

Relación de *Helicobacter pylori* con cáncer

Dr. Antonio de la Torre Bravo
Hospital Ángeles Metropolitano, México, D.F.

En 1994, el *Helicobacter pylori* (Hp) fue considerado como un carcinógeno para el cáncer gástrico por una institución internacional de salud, por sus relaciones epidemiológicas con el adenocarcinoma y el linfoma de bajo grado.¹ Desde entonces se han investigado los factores de virulencia del germen a niveles celulares y moleculares, y ha sido evidente una cascada de mecanismos de enorme complejidad y de difícil integración coherente porque los nuevos hallazgos descartan a los anteriores o se suman al rompecabezas. Una nueva forma de entendimiento es la aceptación de los factores de virulencia en el contexto de los factores propios del huésped y los ambientales. Ello permite comprender el porqué siendo la infección que afecta a la mitad de la población mundial la enfermedad neoplásica sea, desde esta perspectiva, una rareza.²

La patogenicidad del germen ha sido estudiada en una infinita cantidad de posibilidades; sin embargo, han trascendido dos citotoxinas fundamentales: VacA y CagA. Sólo por citar algunos ejemplos, se mencionan los siguientes: el efecto de los polimorfismos naturales del gene VacA en sus niveles de transcripción. La citotoxina es producida en diferentes cantidades según la cepa, las cuales son debidas a sus diferencias progresivas de transcripción, desde el gene *cysteinyI-tRNA synthasa*, (*cysS*), hasta el gene de la citotoxina vacuolizante. Los análisis de secuencia se conservan entre -35 y -10. Las mutaciones hechas previamente han demostrado disminución de la transcripción de VacA *in vitro*. El trabajo consistió en el cultivo de biopsias de 30 pacientes donde se les extrajo el RNA y los niveles de transcripción se midieron por PCR. Se hizo la secuencia de *cysS-VacA* y se observó que los que en la inversión palindrómica conservaron -35 expresaron más transcripción de

VacA que las otras secuencias en cifras estadísticamente significativas. Estos polimorfismos naturales pueden ser la explicación a la enfermedad como consecuencia de la cantidad de producción de la toxina.³ El segundo trabajo se refiere al gene CagA, conocido por su capacidad de favorecer el desarrollo de cáncer gástrico, pero inocuo en la mayoría de las personas infectadas, lo que sugiere factores adicionales como los sitios de fosforilación EPIYA. El estudio se hizo en muestras de personas con diferente localización geográfica ante la hipótesis de atribución a diferentes fenotipos, 16 de Nashville y 16 de Colombia. Las células epiteliales gástricas fueron cultivadas con 32 diferentes cepas de Hp. Las diferencias fueron notables: su relación con lesiones preneoplásicas, las proyecciones citoesqueléticas epiteliales y los niveles de IL-8 tuvieron diferencias estadísticas, lo que indica que las variantes moleculares de CagA están relacionadas con las lesiones preneoplásicas en dos poblaciones distintas.⁴

Es ampliamente conocida la disminución de la incidencia de cáncer gástrico en los países desarrollados, pero nada se ha dicho lo que ha sucedido con los linfomas MALT. Un estudio epidemiológico en Holanda basado en el registro histopatológico nacional de 1991 a 2006, recolectó 1419 pacientes y observó que de 1991 a 1997 el número de pacientes aumentó 5.8% por año, pero de 1998 a 2006 ha declinado 8.8% por año. La autora reconoce que la disminución de casos obedece a la declinación de la prevalencia de *H. pylori* en los países occidentales, pero es muy superior a lo esperado, por lo que se deben buscar otros factores.⁵

Un tema de controversia ha sido el tratamiento de erradicación con fines profilácticos, sobre todo en países con elevada prevalencia de cáncer gástrico a través de detección y tratamiento considerando

que es la segunda causa de muerte por cáncer en el Mundo. Se presentó una revisión sistemática de las publicaciones hasta 2007 de trabajos aleatorizados, comparando la erradicación de Hp contra no intervención o placebo en individuos infectados seguidos cuando menos dos años. El resultado considerado primeramente, fue el riesgo relativo de cáncer gástrico en el brazo con erradicación al compararlo con los controles. Se utilizaron cinco publicaciones, tres de China y dos de Japón, con un total de 5676 sujetos seguidos de 2.4 a 12 años. El riesgo relativo en el grupo tratado con erradicación se redujo a 0.56 con intervalo de confianza de 95% de 0.4 a 0.8. En esa población el número de pacientes necesario de tratar fue 227 (IC 95%: 167-500). Es el primer estudio que demuestra que la erradicación de Hp previene el cáncer gástrico, cuando menos con la reducción del riesgo relativo.⁶ Otra forma de demostrar el efecto profiláctico del tratamiento de erradicación de Hp, ha sido estudiando la frecuencia de cáncer gástrico metácrono en pacientes en quienes el tumor inicial fue tratado con resección endoscópica de mucosa. Un trabajo importante por el número de participantes se hizo entre 2003 y 2006, en el cual se incluyeron pacientes con cáncer gástrico incipiente tratados con resección endoscópica y aleatorizados para tratamiento de erradicación de Hp o para grupo control y seguidos con endoscopia a 0.5, 1, 2 y 3 años. Hubo 33 cánceres metácrónicos en 505 pacientes participantes, significativamente menos en el grupo con erradicación ($p = 0.003$). El autor considera a éste como el primer trabajo aleatorizado sobre el tema.⁷ Es posible que existan factores agregados porque la erradicación disminuye la posibilidad de un segundo primario, pero no la anula. En un trabajo complementario con 86 pacientes con carcinoma gástrico incipiente tratados localmente, se estudió el estado de la mucosa con biopsias del antro y del cuerpo y, además, se midió pepsinógeno sérico I y II. En un seguimiento mayor a dos años hubo 8 tumores metácrónicos (10.5%). Cuando se comparó este grupo con el que no desarrolló un segundo tumor, se observó que el primer grupo tenía atrofia severa y con mayor frecuencia (100% vs. 51%, $p = 0.04$) y menores cifras de pepsinógeno I y de la relación I/II. Con ello, se concluye que la erradicación de Hp es útil antes de que exista atrofia severa.⁸

Los efectos de los inhibidores de bomba de protones sobre la mucosa gástrica son ampliamente conocidos en la actualidad; sin embargo, aún existen hallazgos que agregan información. Ciertamente, se ha informado el empeoramiento de la gastritis atrófica del cuerpo en pacientes con infección por Hp después de su administración por largo tiempo, pero ahora se presenta un trabajo que documenta más cambios. Se utilizaron jerbos mongoles separados en cuatro grupos de 5. A los grupos A y B se les inoculó Hp, a los grupos A y C se les administró omeprazol (100 mg/kg/día x 6 meses) y al grupo D se le utilizó como control. A los 6 meses se sacrificaron los jerbos y los estómagos se cortaron en 9 secciones. En el grupo A, el cual recibió Hp e IBP, se encontraron infiltrados más severos de neutrófilos y linfocitos que en los otros grupos. No hubo atrofia en los grupos C y D. Los índices de atrofia en el grupo A fueron mucho mayores que en el B ($p < 0.0048$). Glándulas mucinosas atípicas que han sido interpretadas como adenocarcinoma en estudios previos se encontraron en 3/5 (60%) del grupo A. Se concluye que la administración de IBP por largo tiempo en jerbos infectados con Hp se asocia progresión de la gastritis atrófica y al desarrollo de glándulas mucinosas atípicas, lo cual sugiere considerar que el uso de IBP a largo plazo no es del todo inocuo.⁹

