraso en el diagnóstico de la EEo con el fin de evitar daños estructurales potencialmente irreversibles del esófago.^[6, 9]

Sin embargo, hasta el momento, no ha habido ningún informe de que la EEo progrese a una enfermedad eosinofílica gastrointestinal, síndrome hipereosinofílico o leucemia

eosinofílica. Asimismo, no se ha reportado casos de que la EEO causa neoplasia, pero los tiempos de seguimiento no son suficientes por lo que no se puede excluir esta posibilidad. ^[2]

Diagnóstico

Los primeros criterios diagnósticos para la EEO fueron publicados por un comité de consenso en 2007, seguido de una revisión en 2011. La pauta más reciente sobre el diagnóstico y tratamiento fue publicada en 2013 y propone los siguientes criterios diagnósticos:

- Síntomas de disfunción esofágica.
- Inflamación eosinofílica localizada en el esófago con al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento en biopsias de la mucosa del esófago.
- Exclusión de otras causas reconocidas de eosinofilia esofágica (**Tabla 2**). ^[2, 4]

Aunque los criterios para el diagnóstico de la EEO parecen sencillos, hay una serie de desafíos en el diagnóstico de esta patología. La eosinofilia esofágica no es específica de la EEO, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial que incluye una variedad de condiciones que pueden causar alteraciones endoscópicas y/o histológicas que se parecen a la EEO. ^[2, 4,6]

Tal vez las enfermedades más importantes que deben descartarse antes de diagnosticar la EEO son la ERGE y la EE-RIBP (**Figura 8**). Debido al solapamiento de los síntomas entre la EEO y la ERGE, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico es muy prevalente supone el diagnóstico diferencial más relevante para la EEO. El reflujo gastroesofágico puede causar EEO y los pacientes con ERGE también pueden presentar disfagia, además de sus síntomas de reflujo. Por otro lado, la EEO puede conducir a un deterioro de la función del esfínter esofágico inferior que a su vez puede promover el aumento de reflujo gastroesofágico. Por lo tanto, aunque la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico no excluye el diagnóstico de EEO, es importante para determinar la contribución del reflujo en los síntomas de los pacientes con EEO. Desafortunadamente, la monitorización del pH no conduce a la diferenciación exacta entre estas dos condiciones. ^[11,19]

En los últimos años, se ha descrito una nueva entidad llamada “eosinofilia esofágica respondedora a IBP”. Esta entidad actualmente mal definida, se caracteriza por pacientes con síntomas esofágicos y hallazgos de infiltrado eosinofílico con respuesta histológica demostrada al tratamiento con IBP y sin evidencia de ERGE. Para ser considerada EE-RIBP, se requiere de al menos una prueba terapéutica de 8 semanas con IBP y la subsecuente evaluación clínica, endoscópica e histológica. La respuesta a

los IBP deberá ser clínica, endoscópica e histológica. La persistencia de la eosinofilia esofágica a pesar del tratamiento sugiere fuertemente el diagnóstico de EEO. ^[19, 21]

En la actualidad no está claro si EE-RIBP es un subtipo de ERGE, una variante de la EEO, o algo muy distinto; aunque los estudios sugieren más similitudes que diferencias entre la EEO y la EE-RIBP. Por lo tanto, parece razonable suponer que EE-RIBP es más bien una variante de la EEO que sólo responde a terapia con IBP. ^[2, 6, 19]

Un reciente estudio multicéntrico ha demostrado que los pacientes con diagnóstico de EE-RIBP permanecen en remisión clínica e histológica cuando son tratados con IBP a largo plazo. Sin embargo, queda por determinar si la supresión del ácido en pacientes diagnosticados de EE-RIBP puede ser considerada como una opción terapéutica a largo plazo. ^[3, 11, 20]

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial de la eosinofilia esofágica. ^[2]

Diagnóstico Diferencial de la eosinofilia esofágica
• Esofagitis eosinofílica • Enfermedad por reflujo gastroesofágico • Eosinofilia Esofágica Sensible a IBP • Enfermedad celíaca • Gastroenteritis eosinofílica • Enfermedad de Crohn • Síndrome hipereosinofílico • Acalasia • Vasculitis , énfago , enfermedades del tejido conectivo • Infecciones (fúngica, viral) • Enfermedad de injerto contra huésped

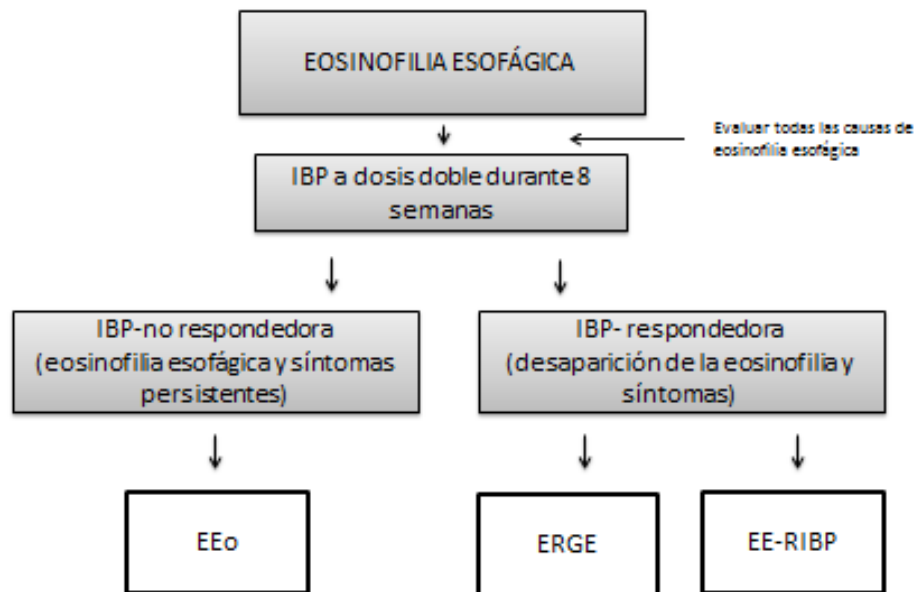


Figura 8. Enfoque diagnóstico de la EEO y sus diagnósticos diferenciales más relevantes. Abreviaturas: ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; EEO, esofagitis eosinofílica; EE-RIBP, esofagitis eosinofílica respondedora a IBP; IBP, inhibidores de la bomba de protones. ^[18]

Otras enfermedades menos importantes que deben descartarse son la acalasia, la gastroenteritis eosinofílica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad celíaca. ^[19, 21]

Pruebas de laboratorio en la esofagitis eosinofílica

La EEO está claramente asociada con alergias en niños y adultos. Las estimaciones muestran que de un 28% a un 86% de los pacientes adultos con EEO y que de un 42% a un 93% de pacientes pediátricos con EEO presentan una enfermedad alérgica. La eosinofilia periférica y los niveles elevados de IgE en suero se encuentran por lo general en el 50% y en el 75% de los pacientes con EEO, respectivamente. Los resultados de las pruebas cutáneas a alimentos pueden ser positivos en más del 80% de pacientes adultos con EEO. Sin embargo, la eliminación en la dieta de los alimentos que dieron resultados positivos en las pruebas de alergia, no llegaron a conseguir una remisión completa de la enfermedad y en cambio, se observa respuesta a la dieta de eliminación en los pacientes que tenían resultados negativos en las pruebas de alergia. Estos hallazgos sugieren una disociación entre los resultados de pruebas de alergia a alimentos a base de IgE y los verdaderos alimentos disparadores de EEO. Por lo tanto, las pruebas de alergia se puede utilizar para ayudar a identificar las sensibilizaciones de alimentos asociados con la EEO, sin embargo ninguna de las técnicas disponibles en la actualidad se ha demostrado útil y fiable para la gestión de EEO en la práctica clínica. ^[4, 6]

Tratamiento

En la actualidad, los objetivos del tratamiento de la EEO incluyen: resolución de los síntomas clínicos, regresión de las lesiones histológicas, mantenimiento de la remisión, prevención de la recaída y de las complicaciones como fibrosis o estenosis; así como reducir al mínimo los síntomas y los efectos secundarios del tratamiento, así como los efectos adversos en la calidad de vida. ^[2, 3]

De acuerdo con las guías actuales de tratamiento de la EEO disponemos de 3 modalidades de tratamiento (**Figura 9**):

