



MESA REDONDA: CUESTIONES PARALELAS A LA ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Presidente: J.A. Ramírez Armengol

Moderadores: J. Pérez Piqueras

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO ACAD.

Alfredo J Lucendo Villarín¹ y Ángel Arias²

¹ Aparato Digestivo. Hospital General de Tomelloso.

² Unidad de Investigación.

Hospital General La Mancha Centro.

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EoE) ya no es una enfermedad infrecuente; desde su primera descripción en 1993^(1,2), el reconocimiento de este síndrome clínico-patológico ha sido creciente, al igual que ha crecido de manera exponencial el número de pacientes diagnosticados procedentes de todos los continentes excepto África. En la actualidad la EoE se considera la causa más frecuente de disfagia y de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

La EoE es una enfermedad crónica, inmunológicamente o antigénicamente mediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica, crónicos o intermitentes, y una inflamación de la mucosa del esófago en la predominan los eosinófilos⁽³⁾. La presentación clínica puede variar ampliamente con la edad del paciente, al igual que el aspecto endoscópico del esófago, en el que se reconocen una amplia variedad de hallazgos que incluyen alteraciones en el calibre del órgano y en el aspecto de su mucosa⁽⁴⁾. Incluso hasta una cuarta parte de los casos descritos presentan un esófago endoscópicamente normal. Por este motivo, el diagnóstico precisa necesariamente de la toma de múltiples biopsias a distintos niveles del órgano, y la exclusión de reflujo gastroesofágico como causa de la eosinofilia, bien mediante pH-metría o preferentemente mediante el tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones⁽³⁾.

La reciente descripción de la enfermedad y el tamaño limitado de las distintas series de casos, junto con el hecho de carecer de tratamientos específicamente aprobados para la EoE ha limitado la disponibilidad de estudios que permitan establecer cuál es la mejor opción de tratamiento para estos pacientes. Disponemos de muy escasos trabajos que comparan entre sí distintos fármacos o distintas estrategias de manejo dietético, y ninguno que compare distintas estrategias de tratamiento, como las farmacológicas frente a las dietas o dilataciones endoscópicas. A esto se une la relativa escasez de estudios de origen europeo, que básicamente proceden de dos grupos de investigación bien consolidados, de manera que en nuestro medio la EoE no ha sido tan ampliamente reconocida como lo es en Estados Unidos.

Por tanto persisten amplias lagunas en el conocimiento de la EoE, en especial respecto a la historia natural y la definición de las mejores opciones de tratamiento. Se precisarían amplias series de casos para definir muchos de estos aspectos, y los estudios multicéntricos coordinados se presentan como una herramienta metodológica ideal para estos fines.

OBJETIVOS

Pretendemos obtener datos sobre la presentación clínica de la EoE, su diagnóstico y tratamiento en los hospitales españoles. De este modo, establecemos el primer registro multicéntrico de casos realizado en Europa, que permitirá identificar la realidad de la asistencia a estos pacientes, promover estrategias comunes y coordinar futuros estudios de investigación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Durante los últimos 18 meses se han recopilado datos clínicos, analíticos y del tratamiento de pacientes con EoE sin restricción de edad a partir de la información aportada por los gastroenterólogos responsables su asistencia en una encuesta. El formulario en formato papel se envió por carta a todos los socios de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo (ACAD) en el otoño de 2009, y puede ser descargado en formato electrónico desde la página web de la ACAD. No se restringió la

participación de investigadores ajenos a la ACAD o a su territorio, y se invitó a participar a diversos servicios de Alergología con experiencia publicada en EoE.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas mediante el programa PASW v18.0.

RESULTADOS

En el momento del análisis intermedio que aquí se presenta (julio 2011) habían sido incluidos en el estudio un total de 211 pacientes diagnosticados de EoE, cuyos datos fueron remitidos desde 9 hospitales españoles (7 del territorio ACAD) (Tabla I). Ningún servicio de alergología remitió casos a este registro.

• Aspectos demográficos y clínicos

El 82% de los casos fueron varones y el 18% mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico de EoE fue de 35,55 años (DE: 14,01 años; rango 5 a 84). Se reclutaron 12 niños y 199 adultos. Entre ellos, no se observaron diferencias significativas en la mayor parte de los parámetros analizados, probablemente por la escasa representación de niños en la muestra.

