

Manifestaciones extraesofágicas de la ERGE; ¿son todas las que están?

Dr. Francisco M. Huerta Iga.
Hospital Ángeles Torreón. Torreón, Coahuila.
Correo electrónico: fhuertaiga@prodigy.net.mx

Desde la publicación de los trabajos del Consenso Global de la ERGE o de Montreal, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), se define como aquella condición que se establece cuando el regreso del contenido del estómago al esófago provoca síntomas problemáticos y/o complicaciones.¹ Por primera vez en una clasificación de la ERGE se comentan las manifestaciones extraesofágicas, tanto aquellas con una relación bien establecida como las que poseen una probable relación aún en estudio (**figura 1**). La realidad en el contexto clínico es que aproximadamente del 39 al 55% de los pacientes con síntomas laríngeos tienen ERGE asintomática¹ sin que hasta la fecha exista un método diagnóstico confiable para confirmar la participación de la ERGE como causa de estos síntomas. Esto hace el estudio y la comprensión de estos síntomas difícil aun en estos tiempos de grandes avances tecnológicos.

Fisiopatología

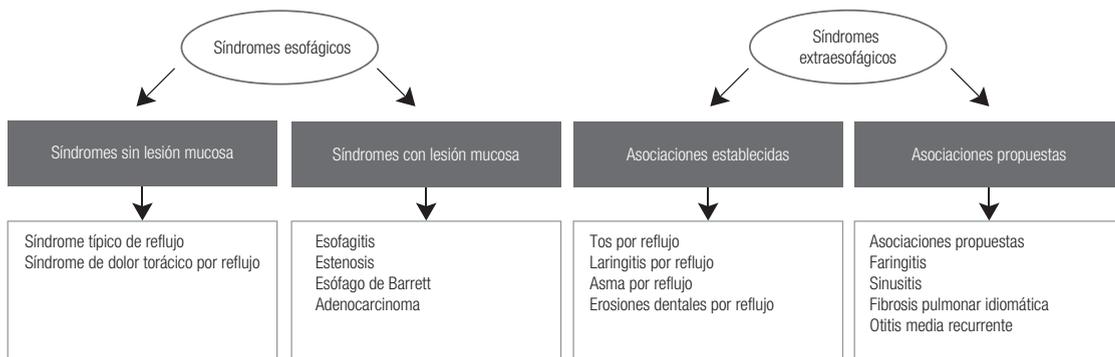
En la actualidad, la etiología exacta de las manifestaciones supra o extraesofágicas permanece

confusa. Actualmente se aceptan dos hipótesis al respecto: el contacto directo del material refluído del estómago con la vía aérea y las estructuras faringolaríngeas y la presencia de reflejos vago-vagales específicos.²

La mucosa laríngea es más sensible al ácido que la mucosa esofágica según se hace evidente por la expresión de la isoenzima anhidrasa carbónica que participa con los mecanismos intrínsecos de defensa contra las lesiones provocadas por el ácido. Se cree que la anhidrasa carbónica brinda protección mucosa mediante la neutralización del ácido. La expresión laríngea de esta isoenzima está disminuida comparativamente con su expresión en el esófago.¹ Además, se ha confirmado mediante sensores de pH localizados en la tráquea que las microaspiraciones de ácido se asocian a broncoespasmo.³

Por otro lado, un reflejo vago-vagal puede ser el responsable de las manifestaciones supraesofágicas en la ERGE. Se cree que este reflejo inicia con la acidificación del esófago distal y con las microaspiraciones del ácido en la tráquea.⁴ La activación

Figura 1



de vías aferentes en respuesta a esta acidificación favorecen el broncoespasmo, así como también la acidificación del esófago distal incrementa la hiperreactividad del epitelio bronquial a la metacolina y la capsaicina.⁵

En condiciones normales, existen varios mecanismos de defensa para evitar la llegada del reflujo a la faringe, el esfínter esofágico superior (EES) es un buen ejemplo de ellos. Cuando el ácido clorhídrico se pone en contacto con la faringe, se incrementa la presión basal del EES evitando una mayor llegada de ácido. Durante el sueño, la presión de este esfínter disminuye de 40 ± 17 mmHg hasta 8 ± 3 mmHg en la fase más profunda, fenómeno que coincide con el incremento nocturno de la secreción ácida, favoreciendo el daño de la faringe y laringe en sujetos con ERGE.⁶ Durante la noche, la deglución y la salivación, otros mecanismos de defensa, están muy disminuidos en su función.