- Tratamiento farmacológico
- Tratamiento dietético
- Tratamiento endoscópico

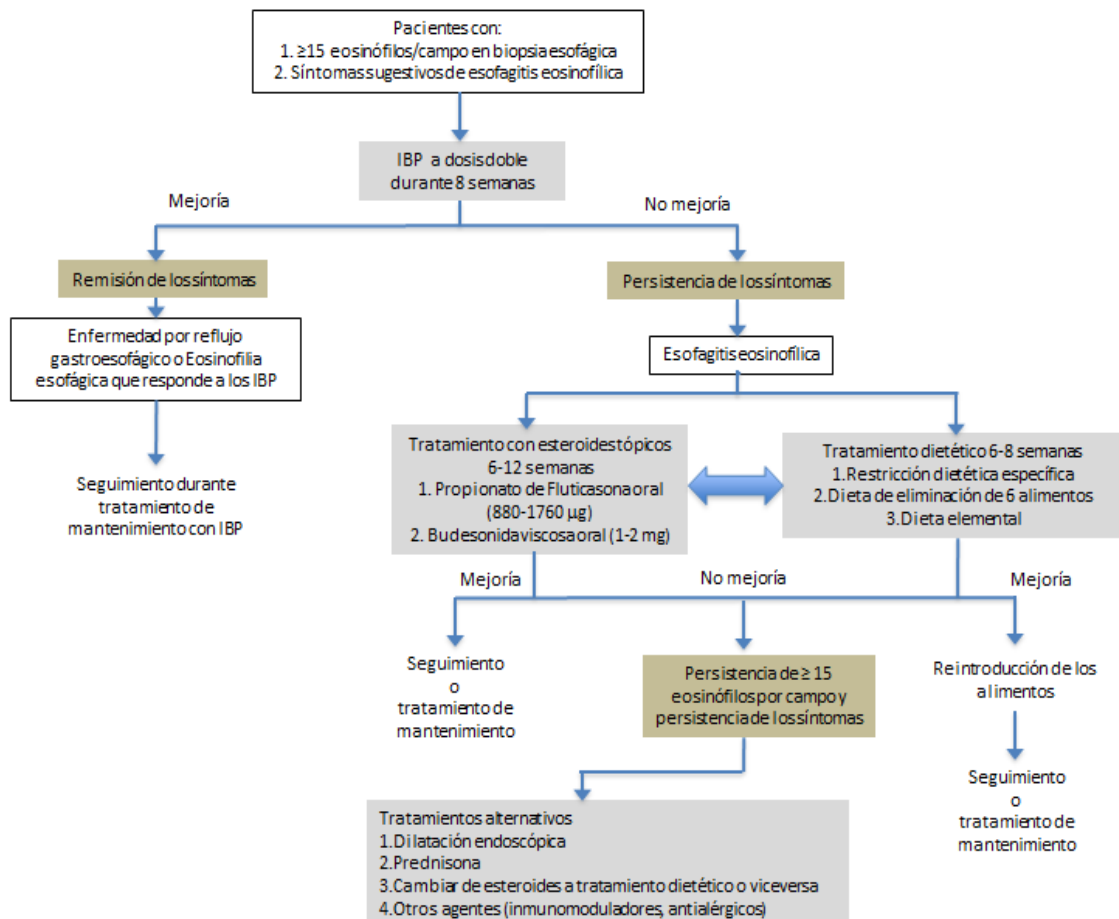


Figura 9. Manejo Terapéutico en adultos con sospecha de EEO.

Tratamiento farmacológico

Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones juegan un papel muy importante en la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de EEO. En primer lugar y basándonos en la suposición inicial de que la EEO no responde al tratamiento con IBP, en contraste con la ERGE o EE-RIBP, el diagnóstico de EEO debe incluir la eosinofilia esofágica persistente tras un tratamiento con inhibidores de bomba de protones con una dosis recomendada de 1mg/kg por dosis, dos veces al día durante 8 semanas. Se debe realizar un control endoscópico tras 2 meses de tratamiento, aunque los síntomas hayan mejorado, para evaluar la respuesta endoscópica e histológica. Puesto que si el infiltrado eosinofílico persiste y otras causas de eosinofilia son improbables, confirmamos el diagnóstico de EEO. Por lo tanto, una falta de respuesta a los IBP constituye actualmente un criterio para descartar la EE-RIBP o la ERGE como causas de eosinofilia. ^[11, 20,22]

Corticoesteroides

Los corticoides son el único tratamiento farmacológico que ha demostrado mejorar las características clínicas e histológicas de la EEO. Estos fármacos han demostrado reducir la fibrosis del tejido y la remodelación del esófago en pacientes con EEO. ^[2]

Corticoesteroides sistémicos

Los corticoesteroides como la prednisona o metilprednisona resuelven rápidamente la eosinofilia esofágica y mejoran los síntomas. Esta clase de medicamentos fue uno de los primeros en ser utilizados en pacientes con EEO. Sin embargo, se evidenció que conforme se disminuía la terapia con corticoesteroides, los síntomas y la eosinofilia esofágica reaparecían. ^[2]

Una serie de casos pediátricos mostró que el tratamiento con metilprednisona llevó a la remisión completa de los síntomas o una marcada mejoría en 19 de 20 niños, con un tiempo medio de respuesta de 8 días. Sin embargo, 6 meses después del tratamiento, la mayoría de los niños tenían síntomas recurrentes y presentaban eosinofilia esofágica. Schaefer y col compararon el efecto de fluticasona tópica frente a un corticoesteroide sistémico (prednisona) en pacientes pediátricos. Fueron evaluados cuarenta pacientes en cada grupo. Los del grupo prednisona recibieron una dosis de 1mg/kg (máximo 30 mg) y los del grupo fluticasona 220µg/cuatro veces por día si la edad era de 1-10 años o 440 µg/cuatro veces por día si era de 10-18 años durante cuatro semanas, seguidos de una reducción progresiva de la dosis a lo largo de doce semanas. 18 pacientes del grupo prednisona y 21 del grupo fluticasona completaron el

22

estudio: 81% y 50% respectivamente, presentaron remisión histológica a las 4 semanas de tratamiento. Hubo una mejoría sintomática a las cuatro semanas del 100% en el grupo prednisona y del 97% en el grupo fluticasona. El 40% de los pacientes del grupo prednisona presentaron efectos secundarios sistémicos relacionados con la terapia y el 15% del grupo fluticasona presentó esofagitis por candida. En este estudio se concluyó que la prednisona es equivalente a la fluticasona deglutida en cuanto a la disminución de la eosinofilia y mejora de los síntomas, pero se asocia con mayores efectos adversos. Debido a la preocupación sobre los riesgos de uso a largo plazo, estos medicamentos se reservan como terapia de segunda línea en los que los esteroides tópicos no son efectivos, principalmente en niños con síntomas graves, desnutrición o intolerancia alimentaria, donde es muy posible que necesitan una respuesta rápida. ^[23]

Corticoesteroides tópicos

Los corticoesteroides tópicos son de primera elección dentro del tratamiento de la EEO. Su administración de forma tópica es preferible a la administración sistémica debido a que son igual de efectivos, pero presentan un menor riesgo de efectos secundarios. ^[3,20]

La dosis de fluticasona por lo general varía desde los 440mcg a los 880 mcg/día en niños y desde los 880 a los 1760 mcg/día en adultos. Los resultados de ensayos recientes indican que una dosis inicial de 1760mcg/día puede ser óptima para todas las edades. La dosis habitual de budesonida varía desde 1mg/día en niños hasta 2mg/día en adolescentes y adultos. La duración del tratamiento no ha sido establecida, aunque la duración recomendada es de 6 – 12 semanas. Para todos los esteroides tópicos, la administración debería ser después de las comidas y se recomienda evitar la ingesta de líquidos y sólidos hasta 30 minutos después de tomar el fármaco (**Tabla 3**). En la prescripción de estos medicamentos es importante instruir tanto a los pacientes como a sus familias para que realicen el tratamiento con una técnica adecuada. ^[20]

Tabla 3. Opciones de tratamiento con esteroides tópicos para la EEO. ^[18]

Medicación	Grupo de edad	Dosis
Fluticasona	Niños	88-440mcg/día
	Adultos	880-1760 mcg/día
Budesonida	Niños	1mg/día
	Adultos	2mg/día

Varios estudios observacionales han demostrado que tanto la budesonida como la fluticasona inducen la remisión de los síntomas y disminuyen la eosinofilia esofágica. Actualmente, no hay preparados comerciales específicos para EEO, se suelen utilizar los disponibles para el asma o la rinitis alérgica. Los regímenes actuales consisten en presentaciones para nebulización deglutida o una solución oral viscosa. ^[23]

