ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. OPCIONES DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS. TREATMENT AND LONG-TERM FOLLOW-UP OPTIONS.

C. Molina-Villalba[1], J.A. Vázquez-Rodríguez[1], Á. Pérez-Aisa[2]

[1]Agencia Sanitaria Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.
[2]Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

La esofagitis eosinofílica constituye una enfermedad crónica inflamatoria inmunomediada que se caracteriza por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por infiltrado de predominio eosinofílico. En las últimas décadas ha presentado un aumento de la prevalencia y de la incidencia, siendo actualmente la segunda causa de esofagitis crónica y la primera causa de disfagia en jóvenes. El diagnóstico se realiza tras la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos; sin observarse correlación entre hallazgos clínicos-endoscópicos y endoscópicos-histológicos, por lo que siempre es preciso la obtención de muestreo por biopsias para el diagnóstico y seguimiento. Presenta un curso crónico con progresión a patrones fibróticos (más frecuente en población adulta y secundario al retraso diagnóstico), de ahí la importancia de una detección precoz y tratamientos adecuados. La dieta de exclusión de alimentos, los inhibidores de la bomba de protones y los corticoides tópicos son tratamientos antiinflamatorios de primera elección. La dilatación es el único tratamiento endoscópico disponible. La cronicidad, la ausencia de test no invasivos y el impacto en la calidad de vida, hacen necesarios más estudios para comprender la progresión, investigar nuevas moléculas para el tratamiento de mantenimiento y desarrollar herramientas de monitorización de la actividad no invasivas.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, tratamiento, seguimiento.

CORRESPONDENCIA
Ángeles Pérez Aisa
Agencia Sanitaria Costa del Sol
29602 Marbella. Málaga
drapereza@hotmail.com

Fecha de envío:23/11/2019
Fecha de aceptación: 16/12/2019

Abstract

Eosinophilic esophagitis is a chronic immune-mediated inflammatory disease characterized clinically by symptoms of esophageal dysfunction and histologically by infiltration of predominantly eosinophilic. In last decades, it has presented an increase in prevalence and incidence. Currently, it is the second cause of chronic esophagitis and the first cause of dysphagia in young people. Diagnosis is based on a combination of clinical, endoscopic and histological findings. There is no correlation between clinical-endoscopic and endoscopic-histological findings, so it is always necessary to obtain biopsy samples for diagnosis and follow-up. It presents a chronic course, with progression to fibrotic patterns (more frequently in adults and due to the diagnostic delay). For

this reason, it is important an early detection and appropriate treatments. Elimination diet, proton pump inhibitors and topical corticosteroids are first-line antiinflammatory treatments. Dilation is the only endoscopic treatment available. Chronicity, the absence of non-invasive tests and the impact on quality of life, make necessary more studies to understand progression, investigate new molecules for maintenance treatment and develop non-invasive activity monitoring tools.

Keywords: eosinophilic esophagitis, treatment, follow-up.

Concepto y evolución del mismo

La esofagitis eosinofílica constituye una enfermedad crónica inflamatoria mediada por el sistema inmune con afectación exclusivamente esofágica. Se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción del órgano e histológicamente por una inflamación predominantemente eosinofílica definiéndose ésta con la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en las biopsias esofágicas, debiendo excluirse otras causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica[1,2]. Se considera una condición alérgica particular desencadenada y mantenida por alérgenos alimentarios, y con cierto papel de la exposición a aeroalérgenos en la génesis y exacerbaciones, aunque no respaldada por la mayoría de la evidencia científica actual[3].

La definición previa es la aceptada actualmente, sin embargo, ésta ha sufrido una importante evolución en las últimas décadas debido a un mayor conocimiento e investigación de esta entidad en cuanto a la fisiopatología y los métodos diagnósticos-terapéuticos.

La esofagitis eosinofílica (EEo) se describió por primera vez en 1993. En 2007 se publicó la primera guía en la que consideraban como criterios diagnósticos la presencia de síntomas de disfunción esofágica y la presencia de >15 eosinófilos por CGA en biopsias esofágicas añadiendo la ausencia de respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP) o la ausencia de pHmetría esofágica patológica. Se consideraba por tanto una patología excluyente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo esta la única con respuesta a IBP[1,2,4]. En 2011, tras la publicación de la primera serie prospectiva que evaluaba el tratamiento con IBP en pacientes con eosinofilia esofágica y síntomas sugestivos de EEo se publicaron actualizaciones de las guías. En dicho estudio, hasta el 50% de los pacientes respondieron a los IBP y no se evidenciaron diferencias clínicas, endoscópicas e histológicas entre los respondedores y no respondedores a dicho tratamiento[5] deduciendo, por tanto, un amplio solapamiento entre esta entidad y la ERGE. Tras este estudio, las posteriores guías excluyeron la monitorización del pH esofágico como un criterio para el diagnóstico de EEo, pero seguían considerando la respuesta a IBP como motivo suficiente para descartar una EEo[6]. De ahí que en 2011 se definió *"eosinofilia esofágica respondedora a IBP"*, para clasificar a los pacientes con una aparente EEo que alcanzaban la remisión completa tras el tratamiento con IBP y desplazó a la ERGE como el principal diagnóstico diferencial de la EEo. Desde entonces hasta la actualidad, numerosos estudios han evidenciado que los pacientes respondedores a IBP comparten no solo los hallazgos mencionados anteriormente sino también a nivel genético y molecular[7]; por lo que actualmente está en desuso el concepto de *"eosinofilia esofágica respondedora a IBP"* y forma parte del espectro de la EEo no debiéndose considerar una entidad separada y por tanto resultando el tratamiento con IBP una opción terapéutica y no un criterio diagnóstico[2,8,9].