Laringitis

Se estima que 42% de los pacientes con laringitis posterior tienen ERGE.⁷ En un estudio de la incidencia de reflujo ácido hacia la faringe, utilizando registro ambulatorio de pH con tres sensores se encontró que 75% de los pacientes con laringitis posterior tuvieron la presencia de ácido en la faringe comparativamente con 12% de los sujetos controles ($p < 0.05$).⁸ La presencia de ácido en el esófago proximal durante la noche también es más común en pacientes con laringitis posterior. En cuanto al tratamiento, existe cierto grado de consenso en el uso de Inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis doble por lo menos durante 6 meses. En un estudio abierto, se utilizaron en 20 pacientes con síntomas supraesofágicos 20 mg de omeprazol tres veces al día durante 12 semanas, logrando 63% de mejoría en la laringitis y, aunque ocurrió una discreta mejoría en los síntomas, no se logró una significancia estadística.⁹ Estos resultados sugieren que la laringitis asociada a la ERGE puede tratarse de un problema multifactorial.

Laringoespasmo

La evidencia que asocia esta condición clínica a la ERGE, proviene del hecho de la mejoría observada en estos pacientes al tomar IBP a dosis normal o doble. En un estudio en donde a 10 pacientes con antecedente de disnea paroxística nocturna les fueron realizados diferentes estudios, incluida una pHmetría, se demostró ERGE en 9 de ellos, de los

cuales 6 respondieron al tratamiento.¹⁰ Los autores concluyen que la ERGE puede ser solamente uno de varios factores etiológicos.

Tos crónica

La ERGE es la tercera causa más común de tos crónica, teniendo al síndrome de escurrimiento posterior como la primera y al asma como la segunda.¹¹ Los pacientes con tos crónica pueden tener ERGE asintomática hasta en 75% de los casos.¹ Un estudio demostró que la acidificación del esófago distal activa un mecanismo reflejo responsable de la tos crónica asociada a la ERGE.¹² En otro estudio se demostró una correlación temporal entre la tos y el reflujo ácido en 57% de los pacientes, disminuyendo a 35% cuando reciben tratamiento.¹³ Este resultado sugiere que la supresión ácida puede disminuir el número de reflujos que provocan tos.

Ronquera

Ocurre hasta en 71% de los pacientes con síntomas laríngeos en quienes se sospecha ERGE.⁷ La mayoría de los datos acerca de este síntoma provienen de estudios pediátricos. En 17 niños con ronquera se demostró reflujo ácido patológico en el sensor proximal en 12.5% de ellos, mientras que 68.7% lo tuvo en el sensor distal. La endoscopia demostró alteraciones epiteliales en 94% de los pacientes.¹ En otro estudio no controlado se dio omeprazol durante 12 semanas a 96 pacientes, obteniendo mejoría en la ronquera al calificarse mediante un índice de síntomas.¹⁴ Resultados similares se encontraron al utilizar 40 mg de pantoprazol al día durante 6 semanas.¹⁵

Globus faríngeo

Se reporta en 1 al 4% de los pacientes en la consulta de ORL y en 47% de los pacientes en quienes se sospecha ERGE.⁷ Su relación con esta última se sustenta en un estudio de 25 pacientes sometidos a laringoscopia, esofagogastroduodenoscopia y un cuestionario de síntomas antes y después de un curso de IBP durante 8 semanas. La mayoría de los pacientes reportaron mejoría tanto de la ERGE como del globus faríngeo ($p < 0.05$).¹ De cualquier manera, la relación entre la ERGE y este síntoma es controversial.

Aclaramiento faríngeo

Se reporta hasta en 42% de los pacientes con reflujo laríngeo-faríngeo, pero no se ha logrado esta-

blecer una relación objetiva con la ERGE.⁷ Estudios pequeños, no controlados, sugieren que el uso de IBP asociados o no a procinéticos pueden mejorar este síntoma.¹⁶

Estudios diagnósticos

Nadie discute la utilidad de los estudios endoscópicos para establecer la presencia de lesiones en el epitelio esofágico. De esta manera, los pacientes con síntomas típicos o atípicos de ERGE pueden ser catalogados como ERGE erosiva o no erosiva. En este último grupo el estudio siguiente debe ser la realización de un monitoreo del pH esofágico durante 24 horas (pHmetría). Ya sea en su variedad de catéter con un sensor, dos sensores o sistema sin catéter BRAVO®, la sensibilidad no es la mejor, ya que pueden existir falsos positivos o negativos dejando un grupo de pacientes con síntomas sin aparente relación al reflujo ácido. Con la llegada de la impedancia eléctrica intraluminal este último grupo de pacientes ha sido estudiado encontrando relación entre el reflujo débilmente ácido o no ácido y los síntomas no sólo esofágicos sino extraesofágicos.¹⁷

Conclusión

La ERGE puede ser responsable de varios síntomas supraesofágicos, sin embargo, esta relación puede ser difícil de establecer en la práctica diaria y su tratamiento generalmente difícil y decepcionante. La endoscopia y la pHmetría permiten establecer el diagnóstico y dirigir el tratamiento en la mayoría de los pacientes. La reciente introducción de tecnologías como la impedancia eléctrica intraluminal ha permitido esclarecer el origen de algunos de los síntomas extraesofágicos y su relación

con reflujo ácido, débilmente ácido o no ácido y establecer un grupo de pacientes en los cuales los síntomas no se relacionan con ninguna variedad de reflujo y seguramente dependan de otras causas como las ambientales, trastornos de sensibilidad local o central e incluso algunos que todavía no conozcamos.