Bibliografía

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France, IARC. 1994:177-240.
2. Fennerty MB. *H. pylori*, gastritis and gastric cancer: Bacterial, host and environmental factors. AGA Institute Spring Postgraduate Course, May 17, 2008.
3. Masters CG, Letley D, Atherton JC. The effect of natural polymorphisms upstream of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin gene, VacA, on VacA transcription levels. AGA, DDW 2008. Abst 608.
4. Schneider NJ, Krishna US, Romero-Gayo J et al. The role of CagA molecular variations in induction of host phenotype with carcinogenic potential. AGA, DDW 2008. Abst 544.
5. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al. Epidemiology of gastric Malt lymphoma: A long-term nationwide study in the Netherlands. AGA, DDW 2008. Abst W1027.
6. Moayyedi P, Hunt RH, Ford AC et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the incidence of gastric cancer: Results of a systematic review of randomized controlled trials. AGA, DDW 2008. Abst W1093.
7. Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Eradicación de *Helicobacter pylori* for the incidence of metacronos gastric cancer after endoscopic resection. AGA, DDW 2008. Abst 989.
8. Shiotani A, Uedo N, Kamada T et al. Prospective analysis of metachronous early gastric cancer in high risk patients after *H. pylori* eradication. AGA, DDW 2008. Abst T2067.
9. Hagiwara T, Mukaisho K, Sugihara H et al. A long-term PPI administration induces atrophic corpus gastritis and promotes development of atypical glands in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. AGA, DDW 2008. Abst S1605.

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Hospital General "Manuel Silva", Michoacán, México.

En los últimos años, el incremento en las resistencias bacterianas, principalmente a antibióticos de primera elección, como claritromicina y metronidazol, ha llevado a investigar nuevos esquemas de manejo para la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tanto en erradicación primaria como para el tratamiento de fallas e incluso, nuevas propuestas de tratamiento "de rescate" de tercera o cuarta elección. En este resumen se presentan datos obtenidos de trabajos presentados en la Semana Europea de Gastroenterología (EUGW) en París, en octubre de 2007 y durante la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) en San Diego CA (USA), en mayo de 2008.

La resistencia a claritromicina, con variaciones geográficas, se ha reportado en rangos entre 15 y 30%. Buzas¹ en Hungría, y Burette² en Bruselas, reportan en 2007 índices de resistencia de 17.3 y 16.7%, respectivamente. Este último autor en su análisis del programa de vigilancia de 12 años, reporta incremento en resistencia a metronidazol, la que oscila entre 25 y 42%, de 1995 a 2006. Considerando lo anterior y el que la eficacia actual del esquema triple para erradicación primaria de la infección por *H. pylori* (IBP + claritromicina + amoxicilina) ha disminuido a niveles casi inaceptables, actualmente se evalúan esquemas alternos con otros antimicrobianos, principalmente fluorquinolonas. Rispo A. y cols.,³ en un estudio prospectivo y aleatorio en 130 pacientes con diagnóstico histológico de Infección por *H. pylori*, comparan eficacia de dos tratamientos, uno utilizando levofloxacina 250 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 + esomeprazol 20 mg x 2 (LAE: $n = 65$) vs. claritromicina 500 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 + esomeprazol 20 mg x 2 (CAE: $n = 65$), ambos esquemas por 7 días. Se confirmó erradicación mediante prueba de aliento 4 semanas después

del tratamiento. Tanto en el grupo de Intención de Tratamiento (IT) como en el de Protocolo Correcto (PC), el esquema LAE fue más eficaz que CAE (IT: 90.8% vs. 76.9%; PC: 89.7% vs. 77.9%; $p < 0.01$). En otro estudio, Sacco F y cols.,⁴ comparan de manera aleatoria y prospectiva tres esquemas de erradicación incluyendo moxifloxacina a dosis y tiempo variables, en 102 pacientes con infección por *H. pylori*, diagnosticada por prueba de aliento o prueba rápida de ureasa durante endoscopia. Se sortearon a recibir esomeprazol 20 mg x 2 + moxifloxacina 400 mg x 1 + amoxicilina 1 g x 2 x 10 días (EMA400x10) o esomeprazol 20 mg x 2 + moxifloxacina 400 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 x 5 (EMA800x5) o 10 días (EME800x10), se corroboró erradicación a las 8 semanas mediante prueba de aliento. En el análisis de grupos para IT y PC los porcentajes de erradicación para el grupo EMA400 fueron de 76 y 78%, mientras que para EMA800x5 fueron 83 y 88%, y para EMA800x10: 93 y 95%, respectivamente. La diferencia entre EMA400x10 y EMA800x10 fue estadísticamente significativa ($p < 0.02$).

Recientemente se ha sugerido que la terapia secuencial es una alternativa eficaz para el tratamiento de erradicación primaria, con el sustento de diferentes estudios. Se revisan 3 trabajos, cuyos resultados se muestran en la **tabla 1**. Deng-Chyang y cols.,⁵ comparan la terapia secuencial a base de esomeprazol 40 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 x 5 días, y a seguir 5 días con esomeprazol 40 mg x 2 + claritromicina 500 mg x 2 + metronidazol 500 mg x 2 vs. terapia cuádruple con esomeprazol 40 mg x 2 + claritromicina 500 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 + metronidazol 500 mg x 2 durante 7 días. Los 129 pacientes tenían diagnóstico confirmado por histología y prueba rápida de ureasa. La confirmación de erradicación a las

8 semanas se hizo con las mismas pruebas o con prueba de aliento.