Por otra parte, como se indicó en el concepto, la clínica y los hallazgos histológicos no deben interpretarse de forma aislada, sino que deben excluirse otras causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica como gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, acalasia, síndrome hiperosinofílico, infestación parasitaria, hipersensibilidad a fármacos, vasculitis, enfermedades del tejido conectivo o enfermedad de injerto contra huésped. Igualmente, la ERGE no constituye un diagnóstico diferencial de la esofagitis eosinofílica, sino que ambas entidades pueden coexistir, de forma independiente o interactuando entre ellas[1,2,9].

Epidemiología y factores de riesgo

La prevalencia ha presentado un importante aumento y afecta al menos a un habitante por cada 2.000 en Europa y Norteamérica[10], de tal forma que actualmente la esofagitis eosinofílica representa la segunda causa de esofagitis crónica (tras la ERGE) y la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes[1]. Tanto es así, que se confirma el diagnóstico de EEo en el 7% de los adultos que presentan síntomas esofágicos y se someten a estudio endoscópico alto y asciende al 23% y 50% si estos presentan disfagia e impactación alimentaria, respectivamente[2,11,12].

El aumento de la prevalencia e incidencia podría explicarse por un aumento del uso de la endoscopia digestiva alta en el estudio de la patología gastrointestinal junto con un mayor conocimiento y reconocimiento de esta entidad por parte de endoscopistas y clínicos, y la existencia de consenso en cuanto al concepto. No obstante, estudios recientes muestran un aumento verdadero de la incidencia y de la prevalencia de causas no aclaradas actualmente que exceden el aumento del uso de la endoscopia[3]. Entre las hipótesis que intentan explicar este aumento en la incidencia se encuentran: la hipótesis de la higiene en los países desarrollados, el aumento de la exposición a aeroalérgenos, la relación inversa con la presencia de *Helicobacter pylori* y la alteración del microbioma por exposición a antibióticos a edades tempranas[13].

En el metaanálisis de Navarro, informan un incremento significativo en la prevalencia de EEo tanto en niño como en adultos en menos de cuatro años (desde 2014 a 2018), de tal forma que la prevalencia global en niños ascendió de 19,1 a 34,4 / 100.000 habitantes y en adultos creció de 32,5 a 42,2 pacientes por 100.000 habitantes con un aumento de la incidencia global de 3,7 (IC del 95%, 1,7-6,5) a 4,4 casos nuevos / 100.000 personas al año[10]. Además, informan de una alta prevalencia de la EEo en adultos después de la conferencia de consenso de 2018 con 95,8 casos por 100.000 (68,4-127,8) por lo que no puede ser considerada una enfermedad rara, que implicaría una prevalencia de <50 casos /100.000 habitantes.

La incidencia actual global de la EEo varía entre 1 y 20 nuevos casos por 100.000/año y la prevalencia entre 13 y 49 casos por 100.000 habitantes[2].

Estudios de prevalencia a nivel nacional, informaron en el período de 2007-2016 de una incidencia media de 13,7 casos/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 81,7 pacientes/100.000 habitantes en España[14]. Otro estudio recientemente publicado sitúa la prevalencia de EEo en una región del centro de España en 2017 en 111,9 (IC 95%, 67,4-174,6) casos / 100.000 habitantes en niños y en adultos de 111,9 (IC 95%, 90,8-136,5) con tasas medias de incidencia de 0,6 y 9,1 casos nuevos / 100.000 habitantes / año en niños y adultos, respectivamente, afectando a uno de cada 893 habitantes[3].

Se han identificado algunos factores de riesgo como la edad, afectando a niños[15] y adultos con un pico de incidencia máximo entre los 30 y 50 años[2,13,16]; el sexo masculino, resultando 2-3 veces más frecuente en varones que en mujeres[2,13]; la asociación familiar, aunque se ha asociado con mayor intensidad a componentes ambientales que a causas genéticas[17]; la rinitis, el asma bronquial y el eczema[18], así como las alergias alimentarias mediadas por IgE (presentes entre el 15-43% de los pacientes con EEo)[2]. Además, el tratamiento desensibilizador con inmunoterapia oral para alergia inducida por alimentos se ha relacionado con un riesgo del 2,7% para el desarrollo de la EEo[19]. Por otra parte, no se ha evidenciado la relación de esta entidad con la enfermedad celíaca, el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la atresia esofágica o trastornos del tejido conectivo, ni tampoco se ha establecido una relación estacional.

Diagnóstico. Cuestiones claves para entender el seguimiento.

Para el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica es preciso la combinación de síntomas de disfunción esofágica, hallazgos endoscópicos de inflamación de la mucosa esofágica e infiltrado histológico predominantemente de eosinófilos, dado que, ninguna característica única resulta definitoria.