Budesonida en la inducción de la remisión

Gupta y colaboradores evaluaron setenta y un pacientes pediátricos en un estudio con budesonida viscosa comparando con placebo. Se utilizó una dosis 0,35-4 mg/día (una a dos dosis diarias) de budesonida viscosa. Fueron evaluados al menos tres esquemas de tratamiento: dosis alta, media y baja. La respuesta tanto clínica como histológica fue mayor en los grupos que recibieron dosis medias o altas en comparación con el grupo placebo o aquellos que recibieron dosis bajas. La respuesta histológica fue significativamente mayor en los grupos de dosis media (52%) y alta (94%), pero no en el grupo de dosis baja. Las dosis altas promueven una mayor reducción del número de eosinófilos que las dosis medias. No hubo diferencias significativas en la evolución y en el registro de los síntomas en los diferentes grupos estudiados. Hubo remisión histológica en el 42,1% y en el 76,5% de los pacientes (dosis medias y altas). Asimismo, Straumann y colaboradores realizaron un estudio controlado con placebo para evaluar el efecto de 1 mg dos veces al día de budesonida nebulizada deglutida durante 15 días. Hubo una disminución significativa del número de eosinófilos en el epitelio esofágico de los pacientes tratados con budesonida (de 68,2 a 5,5 eosinófilos / HPF), pero no en el grupo placebo (de 62,3 a 56,5 eosinófilos / HPF). La disfagia mejoró significativamente entre los pacientes que recibieron budesonida en comparación con los que recibieron placebo (5,61 frente a 2,22). Los exudados blanquecinos y surcos longitudinales desaparecieron en los pacientes que recibieron budesonida. La budesonida, pero no el placebo, también redujo la apoptosis de las células epiteliales y eventos de remodelación esofágica. Por otro lado, Dellon y colaboradores compararon en un estudio el uso de la budesonida oral frente a la budesonida en forma de nebulización deglutida en veintidós pacientes adultos. La budesonida viscosa demostró una mayor eficacia en la reducción del número de eosinófilos en el epitelio esofágico. La respuesta sintomática fue semejante y equiparable en ambos grupos. ^[11, 23]

Budesonida viscosa vs oral

Miehlke y colaboradores realizaron un estudio de 76 pacientes con EEO durante 14 días donde compararon la budesonida en pastillas efervescentes bucodispensables 1 mg/2 veces al día (Bet1, n=19) y 2mg/2 veces al día (Bet2, n=19) frente suspensión viscosa oral de budesonida (BVS, n=19) 5mL/2 veces al día (0,4 mg / mL) para el tratamiento a corto plazo de la EEO. Hubo una remisión histológica en el 100%, 94.7%, 94.7% y 0% de los pacientes en el grupo Bet1, grupo Bet2, grupo BVS y grupo placebo,

respectivamente. La disfagia mejoró significativamente en todos los grupos al final del tratamiento. Sin embargo, la mejora de la disfagia persistió a las 2 semanas después del final del tratamiento sólo en los tratados con Bet1. ^[24]

Fluticasona en la inducción de la remisión

Konikoff y colaboradores llevaron a cabo un estudio utilizando fluticasona durante tres meses 440 µg de fluticasona dos veces al día (n = 21) comparando con un grupo tratado con placebo (n = 15) durante tres meses. Completaron el estudio 31 pacientes, veinte en el grupo fluticasona y once en el grupo placebo. Se alcanzó la remisión total en el 50% de los pacientes del grupo fluticasona frente al 9% del grupo placebo. ^[11,23]

Efectos secundarios de los corticoesteroides tópicos

El efecto secundario principal de los corticoesteroides tópicos es la infección de la cavidad orofaríngea, así como la candidiasis esofágica que fue identificada en un 15-20% en las endoscopias de seguimiento en pacientes tratados con corticoesteroides tópicos. La esofagitis por herpes es poco frecuente como efecto secundario. Ningún estudio ha demostrado la supresión adrenal después de un tratamiento de 8 -12 semanas con corticoesteroides tópicos. Así como tampoco hay suficientes estudios sobre los efectos de los corticoesteroides sobre la masa ósea. ^[3, 20, 22]

Terapia de mantenimiento

El principal inconveniente del tratamiento con corticoesteroides tanto tópicos como sistémicos es que todos los pacientes recaen rápidamente después de la interrupción del tratamiento. Uno de los debates en curso que se producen sobre la EEO en la actualidad es el papel de la terapia de mantenimiento. La EEO es una enfermedad crónica y por lo tanto, se requiere una estrategia de gestión terapéutica a largo plazo. Para los IBPs no existen estudios aleatorizados que examinen su papel en la terapia de mantenimiento y muchos menos si la dosificación de una o dos veces al día es efectiva. Para los corticoesteroides tópicos, hay solo un ensayo aleatorizado donde se ha estudiado la eficacia del tratamiento a largo plazo con budesonida a bajas dosis de 0,25mg dos veces al día durante 50 semanas, siendo más eficaz que el placebo al mantener al 50% de los pacientes en remisión histológica completa o parcial. Sin embargo, el régimen de mantenimiento óptimo todavía no se ha determinado, son necesarios más estudios para determinar la dosis óptima de corticoesteroides tópicos para el tratamiento de mantenimiento. ^[25]

Otros tratamientos farmacológicos

- Cromoglicato disódico: Los estabilizadores de los mastocitos se han utilizado en escasas ocasiones, a pesar de que los mastocitos son claves en la patogénesis de la EEO no parecen ofrecer ningún beneficio en los pacientes. ^[2,3]
- Montelukast: Es un antagonista de los receptores de los leucotrienos capaz de aliviar los síntomas en pacientes adultos con EEO. Sin embargo, su uso no tiene no ha demostrado ningún efecto sobre la eosinofilia esofágica. Por tanto, el uso de antagonistas de los receptores de los leucotrienos para el tratamiento de la EEO no están recomendados. ^[2,3, 20]
- Mepolizumab y Reslizumab: Son anticuerpos monoclonales específicos frente a IL-5, citoquina clave en el reclutamiento de eosinófilos. En un estudio realizado con un paciente adulto y dos pacientes pediátricos con EEO, se observó una reducción significativa de los eosinófilos en el tejido esofágico así como en sangre. Sin embargo, la mejoría clínica fue mínima. ^[20]
- Inmunomoduladores: Tales como la azatioprina y 6-mercaptopurina se han descrito en una única serie de 3 adultos con EEO refractarios a corticoesteroides. En todos los casos los pacientes fueron tratados con azatioprina (2 -2,5mg/kg/día), los cuales presentaron un excelente respuesta tanto clínica como histológica. ^[3]
- Anticuerpos anti-TNF: El factor de necrosis tumoral se ha demostrado que se encuentra elevado en las biopsias de esófago en pacientes con EEO. Sin embargo, una serie de casos de 3 pacientes adultos corticorefractarios con EEO que se trataron con infliximab no hubo ninguna mejoría en la resolución de los síntomas ni de la histología. ^[3, 20]
- Omalizumab: Más del 70% de los pacientes con EEO presentan un aumento notable de los niveles de inmunoglobulina E total en suero. En un ensayo prospectivo aleatorizado donde 16 pacientes recibieron omalizumab y 14 pacientes recibieron placebo y después de un periodo de 16 semanas de tratamiento ni el recuento de eosinófilos ni lo síntomas mejoraron. ^[3]
- Agentes farmacológicos futuros: Se están buscando activamente nuevos agentes biológicos para el tratamiento de la EEO. Anticuerpos monoclonales como la anti-IL13 y anti-eotaxina-3 están bajo investigación, pero aún no están disponibles para su uso. ^[2,3]

Tratamiento dietético

Debido a que los alérgenos alimentarios pueden contribuir a la patogénesis de la EEO en muchos pacientes, la identificación o exclusión de los antígenos alimentarios en la dieta es también un pilar de tratamiento para la EEO, ya sea como tratamiento inicial o tratamiento de segunda línea. ^[26]

Es posible alcanzar índices de respuesta de hasta el 96% con tratamiento dietético, puesto que el tratamiento dietético ha demostrado mejorar la fibrosis esofágica. ^[2]

Los objetivos del tratamiento dietético en la EEO incluyen: la resolución de los síntomas; mantenimiento de la remisión histológica y por lo tanto, la prevención de las complicaciones derivadas de la enfermedad, incluyendo la fibrosis y estenosis; y prevención de la iatrogenia. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento dietético fundamentalmente son las deficiencias nutricionales. El tipo de tratamiento dietético seleccionado debe estar adaptado a las necesidades de cada paciente. ^[27]

Los enfoques dietéticos para el tratamiento de la EEO incluyen dieta elemental, dieta de eliminación de alimentos específicos identificados en el estudio alergológico y dieta de eliminación empírica de alimentos potencialmente más alérgicos. ^[2,3]

Dieta Elemental

Se trata de una fórmula elemental compuesta de aminoácidos, carbohidratos y triglicéridos de cadena media. Esta dieta elemental ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la EEO en niños. ^[3]