Ruiz-Obaldía y cols.,⁶ estudian 158 pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* confirmado por histología; 82 recibieron terapia triple convencional (omeprazol 20 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 + claritromicina 500 mg x 2) por 10 días y 76 pacientes recibieron terapia secuencial con omeprazol 20 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 x 5 días, seguidos de Inhibidor de bomba de protones (IBP) a la misma dosis + claritromicina 500 mg x 2 + metronidazol 500 mg x 2 por 5 días más y confirman erradicación a las 8 semanas con antígeno fecal. Se concluye que no hay diferencia significativa entre ambos tratamientos. Vaira D. y cols.,⁷ presentan resultados de estudio aleatorio, doble ciego en 300 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *H. pylori* por todos los métodos, incluyendo cultivo y antibiograma, comparan el tratamiento convencional ($N = 150$) pantoprazol 40 x 2 + claritromicina y amoxicilina a dosis habituales por 10 días vs. terapia secuencial con el mismo IBP durante 10 días, asociado a amoxicilina 1 g x 2 + placebo durante los primeros 5 días y seguido de claritromicina 500 mg x 2 + tinidazol 500 mg x 2 por 5 días más. El tratamiento secuencial resultó significativamente superior al tratamiento convencional, incluso en el subanálisis de pacientes con cepas resistentes a claritromicina (89% vs. 29%). Otro estudio prospectivo y aleatorio por Paoluzi y cols.,⁸ en Italia a 270 pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* corroborada por histología, prueba de aliento o antígeno en heces, compara la terapia triple convencional durante 7 días, con el tratamiento secuencial por 8 o 10 días a base de esomeprazol

20 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 durante 4 o 5 días, seguido de IBP a la misma dosis + claritromicina 500 mg x 2 + tinidazol 500 mg x 2 por 4 o 5 días más. Se corroboró erradicación mediante realización de 2 pruebas de las mencionadas anteriormente. En este estudio se demuestra diferencia estadísticamente significativa cuando se compara el tratamiento convencional con los dos esquemas de terapia secuencial tanto en el grupo de IT ($p < 0.02$) como en el de PC ($p < 0.01$).

En el análisis de los tres estudios anteriores, se puede concluir que el tratamiento secuencial es una alternativa útil en erradicación primaria para infección por *H. pylori*, con eficacia semejante o mejor al tratamiento convencional y es bien tolerada. Estos datos van de acuerdo con un trabajo de metaanálisis presentado por Gatta L. y cols.,⁹ en el que se analizan 7 estudios aleatorios y controlados en pacientes adultos y 2 estudios en niños y adolescentes. Este trabajo concluye que la terapia secuencial es superior al tratamiento triple convencional en la erradicación de *H. pylori*, tanto en adultos como en niños y deberá evaluarse su indicación como tratamiento de primera línea.

Ante el número creciente de fallas a la terapia triple convencional de primera elección, se han evaluado esquemas de segunda línea. En general, se recomienda la terapia cuádruple con IBP x 2 + subnitrito de bismuto 300 mg x 2 + tetraciclina 500 mg x 2 + metronidazol 500 mg x 2 durante 14 días. Jeen Y. y cols.,¹⁰ revisan su experiencia de 5 años utilizando este esquema, en 450 pacientes con falla previa a terapia triple convencional documentada con histología o prueba de aliento. Se confirmó erradicación con prueba de aliento 4 semanas después del tratamiento. Se reporta erradicación

Tabla 1.
Tratamientos vs. *H. pylori*

AUTOR	N	Tratamiento convencional		Tratamiento secuencial	
		IT	PC	IT	PC
Deng-Chyang W.	129	87%	91%	89%	93%
Ruiz-Obaldía JR.	158	87.8%		85.5%	
Vaira D.	300	77%	78%	89%	91%
Paoluzi OA.	270	66%	75%	86 y 83%	87 y 90%

en 94.1% (IT) y 95.5% (PC), respectivamente, manteniendo un índice de eficacia anual superior a 88.2%. Se concluye que el esquema cuádruple sigue siendo eficaz como tratamiento de casos con falla al tratamiento convencional. Sin embargo, en otras áreas geográficas se ha reportado un índice creciente de fallas a esquema cuádruple (15-30%), por lo que se están probando esquemas alternos. En un estudio por Di Caro S. y cols.,¹¹ se evalúa eficacia y tolerabilidad de triple esquema con esomeprazol 20 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 y levofloxacina 500 mg a dosis única o doble por 7 y 10 días, en 160 pacientes con falla a terapia triple convencional. Se determinó persistencia de infección con prueba de aliento o histología antes del tratamiento y se corroboró erradicación con prueba de aliento 4-6 semanas después. Los esquemas de 10 días con dosis única (90%) o doble (85%) de levofloxacina fueron más eficaces que los esquemas cortos (65 y 70%). En un estudio multicéntrico y prospectivo, Gisbert JP.,¹² presenta los resultados del tratamiento con levofloxacina 500 mg x 2 + Amoxicilina 1 g x 2 + esomeprazol 20 mg x 2 durante 10 días, en 366 pacientes consecutivos (61% = dispepsia y 39% = U.P.), con falla inicial a esquema triple convencional. Se corroboró erradicación 4-8 semanas después con prueba de aliento. Los índices de erradicación fueron de 76% (IT-IC: 95%, 72-81%) y 78% (PC-IC: 95%, 74-82%). En otro trabajo, Chen C. y cols.,¹³ evalúan a 96 pacientes con falla a erradicación primaria documentada por prueba de aliento y comparan eficacia del esquema cuádruple ($n = 48$), ya descrito vs. terapia triple a base de esomeprazol 40 mg x 2 + amoxicilina 1 g x 2 + levofloxacina 500 mg x 2 ($n = 48$) durante 7 días. Se logró erradicación, documentada con prueba de aliento, en 83.3% del grupo de levofloxacina y en 85.4% del grupo con esquema cuádruple, siendo los efectos adversos (diarrea, náusea y alteraciones del gusto) más frecuentes con este último tratamiento.

En pacientes con falla a 2 o 3 esquemas de erradicación es importante realizar cultivo con sensibilidad a antibióticos, para definir el tratamiento

más adecuado. Se han utilizado tratamientos de rescate con azitromicina, furazolidona, rifabutina (no disponible en México) y otras fluorquinolonas, en número limitado de pacientes y con índices de erradicación no mayores a 60%.

El efecto de los IBP es fundamental en los esquemas de erradicación, ya que contribuye a un mejor efecto intragástrico de los antibióticos, al control de síntoma y a un mayor apego al tratamiento. Villoria A. y cols.,¹⁴ presentan un metaanálisis de la revisión sistemática en diferentes bases de datos. Se seleccionaron 6 estudios aleatorios que incluían un total de 1703 pacientes y en los que se comparaba terapia triple convencional con dosis estándar de IBP vs. terapia triple convencional con dosis alta de IBP, ambos por 7 días. Los porcentajes de erradicación fueron mayores con dosis alta de IBP, tanto en grupo de intento de tratamiento (82.5% vs. 73.9%) como en el de protocolo correcto (89.5% vs. 82.7%).