Clínica

La presentación clínica de esta enfermedad no es uniforme y depende de la edad de los pacientes. Los niños en la infancia temprana expresan síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, dificultad para alimentarse, dolor abdominal y fallo de medro. Los niños mayores presentan mayor sintomatología esofágica con pirosis, dolor torácico y manifestaciones tempranas de disfagia que conllevan cambios adaptativos durante la ingesta; en cambio, los adolescentes y adultos padecen síntomas secundarios al estrechamiento y remodelación esofágicas como disfagia (70-80%) (secundaria a estenosis, por falta de distensibilidad o a peristalsis débil), impactación alimentaria (33-54%) y dolor retroesternal asociado a la deglución (8-44%)[1,2,20].

Otros síntomas asociados menos frecuentes son el ardor epigástrico, la regurgitación y el dolor en el pecho inducido por el ejercicio[2].

- Falta de correlación clínico-endoscópica

A pesar de que existen escalas validadas para evaluar la sintomatología como EEsAI (índice de actividad de la EEo), que cuantifica las dificultades que presentan los pacientes ante la deglución de alimentos con diferentes consistencias, así como las modificaciones de la dieta o del comportamiento para solventarla[21], la capacidad de correlacionarse con los hallazgos endoscópicos y la actividad inflamatoria es muy limitada[1,2].

Esto queda reflejado en un estudio reciente donde se analizó la correlación entre la remisión clínica (puntuación por EEsAI <20 puntos) y la remisión endoscópica e histológica; en el que la remisión clínica predecía con una precisión modesta, del 65% y 62%, la ausencia de hallazgos endoscópicos y la infiltración de <5 eosinófilos por campo de gran aumento, respectivamente. Por ello, como será tratado posteriormente, no es suficiente la respuesta clínica para la monitorización de esta entidad actualmente, requiriendo técnicas invasivas para ello[22].

- Fisiopatología y evolución progresiva

Con respecto a la fisiopatología, se conoce que además de la eosinofilia local, estos pacientes presentan una alteración de la barrera epitelial con activación de T_H2 de la superficie esofágica tras reconocer antígenos alimentarios, produciendo una cascada inflamatoria mediada por interleucinas (IL). La IL3 es la responsable de la activación de las células epiteliales dando lugar a una hiperplasia de estas y a la secreción de eotaxina-3 con la activación y reclutamiento de eosinófilos. Estos van a inducir además la quimiotaxis de mastocitos, basófilos, células plasmáticas, entre otras[20] y a activar a los fibroblastos responsables de la fibrosis e incluso afectar a las células musculares produciendo trastornos motores. Además, los linfocitos T_H2 se diferencian hacia células dendríticas responsables de perpetuar la activación de T_H2 y la cascada inflamatoria.

Con todo ello, se puede entender el carácter crónico de esta enfermedad. En ausencia de tratamiento no se logra la remisión y provoca una remodelación esofágica con predominio de fibrosis, estenosis y alteraciones funcionales[2,13]. De ahí que el retraso diagnóstico constituya el principal factor de riesgo para la remodelación esofágica y la formación de estenosis. Así lo demostró Schoepfer en su estudio, en el que la prevalencia de las características endoscópicas de fibrosis aumentó del 46,5%, cuando el diagnóstico se demoró de 0-2 años, al 87,5%, cuando esta demora era mayor de 20 años; y del mismo modo la prevalencia de estenosis esofágica aumentó del 17,2% al 70,8%[23].

Por otra parte, la mayor duración de la enfermedad también se ha asociado con mayor proporción de alteraciones manométricas [13] y la edad del paciente se ha relacionado con patrón fibroestenosante, en tanto que, el riesgo de este fenotipo se duplica con cada aumento de diez años en la edad del paciente al diagnóstico[1,24].

Todos estos hallazgos sugieren que la historia natural de la EEo representa una progresión de un fenotipo inflamatorio a fibrostenótico con el impacto que conlleva en la calidad de vida de estos pacientes.

Hallazgos endoscópicos e histológicos

Ante la presencia de síntomas de sospecha es preciso realizar estudio endoscópico alto con toma de biopsias.

En la endoscopia se pueden observar signos de inflamación esofágica, como el edema mucoso **(Figura 1)**, los exudados blanquecinos **(Figura 2)**, los surcos longitudinales **(Figura 1 y 2)** y la fragilidad mucosa junto con datos de fibrosis como los anillos esofágicos **(Figura 3)**, las estenosis **(Figura 4)** o la disminución del calibre esofágico **(Figura 5)**. Los hallazgos endoscópicos también dependen de la edad del paciente, así en los niños es más común encontrar patrones endoscópicos característicos de la inflamación (exudados y surcos), mientras los adultos se presentan con más frecuencia con un fenotipo mixto con manifestaciones de fibrosis y estenosis esofágicas macroscópicas[25,26], por las razones expuestas en el apartado anterior.

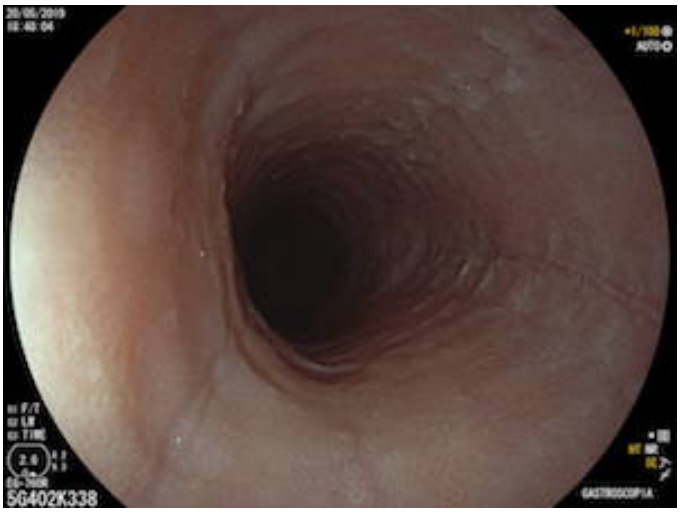


Figura 1
Imagen endoscópica: edema esofágico y surcos longitudinales.