La eficacia de la dieta elemental en la EEO fue reportado por primera vez en 1995. En este estudio la dieta elemental fue utilizada como último recurso en diez niños con eosinofilia esofágica refractaria. Después de seis semanas con dieta elemental, 8 pacientes mostraron una completa resolución de los síntomas y 2 pacientes mostraron una mejoría de sus síntomas, así como de la eosinofilia esofágica. Histológicamente el número de eosinófilos disminuyó de 41 eosinófilos/HPF a 0,5 eosinófilos/HPF. En un mayor estudio prospectivo pediátrico de 51 niños con EEO tratados con dieta elemental se mostró que 49 niños (96%) presentaron una mejoría de sus síntomas así como a nivel histológico, con un tiempo medio de mejora de 9 días. Un inconveniente de este estudio fue la mala tolerancia de la dieta, lo que llevó a la alimentación por sonda nasogástrica. Se ha examinado también en un pequeño estudio el uso de la dieta elemental en adultos con EEO y éste mostró una tasa de respuesta parcial del 50%, tal vez debido a dificultades en el cumplimiento. En la práctica, el uso de la dieta elemental es difícil, debido a su alto coste y mal sabor que requiere a veces su administración por sonda nasogástrica. Son altamente restrictivas, afectando negativamente a la calidad de vida del paciente. ^[10]

Una vez establecida la remisión histológica mediante una evaluación endoscópica tras 6 semanas con dieta elemental, se inicia la reintroducción de alimentos. Los alimentos menos alergénicos (vegetales o frutas) deben ser reintroducidos primero, seguido por los alimentos que son más propensos a causar una respuesta alergénica. Si los síntomas no reaparecen después reintroducción de los alimentos del primer grupo, la endoscopia digestiva alta y la biopsia se llevan a cabo 2-3 meses más tarde para mostrar la remisión histológica antes de pasar al siguiente grupo de alimentos. Sin embargo, si los pacientes desarrollan síntomas después de la ingestión de un alimento, entonces excluimos el alimento de la dieta. ^[3, 10, 27]

Dieta de eliminación empírica de alimentos potencialmente más alergénicos

Esta dieta fue desarrollada para aumentar el cumplimiento y aceptabilidad del tratamiento dietético. Esta dieta elimina los seis alérgenos alimentarios más frecuentes: leche, huevos, trigo, soja, mariscos y frutos secos. En un estudio prospectivo donde 50 sujetos adultos fueron sometidos a dieta de eliminación de seis alimentos, el 64% obtuvo una respuesta histológica completa y el 94% tuvieron una mejoría clínica. La reintroducción posterior de los alimentos ha permitido identificar la leche y el trigo como los alérgenos alimentarios más comunes. ^[3]

Una vez que se logró la remisión clínica e histológica, los nuevos alimentos pueden ser reintroducidos. A las 4-6 semanas después de introducir un nuevo alimento, los pacientes son evaluados endoscópicamente. El próximo alimento se reintroduce una vez que se confirma la remisión histológica. ^[2]

La ventaja principal de esta dieta es que permite a los pacientes ingerir una variedad de alimentos incluyendo carnes, verduras, frutas, cereales y legumbres. La principal limitación de la dieta de eliminación empírica es la dificultad para adaptarse a la eliminación de ciertos alimentos, aunque sea por un tiempo limitado. Otras de las preocupaciones son que debido a la falta de correlación entre los síntomas y la histología, se requieren múltiples endoscopias durante la fase de reintroducción de alimentos para ayudar a identificar los alimentos. ^[2, 27]

Dieta de eliminación de alimentos específicos identificados en el estudio alergológico

En una dieta de eliminación dirigida, se eliminan los alimentos identificados en las pruebas de alergia (**Figura 10**). Los niños tratados con dietas de eliminación basadas únicamente en los resultados del Test Cutáneo “Prick Test” no han demostrado una remisión clínica ni histológica en los niños. Lo mismo puede decirse para los adultos. Sin embargo, un gran estudio retrospectivo donde la dieta de eliminación dirigida estaba basada en la combinación de los resultados del Test del Parche Atópico y del Test Cutáneo “Prick Test”, mostró una remisión clínica e histológica en el 72% de los niños. ^[2]



Figura 10. Imagen de prueba cutánea de alergias o Prick Test.

La efectividad de las 3 dietas fue valorada en un estudio retrospectivo encontrando una remisión en el 98% con dieta elemental, 81% con dieta de eliminación basada en un estudio alergológico y 65% con eliminación empírica. En series de pacientes pediátricos entre el 53-72% respondieron al retirar los alimentos identificados en las pruebas de alergias, sin embargo estudios en adultos tan solo de un 5-15% mostraron remisión. ^[3, 11]

En conclusión, los tratamientos dietéticos para EEO parecen prometedores y el éxito de la implantación de la terapia dietética depende de un enfoque multidisciplinar, que involucre un apoyo nutricional, además de la adaptación del tratamiento en función de las necesidades individuales de cada paciente. ^[10, 27]

Dilatación endoscópica

La dilatación endoscópica está indicada en pacientes con disfagia, pero no tiene efecto sobre el grado de eosinofilia, por lo que está reservada para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento médico, aunque puede ser la terapia inicial en aquellos pacientes en los que ha fracasado la terapia conservadora. ^[2, 26]

La dilatación esofágica se asoció inicialmente con altas tasas de complicaciones como la perforación del esófago y el dolor torácico (**Figura 11**). Como resultado de esto, las primeras directrices internacionales publicadas en 2007 recomendaron lo siguiente: “siempre que sea posible, una endoscopia con biopsia diagnóstica seguida de tratamiento médico o dietético para la EEO debe intentarse antes de realizar una dilatación esofágica”. ^[28]

A partir del 2010, se ha demostrado que la dilatación se puede realizar de forma segura en pacientes con EEO y puede aliviar los síntomas durante un promedio de dos años. Un metanálisis reciente calculó el riesgo de perforación en pacientes con EEO de 0,3%, similar al riesgo que presentan los pacientes sin EEO. Por lo tanto, la dilatación esofágica mejora los síntomas de la disfagia, a pesar de que no tiene impacto en el grado de eosinofilia. En una serie multicéntrica casi la mitad de los pacientes se encontraban sin síntomas después de un año de dilatación y más del 40% permaneció libre de síntomas durante 2 años. Sin embargo, después de la dilatación, aproximadamente el 75% de los pacientes informaron de dolor torácico, éste fue descrito como moderado en el 21% y grave en el 17% de los pacientes. ^[2, 3, 28]

Las segundas directrices del consenso internacional sobre la EEO publicadas en 2011 han modificado sus recomendaciones en cuanto a las dilataciones esofágicas en este tipo de pacientes: “la dilatación esofágica, con o sin tratamiento médico o dietético concomitante, puede proporcionar alivio de la disfagia en esofagitis eosinofílica en pacientes seleccionados. En ausencia de estenosis esofágica de alto grado, iniciar una terapia médica o dietética antes de la dilatación esofágica parece razonable. Para las estenosis de alto grado, la dilatación antes de la iniciación de la terapia médica es eficaz y bien tolerada.” Por lo tanto, la dilatación esofágica puede considerarse un tratamiento primario en pacientes seleccionados. Las investigaciones futuras tendrán que abordar la eficacia y el coste de la dilatación esofágica en comparación con los tratamientos médicos y dietéticos, especialmente en aquellos pacientes con un fenotipo fibroestenótico. ^[28]



Figura 11. Fotografía del desgarro de la mucosa esofágica después de la dilatación como tratamiento de la EEO. ^[28]

III. HIPOTESIS

Teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, este trabajo de fin de grado ha tratado de confirmar o desmentir las siguientes hipótesis en base a los resultados obtenidos del estudio epidemiológico realizado en 82 pacientes con sospecha de padecer EEO del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

- La EEO afecta más a personas de edad inferior a 40 años y sexo femenino.
- La mayoría de pacientes con esta enfermedad presentan frecuentemente una serie de condiciones atópicas como asma, alergias, dermatitis atópica y rinitis/sinusitis alérgica.
- La disfagia es el síntoma principal de la EEO.
- Entre un 7% y un 10% de los pacientes con EEO, presentan un aspecto endoscópico normal.
- Los resultados de las pruebas cutáneas a alimentos pueden ser positivas en más del 80% de los pacientes con EEO.
- Un 50% de los pacientes con EEO presentan eosinofilia periférica.
- Además de la presencia al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento, la mitad de los pacientes presentan hallazgos histopatológicos que están asociados a la EEO como microabscesos eosinófilos, hipertrofia basal de la zona, degranulación de los eosinófilos, además de espongiosis o dilatación de los espacios intercelulares.