Bibliografía

1. Buzas GM *et al.* The Hungarian Epidemiology of Clarithromycin Resistance in Helicobacter Pylori Infection. *Gut* 2007;56(Suppl III):A99.
2. Burette A *et al.* Evolution of Prevalence of *H. pylori* resistance to antimicrobial in Brussels: Last data from a 12 years prospective Surveillance Program. *Gut* 2007;56(Suppl III):A99.
3. Rispo A *et al.* Levofloxacin vs. Clarithromycin-Based First Line Therapy for Helicobacter Pylori Infection. *Gut* 2007;56(Suppl III):A102.
4. Sacco F *et al.* Effect of Three Different Regimens with Esomeprazole, Amoxicillin, and Moxifloxacin in the Treatment of Primary H. Pylori Infection. *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A140.
5. Deng-Chyang Wu *et al.* Randomized Controlled Comparison of Sequential and Quadruple (Concomitant) Therapies for H. Pylori Infection. *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A137.
6. Ruiz-Obaldía JR *et al.* Helicobacter Pylori Eradication with Either Conventional 10-Day Therapy or 10-Day Modified Sequential Regimen (Preliminary Report). *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A138.
7. Vaira D *et al.* A Double-Blind, Randomized Trial for Helicobacter Pylori Eradication: Sequential Therapy versus Triple Therapy. *Gut* 2007;56(Suppl III):A35.
8. Paoluzi OA *et al.* Sequential Regimens Have Greater Efficacy and Better Tolerability Than Standard Triple Therapy in the Eradication of Helicobacter Pylori Infection. *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A331.
9. Gatta L *et al.* Ten-Day Sequential Therapy Is Superior to Triple Therapy for Eradication of Helicobacter Pylori: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A336.
10. Jeon Y *et al.* H. Pylori Eradication Rates of 14-Day Omeprazole-Bismuth-Metronidazole-Tetracycline Regimen as a Second Line Rescue Therapy; Trend Analysis During Recent 5 Years in Korea. *Gut* 2007;56(Suppl III):A100.
11. Di Caro S *et al.* Comparison of Different Second Line Levofloxacin-Based Triple Schemes for Helicobacter Pylori Eradication. *Gut* 2007;56(Suppl III):A36.
12. Gisbert JP. Second-Line Rescue Therapy with Levofloxacin After H. pylori Treatment Failure. a Spanish Multicenter Study. *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A333.
13. Chen C *et al.* Levofloxacin-Based Triple Therapy as second line and Standard Quadruple Therapy as the Third-Line Rescue Therapy for Clarithromycin-Triple Therapy Failure. *Gut* 2007;56(Suppl III):A36.
14. Villoria A *et al.* High Dose vs. Standard Dose Proton Pump Inhibitor Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A334.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta
Hospital Ángeles Culiacán, Sinaloa, México.

Prevención del daño ocasionado por AINE

Un grupo de investigadores de la Universidad de China en Hong Kong, quienes previamente han publicado los resultados de un estudio en el cual se demuestra que ningún paciente con historia de hemorragia por úlcera péptica, que recibió tratamiento durante un año con celecoxib + esomeprazol, presentó recurrencia de la hemorragia; este año presentaron los resultados de un estudio prospectivo doblemente ciego en el cual se investigó la recurrencia endoscópica de úlcera gastroduodenal en un grupo similar de pacientes.¹¹⁴ Incluyeron sólo pacientes con hemorragia por úlcera gastroduodenal una vez cicatrizada la úlcera y habiendo erradicado la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) si ése era el caso. Incluyeron 273 pacientes consecutivos los cuales fueron aleatorizados para recibir celecoxib 200 mg 2 veces al día + esomeprazol 20 mg dos veces al día (tratamiento combinado) o celecoxib a las mismas dosis + placebo idéntico al esomeprazol 2 veces al día (grupo control) durante 12 meses. Se realizó estudio endoscópico en 221 (81%) pacientes (111 del grupo con terapia combinada y 110 del grupo control). La incidencia acumulada de hemorragia por úlcera fue de 0% en el grupo bajo tratamiento combinado y de 8.9% en el grupo control (diferencia 8.9; IC 95%, 4.1 a 13.7; $p = 0.0004$). La incidencia acumulada de recurrencia endoscópica de la úlcera fue de 6.7% en el grupo de tratamiento combinado y de 16.8% en el grupo control (diferencia 10.1; IC 95%, 1.4 a 18.8; $p = 0.02$). Factores independientes predictivos de recurrencia ulcerosa demostraron ser la presencia de dispepsia significativa, el tratamiento asignado, uso concomitante de aspirina a dosis bajas y diámetro de la úlcera >2 cm. Se concluye que

el uso concomitante de celecoxib con esomeprazol disminuye significativamente, más no elimina totalmente la recurrencia de úlcera en sujetos con riesgo gastrointestinal muy elevado.

Otro grupo de investigadores de la Universidad de Illinois en Chicago,¹¹⁶ investigó el desarrollo de úlceras gastroduodenales, la tolerancia y seguridad de una fórmula contenida en una sola tableta (PN200), la cual libera de manera secuencial 20 mg de omeprazol + 500 mg de naproxen con cubierta entérica y se comparó contra 500 mg de naproxen con cubierta entérica sin omeprazol, ambas tabletas fueron administradas dos veces al día durante un periodo de 6 meses. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y en grupos paralelos, se incluyeron 409 sujetos que requerían utilizar AINE de manera crónica y con riesgo elevado de complicaciones gastrointestinales (>50 años, antecedente de úlcera péptica en los últimos 5 años) y se dividieron de manera aleatoria en dos grupos (206 terapia dual y 203 monoterapia con naproxen) y en todos ellos se les realizó una endoscopia basal, otra al mes, 3 y 6 meses. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a eventos adversos fue de 4.4% en el grupo de terapia dual y de 10.8% en el grupo que recibió únicamente naproxen con cubierta entérica. Los autores concluyen que esta nueva fórmula que contiene omeprazol + naproxen con cubierta entérica reduce de manera significativa la incidencia de úlceras gástricas (RR 72%), tanto en la población general como en los sujetos que toman de manera concomitante bajas dosis (<325 mg) de aspirina (RR 73%).

Daño gastrointestinal y cardiovascular relacionado con el uso de AINE.

Un grupo de investigadores del *PHARMO Institute* y del *Erasmus Medical Center* de Holanda,

evaluaron el riesgo simultáneo que presentan los AINE en lo que respecta a infarto agudo del miocardio (IAM) o a cualquier evento cardiovascular (CV) o gastrointestinal (GI) relacionado.^{W1059} En una base de datos de más de 2 millones de habitantes en Holanda, identificaron a los sujetos que fueron hospitalizados por las patologías anteriormente mencionadas y que habían sido tratados remotamente, recientemente o en el momento actual con AINE y observaron que en los sujetos que en el momento actual estaban bajo tratamiento con AINE, el riesgo de IAM se incrementó tanto en los que recibían celecoxib (OR ajustada 1.61, IC 95%, 1.18 a 2.20) como en los que recibían AINE tradicionales (OR ajustada 1.29, IC 95%, 1.08 a 1.55). El riesgo de IAM y de otros eventos CV se incrementó de manera significativa en consumidores actuales de rofecoxib, celecoxib, ibuprofeno y diclofenaco. Asimismo, el riesgo a desarrollar eventos GI se incrementó con el uso actual de rofecoxib (1.73, 1.27 a 2.35), ibuprofeno (1.40, 1.00 a 1.95), diclofenaco (4.40, 3.55 a 5.44) y otros AINE tradicionales (2.38, 1.86 a 3.04), más no con el uso de celecoxib (1.06, 0.47 a 2.35). Los autores concluyen que tanto el riesgo de IAM como de otros eventos CV se encuentra incrementado en consumidores actuales de coxibs y de AINE tradicionales, y que el consumo de diclofenaco se asocia fuertemente a un incremento en el riesgo GI.

