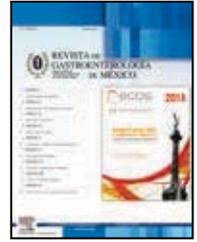


REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## TRASTORNOS ESOFÁGICOS Y GASTRODUODENALES

### Esofagitis eosinofílica

#### A. Noble-Lugo

*Departamento de Enseñanza e Investigación. Hospital Español*

Recibido el 2 de junio de 2014; aceptado el 28 de junio de 2014

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una entidad clinicopatológica caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y mucosa esofágica con  $\geq 15$  eosinófilos/campo de gran aumento (eos/CGA) en biopsias de esófago proximal y distal, sin respuesta a inhibidores de bomba de protones (IBP) y excluyendo otras causas de eosinofilia esofágica<sup>1,2</sup>. En el último año se han presentado en congresos internacionales diversos trabajos relevantes sobre esta enfermedad:

#### Endoscopia esofágica con toma de biopsias

La endoscopia con toma de biopsias constituye hasta la fecha una herramienta indispensable para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EEO, sin embargo es un método costoso, invasivo y con algunas limitaciones. Recientemente Hirano publicó una clasificación validada para la valoración endoscópica de EEO<sup>3</sup>. Van Rhijn et al. presentaron un estudio respecto a la concordancia inter e intraobservador de esta clasificación en pacientes con EEO activa y en remisión. Cuatro endoscopistas expertos revisaron de manera ciega imágenes de 30 pacientes con EEO al inicio y a las cuatro semanas. La concordancia interobservador fue buena para la identificación de anillos y esófago en "papel crepé", moderada para exudados blanquecinos y estenosis, regular para surcos longitudinales y escasa para edema. La concordancia intraobservador fue buena para anillos y esófago en "papel crepé",

moderada para exudados y surcos, regular para estenosis y escasa para edema<sup>4</sup>. Un estudio respecto a hallazgos endoscópicos en pacientes pediátricos con EEO mostró que la mayoría de los niños tiene anomalías en el estudio. También determinó una correlación positiva entre las alteraciones endoscópicas y la densidad de eosinófilos en las biopsias<sup>5</sup>. Es importante destacar que la efectividad del diagnóstico de EEO dependerá no solo de la detección endoscópica de alteraciones, sino también de que se sigan de manera apropiada las guías clínicas establecidas para este fin respecto a la toma de biopsias. Se presentó un estudio retrospectivo que revisó los reportes de pacientes con EEO y se observó que solamente el 30% de los mismos respetaron las guías clínicas y consensos<sup>6</sup>. Por otra parte, un grupo danés realizó una reunión de consenso entre endoscopistas para establecer una nueva política en la que determinaron tomar 4 biopsias de esófago proximal y 4 de distal en pacientes con disfagia independientemente de los hallazgos endoscópicos además de estandarizar el criterio histopatológico (15 eos/CGA). Ello permitió identificar a más pacientes con EEO de manera oportuna<sup>7</sup>. El empleo de cromoendoscopia virtual con iScan™ puede aumentar la precisión diagnóstica de la endoscopia para EEO al permitir la identificación de alteraciones que pueden pasar desapercibidas al utilizar endoscopia con luz blanca convencional, pudiendo incluso favorecer la toma de biopsias dirigida<sup>8</sup>.

Autor de correspondencia: Eugenio Sue 355 Piso 6 Col. Polanco C.P. 11550 México, D.F. México. Teléfono: 52504140.  
Correo electrónico: alenoble@prodigy.net.mx (A. Noble-Lugo)

## Diagnóstico de esofagitis eosinofílica con biomarcadores

Un número sustancial de investigaciones continúa buscando herramientas de diagnóstico y monitorización menos invasivas o que puedan mejorar la identificación y diagnóstico diferencial de pacientes con sospecha de EEO. Diversos investigadores se enfocaron en la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico de esta enfermedad