Respecto al tiempo de evolución antes del diagnóstico, los pacientes habían presentado síntomas durante una media de 54,01 meses (DE: 60,31 meses; rango 0 a 300).

Se observó un incremento progresivo de casos diagnosticados entre el año 2004 y 2010, de manea que en torno al 85% de los casos han sido diagnosticados en los últimos tres años (Figura 1).

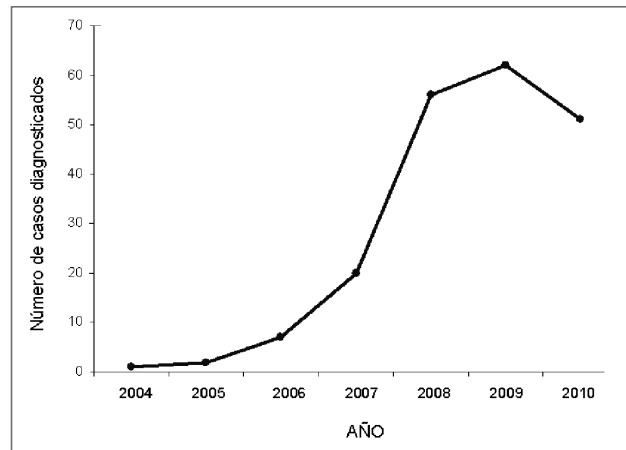


FIGURA 1.- Número de casos diagnosticados de EoE por año

Los síntomas descritos por los pacientes incluían dis-fagia (83,4% de los casos), impactaciones alimentarias repetidas (68,7%), piro-sis (37,4%), dolor torácico (13,7%), vómitos (5,7%) y pérdida de peso (2,4%).

• Endoscopia e histología

El 32,7% de los pacientes ya había sido explorado mediante endoscopia a causa de sus síntomas antes de llegar al diagnóstico de EoE: de hecho, antes de la endoscopia en la que se llegó al diagnóstico, una media de 1,96 endoscopias había sido realizada a cada paciente.

TABLA I.-

CENTROS PARTICIPANTES Y NÚMERO DE CASOS

CENTRO	INVESTIGADORES	CASOS (%)
Hospital General de Tomelloso	Dr Alfredo Lucendo Villarín	68 (32,2)
Hospital de Cáceres	Dr Javier Molina Infante	56 (26,5)
Hospital Universitario Central de Asturias	Dr Luis Rodrigo Sáez Dra Isabel Pérez	37 (17,5)
Hospital Rio Hortega de Valladolid	Dr Jesús Barrio Dra Paula Gil Simón Dra Noelia Alcaide Dra Lorena Sancho Dr Ramón Atienza Dra Carolina Almohalla Dr Agustín Caro Patón	22 (10,4)
Hospital de Fuenlabrada	Dra Paz Valer López-Fando	11 (5,2)
Hospital Universitario La Princesa	Dr Cecilio Santander	9 (4,3)
Hospital de Segovia	Dr Jesús Legido Gil	4 (1,9)
Hospital San Pedro de Logroño	Dra Tania Hernández Alsina	3 (1,4)
Hospital Clínico de Valladolid	Dr Benito Belayos	1 (0,5)
TOTAL		211

De acuerdo con las recomendaciones vigentes, el 37,4% de los pacientes había recibido IBP antes de la endoscopia endoscopia diagnóstica de EoE.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, el 25,1% de los pacientes prestaban algún grado de reducción en el calibre del esófago; en el 49,3% de los casos se describieron anillos esofágicos. Hasta en el 73,9% de los pacientes fue descrita alguna alteración en la mucosa esofágica. Sin embargo, en el 11,8% de los casos se describió una mucosa normal y ausencia de alteraciones en el calibre del esófago. Finalmente, el 38,4% asociaban a la EoE una hernia de hiato.

Respecto a los resultados de la histología, en el 43,1% de los casos los hepatólogos no informaron del número de eosinófilos/ campo de gran aumento (CGA), ni por mm², limitándose a informar del diagnóstico de EoE. En el resto se ofreció un recuento exacto del número de eosinófilos/ campo de gran aumento: La media de eosinófilos/CGA, en los casos donde fueron contados, fue de 57,11 (DE: 32,42 eosinófilos/CGA).