IV. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Describir la experiencia clínica, diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica que se han sometido a una endoscopia digestiva alta en el área asistencial del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 hasta febrero de 2016.

Objetivos secundarios:

- Relacionar los diferentes hallazgos endoscópicos encontrados en los pacientes con sospecha de EEO con el diagnóstico final.
- Comparar las características clínicas, endoscópicas e histológicas entre pacientes diagnosticados de EEO y pacientes con diagnóstico de normalidad, para determinar las características que ayudarían a diferenciarlos.
- Realizar un análisis de los pacientes que presentan una remisión completa de los síntomas clínicos e histológicos tras haber sido tratados con IBP (IBP-Respondedores).

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de EEO a los que se le realizó una endoscopia digestiva alta en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 hasta febrero de 2016.

Población a estudio

Se incluyeron a 82 pacientes con diagnóstico o alta sospecha de EEO que se sometieron a una endoscopia digestiva alta con el propósito diagnóstico o de control desde enero de 2011 hasta febrero de 2016.

Se han excluido todos aquellos pacientes cuyos expedientes están incompletos, así como aquellos a los que el programa informático no nos ha permitido acceder de forma satisfactoria.

Variables a estudio

Variables demográficas

- Edad del paciente al diagnóstico: variable cuantitativa expresada en años.
- Sexo del paciente, variable cualitativa nominal dicotómica: HOMBRE/MUJER.
- Fecha de nacimiento: variable expresada en día, mes y año.

Comorbilidades asociadas

- Asma: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Dermatitis atópica: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Rinitis alérgica: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Sinusitis alérgica: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Alergias medicamentosas: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Eosinofilia periférica: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.

Variables clínicas

- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la consulta: variable cualitativa nominal policotómica. Los valores de esta variable fueron: MENOR DE 24 HORAS/MENOR O IGUAL A 1 AÑO/MAYOR DE 1 AÑO.

Se consideraron una serie de síntomas como variables cualitativas dicotómicas, presentes o ausentes en el paciente en el momento de la primera consulta. Estas son:

- Disfagia: SÍ/NO.
- Pirosis: SÍ/NO.
- Impactación del bolo alimenticio: SÍ/NO.
- Dolor Torácico: SÍ/NO.

Endoscopia digestiva alta – Esófago – Hallazgos endoscópicos

- Anillos esofágicos: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Surcos longitudinales o lineales: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Placas o exudados blancos: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Mucosa Pálida o Congestionada: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Mucosa Normal: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.

Anatomía Patológica – Hallazgos histológicos

- Microabscesos eosinófilos: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Hipertrofia basal de la zona: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Degranulación de los eosinófilos: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Espongiosis o dilatación de los espacios intercelulares: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento: variable cualitativa nominal policotómica con cuatro valores: ≥ 15 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE GRAN AUMENTO/ < 15 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE GRAN AUMENTO/NO SE TOMAN BIOPSIAS EN LA REALIZACIÓN DE LA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA/BIOPSIA NO VALORABLE.

Estudio de alergias alimentarias

- Realización del estudio de alergias alimentarias: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Resultado del estudio de alergias alimentarias: variable cualitativa nominal policotómica con tres valores: POSITIVO/NEGATIVO/NO REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS.
- Positividad para la proteína transportadora de lípidos (LTP): variable cualitativa nominal policotómica con tres valores: POSITIVO/NEGATIVO/NO REALIZACIÓN O NO CONSTANCIA DEL ESTUDIO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS.

Tratamiento Farmacológico

- Prueba terapéutica con IBP a dosis doble durante 8 semanas: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.

- Respuesta a IBP: variable cualitativa nominal policotómica con valores: IBP-RESPONDEDORA/IBP-NO RESPONDEDORA/NO CONSTA RESPUESTA A IBP/NO REALIZACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA CON IBP A DOSIS DOBLE DURANTE 8 SEMANAS/PENDIENTE DE LA FINALIZACIÓN DE LA PRUEBA TERAPÉUTICA DE 8 SEMANAS.
- Corticoesteroides sistémicos: variable cualitativa nominal dicotómica con valores: REALIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES SISTÉMICOS/NO REALIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES SISTÉMICOS.
- Corticoesteroides tópicos: variable cualitativa nominal dicotómica con valores: REALIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES TÓPICOS/NO REALIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES TÓPICOS.

Tratamiento dietético

- Realización de tratamiento dietético: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.
- Tipo de dieta de eliminación: variable cualitativa nominal policotómica con valores: DIETA ELEMENTAL/DIETA DE ELIMINACIÓN EMPÍRICA DE 6 ALIMENTOS POTENCIALMENTE MÁS ALERGÉNICOS/DIETA DE ELIMINACIÓN EMPÍRICA DE 4 ALIMENTOS POTENCIALMENTE MÁS ALERGÉNICOS/DIETA DE ELIMINACIÓN EMPÍRICA DE 2 ALIMENTOS POTENCIALMENTE MÁS ALERGÉNICOS/DIETA BASADA EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ALERGIA/NO CONSTA EL TIPO DE DIETA DE ELIMINACIÓN/NO REALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO.

Dilatación endoscópica

Realización de dilatación endoscópica: variable cualitativa nominal dicotómica SÍ/NO.

Diagnóstico Final

Variable cualitativa nominal policotómica con valores: EEO/ERGE/DIAGNÓSTICO DE NORMALIDAD/DIAGNÓSTICO NO CONCLUYENTE.

Seguimiento de los pacientes diagnosticados de EEO

- Hallazgos endoscópicos presentes en la endoscopia de seguimiento: variable cualitativa nominal policotómica con valores: ANILLOS ESOFÁGICOS/SURCOS LONGITUDINALES O LINEALES/PLACAS O EXUDADOS BLANCOS/MUCOSA PÁLIDA/CONGESTIONADA/MUCOSA NORMAL/NO CONSTA REALIZACIÓN DE ENDOSCOPIA DE SEGUIMIENTO.
- Hallazgos histológicos presentes en las biopsias tomadas en la endoscopia de seguimiento: variable cualitativa nominal policotómica con valores: PRESENCIA

DE ≥ 15 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE GRAN AUMENTO/PRESENCIA DE < 15 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE GRAN AUMENTO/NO CONSTA REALIZACIÓN DE BIOPSIAS.

Desarrollo del estudio

Los casos fueron identificados a través de la base de datos ENDOBASE de Olympus asociada al equipo de endoscopia digestiva. Se obtuvo información clínica, de exploraciones complementarias, tratamiento y evolución de los pacientes, realizando un primer análisis de los datos a partir de las historias clínicas registradas en INTRANET, completando el análisis con las historias clínicas de la Unidad de Archivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Tras obtener el total de pacientes a estudio se procedió a la creación de una base de datos mediante el programa Microsoft Excel 2003 que nos permitiera abarcar todas las variables relevantes en el estudio, introduciéndose los datos en la misma de forma codificada y exportándolos posteriormente al programa informático estadístico SPSS v22.0, el cual nos ha permitido llevar a cabo el análisis estadístico de los datos

Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo inicial de las variables estudiadas. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar. La representación gráfica de las variables cualitativas se realiza mediante diagramas de barras o de sectores. Se realiza un análisis bivalente para analizar la relación entre las variables a estudio. Se aplica el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, sustituido por el test de Fisher en caso de no cumplirse las condiciones de aplicabilidad. Para comparar medias entre dos grupos independientes se utilizan el test de U MannWhitney o el test T de Student según condiciones de normalidad. Se realiza un análisis de regresión multivariante para analizar la relación entre un conjunto de variables y una variable dependiente. Para todo el análisis se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza). Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05.

Consideraciones éticas

El estudio forma parte del proyecto de investigación biomédica “Registro europeo de pacientes con esofagitis eosinofílica sobre determinantes clínicos, ambientales y genéticos (EoE CONNECT)” que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) el 16 de marzo de 2016.

Todos los datos obtenidos a lo largo del estudio han sido tratados con el máximo respeto y confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Ley 41/2002 sobre el acceso a la Historia Clínica.

VI. RESULTADOS

Del total de 82 pacientes analizados, 50 (61%) fueron diagnosticados de EEO, 5 (6 %) de ERGE, 23(28%) de normalidad y 4 (5%) de diagnóstico no concluyente. Estos datos pueden verse reflejados en la figura 11.

De los 82 pacientes estudiados un 60% son hombres y un 40% son mujeres. La edad al diagnóstico oscilaba de 8 a 86 años, siendo la media de 36 años y la desviación estándar de 15 años. Un 75% de los pacientes tenía menos de 42 años al diagnóstico de la enfermedad.