Bibliografía

1. Vakili N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101.
2. Stein MR. Possible mechanism of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003;115(Suppl. 3A):S55-59.
3. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ *et al*. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995;50:201-4.
4. Mansfield Le, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978;41:224-6.
5. Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H *et al*. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000;118:1553-6.
6. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987;92:466-71.
7. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:1-78.
8. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:672-7.
9. Williams RB, Szczesniak MM, McAlean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:777-85.
10. Thurnheer R, Henz S, Knoblauch A. Sleep-related laryngospasm. *Eur Respir J* 1997;10:2084-6.
11. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
12. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160-7.
13. Wunderlich AW, Murray JA. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:1050-6.
14. Shaw GY, Searl JP. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazole. *South Med J* 1997;90:1115-22.
15. Habermann W, Kiesler K, Eherer A, Friedrich G. Short-term therapeutic trial of proton pump inhibitors in suspected extraesophageal reflux. *J Voice* 2002;16:425-32.
16. Eubanks TR, Omelanczuk P, Hillel A, Maronian N, Pope CE, Pellegrini CA. Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *Am J Surg* 2001;181:466-70.
17. Fass R, Achem SR, Harding S, Mittals RK, Quigley E. Review article. Supraesophageal manifestations of gastro-esophageal reflux disease and the role of night-time gastro-esophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl. 9):26-38.

Esofagitis eosinofílica ¿es tan frecuente?, sospecha diagnóstica y tratamiento

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui.
Hospital General "Dr. Miguel Silva". Morelia, Mich.
Correo electrónico: fcoesquivel@msn.com

Se considera a la esofagitis eosinofílica (EEO) como una enfermedad emergente que afecta tanto a niños como adultos. Se caracteriza por infiltrado denso de eosinófilos intraepiteliales detectados en biopsias de esófago, ≥ 15 x campo de alto poder (CAP), en ausencia de reflujo anormal (determinación de pH intraesofágico) y falla a tratamiento con dosis alta de inhibidor de bomba de protones (IBP).

La epidemiología de la EEO aún no está bien establecida. Existen múltiples reportes de casos, principalmente en países desarrollados y ausencia de los mismos en algunos países de Latinoamérica, Oriente Medio y África. Debido a que es una enfermedad que no causa mortalidad, la prevalencia crece aun cuando la incidencia se mantiene estable. En nuestro país se desconoce la prevalencia de la enfermedad. En pacientes adultos ahora se detecta EEO con mayor frecuencia, en parte porque se sospecha más y porque durante el estudio de pacientes inicialmente diagnosticados como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que no responden al tratamiento específico y/o con alteraciones alérgicas concomitantes, se busca intencionalmente.

La EEO afecta con mayor frecuencia al sexo masculino. En la edad pediátrica, $\pm 66\%$ con una relación σ/φ de 2:1. En adultos $\pm 76\%$ y una relación σ/φ de 2.5:1, según datos acumulados de 9 trabajos publicados con 363 pacientes.

Algunos reportes han sugerido tendencia familiar de la enfermedad, resultando difícil en muchos casos determinar si realmente se trata de una predisposición genética o de exposición a alérgenos comunes. Un estudio reciente de Blanchard y cols., demostró mayor expresión del gene que codifica para eotaxina-3 (aglutinador específico de eosinófilos) en pacientes con EEO que en controles sanos, por lo que en el futuro podría

ser a un marcador potencial de predisposición genética para EEO.

Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la EEO aún son limitados, principalmente en pacientes adultos. Se considera que en la génesis de la enfermedad existen alteraciones alérgicas e inmunológicas.

Se ha sugerido que la expresión de eotaxina tiene un papel fundamental en la agregación de eosinófilos mediada por antígeno, y se observa en diferentes enfermedades inflamatorias o infecciosas.

En apoyo a etiología alérgica de la enfermedad se han descrito varias alteraciones. En biopsias esofágicas de pacientes con EEO se ha demostrado un incremento de células presentadoras de antígenos CD3, CD8 y CD1a.