En el 63% de los pacientes se tomaron además biopsias en la mucosa del estómago durante la endoscopia diagnóstica (el 51,13% de las biopsias resultaron normales, en el 23,2% se observaron distintos tipos de gastritis sin presencia de *Helicobacter pylori*, y en el 20,3% se observó gastritis con *Helicobacter pylori*). En la misma proporción de casos (68,2%) se tomaron además biopsias en el duodeno (que en el 87,5% de los casos resultaron normales, se definió linfocitosis epitelial significativa en el 3,47%, inflamación crónica en el 6,25% y metaplasia en el 0,69%). No se observó ningún caso de infiltración eosinofílica.

Otras pruebas diagnósticas

Al 25,6% de los pacientes se les realizó una manometría esofágica y al 28,4% una pHmetría de 24 horas.

Estudio analítico y alergológico

El 80,5% de los pacientes fueron atendidos además en algún momento de su evolución por un servicio de alergología; entre ellos se observaron las siguientes características:

El 63,5% de los pacientes presentaban algún antecedente de atopia; entre ellos, más de la mitad (50,7%) sufrían de rinoconjuntivitis, el 37% presentaban asma bronquial y sólo el 4,7% presentaban algún tipo de dermatitis.

El 39,8% de los pacientes presentaban sensibilizaciones a inhalantes (principalmente a pólenes de gramíneas y olivo), el 20,9% tenía sensibilizaciones a algún alimento y sólo el 5,7% presenta alergias a medicamento (principalmente a penicilinas y a AINEs).

El 38,9% de los pacientes tenían antecedentes familiares de alergia en familiares de primer grado, siendo

TABLA II.-

DATOS ANALÍTICOS DE LOS PACIENTES DE NUESTRA SERIE

CARACTERÍSTICAS	MEDIA (DE)
Glucosa	90,44 (14,13)
Fibrinógeno	340,16 (89,08)
Urea	33,74 (9,38)
PCR	0,49 (0,68)
Creatinina	0,87 (0,21)
Colesterol	193,59 (40,51)
Hierro	97,27 (33,43)
Transferrina	271,24 (46,80)
Ferritina	143,83 (134,94)
Índice de Saturación	29,25 (11,72)
LDH	262,49 (82,15)
Eosinófilos/mm ³	459.11 (300.82)
Plaquetas	246.017,24 (55.307,28)
Hemoglobina	15,12 (1,2)
Hematocrito	44,06 (3,45)
VCM	88,34 (4,47)
Leucocitos	7.226,99 (1.942,06)
% Linfocitos	32,83 (8,4)
% PMN	52,6 (9,61)
IgE sérica elevada	334,32 (445,69)

estos principalmente asma bronquial y alergias a inhalantes (25,23% y 28,82% respectivamente)

Respecto a los parámetros analíticos estudiados, la mayoría de las determinaciones hematimétricas y bioquímicas se encontraban en rangos de normalidad (Tabla II), excepto las cifras de eosinófilos en sangre. De manera especial, se observó eosinofilia sanguínea (>350 eosinófilos/mm³) en el 45.5%. Entre los pacientes con eosinofilia sanguínea la media de eosinófilos/mm³ fue de 648.81 (DE: 277,27 eosinófilos/mm³); mientras que en los pacientes sin eosinofilia sanguínea fue de 222.5 (DE: 81.04 eosinófilos/mm³)

Las pruebas de alergia realizadas entre los pacientes que fueron estudiados, mostraban presencia de IgE específica frente a alérgenos alimentarios en un 39,8% de los casos. La Tabla III muestra estos resultados desglosados por alimentos.

Tratamiento y Seguimiento

El tratamiento de los pacientes se realizó siguiendo distintas estrategias, entre las que destacaba por su frecuencia el empleo de fármacos, seguida por diferentes

**TABLA III.-
NIVELES SÉRICOS ELEVADOS
DE IgE DE LOS PACIENTES CON EoE**

NIVELES SÉRICOS DE IgE ELEVADOS	FRECUENCIA (%)
IgE frente a Leche	30 (14,2)
IgE frente a Trigo	42 (19,9)
IgE frente a Pescados	13 (6,2)
IgE frente a Epitelio	16 (7,6)
IgE frente a Huevo	20 (9,5)
IgE frente a Pólenes	31 (14,7)
IgE frente a Maíz	22 (10,4)
IgE frente a Ácaros	16 (7,6)