1. **Biomarcadores en saliva:** Constituyen una alternativa diagnóstica no invasiva, menos costosa y especialmente atractiva para población pediátrica. Hiremath et al. comparan citocinas IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina 3 (Eotax3) y linfopoyetina estromal de timo (TSLP) mediante ELISA utilizando una muestra de saliva tomada con hisopo en 16 niños (6 EEO y 10 controles). La concentración de IL-4 e IL-5 fue significativamente mayor en EEO ( $p = 0.01$  y  $p = 0.02$ ) y se correlacionó con el número de eos/CGA de esófago distal<sup>9</sup>. Otro estudio de estos autores demostró que la recolección activa de saliva mediante hisopo es más efectiva que la recolección pasiva de saliva por escurrimiento<sup>10</sup>.
2. **Biomarcadores en sangre:** Un estudio determinó mediante ELISA los niveles séricos de araquidonato 15-lipooxigenasa (ALOX15) y ácido 15S-hidroieicosatetranóico (15-S-HETE) en muestras séricas de 22 pacientes con sospecha o diagnóstico de EEO (15 EEO, 7 controles). Un subgrupo de 6 de 15 pacientes con EEO y ningún paciente control presentaron niveles elevados de 15-S-HETE, pero no hubo correlación con los niveles de eosinófilos séricos. ALOX15 en suero no demostró utilidad para distinguir la causa de eosinofilia esofágica<sup>11</sup>. Otro grupo de investigadores estudió la expresión de microRNA-21 como biomarcador no invasivo de EEO. El microRNA-21 ya ha sido estudiado anteriormente en biopsias, pero los autores cuantificaron con PCR los niveles de microRNA-21 en 36 niños (18 casos, 18 controles) y observaron niveles séricos 30 veces mayores en EEO<sup>12</sup>. Se requieren más estudios para determinar si los biomarcadores serológicos tendrán alguna utilidad a futuro para el diagnóstico y seguimiento en un subgrupo de pacientes con EEO.
3. **Biomarcadores en biopsias esofágicas:** Dellon et al. presentaron un estudio prospectivo de 50 pacientes con EEO (casos) y 123 controles con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en quienes determinaron por inmunohistoquímica (IHQ) niveles de proteína mayor básica (PMB), Eotax3 y triptasa de mastocitos (TM). Los pacientes con EEO tuvieron niveles significativamente mayores de los 3 biomarcadores que los sujetos control ( $p < 0.001$ ). El área bajo la curva (ABC) para distinguir EEO de controles fue de 0.99 para PMB, 0.94 para Eotax3 y 0.99 para TM. El ABC de la combinación de los 3 biomarcadores fue de 1.00 comparado con la cuenta de eosinófilos (0.84), por lo que la combinación aporta una precisión diagnóstica superior al número de eosinófilos<sup>13</sup>.

## Seguimiento de pacientes con esofagitis eosinofílica

También se están llevando a cabo investigaciones respecto a nuevas técnicas para obtención de imágenes esofágicas, muestras de tejido esofágico o biomarcadores que permitan un seguimiento de pacientes con EEO menos invasivo y costoso.

**Prueba esofágica con hilo (EST)** Permite la cuantificación de proteínas derivadas de degranulación de eosinófilos (PDDE) en secreciones esofágicas. Un estudio demuestra una buena correlación entre el número de eos/CGA y la cantidad de PDDE obtenida mediante la prueba EST, por lo que se requieren estudios a mayor escala que permitan determinar su utilidad en el seguimiento de pacientes con EEO<sup>14</sup>.

**Citoesponja** Cytosponge™ es una técnica no endoscópica que permite obtener muestras de tejido (citología). Un estudio piloto comparó la precisión, seguridad y tolerabilidad de citoesponja vs. endoscopia con biopsia para la determinación de eosinofilia esofágica. Todos los estudios realizados con citoesponja aportaron especímenes adecuados. Se confirmó una buena correlación entre el número de eos/CGA por histología y por citología (0.025). La citoesponja fue segura, bien tolerada y mostró buena sensibilidad para diagnóstico de EEO. Se requieren mayores estudios para establecer los puntos de corte de eos/CGA específicos para esta nueva tecnología<sup>15</sup>.