También se han detectado diferencias entre los eosinófilos sanguíneos normales y los encontrados anormalmente en el esófago de pacientes con EEO, estos últimos se encuentran en forma activa y con niveles mayores de marcadores de activación CD25, IL-4 e IL-5. La respuesta inflamatoria en el esófago pudiera estar inducida por expresión de IL-13 (preactivación por alérgenos endotraqueales) y por mecanismos dependientes de IL-5, eotaxina y STAT6 (transductor de señal y activador de transcripción).

Los cambios inmunológicos responsables de la acumulación de eosinófilos, derivan de una respuesta inflamatoria-alérgica tipo-TH2.

Uno de los puntos en controversia, es el posible papel de ERGE como causante o agravante de la EEO. En pacientes con ERGE pueden encontrarse cifras bajas de eosinófilos intraepiteliales. Las cuentas mayores de eosinófilos se asocian a menor índice de respuesta a tratamiento y a pH métrica normal. Sin embargo, en pacientes adultos con criterios diagnósticos de EEO, hay informes de

casos con respuesta sintomática e histológica al tratamiento con IBP, por lo que en la actualidad se considera que hay un subgrupo de pacientes con EEO asociada a ERGE.

La presentación clínica puede tener algunas diferencias entre niños y adultos.

En niños, el rechazo o la intolerancia a alimentos es común en los menores de 5 años, incapaces de sentir o describir disfagia. En la infancia es común la presentación con síntomas semejantes a ERGE (pirosis y regurgitación), aunque con variaciones grandes en la frecuencia entre los diferentes estudios (5-82%). El vómito (8-100%), dolor abdominal (5-68%), disfagia (16-100%) e impacto de alimento (10-50%) también se reportan con frecuencia. Menos frecuentes son el retraso en crecimiento (5-19%), dolor torácico (17-20%) y la diarrea (1-24%).

En adultos los síntomas más frecuentes son la disfagia intermitente (29-100%) y el impacto de alimento (25-100%). Los síntomas semejan reflujo (7-90%), el dolor torácico (1-58%) y el dolor abdominal (3-25%), se reportan con menor frecuencia que en niños.

La asociación de EEO con historia de alergias y eosinofilia periférica está bien establecida, principalmente en la edad pediátrica. Con frecuencia se detecta una historia personal y/o familiar de manifestaciones atópicas, que incluyen al asma, dermatitis atópica o rinitis alérgica. En niños se han utilizado pruebas específicas para definir las características atópicas, como la determinación sérica de inmunoglobulina E (IgE) y pruebas cutáneas para detectar alérgenos del medio ambiente y de alimentos.

En pacientes adultos con EEO también se ha demostrado asociación importante con historia personal o familiar de manifestaciones alérgicas (asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica), en porcentajes que van de 30 a 90%. De las manifestaciones personales, el asma y la rinitis alérgica se presentan con mayor frecuencia. Aproximadamente 20% de los pacientes adultos tienen historia familiar de alergias. Aun cuando en pacientes adultos los datos son limitados, el tipo y frecuencia de alergia a alimentos es semejante a la reportada en niños, con positividad de las pruebas cutáneas para uno o más alimentos entre 61 y 78%.

Con base en estudios de seguimiento a largo plazo con número limitado de pacientes adultos con EEO, se ha concluido que se trata de una

enfermedad crónica, con síntomas persistentes o recurrentes, con estenosis anulares o disminución del calibre del esófago, como causa principal de la disfagia e impacto de alimentos.

En niños con persistencia o recurrencia de síntomas debe mantenerse vigilancia a la intolerancia de alimentos y la posibilidad de retraso en el crecimiento.

Los criterios diagnósticos aún no están bien establecidos. La sospecha de EEO se basa en manifestaciones clínicas, como la historia de reflujo refractario a tratamiento con determinación de pH intraesofágico normal, o bien, con base en los hallazgos radiológicos y/o endoscópicos detectados durante el estudio de pacientes que se presentan con disfagia o impacto de alimento. En cualquiera de los dos escenarios, la historia personal o familiar de alergias, incrementa la sospecha diagnóstica.

La endoscopia con toma de biopsias es indispensable para corroborar el diagnóstico, tanto en niños como en adultos. Se han descrito varias alteraciones: *a*) anillos mucosos fijos o transitorios, *b*) anillo de Schatzki, *c*) estrías o surcos longitudinales, *d*) friabilidad, *e*) moteado blanquecino, *f*) edema, *g*) exudados blanquecinos, *h*) estrechamientos segmentarios o estenosis e *i*) rugosidad por engrosamiento epitelial. Si bien estos signos endoscópicos no se consideran patognomónicos, la presencia de 2 o más de ellos, es altamente sugestiva de EEO.