**TABLA IV.-
NIVELES SÉRICOS ELEVADOS
DE IgE DE LOS PACIENTES CON EoE**

TRATAMIENTO	FRECUENCIA (%)
Tratamiento	Frecuencia (%)
Corticoesteroides Sistémicos	2 (1,01)
Corticoesteroides Deglutidos	117 (58,79)
IBP	113 (56,78)
Antialérgicos	11 (5,53)
Tratamiento dietético/ Retirada de alimentos	102 (51,26)
Dilataciones	14 (7,03)

restricciones alimentarias (Tabla IV). Sólo el 7,03% de los pacientes se trataron mediante dilataciones endoscópicas, precisándose 2 dilataciones en cada uno de ellos. Los IBP se emplearon en el 56,78% de los casos (como único tratamiento en el 17,59% y como co-terapia en el 39,2%). Los corticoides tópicos deglutidos fueron el tratamiento específico más habitual (58,79%), empleándose en todos los casos propionato de fluticasona excepto en un caso que se empleó budesonida, mientras que el uso de corticoides sistémicos fue excepcional (1,01%). Destaca que hasta un 5,53% de los casos recibieron otros fármacos antialérgicos (en especial montelukast).

Respecto a los tratamientos dietéticos, en el 51,26% se restringió la ingesta de algún tipo de alimento, siguiendo distintas estrategias; en el 27,45% de los casos se restringió según las pruebas de alergia, en el 68,63% se realizaron dietas de exclusión de manera empírica, o según síntomas, y en el 3,92% siguiendo una combinación de ambas estrategias.

En el 39,7% de los casos se realizó un tratamiento monoterapéutico (bien un único fármaco o tratamiento dietético), mientras que las combinaciones de varias modalidades de tratamiento se emplearon en el 60,3% de los casos.

Respecto al seguimiento, 12 pacientes (5,69%) no contaban con datos sobre la evolución de la enfermedad al no acudir al centro hospitalario. En el resto de pacientes, el seguimiento de manera exclusiva por el servicio de Aparato Digestivo se realizó en el 87,94% de casos, y en combinación con otros servicios en el resto, siendo éstos alergología (11,56%) y de pediatría (0,5%).

En más de la mitad de los pacientes (54%) el tratamiento administrado obtuvo una resolución clínico-patológica completa (al menos en alguna ocasión), en el 37,4% se produjo una mejoría de los síntomas y en el 2,8% el paciente refirió seguir igual; ninguno de los pacientes refirió un empeoramiento tras el tratamiento.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo ha mostrado que el diagnóstico de la EoE en nuestro medio ha crecido de manera muy notable en los últimos pocos años, de manera paralela a lo observado en otros países de nuestro entorno. Sin embargo, aún existe un retraso diagnóstico importante para esta enfermedad, que alcanzó una media de 4,5 años en nuestra serie.

Hemos podido comprobar que el manejo de la EoE en España es muy heterogéneo, y en el mismo se implican de manera muy predominante los gastroenterólogos. Llama la atención que casi 1/5 parte de los pacientes no fueron estudiados por alergología, y que esta especialidad participase en el seguimiento continuado de sólo el 11,56% de los pacientes. La alta frecuencia de atopia e incluso de anafilaxia por alimentos hace recomendable el estudio de los pacientes por parte de alergología⁽³⁾. Sin embargo, los buenos resultados obtenidos en un estudio pionero que excluía de la dieta aquellos alimentos que resultaron positivos en una combinación de test alérgicos⁽⁵⁾ no ha podido ser reproducido en posteriores estudios. La falta de relación directa entre los resultados de las pruebas de alergia y el origen causal de la EoE probablemente determina el escaso seguimiento de los pacientes de nuestra serie por servicios de alergología.