Con el objetivo de estandarizar y cuantificar la gravedad endoscópica de los pacientes reduciendo la subjetividad del endoscopista, se ha desarrollado y validado una escala *"EREFS"* donde se puntúan las características endoscópicas en función de la gravedad[27]; sin embargo, ha demostrado una capacidad limitada para diagnosticar y monitorizar la enfermedad por lo que hace imprescindible la toma de biopsias tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la respuesta al tratamiento[1,2].

La toma de biopsias debe realizarse independientemente de que el esófago muestre un aspecto endoscópico normal, ya que esto ocurre entre el 7-17% de los casos[26]. No obstante, estudios más recientes indican un menor porcentaje (<5%) de endoscopias normales probablemente relacionado con una mayor consideración de esta entidad[27].



Figura 2
Imagen endoscópica: exudados blanquecinos y surcos.

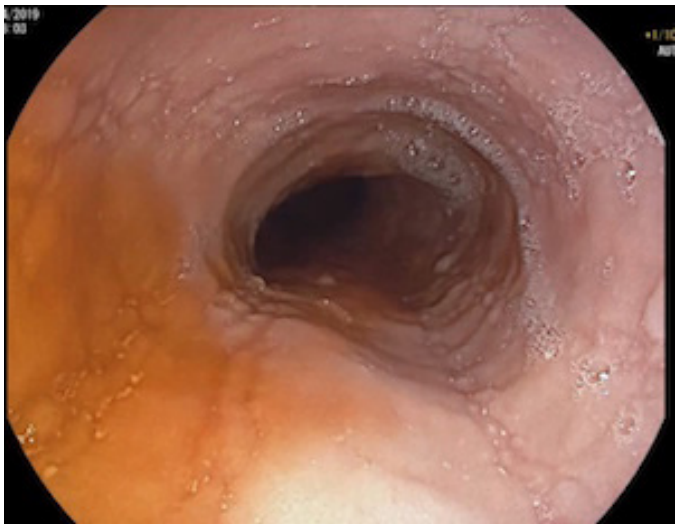


Figura 3
Imagen endoscópica: surcos longitudinales y anillos esofágicos.

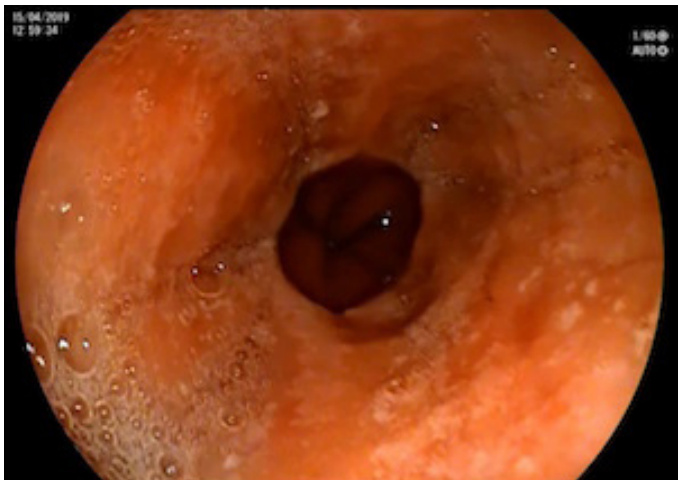


Figura 4
Imagen endoscópica: estenosis esofágica.

Figura 5. Hallazgos endoscópicos.

	Femotipo inflamatorio	Fenotipo fibrótico
Mayores	Edema	Anillos
	Exudado	Estenosis
	Surcos lineales	
Menores	Fragilidad mucosa	Reducción del calibre esofágico

Debido a que los cambios inflamatorios en la EEo son parcheados y pueden no estar presentes en todas las biopsias, deben obtenerse al menos 6 biopsias de dos localizaciones distintas del esófago, del tercio medio/proximal y del tercio distal, incluyendo áreas con anomalías endoscópicas, principalmente exudados blanquecinos y surcos, ya que estas muestran la máxima infiltración por eosinófilos y por tanto son los hallazgos más específicos (aunque no patognomónicos)[2,28].

Al diagnóstico deben obtenerse biopsias de la mucosa gástrica y duodenal para excluir la gastroenteritis eosinofílica, especialmente en niños o en caso de presentarse otros síntomas gastrointestinales concomitantes[1].

En cuanto al procesamiento de las biopsias esofágicas resulta suficiente la tinción con hematoxilina-eosina. La densidad eosinofílica necesaria para el diagnóstico ha variado con el tiempo y actualmente se considera necesario al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) (aproximadamente 0,3 mm^2). Este punto ha mostrado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% en el diagnóstico de la EEo[29], y además, permite identificar de manera precisa los pacientes con ERGE, que generalmente presentan un bajo recuento de eosinófilos (<5 por CGA). Además, es importante la evaluación de otros hallazgos histológicos como la presencia de microabscesos eosinofílicos, hiperplasia de la zona basal, dilatación de espacios intercelulares, despegamiento en la superficie epitelial, alargamiento papilar y fibrosis de la lámina propia[2].