Durante el procedimiento endoscópico deben tomarse al menos 4 o 5 biopsias, de preferencia en sitios con lesiones más aparentes, ya sea en esófago proximal o distal. Con este número de muestras, se incrementa la sensibilidad diagnóstica a 90-100%.

También se recomienda tomar muestras de tejido en esófagos con apariencia normal en donde EEO pueda considerarse dentro del diagnóstico diferencial. En el estudio histopatológico se encuentra un denso infiltrado eosinófilo intraepitelial. Aunque la cifra de eosinófilos por campo de alto poder para el diagnóstico de EEO ha variado entre 15 y 30/CAP, según criterio de diferentes autores, en la actualidad se acepta que el número mínimo de eosinófilos es de ≥ 15 /CAP. Pueden encontrarse además microabscesos eosinofílicos (conglomerados con más de 4 eosinófilos), hiperplasia de la capa basal y elongación de papilas en el epitelio esofágico.

El esofagograma con contraste oral también es útil como parte de la evaluación diagnóstica en

pacientes con EEO. Entre las anormalidades descritas se encuentran: irregularidad en los contornos, anillos segmentarios o anillo de Schatzki y zonas de estrechez o estenosis. En pacientes con historia de disfagia o impacto de alimento, la realización de un esofagograma permite detectar el calibre y longitud de las estenosis así como surcos profundos y lesiones con mayor riesgo de perforación durante la endoscopia.

La determinación de pH intraesofágico en pacientes con EEO, puede ser útil para descartar ERGE. Hasta 82-85% de los adultos y 90% de los niños con EEO, tienen pHmetría normal.

La manometría tiene poca utilidad en el diagnóstico. En estudios, tanto en niños como en adultos, se han reportado alteraciones motoras inespecíficas (40-53%), siendo estas más frecuentes en la edad adulta. El esfínter esofágico inferior se encuentra normotenso en 85 a 90% de los casos con EEO.

El ultrasonido endoscópico solamente se ha evaluado en un estudio con pacientes pediátricos ($N = 11$), encontrando en todos ellos engrosamiento significativo del epitelio, capa subepitelial y muscularis propia, cuando se comparo con controles normales.

Independientemente de las alteraciones esofágicas, debe realizarse una evaluación completa de las alteraciones alérgicas. La detección de eosinofilia periférica puede apoyar el diagnóstico de EEO, sin embargo, su frecuencia en los diferentes reportes varía de 10 a 50% en adultos y entre 20-100% en niños.

No hay datos actuales sobre la utilidad de determinar IgE sérica total como guía para progresión o resolución de enfermedad, debe evaluarse en el contexto de la edad del paciente y del estado de actividad o control de la alteración alérgica al momento de su determinación. La detección de IgE para aeroalergenos específicos si es útil en pacientes con EEO y pueden tener valor de predicción en la respuesta al tratamiento médico o a la manipulación dietética. Las pruebas cutáneas por punción o en parche para detección específica de atopias cutáneas, aeroalergenos o alergias a alimentos se encuentran en evaluación y su utilidad dentro del manejo de pacientes con EEO aún no está definida.

Los objetivos del tratamiento no solamente deben ser el alivio de los síntomas y signos sino también evitar complicaciones y recaídas de la

enfermedad. Se describen a continuación algunos de los tratamientos médicos, dietéticos y endoscópicos utilizados en la actualidad.

IBP. En pacientes con síntomas semejantes a ERGE, la inhibición de la secreción de ácido es útil en dos escenarios: 1) como prueba terapéutica para llenar los criterios diagnóstico de EEO, utilizando doble dosis del IBP y 2) como alternativa a la determinación de pH intraesofágico, en pacientes con diagnóstico establecido de EEO y que cursan con síntomas intermitentes asociados a ERGE. Debido a que se ha especulado que los pacientes con EEO tienen hipersensibilidad esofágica al ácido, podría utilizarse IBP como co-terapia, para alivio sintomático en pacientes sin reflujo patológico.

Corticosteroides. Se han utilizado tanto en forma sistémica como tópica. En ambas formas han demostrado su utilidad, desafortunadamente los efectos secundarios limitan su uso a largo plazo y la recaída al suspenderlos es muy frecuente. La experiencia en niños y adultos indica que los esteroides sistémicos son útiles en pacientes con síntomas graves (disfagia/afagia; deshidratación; pérdida de peso; estenosis) que requieren de alivio rápido. En niños la dosis de inducción de remisión es de 1mg/kg/día 3 a 4 semanas y en adultos puede iniciarse con 60 mg/día. Posteriormente se hace el esquema de reducción en 6-8 semanas. Con este tratamiento se ha observado remisión de los síntomas en la primera semana e histológica a las 4 semanas en la mayoría de los pacientes.