El mismo grupo de investigadores Holandeses, y utilizando la misma base de datos, realizó una investigación con el propósito de comparar la frecuencia de hospitalizaciones por eventos adversos GI en pacientes considerados de riesgo elevado y que consumen un AINE tradicional junto con un inhibidor de bomba de protones (IBP), comparado con aquellos que consumen solamente celecoxib, tanto de manera aguda como crónica durante un periodo de 5 años.^{W1060} La cohorte incluyó a 52,953 nuevos consumidores de AINE tradicionales concomitantemente con un IBP y a 80,759 nuevos consumidores de celecoxib. Hubo 428 hospitalizaciones por eventos GI serios en consumidores de AINE tradicional + IBP y 325 en consumidores de celecoxib. Se concluye que entre consumidores tanto de manera crónica como aguda de celecoxib existe una frecuencia de eventos GI (tanto de tubo digestivo alto como bajo), significativamente menor desde el punto de vista estadístico comparado con aquellos que consumen AINE tradicional + IBP.

A pesar de los bien conocidos y ampliamente demostrados riesgos GI inherentes al uso de AINE y a las recomendaciones sobre gastroprotección emitidas y publicadas por varias asociaciones médicas de distintos países, la adherencia de muchos médicos (residentes, médicos generales o especialistas de diferentes ramas de la medicina) a estas recomendaciones no es la adecuada y por consiguiente tanto el conocimiento como el entendimiento de los pacientes acerca de estos riesgos y la manera de prevenirlos también es insuficiente. En la semana de enfermedades digestivas de la AGA (DDW2008) se presentaron 9 trabajos relacionados con esta problemática (117, W1062, W1064, W1065, W1921, W1925, W1928, W1930, W1932). Por ejemplo, en el estudio del Dr. Loren Laine,¹¹⁷ se evaluó de manera prospectiva, el éxito de distintas estrategias diseñadas para optimizar la adherencia a las recomendaciones de las guías en lo que respecta a tratamiento gastroprotector con IBP o misoprostol en consumidores de AINE. Pacientes con artritis mayores de 50 años fueron asignados al azar a recibir 75 mg de diclofenaco 2 veces al día o 60-90 mg diarios de etoricoxib. Se les proporcionó a todos los investigadores la información completa y oportuna acerca de cuáles son los factores de riesgo GI (edad > 65 años, historia previa de úlcera o de hemorragia, uso concomitante de esteroides, anticoagulantes o aspirina), además de proporcionar de manera gratuita el omeprazol para los pacientes que los requiriesen. A mitad del estudio se les envió nuevamente a los investigadores una forma estableciendo el riesgo para cada paciente en particular y recordándoles el proporcionarles terapia de protección. En caso de no hacerlo, deberían de explicar por escrito el motivo. Se reclutaron 23,504 pacientes de los cuales 15,235 (65%) tenían ≥ 1 factor de riesgo y solamente 52% de ellos (7913) estaban recibiendo IBP o misoprostol (99% IBP). Las principales razones expuestas, por lo cual no se proporcionó gastroprotección, fueron por no considerarlo necesario el médico (52%) y por no desearlo el paciente (42%). Estos resultados apoyan la necesidad de llevar a cabo programas educacionales tanto para el médico como para el paciente, así como elaborar algunas estrategias con la industria farmacéutica y las farmacias para que al momento de prescribir estos fármacos a un paciente con riesgo GI elevado, los médicos consideren el adherir a la terapéutica un IBP o sustituir un AINE tradicional por un coxib con menos riesgo demostrado.

Nuevos usos potenciales de los AINE

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE), son parte importante del tratamiento farmacológico del dolor e inflamación y han demostrado poseer un efecto protector del cáncer. Sin embargo, existe preocupación acerca de la seguridad de estos fármacos relacionada con el impacto cardiovascular, su toxicidad gastrointestinal y sobre todo el riesgo de hemorragia del tubo digestivo. Recientemente, los investigadores han dirigido su interés al potencial que tienen los AINE en la prevención del cáncer colorrectal, del cáncer del esófago y de la pancreatitis. En tres estudios presentados este año en la DDW, se investigó el beneficio potencial de los AINE en el tratamiento del cáncer GI y en la prevención de la pancreatitis con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

Eficacia del celecoxib para la quimioprevención de adenomas colorrectales, dos años después de la cesación del tratamiento

En este estudio de tres años de duración, en sujetos seleccionados al azar, placebo-controlado y doblemente ciego, realizado en 32 países, el objetivo fue el determinar si la quimioprevención con celecoxib reduce el riesgo de adenomas. Fueron incluidos 1561 pacientes propensos a desarrollar adenomas, observando que los sujetos tratados con una dosis diaria de 400 mg de celecoxib (dos veces la dosis aprobada de la osteoartritis) presentaron índices más bajos de pólipos benignos que los sujetos tratados con placebo. Celecoxib ha demostrado previamente eficacia en la prevención de la recurrencia de pólipos adenomatosos; sin embargo, existe la duda sobre el perfil de seguridad (sobre todo a nivel cardiaco), tanto de celecoxib como de otros AINE.

En los sujetos que recibieron 400 mg diarios de celecoxib, el riesgo relativo (RR) para desarrollar nuevos pólipos adenomatosos durante el tercer año fue de 0.64 (IC 95%, 0.56-0.75; $p < 0.001$) y para pólipos adenomatosos avanzados de 0.49 (IC 95%, 0.33-0.73; $p < 0.001$), comparado con el grupo placebo. Además, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el índice de efectos secundarios entre los dos grupos en el tercer año. Cuando las preocupaciones por riesgo cardiovascular basadas en los resultados de

otro estudio de prevención de adenomas incitaron el suspender el tratamiento, se les dio la opción a 1043 sujetos de continuar dentro de la evaluación de seguridad por lo menos dos años después del haber finalizado el tratamiento, y se les realizó una colonoscopia final del quinto año. El índice acumulativo a 5 años para el total de los sujetos, para detectar cualquier pólipo adenomatoso y para detectar pólipos adenomatosos avanzados fue más bajo en el grupo tratado con celecoxib (RR, 0.75; IC del 95%, 0.65-0.86; $p < 0.001$) que en el grupo placebo. Durante los cinco años del estudio, incluyendo los 3 años bajo tratamiento y dos años sin él, ocurrieron problemas cardiovasculares en 10.4% de los pacientes tratados con celecoxib y en 6.5% de los que recibieron placebo. Durante los dos años sin tratamiento, se presentaron muy pocos eventos cardiacos serios (1% en el grupo placebo y 1.4% en los que recibieron celecoxib). Los sujetos que recibieron el celecoxib presentaron un índice de eventos adversos discretamente mayor (77.9% vs. 75.4% para el placebo) y eventos adversos serios (23.9% vs. 20.6% para el placebo) durante el periodo de cinco años del estudio.