Pruebas de imagen: esofagograma con bario

La esofagografía con bario es un examen complementario a la endoscopia, particularmente en adolescentes y adultos. Aunque esta no detecta con precisión las anomalías de la mucosa si detecta con mayor sensibilidad que la endoscopia la estenosis[25,30] y puede explicar la sintomatología de pacientes con hallazgos endoscópicos leves.

Otras pruebas complementarias

Desafortunadamente como ya se ha expuesto previamente, los síntomas tanto en niños como en adultos no reflejan la actividad endoscópica y ésta tampoco presenta buena correlación con la actividad histológica, por lo que el diagnóstico y la monitorización adecuadas exigen estudios endoscópicos con toma de biopsias, que son medidas invasivas y costosas. Existen distintos métodos no invasivos en desarrollo para determinar la actividad inflamatoria, pero actualmente no está vigente su uso en práctica clínica.

Entre ellas se encuentran: la endoscopia transnasal sin requerimiento de sedación y estudiada en niños con una adecuada obtención de biopsias similar a las obtenidas por endoscopia convencional; la medición de impedanciometría esofágica durante la endoscopia, ya que el edema aumentaría la conductancia eléctrica y podría correlacionarse con el infiltrado histológico eosinofílico; y la citoesponja, que consiste en una cápsula de gelatina que contiene una malla comprimida unida a una cuerda y que tras ingerirse dicha cápsula se digiere en cinco minutos y a la retirada la malla esférica de 3 cm recoge una muestra para análisis histológico. En la actualidad, no existen marcadores serológicos ni urinarios útiles para el diagnóstico de esofagitis eosinofílica[25]. Una mención especial merece la planimetría de impedancia de alta resolución.

- Planimetría de impedancia de alta resolucion o sonda de imagen luminal funcional: EndoFLIP®

La valoración del grado de fibrosis puede resultar difícil con la endoscopia dado que subestima la presencia y la extensión de estenosis esofágicas al ser comparadas con técnicas fluoroscópicas[31]. Por otra parte, las biopsias no pueden reflejar la gravedad de la fibrosis dada la profundidad de ésta y la distribución parcheada.

Esto ha impulsado el desarrollo de la planimetría de impedancia (EndoFLIP®) que permite una medición objetiva y precisa del estrechamiento esofágico y las propiedades mecánicas del cuerpo esofágico. Para ello, mide la distensibilidad esofágica a través de una sonda con balón y sensores de presión que cuantifican el diámetro esofágico y la presión luminal ésta y que se procesan transformándose en una gráfica de color tridimensional que refleja el grado de fibrosis esofágica[31].

La evaluación con EndoFLIP® ha demostrado que los pacientes con EEo presentan una reducción significativa en la distensibilidad esofágica y se correlaciona con la severidad de la estenosis identificada endoscópicamente y con el riesgo de impactación esofágica[31]. Esta técnica, por tanto, ofrece una precisión mayor que la endoscopia en la estimación de los efectos de la remodelación esofágica pero escasamente disponible y con limitada evidencia científica actualmente.

Tratamiento

El tratamiento de la eeo engloba el uso de fármacos o de modificaciones dietéticas capaces de inducir y mantener la remisión de los síntomas y del infiltrado inflamatorio del esófago, y de dilatación endoscópica para resolver las estenosis o la disminución del calibre esofágico como consecuencia del proceso de remodelado fibroso del mismo.

Objetivos terapéuticos

Los objetivos de las distintas opciones terapéuticas incluyen:

Control de la actividad inflamatoria

La cascada inflamatoria y mediadores fibrogénicos parten de la degranulación de los eosinófilos, de ahí que sea preciso reducir la eosinofílica esofágica. El objetivo de la terapia farmacológica o dietética consiste en reducir al máximo la infiltración eosinofílica del órgano, aunque actualmente el objetivo se sitúa en <15 eosinófilos por cga[25].

Control sintomático

Como se ha comentado previamente, la sintomatología en los niños es secundaria a la actividad inflamatoria principalmente, por lo que el tratamiento médico suele ser suficiente. En adultos, sin embargo, la mayor proporción de patrón fibroso no siempre asocia la resolución histológica una respuesta clínica[32], particularmente en presencia de estenosis críticas esofágicas o esófago de pequeño calibre. Por lo tanto, la dilatación endoscópica esofágica es una opción de tratamiento importante para pacientes adultos para solventar la disfagia y prevenir la impactación alimentaria.

Prevención de la remodelación esofágica y reversión de la fibrosis.

El control de la actividad inflamatoria tiene como objetivo a largo plazo prevenir la formación de estenosis y revertir la fibrosis esofágica.

Esquema terapeútico

Los tratamientos farmacológicos (inhibidores de la bomba de protones y corticoides tópicos) y las dietas pueden considerar tratamientos de primera línea **(Figura 6)**. La elección de la terapia debe ser consensuada con el paciente, pero por su bajo coste, seguridad, comodidad y moderada eficacia, los ibp podrían constituir una opción inicial razonable. Tras un periodo de seis a doce semanas la eficacia del tratamiento inicial debería evaluarse mediante endoscopia con toma de biopsias. En caso de falta de respuesta al tratamiento con IBP, la elección entre corticoides tópicos deglutidos o dieta debe de nuevo discutirse individualmente con el paciente y su familia, y puede depender de la edad (los adolescentes y jóvenes suelen mostrar pobre adherencia a la dieta), de la gravedad de la enfermedad (los síntomas graves deben ser tratados preferentemente con corticoides tópicos), del estilo de vida del paciente, de sus preferencias.