Se han utilizado también los esteroides tópicos, tanto beclometasona o propionato de fluticasona requieren de la deglución de las dosis fraccionadas de los inhaladores. De los reportes, 47 adultos y 73 niños han sido tratados, las dosis de fluticasona recomendadas de inicio en adolescentes y adultos van de 880 a 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$, y en niños de 440 a 880 $\mu\text{g}/\text{día}$ y en ambos casos fraccionando la dosis en 2 a 4 tomas por día. Con este esquema se ha logrado remisión clínica e histológica entre la 4a. y 6a. semanas en 75% de pacientes adultos y 91% de los niños. En estudios que incluyen seguimiento postratamiento se informa recaída sintomática en más de 50% de los casos, entre los 2 y 18 meses.

Otro de los problemas con el uso de esteroides son los efectos secundarios, los sistémicos con datos de hipercortisismo entre 20 y 40% y los tópicos inducen candidiasis esofágica hasta en 15% de los casos. Su seguridad a largo plazo no se ha evaluado.

Otros fármacos como el cromoglicato disódico (estabilizador de mastocitos) y el montelukast (antagonista de receptores de leucotrienos) no han demostrado utilidad. El mepoluzimab (ac. monoclonal vs. IL-5) ha mostrado ser útil en síndromes eosinofílicos y su eficacia en EEO, está en estudio.

La manipulación dietética se ha estudiado en niños con EEO. Se ha utilizado la eliminación de alimentos con base en detección de alérgenos específicos o también la dieta de eliminación de 6 elementos (lácteos, huevo, trigo, soya, cacahuate, pescado/marisco). Con estas dietas hay mejoría clínica e histológica parciales entre 50 y 75% de los pacientes.

La fórmula elemental a base de aminoácidos es muy útil y se ha demostrado resolución de síntomas en los primeros 10 días e histológica en 4

semanas hasta en 92-98% de pacientes, el problema de su uso a largo plazo es el costo y la poca adherencia del paciente, por lo que se sugiere ir reintroduciendo alimentos en forma gradual.

La dilatación endoscópica se reserva para casos de EEO en los que se demuestra la presencia de estenosis o anillos fijos, de preferencia después de intentar tratamiento médico o dietético, para reducir riesgo de desgarros o perforación.

Bibliografía

1. Katzka DA *et al.* Eosinophilic Esophagitis. AGA Institute Postgraduate Course Syllabus 2008:435-442.
2. Blanchard C *et al.* Eotaxin-3 and a Uniquely Conserved Gene-Expression Profile in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-547.
3. Kapel RC *et al.* Eosinophilic Esophagitis: A Prevalent Disease in the United States That Affects All Age Groups. *Gastroenterology* 2008;134(5):1316-1321.
4. Furuta GT *et al.* Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2007;133(4):1342-1363.
5. Roy-Gantha S *et al.* Atopic Characteristics of Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(5):531-535.
6. Collins MH *et al.* Clinical, Pathologic, and Molecular Characterization of Familial Eosinophilic Esophagitis Compared with Sporadic Cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(6):621-629.
7. Liacouras CA *et al.* Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(12):1198-1206.
8. Shah A & Hirano I. Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Drugs, Diet or Dilatation? *Current Gastroenterology Reports* 2007;9(3):9-17.
9. Schaefer ET *et al.* Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(2):165-173.

Alteraciones de la motilidad esofágica ¿aún hay más?

Dr. Edgardo Suárez Morán¹, Dra. Ivonne Cedillo Ley¹.

¹ Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México. México, D.F.

Correo electrónico: esuarez64@hotmail.com

Las alteraciones de la motilidad esofágica han sido estudiadas por manometría esofágica; la cual proporciona una descripción precisa de la función contráctil del esófago. Los valores normales manométricos fueron descritos por Richter y colaboradores.¹ Spechler y Castell propusieron en el 2001 la clasificación de los trastornos motores primarios basados en las anormalidades del esfínter esofágico inferior (EEI) y peristalsis esofágica.²

El área de la función motora del esófago ha evolucionado de manera significativa con la introducción de nueva tecnología, como la manometría de alta resolución y la impedancia eléctrica intraluminal.