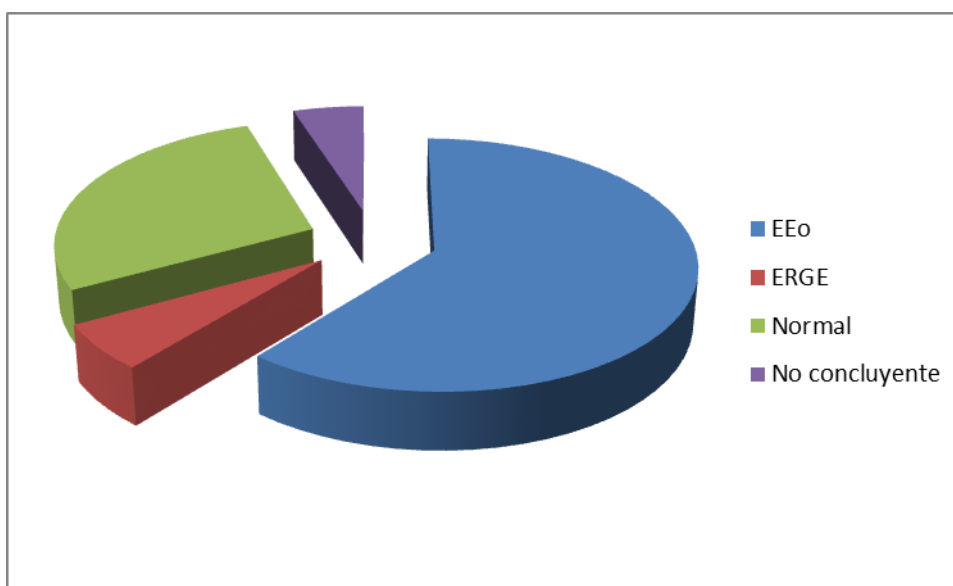


Figura 12. Diagrama con los porcentajes de distribución de los pacientes según los diagnósticos finales.

Al evaluar los 50 casos de EEO obtuvimos los siguientes datos:

1. Demografía

De los 50 pacientes diagnosticados de EEO un 72% son hombre y un 28% son mujeres. La edad al diagnóstico de EEO oscilaba de 8 a 86 años, siendo la media de 33 años y la desviación estándar de 14 años. Un 75% de los pacientes tenía menos de 40 años al diagnóstico de la enfermedad.

2. Comorbilidades asociadas

De todos los pacientes diagnosticados de EEO un 30% presentaban rinitis alérgica y un 16% de los pacientes asma. En ninguno de los pacientes con EEO estudiados se identificaron elementos clínicos de sinusitis alérgica o dermatitis asociada en sus antecedentes personales. Estos datos pueden verse reflejados en la figura 13. En cuanto a la alergia a medicamentos estaba presente en un 8% de los pacientes con diagnóstico de EEO.

En el 36% de los casos con EEO se objetivó en las pruebas de laboratorio eosinofilia periférica.

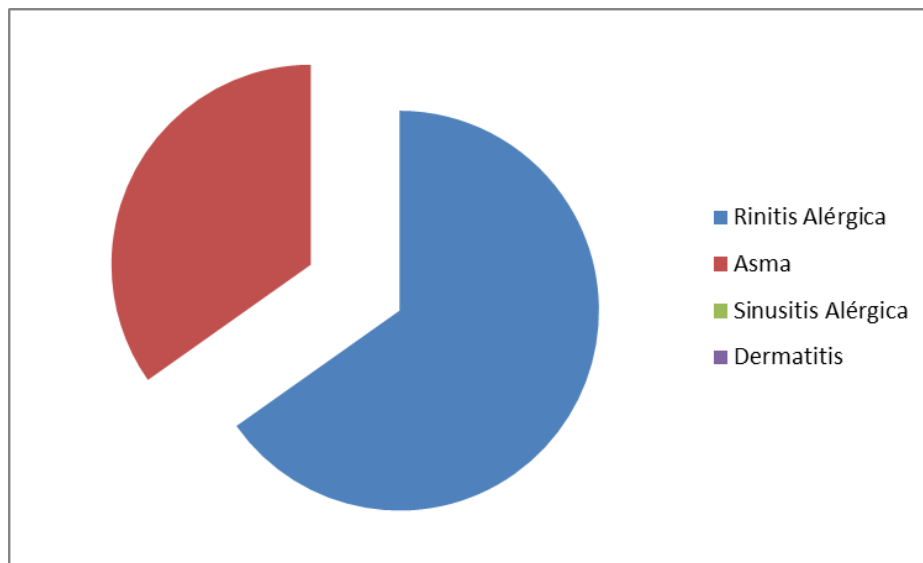


Figura 13. Diagrama con los porcentajes de distribución de los pacientes según las comorbilidades asociadas.

3. Clínica

Los pacientes con EEO pueden presentar varios síntomas asociados.

De los 50 pacientes con diagnóstico de EEO, 38 pacientes (76%) presentaban disfagia como principal síntoma. Otros síntomas de presentación asociados fueron impactación alimentaria (54%), pirosis (22%), y dolor torácico (8%). Los porcentajes de síntomas descritos por los pacientes con diagnóstico de EEO pueden verse en la figura 14.

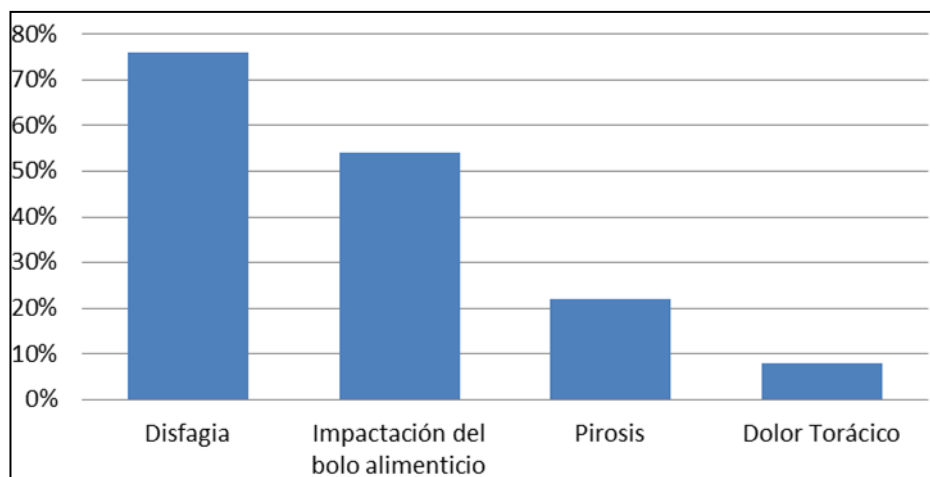


Figura 14. Diagrama con los porcentajes de distribución de los pacientes según los síntomas.

4. Endoscopia digestiva alta – Esófago – Hallazgos endoscópicos

Los hallazgos endoscópicos en la esofagitis eosinofílica pueden ser muy variados, van desde una mucosa esofágica que puede ser de aspecto endoscópico normal hasta

cambios importantes como la presencia de anillos esofágicos, surcos longitudinales, exudados y/o placas blanquecinas entre otros. En nuestro estudio observamos hallazgos endoscópicos significativos en un 73% de los pacientes con EEO, siendo los más frecuentes los surcos longitudinales y los anillos esofágicos en un 68% de los casos, seguidos por la presencia de exudados y/o placas blanquecinas (56%). Estos datos pueden verse reflejados a continuación en la figura 15. El aspecto endoscópico fue normal en 3 casos (17%) diagnosticados de EEO. Ninguno de los pacientes con diagnóstico de EEO presentaba mucosa pálida o congestionada en la endoscopia digestiva alta. A través del test de Chi-cuadrado, se observa una relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el resultado de la colonoscopia y el diagnóstico final de EEO. El 73% de los pacientes que presentan algún hallazgo endoscópico característico de la EEO, tienen un diagnóstico final de EEO, frente al 17% de los que presentaban un aspecto endoscópico normal.