Fármacos

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Varios ensayos clínicos y estudios prospectivos en adultos y niños han demostrado que el tratamiento con ibp es capaz de inducir la remisión histológica de la enfermedad en el 50-57% de los pacientes[33]. Un reciente metaanálisis con 619 pacientes con eeo, demostró que los ibp inducían la remisión histológica (definida por

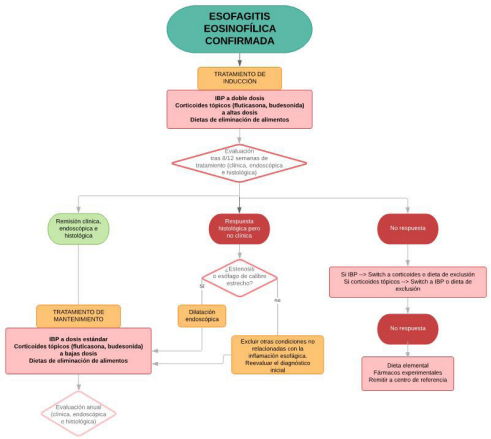


Figura 6
Algoritmo terapéutico.

<15 eosinófilos por cga) en el 50,5% y mejoría sintomática en el 60,8% de los pacientes tratados y se observó una tendencia hacia una mayor eficacia cuando se dividió la dosis total en dos tomas al día, y entre los pacientes con un reflujo gastroesofágico patológico en la phmetría[34].

Las dosis recomendadas de ibp en adultos comprenden omeprazol 20-40 mg dos veces al día o equivalente y en niños, 1-2 mg/Kg de omeprazol o equivalente[2].

La recurrencia ocurre tras la suspensión farmacológica tras un periodo de tres a seis meses por lo que se recomienda mantener a largo plazo el tratamiento en aquellos que respondieron inicialmente al IBP, empleando la dosis mínima eficaz para mantener la remisión.

En adultos, el tratamiento con IBP a la mitad de las dosis de inducción mantuvo la remisión clínico-histológica en el 75% de los pacientes al año de seguimiento[35,36]. Entre los pacientes recidivantes, la mayoría recuperó la remisión tras la escala de dosis.

Actualmente no existen efectos adversos notificados ni problemas de seguridad de los IBP en pacientes con esofagitis eosinofílica.

Corticoides tópicos

Numerosos estudios han confirmado la elevada eficacia de estos fármacos para inducir la remisión histológica en la EEo[37]. Las dosis actualmente recomendadas para la inducción quedan recogidas en la **Figura 7**.

Los métodos de administración del corticoide tópico determinan el tiempo de contacto y la liberación a lo largo de toda la mucosa esofágica y la tasa de remisión histológica. Un ensayo clínico que comparó la eficacia de 1 mg de budesonida administrado dos veces como solución viscosa frente a aerosol demostró una tasa de remisión histológica significativamente mayor en el primer grupo (64% vs. 27%). El tiempo de contacto del fármaco con la mucosa fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con budesonida viscosa, y especialmente en el esófago distal[38,39].

Figura 7. Tipos de corticoides tópicos y posología.	
Fluticasona Inhalada deglutida	Niños: 220 a 440 µg, 2 veces x día Adultos: 440 a 880 µg, 2 veces x día
Budesonida Viscosa/bucodispensable	Niños: 0,25 a 0,50 mg, 2 veces x día Adultos: 1 a 2 mg, 2 veces x día

Recientemente se ha comercializado una nueva fórmula de budesonida orodispensable administrada en comprimidos efervescentes (Jorveza®), con capacidad de inducir remisión histológica en toda la longitud esofágica tras solo dos semanas de tratamiento. Un estudio controlado aleatorizado que compara budesonida orodispensable en comprimidos 1 mg cada 12 horas frente a placebo ha demostrado a las seis semanas remisión completa (clínica e histológica con <5 eosinófilos por CGA) en el 58% de los pacientes que recibieron budesonida frente a ningún paciente en el grupo de placebo y remisión histológica en el 93% de los que recibieron este tratamiento frente a ningún paciente en el grupo placebo. Después de doce semanas, el 85% de los pacientes habían alcanzado la remisión[40].

A diferencia de la remisión histológica, los datos sobre la eficacia de los corticoides tópicos en la resolución de los síntomas son menos sólidos, probablemente por errores metodológicos (uso de escalas no validadas para evaluar síntomas o la inclusión de pacientes más graves)[2].

Aunque los datos disponibles son más escasos, el tratamiento con corticoesteroides tópicos también resulta efectivo para mantener la remisión de la enfermedad a largo plazo en los pacientes respondedores a ellos[1.]

Los corticoides tópicos deglutidos para el tratamiento de esta enfermedad muestran un perfil de seguridad favorable, sin efectos adversos graves, y similar al documentado en los pacientes tratados con placebo. El efecto adverso más frecuente es la candidiasis esofágica (5-10%), siendo en la mayoría asintomática encontrándose como hallazgo incidental en la endoscopia de control tras el tratamiento. También se ha documentado la reducción de los niveles de cortisol plasmático, sin signos clínicos de insuficiencia suprarrenal o impacto sobre el crecimiento en niños[2].