Manometría de alta resolución

Registrar con exactitud las presiones del esófago es un reto, debido a diversas situaciones fisiológicas: 1) el esfínter esofágico superior (EES) y el esófago proximal se contraen mucho más rápido que el esófago distal o que el esfínter esofágico inferior (EEI), 2) la asimetría radial de ambos esfínteres (en el caso del EES por anatomía y el EEI por la contracción de la crura diafragmática) y 3) que el esófago se mueve durante la deglución por la elevación del EES por la musculatura faríngea y por la contracción de la musculatura longitudinal durante la peristalsis.^{3,4}

Las primeras investigaciones en el desarrollo de la manometría de alta resolución fueron realizadas por Clouse en 1991;⁵ en sus inicios únicamente estuvo disponible en laboratorios de investigación. Lo que hizo que se difundiera su uso para la práctica clínica fue la introducción de un catéter de estado sólido que consta de 36 sensores de presión, circunferenciales, colocados a intervalos de 1 cm (*Sierra Scientific Instruments, Inc.*, Los Ángeles CA) y al desarrollo de algoritmos para visualizar

la gran cantidad de datos manométricos como planos de topografía de presión con color en lugar de 36 trazos manométricos lineales. Los esfínteres se distinguen fácilmente localizando las áreas focales de alta presión, por lo que la relajación puede cuantificarse como la presión residual en el dominio espacial del EES o de la unión esofagogástrica, a pesar de que los esfínteres se mueven durante la deglución y por el efecto de la crura diafragmática.³

El plano espaciotemporal construido por la integración de los datos obtenidos por los 36 sensores de presión representa exactamente la relación entre la fuerza de cierre (presión contráctil), la fuerza de aclaramiento (presión intrabolo) y la resistencia al flujo (nadir de la presión y gradiente de presión a través de la unión). Esta tecnología provee un grado espacial detallado suficientemente para caracterizar la función motora y disfunción a lo largo del esófago.⁶

Una nueva clasificación de los trastornos motores ha sido propuesta por el grupo de Chicago, basado en el análisis de 400 pacientes y 75 controles. Para el análisis se consideró la relajación de la unión esofagogástrica, la presencia y propagación de la peristalsis esofágica, la presión intrabolo y la amplitud de la contracción.⁷

Acalasia

La manometría de alta resolución ha cambiado los criterios diagnósticos para la acalasia y permite realizar una subclasificación.

- Alteración en la relajación de la unión esofagogástrica a la deglución.
- Aumento de la presión intrabolo por resistencia al flujo de la unión esofagogástrica.
 - Clásica: Aperistalsis.

- Vigorosa: Actividad contráctil persistente (espasmos) o elevación de la presión intrabolo con o sin acortamiento esofágico.
- Variante: Con peristalsis distal preservada en $\geq 20\%$ de los tragos.

Un patrón muy común encontrado en acalasia es la presurización panesofágica. El otro patrón menos común es la acalasia espástica, en la cual hay contracciones espásticas en el esófago distal. En una serie de 73 pacientes con acalasia, 40 (54.8%) presentó aperistalsis, 29 (39.7%) presurización esofágica y sólo 4 (5.5%) acalasia espástica.⁸

Las limitaciones de esta novedosa técnica son: 1) el costo, 2) su interpretación compleja, 3) además de que no toda "anormalidad" detectada está asociada a un trastorno motor o síntoma, y 4) no todos los pacientes con disfagia y endoscopia negativa (u otro síntoma) reciben un diagnóstico definitivo con esta técnica; lo que puede llevar a un tratamiento innecesario e inefectivo. Por lo que se necesitarán más trabajos de investigación para conocer el potencial real de la manometría de alta resolución.

Impedancia eléctrica intraluminal-manometría

Silny describió por primera vez el uso de la impedancia eléctrica intraluminal para monitorizar el movimiento del bolo en el tracto gastrointestinal en 1991.⁹

La técnica se basa en la medición de la impedancia eléctrica entre dos electrodos separados por 2 cm colocados en un catéter intraluminal. Esto fue validado posteriormente por manometría y videofluoroscopia.

La impedancia eléctrica es inversamente proporcional a la conductividad eléctrica del contenido intraluminal. El aire tiene baja conductividad eléctrica, por lo que la impedancia es alta; en contraste

la saliva o material refluído tienen alta conductividad y baja impedancia. Por otro lado, un esófago dilatado tiene baja impedancia.

La combinación de manometría-impedancia hace posible comprender la motilidad esofágica y monitorizar los tipos de transporte de bolo.

Los tragos son clasificados por manometría como: normales, simultáneos, inefectivos y, por impedancia, como tránsito de bolo completo o incompleto. Usando estas definiciones, $>93\%$ de los individuos sanos tienen un tránsito de bolo completo en $\geq 80\%$ de los tragos líquidos y $\geq 70\%$ de los tragos viscosos.

En pacientes con acalasia la técnica puede dar información adicional acerca del estado funcional y puede explicar algunos síntomas; sin embargo, el diagnóstico sigue siendo manométrico.^{4,10}

El monitoreo de impedancia puede ser una alternativa de la fluoroscopia para evaluar el tránsito y el vaciamiento esofágico. Su utilidad en la evaluación clínica de los trastornos motores todavía no ha sido bien estudiada.

Por otro lado, son necesarios más estudios para ver si la manometría-impedancia aporta más datos para mejorar el tratamiento de los pacientes con sintomatología esofágica, más que con la manometría convencional.