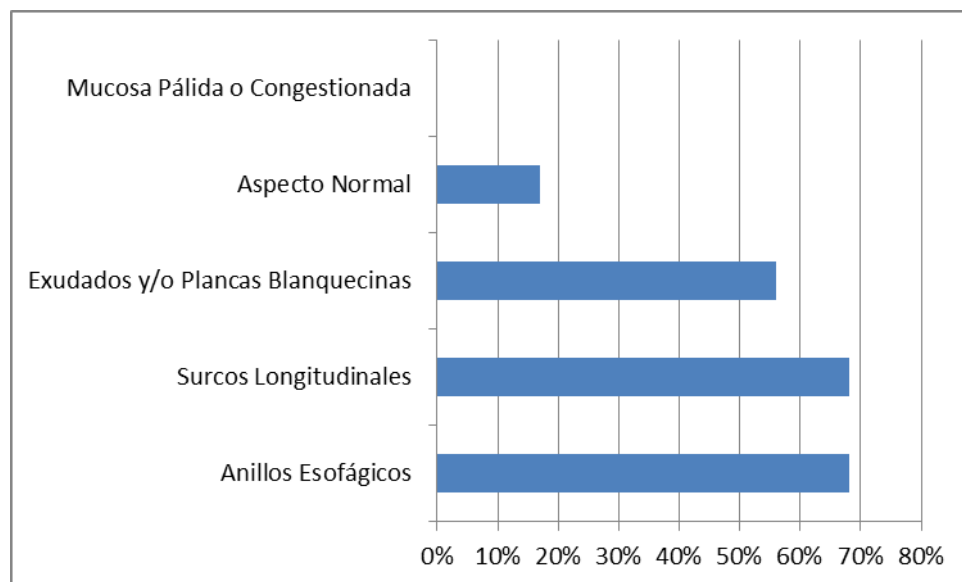


Figura 15. Diagrama con los porcentajes de distribución de los pacientes según los hallazgos endoscópicos.

5. Anatomía patológica - Hallazgos histopatológicos

Los pacientes con esofagitis eosinofílica presentan típicamente al menos 15 eosinófilos intraepiteliales por campo de gran aumento en la muestra de al menos una biopsia. En nuestro estudio la presencia de este hallazgo histológico pudo mostrarse en todos los casos diagnosticados de EEO. Además observaron otros hallazgos histopatológicos asociados. En 7 de los casos (14%) se encontraron microabscesos eosinófilos. En otros 8 casos (16%) se detectó hipertrofia epitelial basal. La degranulación de los eosinófilos estaba presente en un 4% de los casos y la espongirosis o dilatación de los espacios intercelulares en un 2% de los pacientes con EEO.

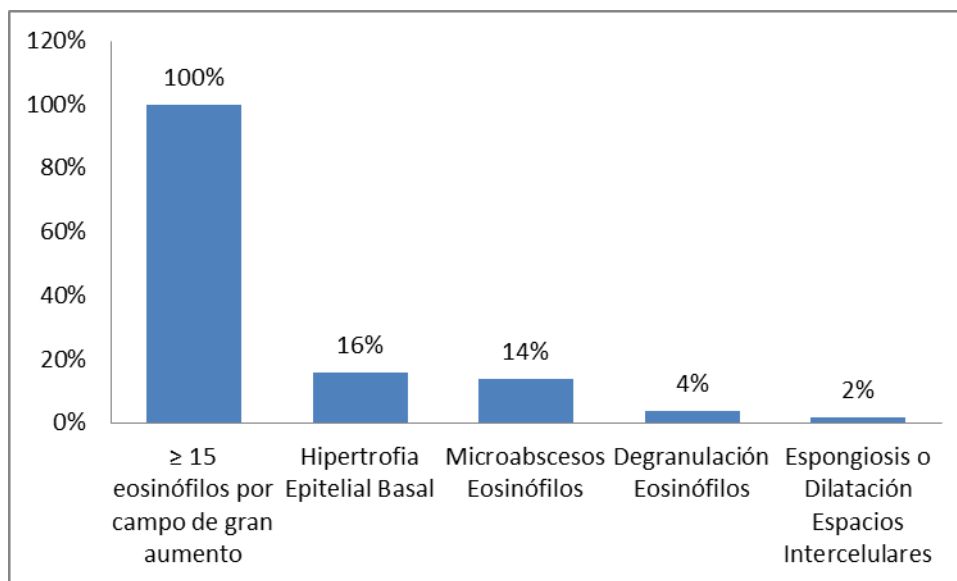


Figura 16. Diagrama con los porcentajes de distribución de los pacientes según los hallazgos histopatológicos.

6. Estudios de alergias alimentarias

Se realizaron pruebas de alergia alimentarias a 31 de 50 pacientes con diagnóstico de EEO y 25 de ellos presentaron (80%) algún tipo de positividad. De estos 25 pacientes, sólo un 2% de los casos demostró positividad frente a la LTP. Estos datos se muestran a continuación en la figura 17.

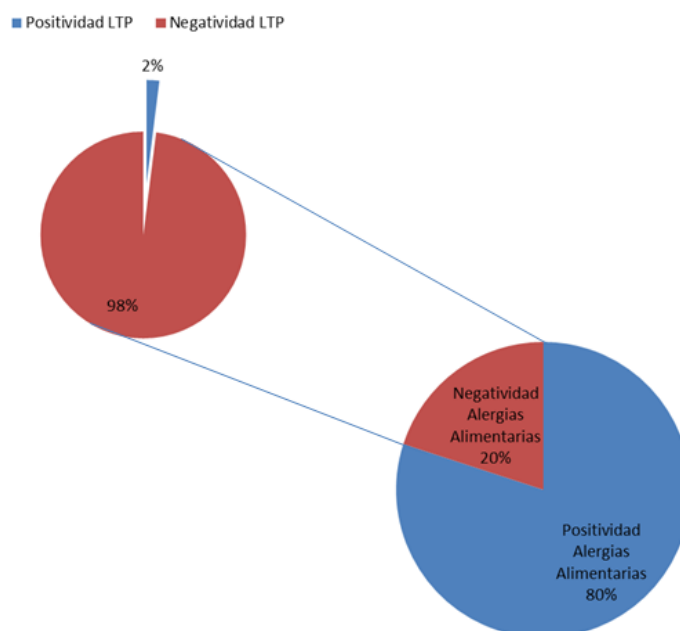


Figura 17. Diagrama con los porcentajes de distribución de los pacientes según el resultado al estudio de alergias alimentarias.

7. Tratamiento farmacológico

En 41 de los 50 pacientes (82%) con diagnóstico de EEO, se instauró tratamiento con IBP a dosis dobles durante 8 semanas. Entre estos pacientes, solo un 0,02% fueron IBP-respondedores. 24 pacientes (48%) con EEO recibieron corticoesteroides tópicos y 2 pacientes (4%) recibieron esteroides sistémicos.

8. Tratamiento dietético

25 pacientes recibieron tratamiento dietético, entre los cuales en un 95% se instauró una dieta basada en las pruebas de alergia y en un solo paciente (0,04%) se instauró dieta de eliminación empírica de 6 alimentos. El resto de los pacientes no llevó a cabo ningún tratamiento dietético.

9. Dilatación endoscópica

2 pacientes (4%) con EEO requirieron dilatación endoscópica antes de la iniciación de la terapia médica al presentar estenosis de alto grado.

10. Evolución

En cuanto a la evolución de los pacientes, a 10 pacientes (20%) se les realizó una endoscopia digestiva alta a lo largo de su seguimiento, 5 casos (50%) presentaron una remisión histológica (< 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la mucosa esofágica).

11. Criterios EEO vs Diagnóstico de normalidad

Aprovechando la selección de casos con diagnóstico de certeza de EEO, ampliamos nuestro estudio. Comparamos los 50 casos de EEO y los 23 casos de diagnóstico de normalidad. Revisamos sus características demográficas, comorbilidades asociadas, así como hallazgos endoscópicos e histológicos para tratar de determinar cuáles son los criterios que podrían ayudar en el diagnóstico tal y como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Test de Fisher. Criterios EEO vs Diagnóstico de normalidad

Variable	EEO = 50 pacientes	Diagnóstico de normalidad = 23 pacientes	p-valor
Sexo	36 (72%)	9 (39%)	0,010
Edad	50 (36)	23 (46)	
Disfagia	38 (76%)	16 (69%)	0,577
Pirosis	11 (22%)	8 (34%)	0,265
Impactación del bolo alimenticio	27(54%)	2 (9%)	0,001
Dolor torácico	4 (8%)	0	0,301
Asma	8 (16%)	1 (4%)	0,250
Rinitis	15 (30%)	3 (13%)	0,151
Alergia a medicamentos	4 (8%)	2 (8%)	1,000
Eosinofilia periférica	18 (36%)	1 (4%)	0,005
Anillos esofágicos	34(68%)	9 (39%)	0,024
Surcos Longitudinales	34 (68%)	5 (22%)	0,001
Placas y/o exudados blanquecinos	28(56%)	3 (13%)	0,010
Aspecto endoscópico normal	3 (6%)	12 (52%)	0,000
Microabscesos	7 (14%)	0	0,090
Degranulación de los eosinófilos	2 (4%)	0	1,000
Hipertrofia basal	8 (16%)	2 (9%)	0,489
Espongiosis	1 (2%)	0	1,000
≥ 15 eosinófilos	50 (10%)	0	0,001

A través del test del Chi-cuadrado se determinan que existen diferencias estadísticamente significativas, con un valor $p < 0,05$ en los siguientes parámetros y por lo tanto, son de utilidad para diferenciar la EEO de un diagnóstico de normalidad. Las características nombradas a continuación se presentan con mayor prevalencia en pacientes con EEO.