Estos datos, junto con nuevos estudios placebo-controlados que analizan la seguridad cardiovascular del celecoxib, sugieren que la quimioprevención con celecoxib puede ser segura y eficaz para algunos pacientes con elevado riesgo a desarrollar adenomas colorrectales y con un riesgo cardiovascular bajo. Los autores concluyen que es necesario realizar estudios con dosis menores de celecoxib, así como con la combinación de éste con otros fármacos para investigar si se obtiene el mismo efecto de quimioprevención, pero disminuyendo la frecuencia de eventos adversos.

Un metaanálisis de AINE en la prevención de la pancreatitis posCPRE (Abstract W1625)

Varios estudios han investigado alternativas farmacológicas para prevenir pancreatitis posCPRE. En este metaanálisis se examinó el efecto protector potencial de los AINE en la prevención de la pancreatitis después de la CPRE. Los investigadores analizaron la información de cuatro ensayos clínicos controlados, con un total de 912 pacientes incluidos y observaron que en general existe un efecto protector. En los pacientes que recibieron AINE durante el procedimiento, la probabilidad de desarrollar pancreatitis disminuyó en general

65%, y 90% para casos de pancreatitis moderada y severa. El estudio encontró que es necesario tratar a 15 pacientes con AINE para prevenir un caso de pancreatitis. Debe puntualizarse que de los cuatro ensayos analizados en este estudio, dos incluyeron solamente a pacientes con riesgo elevado y los otros dos al total de pacientes sometidos a CPRE. Además, en dos estudios se utilizó diclofenaco y en los otros dos indometacina.

La comunidad de endoscopistas ha permanecido escéptica en adoptar del uso de AINE para prevenir la pancreatitis posCPRE debido a la ineficacia previamente demostrada de otros agentes y a la preocupación de que los AINE puedan provocar una hemorragia GI; sin embargo, el presente estudio sugiere que una simple dosis de AINE administrada al momento de la CPRE, confiere un efecto protector y parece no incrementar el riesgo de hemorragia.

Quimioprevención combinada en mucosa de Barrett, utilizando dosis baja de aspirina y ácido ursodeoxicólico (Abstract M1947)

Una combinación de ácido ursodeoxicólico (Urso) y de aspirina es eficaz para prevenir el desarrollo de adenocarcinoma del esófago en ratas, dando por resultado una reducción del riesgo de cáncer del 58%, comparada con otros tratamientos. El ácido ursodeoxicólico modifica la composición de las sales biliares y posee potencial de quimioprevención *in vivo*. El Dr. Buttar de la clínica de Mayo en Minnesota, investigó si el sinergismo de un tratamiento combinado con ácido ursodeoxicólico y aspirina sería beneficioso. Para este estudio, los investigadores provocaron reflujo duodenogastroesofágico en ratas, las cuales posteriormente fueron tratadas con una combinación de dosis bajas del ácido ursodeoxicólico y de aspirina. El resultado fue una reducción en el riesgo de cáncer de

casi 60%. Por otra parte, se determinó expresión de COX-2 y niveles de PGE2 en muestras de tejido de mucosa con esófago de Barrett observando disminución de la sobreexpresión de COX-2, así como de la síntesis de PGE2.

Bibliografía

114. Chan Francias KL, Suen Bing-ye, Wong Vincent W, Wu Justin, Sung Joseph JY. Combination of a Cyclooxygenase (COX-2) selective NSAID and a Proton Pump Inhibitor for Prevention of Gastroduodenal Ulcers in Very High Risk Patients: A One-year, Double-blind, Randomized Trial. *Gastroenterology* 2008.
116. Goldstein Jay L, Sostek Mark B, Fort John G, Riff Dennis, Zhang Ying, Plachetka John R. A Single Tablet Multilayer Formulation of Enteric-Coated naproxen Coupled with Non-Enteric-Coated Omeprazole is Associated with a Significantly Reduced Incidence of gastric Ulcers vs. Enteric-Coated Naproxen: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Gastroenterology* 2008.
- W1059. Van der Linden Michiel W, van der Vij Sjoukje, Kuipers EJ, Herings Ron M. The Balance Between Severe Cardiovascular and Gastrointestinal Events Among Users of Selective and Non-Selective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology* 2008.
- W1060. Van der Linden Michiel W, Kuipers EJ, Sukel Myrthe P, Herings Ron M, Gaugris Sabine. Hospitalizations for gastrointestinal Events Among Users of COX-2 Inhibitors Compared with Traditional Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Proton-Pump Inhibitors. *Gastroenterology* 2008.
117. Laine Loren A, Connors Laurine, Griffin Marie R, Curtis Sean P, Cannon Christopher P. Physicians Fail to Provide Co-Therapy for High GI Risk Patients Taking NSAIDs-Even with Direct Interactive Communication an Free PPI: Results of a Prospective Outcome Trial. *Gastroenterology* 2008.
- W1062. Gaspard Gregory P, Castillo Diana L, Abraham Neena S. Clinical Knowledge Gaps, Formative Training and Safer NSAID Prescription. *Gastroenterology* 2008.
- W1064. Choi Eric H, Afshar Pouya, Coyle Walter. Health Literacy Among Patients Taking NSAIDs and Proton Pump Inhibitors. *Gastroenterology* 2008.
- W1065. Cote Gregory A, Siqueira Fabiolla, Rice John P, Howden Colin W. Knowledge of Risk Factors for NSAIDs-Related Upper GI Complications and Role of Gastroprotection Among Senior Residen Physicians. *Gastroenterology* 2008.
- W1921. Thieffn Gerald, René-Marc Filipo, Schaefferbecke Thierry, Soufflet Christine, Barthelemy Philippe. Characteristics and Impact of Upper GI Symptoms in Patients Treated with NSAIDs; Results of a Cross Sectional Epidemiological Study in Primary Care. *Gastroenterology* 2008.
- W1925. Thieffn Gerald, Delaage Pierre-Henri, Barthelemy Philippe. Gastroprotection in Patients At Risk of Gastrointestinal NSAID Complications; Results of a General Practitioner Based Survey in France. *Gastroenterology* 2008.
- W1928. Acosta Ruben D, Bell Ryan A, Cash Brooks D. Evaluation of Provider Adherence to Clinical Guidelines for Gastroprotection in Patients at Increased Risk of NSAID Associated GI Bleeding, In Response to Education Intervention. *Gastroenterology* 2008.
- W1930. Thieffn Gerald, Woimant France, Montalescot Gilles, Barthelemy Philippe, Soufflet Christine. Modalities of Low-Dose Aspirin treatment and Gastroprotective Strategies in General and Speciality Practice in France. *Gastroenterology* 2008.
- W1932. Targownik Laura E, Metge Colleen J, Leung Stella. Gastroprotective Strategies Are Underutilized in High-Risk Patients Using Cardioprotective Doses of Aspirin. *Gastroenterology* 2008.
- W1625. Elmunzer Joseph, Waljee Akbar K, Elta Grace H, Taylor Jason, Abbas Fehmi Syed M, Higgins Peter D. A Meta-Analysis of NSAIDs in the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008.
- M1947. Ilyas Sumera, DeMars Cathrine J, Lutzke Lori S, Wang Kenneth K, Buttar Navtej. Combinational Chemoprevention Using Low Dose Aspirin and Urso in Barrett's Mucosa. *Gastroenterology* 2008.

