



FORMACIÓN CONTINUADA

Esofagitis eosinofílica

S. Luna-Sánchez*, S. Martínez Machuca y M. Coca Díaz

Centro de Salud Manzanares-El Real, Madrid, España

Recibido el 19 de agosto de 2010; aceptado el 20 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 15 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Esofagitis
eosinofílica;
Esofagitis;
Disfagia;
Fluticasona tópica

KEYWORDS

Eosinophilic
oesophagitis;
Oesophagitis;
Dysphagia;
Topical fluticasone

Resumen La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria inmunoalérgica crónica del esófago, cuya prevalencia ha incrementado en los últimos años, se presenta tanto en niños como en adultos y tiene una amplia distribución geográfica. El síntoma más frecuente en adultos es la disfagia, generalmente leve, que puede ser intermitente o persistente, produciéndose característicamente impactación de los alimentos de forma ocasional. En este artículo presentamos una revisión de esta patología, su etiología, cuadro clínico, criterios diagnósticos, diagnóstico diferencial y abordaje terapéutico aceptado en la actualidad.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Eosinophilic oesophagitis

Abstract Eosinophilic oesophagitis is a chronic inflammatory, immunoallergic disease of the oesophagus which has increased its prevalence in recent years, and is present in both children and adults and has a broad geographical distribution. The most common symptom in adults is usually mild dysphagia, which may be intermittent or persistent, occasionally leading to food impaction. This article presents a review of this condition, describing the factors most likely involved in its aetiology, the clinical and diagnostic criteria, differential diagnosis and the currently accepted therapeutic approach.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

La dispepsia es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria. En el estudio de un paciente con dispepsia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) presenta una elevada prevalencia.

Debemos considerar la esofagitis eosinofílica (EE) en los pacientes diagnosticados de ERGE, con escasa o falta de respuesta al tratamiento, una vez evaluado el cumplimiento y la correcta indicación posológica.

Epidemiología

La EE se describió inicialmente en 1977, pero fue considerada como patología diferente de la ERGE a partir 1990^{1–6}. Se trata de una patología emergente que se presenta tanto

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lunashir@yahoo.com (S. Luna-Sánchez).

en niños como en adultos (la mayoría entre los 20 y 40 años)^{2,3}.

Es más frecuente en varones^{1-3,7} (razón de 3:1)¹; en algunas series se describe una mayor frecuencia en la raza blanca (hasta un 95% de los afectados, aunque no se ha establecido si es una verdadera diferencia racial o un sesgo de selección)^{1,2,8}. Tiene una amplia distribución geográfica, habiéndose descrito casos en Europa, América, Asia y Oceanía^{2,6,8}.

Patogenia

Su etiología es desconocida. Se define como una enfermedad inflamatoria inmunoalérgica crónica del esófago^{6,9}, siendo característica la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica, aunque no es un hallazgo patognomónico de esta enfermedad, ya que puede aparecer también en la exposición a agentes irritantes (reflujo, fármacos, estasis alimentaria), trastornos de la motilidad esofágica (acalasia, esclerosis sistémica), ERGE, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones parasitarias o fúngicas, inmunosupresión, e incluso en pacientes asintomáticos^{1-3,8-10}.

Existe evidencia de que esta patología tiene una fuerte asociación familiar, incluso mayor a la de otras patologías alérgicas, como atopia o asma⁸.

Se le ha relacionado con asma y otras patologías de origen alérgico, más del 50% de los afectados tienen alguna condición atópica, como rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria²⁻⁷, interviniendo en su patogénesis la exposición ambiental a alérgenos inhalados o ingeridos^{1,4-7}.

La presencia de sensibilización alimentaria y su respuesta al eliminar los alimentos vinculados de la dieta sugieren un mecanismo mixto o parcialmente relacionado con IgE^{1,4}. Las alergias alimentarias comúnmente relacionadas son a la proteína de la leche de vaca, soja, huevo, cacahuetes, trigo, nuez, pescado y mariscos⁴. Se ha descrito en algunos pacientes una variación estacional de los síntomas y de los niveles de eosinófilos en esófago, lo cual sugiere una relación con hipersensibilidad a aeroalérgenos^{1,4-7,10}.