Actualmente no se recomiendan los corticoides sistémicos dado que no han demostrado mayor eficacia que los tópicos y mayores efectos adversos[25].

Tratamiento dietético

Existen varias intervenciones dietéticas que comprenden: la alimentación exclusiva mediante una fórmula elemental, la eliminación dirigida de alimentos en función de los resultados de las pruebas de alergia y la eliminación empírica de los alimentos más relacionados con la EEo. La eficacia de la intervención dietética depende del tipo de dieta implantada.

La dieta elemental es una fórmula enteral basada en aminoácidos y desprovista de capacidad antigénica. Es la intervención dietética con mayor eficacia, capaz de inducir remisión histológica en el 90,8%[2]. Las desventajas que limitan su uso en la práctica clínica incluyen: el mal sabor, que conlleva el uso frecuente de sonda nasogástrica para la administración y, por tanto, escasa de adherencia; los efectos psicológicos y sociales de la limitación de realizar una alimentación común y el alto coste.

Por ello, su uso queda relegado al fracaso del tratamiento farmacológico o de las dietas de eliminación, especialmente en niños pequeños y de forma temporal. El objetivo de esta dieta es conseguir una remisión completa y posteriormente, identificar el desencadenante alérgico reintroduciendo de forma gradual los alimentos y realizando endoscopias repetidas para evaluar la respuesta histológica, estableciendo por tanto una dieta de eliminación dirigida de mantenimiento a largo plazo[2,41].

Las dietas de eliminación basada en los resultados de las pruebas de alergia alimentaria de prick cutáneos han demostrado peores resultados, revelando una eficacia global en términos de remisión histológica del 45,5%, siendo las tasas de eficacia significativamente menores en adultos que en niños (32,2% vs. 47,9%)[42]. Por ello, actualmente no se recomiendan realizar estudios de alergología en estos pacientes ni implantar dietas de exclusión basadas en ellas[2].

Las dietas de exclusión de alimentos de forma empírica consisten en la eliminación empírica de los alimentos más comúnmente asociados con alergia. Inicialmente se desarrollaron las dietas de exclusión de seis alimentos (leche de vaca, trigo, huevo, soja, frutos secos, y pescado/mariscos) que demostró conseguir la remisión histológica en el 72% de los pacientes de todas las edades[42]. Tras la remisión histológica (confirmada con biopsias tras retirada de dichos alimentos durante seis semanas) han de ser reintroducidos de forma secuencial los alimentos excluidos, un alimento cada seis semanas con control endoscópico e histológico tras cada reintroducción, para identificar con certeza los alimentos responsables de la EEo en cada paciente. Este proceso conlleva un alto grado de restricción dietética y un gran número de endoscopias necesarias. Esto junto con el hecho de que la mayoría de los pacientes que responden tendrán únicamente uno o dos alimentos causantes de su enfermedad (los más frecuentemente asociados: leche de vaca, trigo/gluten y huevo) ha llevado al desarrollo de esquemas más sencillos, como la dieta de eliminación de cuatro alimentos (leche, trigo, huevo y leguminosas/soja), con una eficacia global para lograr la remisión de la EEo del 54% en adultos y del 64% en niños[43].

Recientemente, se ha evaluado la dieta de eliminación de dos alimentos (leche y cereales con gluten), seguida por una de cuatro alimentos en los casos de no resolución histológica, y reservando la dieta de seis alimentos como última opción de rescate, logrando tasas de remisión clínica e histológica del 43%, del 60% y del 79%, respectivamente. Este manejo conocido como *"Step-up"* ha demostrado reducir en un 20% el número de endoscopias necesarias y el tiempo de proceso diagnóstico, respecto a comenzar con una dieta de seis alimentos (*"top-down"*) **(Figura 8)**[44].

En resumen, el objetivo de la intervención dietética es diseñar una dieta individualizada y a largo plazo para cada paciente, manteniendo en la dieta aquellos alimentos que no le provocan la enfermedad y retirando de manera permanente únicamente aquellos que han sido demostrados como sus causantes[45].

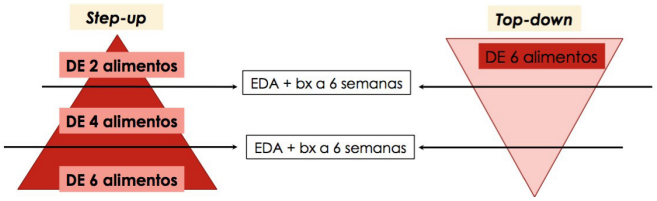


Figura 8
Estrategias de tratamiento dietético.

Dilatación endoscópica

La indicación de dilatación endoscópica en la EEo engloba aquellos pacientes con alteraciones fibroestenóticas (estenosis o esófago con calibre menor de <13 mm) que condicionen disfagia o impactaciones alimentarias, pese a utilizar tratamiento dietético o farmacológico. Puede realizarse con balones, preferiblemente en estenosis únicas, y bujías (tipo Savary) o dilatadores rígidos en casos de multiestenosis o esófago estrecho.