- Sexo masculino.

- Impactación del bolo alimenticio.
- Eosinofilia periférica.
- Anillos esofágicos en endoscopia.
- Surcos longitudinales en endoscopia.
- Exudados y/o placas blanquecinas.
- Presencia de ≥ 15 eosinófilos en mucosa esofágica.

VII. DISCUSIÓN

Después de analizar los datos extraídos del estudio la discusión se basa en los puntos más relevantes.

Se conoce que en la EEO los hombres están afectados con mayor frecuencia que las mujeres ^[4, 42], obteniendo resultados en la investigación actual de 60% de hombres y un 40% de mujeres. La EEO es más común antes de los 40 años, en el estudio un 75% de los pacientes tenía menos de 42 años al diagnóstico de la enfermedad, siendo la media de 36 años.

La mayoría de pacientes con esta enfermedad presentan frecuentemente una serie de condiciones atópicas como asma, alergias, dermatitis atópica y rinitis/sinusitis alérgica, ^[3, 42] algo que se ve corroborado en el estudio, puesto que un 30% de los pacientes presentaban rinitis alérgica y un 16% de los pacientes asma.

La disfagia es el síntoma principal de la EEO ^[2, 3, 15], coincidiendo con el estudio, puesto que está presente en un 76% de los pacientes. Además, hemos observado otros síntomas asociados en el estudio como la impactación del bolo alimenticio, pirosis y dolor torácico coinciden con lo descrito en la literatura.

Los hallazgos endoscópicos típicos asociados a la EEO como anillos esofágicos, surcos lineales o longitudinales y placas blancas o exudados, entre otros ^[8, 9, 11], también se han observado en nuestro estudio, donde un 73% de los pacientes presentaron algún hallazgo endoscópico característico de EEO. Se conoce que entre un 7% y un 10% de los pacientes con EEO presentan un aspecto endoscópico normal ^[8, 9, 11]. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que presentaron un aspecto endoscópico normal fue de un 17%. Esta diferencia creemos que se debe a que la descripción de los hallazgos endoscópicos se encuentra ligada a la experiencia del endoscopista en el diagnóstico de EEO. Así como a la amplia variabilidad interobservador en la descripción endoscópica de la enfermedad.

La EEO está claramente asociada con alergias en niños y adultos ^[4, 6], en nuestro estudio que nos ocupa un 80% de los pacientes presentaron algún tipo de positividad, confirmando por tanto la hipótesis lanzada de que los resultados de las pruebas cutáneas a alimentos pueden ser positivos en más del 80% de los pacientes con EEO.

Un 50% de los pacientes con EEO presentan eosinofilia periférica ^[4, 6]. En nuestro estudio sólo un 36% de los casos diagnosticados de EEO se confirmó la eosinofilia periférica en las pruebas de laboratorio. Esta diferencia se puede deber a que en algunos de los pacientes de nuestro estudio no presentaban registradas analíticas en su historia clínica.

VIII. IDEAS PRINCIPALES Y CONCLUSIONES

Incluso 20 años después de su primera descripción, sigue siendo la EEO una enfermedad enigmática. La EEO es una enfermedad emergente y constituye la segunda causa mas frecuente de esofagitis crónica. Se debe descartar esta enfermedad en pacientes que refieren disfagia así como episodios de impactación del bolo alimenticio recurrentes. La mayoría de las guías de consenso recientes indican que la EEO se diagnostica cuando hay síntomas de disfunción esofágica, presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en al menos una biopsia esofágica, y cuando otras causas de eosinofilia esofágica incluyendo PPI-REE, están excluidos.

Respecto a los hallazgos endoscópicos, se han descrito los anillos esofágicos, los surcos longitudinales, los exudados blanquecinos, la estenosis o la fragilidad de la mucosa como las alteraciones más frecuentemente encontradas, sin que ninguna de ellas sea patognomónica de la EEO.

Una vez que el diagnóstico se confirma, las 3 principales opciones de tratamiento son tratamiento farmacológico, tratamiento dietético y dilatación endoscópica. Se ha asociado que una dieta de eliminación empírica de algunos alimentos relacionados con la aparición de los síntomas puede asociarse a mejoría clínica. Los corticoides tópicos son hasta el momento el tratamiento indicado.

Aunque es una patología crónica no parece acortar la esperanza de vida ni se ha reportado su asociación con proceso malignos esofágicos, son necesarios más estudios al respecto.

En nuestro estudio retrospectivo con los pacientes diagnosticados de EEO se ha observado que en la mayoría de los casos se confirman los patrones diagnósticos. Sin embargo, los pacientes aragoneses diagnosticados de EEO presentan en un mayor porcentaje aspectos endoscópicos normales. Y en cuanto al porcentaje de eosinofilia periférica asociada a EEO es menor en los pacientes aragoneses diagnosticados de EEO.

IX. REFERENCIAS

1. Rodríguez-Sánchez J, López Viedma B. Diagnostic methods in eosinophilic oesophagitis: from endoscopy to the future. *EMJ Gastroenterol.* 2014; 3: 57-63.
2. Dellon E. S, Liacouras C. A. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014; 147(6): 1238-1254.
3. Dellon E. S. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2010; 10(10): 1066-1078.
4. Schoepfer A. Diagnostic approach to eosinophilic oesophagitis: Pearls and pitfalls. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2015; 29(5): 783-792.
5. Yaxley J. P, Chakravarty B. Eosinophilic oesophagitis-a guide for primary care. *Australian family physician.* 2015; 44(10): 723.
6. Miehlke S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2015; 29(5): 739-748.
7. Dellon E. S. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2014; 43(2): 201-218.
8. Martin H.F, Neil R.F. *Netter's Gastroenterology.* 2ªed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 64-65.
9. Straumann A, Schoepfer A. Update on basic and clinical aspects of eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2014; 63: 1355–1363.
10. Warners M. J, Vlieg-Boerstra B. J, Bredenoord A. J. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2015; 29(5): 793-803.
11. Katzka DA. Recent advances in understanding/managing eosinophilic esophagitis in adults. *F1000Research.* 2015; 4(F1000 Faculty Rev): 592.
12. Heine R. G. Insights into the emerging epidemic of eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2015; 29(5): 731-737.
13. Sherrill J. D, Rothenberg M. E. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology clinics of North America.* 2014; 43(2): 269-280.

14. Hirano I, Aceves S. S. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2014; 43(2): 297-316.
15. Falk G. W. Clinical presentation of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014. 43(2); 231-242.
16. Liacouras C. A, Spergel J, Guber L. M. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014; 43(2): 219-229.
17. Hirano I, Moy N, Heckman M. G, Thomas C. S, Gonsalves N, Achem S. R. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013; 62(4): 489-495.
18. Dellon E. S, Gonsalves N, Hirano I, Furuta G. T, Liacouras C. A, Katzka D. A. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(5): 679-692.
19. Collins M. H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014; 43(2): 257-268.
20. Straumann A. Medical therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(5): 805-814.
21. Lucendo A. J. Disease associations in eosinophilic oesophagitis and oesophageal eosinophilia. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(5): 759-769.
22. Furuta G. T, Katzka D. A. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1640-1648.
23. Alexander J. A. Steroid treatment of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014; 43(2): 357-373.
24. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Baibouj M, Allescher H. D. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. 2015. *Gut*; 0: 1 - 10.
25. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Simon H. U. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients

- with eosinophilic esophagitis. 2011. *Clinical gastroenterology and hepatology*; 9(5): 400-409.
26. Wolf W. A, Jerath M. R, Sperry S. L, Shaheen N. J, Dellon E. S. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(8): 1272-1279.
27. Gonsalves N, Kagalwalla A. F. Dietary treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014; 43(2): 375-383.
28. Richter J. E. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(5): 815-828.

X. ANEXO I



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI16/064

16 de marzo de 2016

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/03/2016, Acta Nº CP05/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Registro europeo de pacientes con esofagitis eosinofílica sobre determinantes clínicos, ambientales y genéticos (EoE CONNECT).

Investigador Principal: Federico Sopeña Biarge, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: v 2.0, de 30/09/2015

Versión documento de información y consentimiento informado: v 2.0, de 30/09/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento de consentimiento informado y el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza, a 16 de marzo de 2016



María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)