Se ha relacionado también con una alteración genética para la codificación de la eotaxina 3, promotor clave de inflamación y reclutamiento de eosinófilos^{1,4,7,10}. También interviene la inmunidad vinculada con células TH2 (relacionada con la expresión de IL 4, 5 y 13)^{1-5,8}.

La causa de la alteración de la motilidad esofágica que presentan estos pacientes es poco clara. Se ha relacionado con componentes biológicamente activos producidos por los eosinófilos intraepiteliales.

Se precisan mayores estudios para establecer su papel en la patogenia y su relación con la disfagia, pues no se ha establecido por el momento, que la infiltración eosinofílica de la mucosa sea la causa de la dismotilidad o el resultado de la irritación mucosa por el estasis y la impactación de alimento¹.

Otros factores que contribuyen con la dismotilidad esofágica son la contracción de fibroblastos mediada por eosinófilos, necrosis axonal o interferencia de la vía colinérgica^{2,6}. Se ha descrito fibrosis en la lámina propia del esófago, relacionándola con deterioro de la peristalsis y aclaración de ácido⁷.

Cuadro clínico y diagnóstico

El síntoma más frecuente en adultos es la disfagia, generalmente leve, que puede ser intermitente o persistente, produciéndose característicamente impactación de los alimentos de forma ocasional^{1-3,6}. Además, pueden presentarse otros síntomas similares a los de la ERGE, como náuseas, vómitos, pirosis, dolor torácico o abdominal. Estos síntomas no se asocian a pérdida de peso¹⁻³.

En niños el cuadro clínico varía en función de la edad. En niños pequeños son más frecuentes los síntomas de reflujo gastroesofágico y el retraso en el crecimiento; en edad escolar los vómitos y el dolor abdominal, y en adolescentes, la disfagia y la impactación de alimentos^{2,5}.

Debido a la fragilidad de la mucosa, se han descrito casos de perforación esofágica espontánea (síndrome de Boerhaave), aunque son poco frecuentes².

La sospecha diagnóstica de la EE se basa en datos epidemiológicos, clínicos, endoscópicos e histológicos.

Los hallazgos endoscópicos pueden o no estar presentes y son inespecíficos, ya que también se encuentran en ERGE, acalasia y otros trastornos de motilidad.

Se han descrito los siguientes hallazgos en el esófago de pacientes con EE: patrón en anillos mucosos (esófago corrugado, traquealización o felinización esofágica), surcos longitudinales, pápulas blancas o exudado granular (representan abscesos eosinófilos y pueden ser confundidos con candidiasis), fragilidad en la mucosa, atenuación del patrón vascular subepitelial, estenosis focal o segmentaria, entre otros^{1,2,5,8-10}.

La manometría de 24 h puede contribuir al demostrar dismotilidad esofágica, aunque las alteraciones manométricas pueden ser intermitentes o indetectables por técnicas habituales, por lo cual la verdadera incidencia de dismotilidad en la EE puede estar subestimada^{1,6}.

En el año 2007, una reunión de expertos, en el primer simposio internacional de investigación de gastroenteritis eosinofílica (FIGERS), determinó los siguientes criterios diagnósticos¹⁻⁵:

1. Cuadro clínico compatible.
2. Más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (x400) en el epitelio escamoso esofágico.
3. Excluir otros trastornos con clínica, histología o características endoscópicas similares.

El diagnóstico se sospecha cuando el cuadro clínico es sugerente: disfagia persistente y episodios de impactación de alimentos, especialmente en individuos jóvenes y con historia de atopia o reflujo gastroesofágico refractario al tratamiento médico¹⁻³.