Al basarse nuestro estudio sobre una encuesta realizada entre gastroenterólogos que atienden especialmente a adultos, la visión obtenida sobre la realidad de la EoE en España podría ser parcial, pues no hemos recogido el punto de vista de los pediatras y especialmente de los alergólogos. En todo caso, y aunque tiende a considerarse que hasta el 65% de los casos de EoE se presentan en la infancia, otros registros de casos han documentado mayoritariamente la enfermedad en adultos⁽⁶⁾. En todo caso, y en tanto que el diagnóstico de la EoE

requiere necesariamente de endoscopia y biopsias, la participación del gastroenterólogo en algún momento del proceso asistencial de adultos o niños parece básica. Así, en población adulta nuestros datos muestran una distribución epidemiológica de la EoE similar a la descrita en numerosas series, afectando a adultos predominantemente varones en las 3ª y 4ª décadas de su vida⁽⁷⁾. La prevalencia de atopia resultó especialmente alta, en paralelo a lo descrito en la literatura, y destacaba la alta sensibilización a alérgenos comunes, entre los alimentarios, la leche y el trigo, y entre los inhalantes los pólenes de gramíneas.

Algunos datos presentados requieren comentarios adicionales: la EoE puede pasar inadvertida en la endoscopia, y fue habitual que los pacientes hubieran sido explorados previamente y de manera repetida antes de llegar al diagnóstico de la enfermedad, de manera análoga a estudios previos⁽⁴⁾. Resulta sin embargo especialmente baja la frecuencia de casos en los que la endoscopia no mostró hallazgos patológicos (pese a lo cual se tomaron biopsias esofágicas), menor a las previamente reconocida de entre 1/3 y 1/4 parte de los casos descritos⁽⁸⁾.

En la exclusión de reflujo gastroesofágico en el origen de la eosinofilia, el empleo de IBP previamente a la endoscopia fue la opción más frecuente, de manera que la pH-metría sólo se empleó en la cuarta parte de los casos. De hecho, las últimas recomendaciones de expertos recientemente publicadas también prefieren el uso de IBP en tanto que la pH-metría no permite valorar de manera adecuada aquellos casos en los que coexiste EoE con ERGE⁽³⁾. El empleo de la manometría esofágica para documentar los trastornos motores asociados a la EoE fue, igualmente minoritario.

Además, en un 35% de los casos no se disponía de biopsias de estómago y duodeno para excluir una gastroenteritis eosinofílica. Estos datos son similares a los descritos en otro estudio americano publicado en 2008⁽⁶⁾; de hecho, las últimas recomendaciones para el manejo de la EoE prescinden de las biopsias de estómago y duodeno en el caso de adultos que no asocien síntomas de esta localización.

Respecto al tratamiento, la ausencia de estrategias comúnmente aceptadas se refleja en los resultados de nuestro estudio, en el que se observó una amplia variabilidad en el tipo de tratamiento empleado. Hemos documentado hasta 20 estrategias de tratamiento diferentes, incluidas aquellas que combinaron varias medidas. Llama la atención la escasez de casos tratados mediante dilataciones endoscópicas, una modalidad que, aunque puede conducir a un alivio sintomático inmediato, no tiene efecto sobre el infiltrado inflamatorio subyacente a la enfermedad, y generalmente requiere ser repetida, como en nuestros pacientes, en los que

se realizó 2 veces. En todo caso, más del 90% de los pacientes refirieron mejoría parcial o completa de sus síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad. Una limitación de nuestro estudio es carecer de herramientas que permitan valorar de manera objetiva los síntomas del paciente y su evolución. De hecho, y en tanto que carecemos de cuestionarios de síntomas específicos y validados para la EoE que permitan evaluar el efecto de las distintas terapias, un objetivo futuro de nuestro grupo de estudio podría ser la elaboración del mismo.

En conclusión, este estudio es la primera evaluación de carácter multicéntrico de la realidad clínica de la EoE en un grupo de hospitales españoles. La heterogeneidad en el manejo clínico es llamativa, lo que traduce la realidad de la ausencia de estrategias de tratamiento universalmente aceptadas y de estudios concluyentes sobre la utilidad real de cada tratamiento. Este registro de casos puede suponer el germen de futuros estudios que permitan aclarar las numerosas dudas que persisten 30 años tras la descripción inicial de la EoE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(1):109-16.
2. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124(33):1419-29.
3. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
4. Lucendo AJ, Pascual-Turió JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letrán A, Caballero MT, Larrauri J. Endoscopic, bioptic and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy* 2007;39:765-71.
5. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific elimination diet directed by a combination of skin prick and patch test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(4):336-43.
6. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316-21.
7. Lucendo Villarín AJ. Eosinophilic esophagitis – clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Rev Esp Enf Dig* 2009; 101(1): 49-59.
8. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2003;39(4):339-44.