Se recomienda comenzar con dilatadores de diámetro pequeño e ir dilatando gradualmente hasta 16-18 mm de diámetro de luz esofágica para garantizar una alimentación normal. Para conseguirlo pueden ser necesarias varias sesiones de dilatación cada 3-4 semanas. En caso de resistencia moderada al paso del balón, desgarro marcado o sangre en el dilatador debe detenerse la sesión de dilatación[46].

Este tratamiento debe ser acompañado de un tratamiento con efecto sobre la inflamación esofágica y no usarse en monoterapia[2]. El momento de realizar la dilatación depende de la gravedad de la sintomatología; de tal forma si el paciente presenta disfagia severa o antecedente de impactación alimentaria debe realizarse la dilatación sin necesidad de iniciar previamente tratamiento farmacológico o dietético dado que no hay evidencia clara de un mayor riesgo de complicaciones de la dilatación en presencia de una enfermedad activa[25]. Si por el contrario el paciente no presenta una disfagia severa, se puede iniciar tratamiento médico y realizar la dilatación a posteriori.

Su eficacia y seguridad ha sido recogida en varios metaanálisis[4748]. En uno de ellos, sobre un total de 845 pacientes y 1.820 dilataciones esofágicas donde se objetivó una mejoría sintomática en el 95% de los pacientes. Las complicaciones fueron infrecuentes, incluyendo perforación (0,38% de los casos), hemorragia (0,05%) y hospitalización (0,67%), sin ningún caso de mortalidad[47].

Conclusiones

La esofagitis eosinofílica es una entidad clínico patológica en auge, bien diferenciada de la ERGE. Las causas del aumento de la incidencia y prevalencia no se conocen actualmente. Esta enfermedad constituye la segunda causa de esofagitis crónica y la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en jóvenes; siendo más frecuentes en varones y en personas con rinitis, asma bronquial o eczema atópico.

El diagnóstico se realiza tras la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos. No existe una correlación entre hallazgos clínicos y endoscópicos, por lo que siempre es preciso la obtención de material histológico tanto para el diagnóstico como en la monitorización de respuesta al tratamiento.

La dieta de exclusión de alimentos, los IBP y los corticoides tópicos son tratamientos antiinflamatorios de primera elección, sin existir razones para combinar estas opciones de forma simultánea en un mismo paciente. Los pacientes sin actividad inflamatoria con persistencia de sintomatología y estenosis significativa son candidatos a dilatación esofágica.

El curso crónico, la progresión a patrones fibroestenosantes y el impacto en la calidad de vida que supone hacen que sean precisos más estudios para comprender la progresión, establecer y desarrollar nuevas moléculas para el tratamiento de mantenimiento y desarrollar herramientas de monitorización de la actividad no invasivas.

Bibliografía

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Eosinophilic oesophagitis: Current evidence-based diagnosis and treatment. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(4):281-91.

2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):335-58.

3. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continiously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. Dig Liver Dis. 2019;51(1):55-62.

4. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment: Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroenterology. 2007;133(4):1342-63.

5. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(2):110-7.

6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20.e6; quiz 21-2.

7. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero P, Lucendo A. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: still a valid diagnosis? Current Opinion in Gastroenterology. 2017;33(4):285-92.

8. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. 2016;65(3):524-31.

9. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al.Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. 2018;155(4):1022-1033.e10.

10. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(1):3-15.

11. Sperry SLW, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;74(5):985-91.

12. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Adults With Food Bolus Obstruction of the Esophagus. Journal of Clinical Gastroenterology. 2007;41(4):356-61.

13. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43(2):201-18.

14. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007–2016). United European Gastroenterology Journal. 2018;6(1):29-37.

15. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(1):30-6.

16. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(4):589-596.e1.

17. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;134(5):1084-1092.e1

18. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2017;118(5):582-590.e2.

19. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(6):624-9.

20. Wilson JM, McGowan EC. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(1):125-39.

21. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2014;147(6):1255-1266.e21.

22. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2016;150(3):581-590.e4.

23. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology. 2013;145(6):1230-1236.e1-2.

24. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. Gastrointest Endosc. 2014;79(4):577-585.e4.

25. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):346-59.

26. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The Prevalence and Diagnostic Utility of Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: A Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(9):988-996.e5.

27. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013;62(4):489-95.

28. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF, Boynton K, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(12):1288-95.

29. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. Modern Pathology. 2015;28(3):383-90.

30. Lee J, Huprich J, Kujath C, Ravi K, Enders F, Smyrk TC, et al. Esophageal Diameter Is Decreased in Some Patients With Eosinophilic Esophagitis and Might Increase With Topical Corticosteroid Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(5):481-6.

31. Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(3):325-34.

32. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, Enders F, Katzka DA, Kephardt GM, et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(7):742-749.e1.

33. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(10):1312-9.

34. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):13-22.e1.

35. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sanchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):534-40.

36. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. Am J Gastroenterol. 2015;110(11):1567-75.

37. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(9):797-806.

38. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2012;143(2):321-324.e1.

39. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. 2016;65(3):390-9.

40. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. 2019;157(1):74-86.e15.

41. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Bredenoord AJ. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2015;29(5):793-803.

42. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. 2014;146(7):1639-48.

43. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(11):1698-1707.e7.

44. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1365-72.

45. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):41-7.

46. Richter JE. Esophageal dilation for eosinophilic esophagitis: it's safe! Why aren't we doing more dilations? Gastrointestinal Endoscopy. 2017;86(4):592-4.

47. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;46(2):96-105.

48. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, Dellon ES. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2017;86(4):581-591.e3