En el estudio anatomopatológico se debe encontrar más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (x400) en el epitelio escamoso esofágico en al menos una de las biopsias^{1,2,4}.

Dado que el reflujo gastroesofágico se asocia con frecuencia a infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica (incluso más de 100 por campo de gran aumento), estas biopsias deben realizarse después de 6-8 semanas de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) 2 v/d o con un resultado negativo del estudio del pH^{2,4,5,9}.

Se deben realizar al menos cinco tomas para biopsia, de sitios diferentes incluyendo esófago distal, medio y proximal^{2,3,6}. Para el diagnóstico es necesario realizar además biopsia de mucosa gástrica y duodenal, que en el caso de la EE no presentarán alteraciones (para distinguirlo de la gastroenteritis eosinofílica)^{6,9}.

Si existe sospecha clínica se deben obtener las biopsias, aunque el aspecto macroscópico de la mucosa sea normal.

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo fundamentalmente con la ERGE.

Otras patologías que se deben considerar son: vómitos debidos a otras causas, infecciones por parásitos u hongos, anillos congénitos, enfermedad de Crohn, periarteritis, vasculitis alérgica, enfermedades del tejido conectivo, penfigoide bulloso, carcinoma y aquella patología que produzca eosinofilia periférica que pueda afectar al esófago, como gastroenteritis eosinofílica².

No se han descrito marcadores séricos para la EE. Puede haber o no eosinofilia periférica, generalmente leve, y los niveles de IgE pueden estar elevados⁷.

Algunos estudios han valorado la utilidad de las pruebas de alergia cutáneas, detectándose en algunas series hasta dos tercios de resultados positivos para algún alimento, con adecuada respuesta clínica e histológica tras la eliminación del alimento de la dieta, aunque estas pruebas no están validadas y requieren mayores estudios^{4,8}.

Tratamiento y pronóstico

No se ha demostrado un tratamiento óptimo y no existen protocolos estandarizados para la terapia. Las recomendaciones se basan en la experiencia clínica, las series de casos y en algunos pequeños ensayos clínicos controlados.

Dado que los corticoides están relacionados con la disminución de la producción e inhibición del reclutamiento de las citocinas proinflamatorias e inducen la apoptosis eosinofílica⁵, son hasta el momento la base del tratamiento (nivel de evidencia grado 2B).

Se recomienda el uso de esteroides tópicos; la mayor parte de los estudios al respecto señalan una dosis de 220 µg y 440 µg de aerosol de propionato de fluticasona ingerida (no inhalada) 2 veces al día durante al menos 6 semanas para producir alivio sintomático (aunque la mejoría puede presentarse a los pocos días de iniciado el tratamiento)^{1,6}. Se debe indicar al paciente no comer ni beber entre los 30 min y las 2 h posteriores a la toma de la medicación y enjuagarse la boca para evitar riesgo de candidiasis oral^{3,5,6}.

Son necesarios más estudios a largo plazo que evalúen la dosis, la duración y los posibles efectos secundarios. Hasta el momento, no existe una presentación tópica desarrollada para el tratamiento de la EE, por lo cual se usan corticoides en inhalador^{2,6}.

Es necesario el mantenimiento de la medicación pues los síntomas suelen reaparecer tras la suspensión de éste, por lo cual no se recomienda el uso de corticoterapia por vía oral¹.

En caso de que la fluticasona no fuese efectiva, otras alternativas son la suspensión viscosa de budesonida (6 mg/2 v/día) durante 4 a 6 semanas (recomendación grado 2C) o iniciar con prednisona 30 mg/día por 2 semanas y luego ajustar la dosis durante 6 semanas³. Los resultados

obtenidos con la terapia tópica y por vía oral son similares, por lo cual se recomienda la medicación tópica⁸.

Algunos estudios, realizados sobre todo en niños, evaluaron la eliminación de los alimentos más frecuentemente identificados como alérgenos, se ha probado una «dieta elemental» a base de aminoácidos libres y triglicéridos de cadena media, con buena respuesta clínica e histológica pero muy costosa y desagradable al paladar, teniéndose que administrar por sonda nasogástrica, por lo que es una opción terapéutica excepcional y poco práctica.