Esofagitis eosinofílica

Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz

Profesor titular de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, UNAM. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.

Definición

Recientemente la Asociación Americana de Gastroenterología publicó un consenso sobre esofagitis eosinofílica (EE) en donde se propone la siguiente definición:¹ La EE es un trastorno clinicopatológico primario del esófago, caracterizado por síntomas esofágicos y/o el tubo digestivo superior en asociación con biopsias de la mucosa que tienen ≥ 15 eosinófilos intraepiteliales por campo de alto poder en 1 o más biopsias y ausencia de reflujo patológico evidenciado por una pHmetría esofágica del esófago distal o falta de respuesta a dosis altas con inhibidores de bomba de protones.

Epidemiología

Aunque se han informado variaciones en la distribución geográfica y en la prevalencia de la EE, no existen estudios controlados al respecto.

Varios estudios han sugerido que la prevalencia de la EE va en aumento. Williams y cols.,² informan en un estudio en Canadá, en población abierta de casos histopatológicos diagnosticados como EE, un incremento en la incidencia anual de EE de 1.83 en el año 2004 a 4.27 en 2005 y 7.2 en 2006 por 100,000 personas/año. En este estudio los autores concluyen que el porcentaje relativo de casos de EE se incrementaron de 33 a 93% de 2004 a 2006. De manera similar Prasad y cols.,³ en un estudio poblacional realizado en el condado de Olmsted, encontraron que la incidencia de EE ha aumentado significativamente en las últimas tres décadas. Las causas de este aumento en la prevalencia de EE aún se desconocen.

Algunos estudios han sugerido que la incidencia de EE tiene variaciones estacionales, sugiriendo algún papel fisiopatológico de los alérgenos inhalados. Prasad y cols.,⁴ evaluaron los casos de

esofagitis eosinofílica diagnosticados en las últimas tres décadas. Encontraron 82 casos, 26 de los cuales fueron niños, 525 tenían historia de alergias estacionales y 23% historia de asma. El diagnóstico de EE se diagnosticó con mayor frecuencia hacia el final del verano e inicio del otoño. Este estudio sugiere la posibilidad de que los aeroalérgenos pudieran tener un papel en la etiopatogénesis de la EE.

De la misma forma Karnam y cols.,⁴ estudian las características demográficas de los pacientes con EE en poblaciones urbanas y rurales de Estados Unidos. Encontraron un aumento de casos de EE. La edad, género, duración de los síntomas y presentación con disfagia fueron similares en los casos de EE de las áreas rurales y urbanas. Los síntomas de reflujo fueron más prevalentes en los casos rurales, mientras que la historia de atopia, alergia a alimentos y el número de eosinófilos en las biopsias fueron mayores en las zonas urbanas. Este estudio apoya también la posibilidad de que algunos factores medioambientales contribuyen a la patogénesis de la EE.

Fisiopatología

La fisiopatología de la EE aún no es clara. La infiltración del esófago por eosinófilos parece ocurrir en respuesta a alérgenos y a la eotaxina-3 (eot-3) derivada del epitelio. Frech y cols.,⁵ estudiaron la inmunofluorescencia para eot-3 en biopsias de 66 pacientes con disfagia, 37 con diagnóstico de EE, 18 con ERGE y 11 sujetos normales. Los autores demostraron que la intensidad de la inmunofluorescencia para eot-3 fue mayor en pacientes con EE comparados con aquellos con ERGE y los normales, este hallazgo parece ser independiente del número de eosinófilos encontrados en la biopsia.

La interleucina 15 (IL-15) es una citosina pleiotrópica involucrada en la respuesta inflamatoria a agentes infecciosos y autoinmunes. Mishra y cols.,⁶ en experimentos *in vivo* demuestran que la administración de IL-15 intranasal en ratones genera un aumento de los eosinófilos en el esófago. Los ratones con deficiencia de IL-15 están protegidos a la inducción experimental de EE. Asimismo, los autores demuestran una mayor concentración de IL-15 que es directamente proporcional al número de eosinófilos en las biopsias esofágicas de ratones con EE.

En un estudio de Lipschitz,⁷ 10 pacientes pediátricos con EE fueron evaluados para determinar los antígenos de histocompatibilidad clase I y clase II. De manera interesante, este autor encontró que los antígenos HLA-DQ2 y DQ8 estaban presentes en 9/10 pacientes. El autor sugiere que la EE puede ser resultado de una enfermedad autoinmune del esófago similar al esprue celíaco. La eosinofilia concomitante y la hipersensibilidad alimentaria asociadas a determinantes inmunes HLA y atopia, pueden jugar un papel en la etiopatogénesis de la EE.

Diagnóstico

La realización de pruebas cutáneas para alimentos alérgenos e inhalantes, ha demostrado 80% de positividad en niños con EE y se recomiendan en forma rutinaria en niños por los lineamientos de la AGA. La utilidad de estas pruebas en adultos no ha sido bien estudiada. Penfield y cols.,⁸ en una muestra de 18 pacientes con EE demostraron positividad de las pruebas cutáneas a >1 alérgeno en 77.8% de los casos. Los autores proponen el uso de las pruebas cutáneas en la población adulta.

Tratamiento

Hasta este momento se desconoce el impacto del tratamiento en la evolución a largo plazo de la EE. Diversas modalidades terapéuticas han sido empleadas en el manejo de esta entidad e incluyen supresión de ácido, dilatación esofágica, corticoesteroides tópicos y sistémicos, antagonistas de leucotrienos y estabilizadores de mastocitos, dietas de eliminación y terapias biológicas.

En un estudio retrospectivo de 18 pacientes,⁹ el uso de PPI resultó efectivo solamente en 14.3%, la dilatación neumática fue efectiva en el alivio de la disfagia en 100% de los casos. El uso de dietas de eliminación, montelukast y corticoesteroides

produjo una respuesta clínica del 71.4%, endoscópica del 50% e histológica del 72.7%.