Bibliografía

1. Richter JE, Wu WC, Johns DN *et al.* Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig Dis Sci* 1987;32:583-592.
2. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001;49:145-51.
3. Kahrilas PJ, Sifrim D. Reviews in Basic and clinical gastroenterology. High-Resolution Manometry and Impedance-pH/Manometry: Valuable Tools in Clinical and Investigational Esophagology.
4. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128:209-224.
5. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol* 1991;261:G677-684.
6. Kahrilas PJ, Ghosh SK, and Pandolfino JE. Challenging the Limits of Esophageal Manometry. *Gastroenterology* 2008;134:16-18.
7. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry-moving from research into clinical practice. *Gut* 2008;57:405-423.
8. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J *et al.* Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: A study of 400 patients and controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:27-37.
9. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991;3:151-162.
10. Nguyen HN, Domingues GR, Lamert F. Technological insights: combined impedance manometry for esophageal motility testing-current results and further implications. *World J Gastroenterol* 2006;12(39):6266-73.

Food Allergy and food intolerance

Dr. Camille Felix Lieners.
Invitalab, Neuss, Germany
Email: lic@labo.lu

The gastro-intestinal tractus is the most active organ in our body. It does not only digest and resorb the nutriments of our food, but is also the most active organ in respect to the immune system, hormone production and neurotransmitter production.

Recent clinical and experimental studies imply that dietary factors may be more important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome than was earlier anticipated. Especially low grade chronic inflammation induced by food can alter the functions mentioned above and lead to IBS and non intestinal disorders.

However other causes of food intolerance, such as lactose intolerance, fructose intolerance and histamine intolerance must be excluded. Precise patient history and the time of onset of symptoms after the ingestion of food are essential to guide the physician to use the appropriate diagnostic tool.

Chronic inflammation needs chronic stimulation and exposure to the antigen. Food antigens fulfil these conditions. Subjective food hypersensitivity is prevalent in the general population. In presence of increased gut permeability, food components can bypass the normal route of absorption and recognition by the immune system is impaired. Food allergy is divided into several subgroups, mainly allergy type 1 and allergy type 3. Best known immunological reaction to food antigens is the atopic or anaphylactic type of allergy. Food allergy type 1 mediated by IgE can be life threatening, though it only plays a minor role, because concerned subjects avoid this food automatically. Type 3 allergy or formally also named non-IgE allergy show delayed immunological reactions and association to a particular food is difficult. Exclusion diet is one tool, but very hard to perform if a large spectrum of food or ingredients must be tested.

Food allergy type 3 can be best assessed by determination of specific IgG antibodies to food. Except for IgG4, as the only scavenging non-proinflammatory antibody acting as antagonist to IgE, presence of IgG documents an adverse reaction of the immune system to food antigens and induces inflammatory reactions after repeated ingestion, by opsonisation of antigen, formation of circulating immune complex and complement activation. Presence of food specific IgG *is not* to be considered as normal response of the immune system. The immune system has developed a high degree of tolerance to non offensive antigens. However impaired presentation to the Antigen Presenting Cell in the gut mucosa can impair immune response and lead to adverse food reaction. Regular ingestion of such food causes chronic inflammation. Due to adhesion molecule the immune complexes adhere to activated endothelium and causes local inflammation which leads to tissue damage. Which tissue will be affected is dependent on the nature of antigen, genetic predisposition, personal constitution and previous trauma or otherwise affected tissue. As the gastro-intestinal tractus is the first organ to be targeted, especially IBS, but also IBD can be triggered and maintained by IgG positive food. It is now well recognised that up to 70% of patients with IBS have evidence of hypersensitivity of the rectum, which probably extends to involve most of the gut in many individuals. It is possible that this hypersensitivity renders patients more reactive to a low grade inflammatory process which would not necessarily cause symptoms in a normal individual.

In several studies it could be shown that exclusion of food based on IgG detection leads to significant improvement of most chronic

inflammatory diseases, such as IBS, IBD, hypertension, migraine, vertigo, asthma, depression, chronic fatigue, rheumatoid disorders, autoimmune diseases. Food elimination based on serum immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome has been found to result in a significant decrease in symptoms, compared with diets in which dietary restrictions are not guided by those antibodies. Apparently disparate conditions such as insulin resistance, diabetes,

and hypertension, syndrome X, obesity, ADHD, depression, psychosis, sleep apnoea, inflammation, autism, and schizophrenia may operate through common pathways, and treatments used exclusively for one of these conditions may prove beneficial for the others.

In combination with reassessment of normal gut permeability, food exclusion based on specific IgG detection is a powerful tool to reduce chronic inflammatory diseases.