Una alternativa más asequible es realizar una dieta de eliminación empírica de los alimentos que se han determinado como más alérgenos, a la que se describe como «dieta de eliminación de los 6 alimentos» (leche de vaca, soja, huevo, trigo, cacahuete y productos marinos), asociándose a mejoría de los síntomas, lo cual a su vez ayuda a identificar los alimentos desencadenantes^{2,4,9,11}.

De forma individual puede realizarse la eliminación selectiva de algún alimento, una vez establecida su relación con los síntomas o tras demostrar la positividad en pruebas cutáneas o serológicas^{2,5} (recomendación grado 2C), valorando la efectividad en relación con el riesgo de privación nutricional, problemas psicológicos, aversión al alimento y deterioro de la calidad de vida¹.

Se recomienda derivar a los pacientes al alergólogo para la valoración de alergias alimentarias, sobre todo en niños^{2,4,6,9}.

Si ha sido posible identificar algún alérgeno ambiental también es recomendable evitarlo.

Algunos autores sugieren el asociar IBP, excepto en aquellos que no presentaron mejoría tras su uso (recomendación grado 2C), aunque un tratamiento a largo plazo no es efectivo¹.

El inhibidor de leucotrienos montelukast (10-40 mg/día)³ se ha relacionado con mejoría sintomática pero no histológica, con rápida reaparición de síntomas tras la suspensión^{1,2,5}.

Se han valorado otros tratamientos con mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-5) e inmunomoduladores como azatioprina y 6 mercaptopurina, con respuesta clínica e histológica que tampoco se mantiene tras su suspensión^{1,2,5}.

Se han intentado terapias enfocadas en el componente alérgico usando antihistamínicos y cromolin sódico o nedocromil (estabilizador de mastocitos, inhibidor de la liberación de eosinófilos y de la función de los linfocitos T), con éxito limitado, por lo cual no se recomienda su uso en esta patología^{1,5,6}.

Si es preciso, puede considerarse la dilatación esofágica, que puede producir alivio de la disfagia pero con riesgo de desgarros de la mucosa e incluso perforación esofágica, por lo cual es recomendable el tratamiento con corticoides hasta 8 semanas previas a dicho procedimiento para minimizar estos riesgos^{2,5,8}.

Conclusiones

Se debe descartar esta patología en pacientes que refieren disfagia y episodios ocasionales de impactación de los alimentos. Además del cuadro clínico, el diagnóstico se realiza por la obtención de biopsias de esófago que muestren

cambios compatibles, teniendo que excluir otros trastornos de características similares.

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 limitar la esperanza de vida ni se ha reportado su asociación con proceso malignos esofágicos, aunque los períodos de seguimiento no han sido prolongados por lo que son necesarios mayores estudios.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sprenger RA, Arends JW, Poley JW, Kuipers EJ, Borg F. Eosinophilic oesophagitis: an enigmatic, emerging disease. *Neth J Med*. 2009;67:8–12.
2. Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:17–24.
3. Liu JJ, Saltzman JR. Refractory gastro-oesophageal reflux disease. Diagnosis and management. *Drugs*. 2009;69:1935–44.
4. Hong S, Vogel NM. Food allergy and eosinophilic esophagitis: Learning what to avoid. *Cleve Clin J Med*. 2010;7:51–9.
5. Brown-Whitehorn TF, Spergel JM. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:101–9.
6. Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101:49–59.
7. Nottlinger AE. Update on esophagitis: Controversial and under-diagnoses causes. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1087–95.
8. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;137:1238–49.
9. Sánchez-Fayos P, Martín MJ, Porres JC. Esófagitis eosinofílica: algoritmo secuencial de opciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:798–801.
10. Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:29–40.
11. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: Review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58:457–66.