Quinto y cols.,¹⁰ en un estudio retrospectivo en 26 pacientes pediátricos evaluó la respuesta a corticoesteroides tópicos (CT), propionato de fluticasona o budesonide oral durante 9 meses. Los autores encontraron que 65% de los casos tuvieron una respuesta inicial y ésta se mantuvo por 9 meses en 76%. De los 9 pacientes no respondedores al inicio del tratamiento, 33% tuvo remisión histológica con la terapia prolongada. Los autores concluyen que la respuesta histológica inicial a la terapia con CT se asocia significativamente con una respuesta prolongada.

Shoepfer y cols.,¹¹ en un estudio retrospectivo en adultos evaluó la efectividad y seguridad de la dilatación esofágica en adultos con EE. Los autores demuestran que la dilatación es segura en pacientes con EE, reduce los puntajes de disfagia, aumenta el calibre esofágico y no influye sobre la inflamación eosinofílica.

Straumann y cols.,¹² basados en la evidencia de la elevada expresión de la citosina proinflamatoria TNF- α en el epitelio esofágico de pacientes con EE, realizan un estudio piloto con infliximab en 3 pacientes adultos con EE sin respuesta o dependientes de esteroides. Utilizaron infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso a las 4 y 6 semanas. Los autores mostraron que a dosis estándares, el infliximab no reduce la infiltración eosinofílica ni alivia los síntomas en pacientes con EE refractaria a esteroides.

Gonsalves y cols.,¹³ estudiaron prospectivamente el efecto de la dieta de eliminación de 6 alimentos: leche, huevo, soya, trigo, nueces y mariscos (SFED) en adultos con EE. Dieciocho pacientes fueron incluidos en el estudio, 55% de los casos tuvieron pruebas cutáneas positivas para alimentos y 72 para aeroalérgenos. Los resultados mostraron que la SFED mejoró significativamente los síntomas, hallazgos endoscópicos e histología en la mayoría de los pacientes que completaron el protocolo. Asimismo, se demostró que la reintroducción de los alimentos reprodujo los síntomas, hallazgos endoscópicos e histológicos de la EE. La prueba cutánea no predijo el factor causal en la mayoría de los pacientes.

Conclusiones

De los trabajos presentados en la DDW 2008 sobre esofagitis eosinofílica se puede concluir:

1. La prevalencia e incidencia de la EE va en aumento. Dicho incremento se ha observado tanto en poblaciones rurales como urbanas. Los factores responsables de este fenómeno aún se desconocen.
2. Parece existir variación estacional en la identificación de casos de EE que sugiere un papel fisiopatológico de los aeroalergenos.
3. La fisiopatología de la EE aún no es clara. Algunos trabajos muestran la mayor expresión de eotaxina 3 en las biopsias esofágicas e interesadamente se han encontrado los antígenos HLA-DQ2 y DQ8 en pacientes con EE, lo cual puede sugerir un fenómeno de autoinmunidad en esta entidad.
4. Las pruebas cutáneas para aeroalergenos o antígenos alimentarios parecen tener un papel en el diagnóstico de la EE del adulto.
5. El tratamiento con montelukast, corticosteroides y dietas de eliminación son más efectivos que los IBP en la EE.
6. El infliximab no parece ser útil en la EE refractaria o dependiente de esteroides.

Bibliografía

1. Glenn T. Furuta, Chris A. Liacouras, Margaret H. Collins, Sandeep K. Gupta, Chris Justinich, Phil E. Putnam, Peter Bonis, Eric Hassall, Alex Straumann, Marc E. Rothenberg, Members of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Sub-committees. 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;133:1342-1363.
2. Williams C, Dupre M, Gilaad G, Kaplan, Christopher N, Andrews, Eldon A, Shaffer, Paul L, Beck. Rising Incidence of Eosinophilic Esophagitis in the Calgary Health Region: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2008;134: S1982.
3. Ganapathy A, Prasad, Thomas C, Smyrk, Cathy Schleck, Alan R, Zinsmeister, G, Richard Locke, Jeffrey A, Alexander, Nicholas J, Talley. Secular Trends in the Epidemiology and Outcomes of Eosinophilic Esophagitis in Olmsted County, Minnesota (1976-2007). *Gastroenterology* 2008;134:S1977.
4. Ganapathy A, Prasad, Thomas C, Smyrk, Cathy Schleck, Alan R, Zinsmeister, G, Richard Locke, Jeffrey A, Alexander, Nicholas J, Talley. Seasonal Variation in the Incidence of Eosinophilic Esophagitis Over 30 Years: A Population Based Study *Gastroenterology* 2008;134:W1033.
5. Edward J. Frech, Mae F. Go, Kristen Thomas, Frederic Clayton, Scott K. Kuwada, Kathryn A. Peterson Eotaxin-3 Immunofluorescence in Adults with Dysphagia: More to Eosinophilic Esophagitis Than Meets the Microscopic Eye. *Gastroenterology* 2008;134:W1901a.
6. Anil Mishra, Meiqin Wang, Philip E. Putnam, Marc E. Rothenberg A Critical Role of Interleukin-15 in the Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2008;134:724.
7. Barry Lipschitz Eosinophilic Oesophagitis: Association with HLA-Dq2 and HLA-Dq8. *Gastroenterology* 2008;134:S1976.
8. Joshua D. Penfield, David Lang, Eiza L. Ching, Ilche T. Nonevski, Gary W. Falk Adults with Eosinophilic Esophagitis: What Is the Utility of Routine Allergy Evaluation? *Gastroenterology* 2008;134:W1901c.
9. Carlos Robles-Medrand, Hannah P. Lukashok, Christine Rivet, Catherine Le-Gall, Raymonde Bouvier, Jerome Dumortier, Alain Lachaux Clinical, Endoscopic, Histological and Therapeutic Spectrum of Eosinophilic Esophagitis in a French Pediatric Population: A Review of 9 Years. What about Endoscopic Balloon Dilatation? *Gastroenterology* 2008;134:S1984.
10. Kenneth B. Quinto, Ranjan Dohil, John Bastian, Bryce Arii, Robert Newbury, Seema Aceves Long Term Response to Topical Corticosteroid (Tcs) Therapy in a Cohort of Children with Eosinophilic Esophagitis (EE). *Gastroenterology* 2008;134:S1978.
11. Alain Schoepfer, Nirmala Gonsalves, Alex Straumann, Ikuo Hirano Dilatation in Eosinophilic Esophagitis: Safety, Effectiveness and Impact on Mucosal Inflammation *Gastroenterology* 2008;134:728.
12. Alex Straumann, Christian Bussmann, Sebastien Conus, Christoph Beglinger, Hans-Uwe Simon Infliximab, a Monoclonal Antibody to TNF- α , for Severe Eosinophilic Esophagitis in Adults: A Prospective, Translational Pilot-Study. *Gastroenterology* 2008;134:729.
13. Nirmala Gonsalves, Guang-Yu Yang, Bethany Doerfler, Sally Ritz, Anne M. Ditto, Ikuo Hirano a Prospective Clinical Trial of Six Food Elimination Diet and Reintroduction of Causative Agents in Adults with Eosinophilic Esophagitis (EE). *Gastroenterology* 2008;134:727.