**Cápsula de endomicroscopia con cordón** Esta cápsula constituye una nueva tecnología de imagen menos invasiva que la endoscopia ya que es deglutida por el paciente sin necesidad de sedación. La cápsula obtiene imágenes microscópicas del esófago en 3D utilizando tomografía óptica coherente. A través del cordón pasa fibra óptica que transmite luz que rota dentro de la cápsula. Cuando la cápsula llega al estómago, se retira mediante el cordón a una velocidad constante repitiendo el proceso en 4 ocasiones. Soomro presenta el resultado de un estudio en 6 pacientes en el cual esta tecnología permitió obtener imágenes de excelente calidad de la pared esofágica de manera rápida, segura e indolora, por lo que a futuro podría considerarse una opción para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EEO<sup>16</sup>.

## TRATAMIENTO

**Esteroides tópicos:** Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo analizó la seguridad y eficacia de budesonida en diferentes formulaciones (tableta efervescente y suspensión viscosa) y dosis (1 mg/12 horas vs. 2 mg/12 horas) realizando seguimiento a 2 semanas. Hubo mejoría histológica de 93.3 a 100% para los grupos de budesonida vs. 0% para placebo ( $p < 0.0001$ ). La budesonida administrada como tableta efervescente fue la formulación preferida por los pacientes y la dosis de 1 mg fue tan efectiva como 2 mg. No hubo efectos adversos graves ni cambios clínicamente relevantes en cortisol plasmático en ningún caso<sup>17</sup>.

**Pacientes refractarios a tratamiento con esteroides tópicos:** Un estudio retrospectivo de una cohorte de 307 pacientes con EEO encontró 50 pacientes refractarios a tratamiento con esteroides tópicos (fluticasona o budesonida).

Los tratamientos de rescate para estos pacientes variaron entre intercambio de esteroide tópico, aumento de dosis de esteroide, prednisona, montelukast, 6-mercaptopurina, dieta de exclusión o dilatación. Ninguno de los tratamientos de segunda línea obtuvo una tasa de respuesta > 50%. No hay un tratamiento de rescate establecido para pacientes refractarios por lo que deberá ser individualizado evaluando los efectos adversos potenciales<sup>18</sup>.

**Definición de respuesta histológica al tratamiento:** Es importante el hecho de que no hay una definición uniformemente aceptada de respuesta histológica al tratamiento con esteroides tópicos. Puede variar desde < 15 hasta < 5 eos/CGA. Un estudio de Wolf et al. buscó determinar qué punto de corte refleja mejor la mejoría clínica y endoscópica del paciente. Los autores proponen un punto de corte < 5 eos/CGA para tener una mejor correlación con la respuesta clínica y endoscópica<sup>19</sup>.

**Nuevos tratamientos en desarrollo para EEO:** OC000459 es un antagonista selectivo de CRTH2 que bloquea la actividad de PGD<sub>2</sub> para reclutar y activar eosinófilos y células Th2, suprimiendo el efecto inflamatorio. Se evaluó su eficacia y seguridad como monoterapia oral a través de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio demostró un efecto antiinflamatorio moderado en pacientes adultos con EEO, más pronunciado en el esófago proximal y el compuesto fue bien tolerado. La mejoría no alcanzó significación estadística tras la administración de OC000459 por 8 semanas, por lo que requieren mayores estudios antes de poder considerarlo como una opción terapéutica válida<sup>20</sup>.

## Conclusión

La EEO es una enfermedad cada vez más reconocida que requiere la combinación de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos para establecer su diagnóstico. En la actualidad una parte importante de su investigación tiene como objetivo el encontrar herramientas para un diagnóstico y seguimiento más precisas, menos invasivas y más económicas con la finalidad de lograr un diagnóstico más temprano así como menores costos y riesgos en el seguimiento de estos pacientes.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG Clinical guideline: evidenced-based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-692.
- Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489-495.
- Van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, et al. Inter- and intraobserver agreement of endoscopic signs in adult patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1841.
- Llanos-Chea A, Amsden K, Johnson K, et al. Evaluation of endoscopic visual characteristics in children with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Su1741.
- Ureña R, Soucy G, Bouin M. Are biopsies done in accordance with consensus recommendations in eosinophilic esophagitis? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1873.
- Krøner AL, Vyberg M. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in a Danish region after changed biopsy protocol for patients with dysphagia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1847.
- Iacucci M, Eustace G, Gui X, et al. High definition-iSCAN virtual chromoendoscopy has high sensitivity and specificity for histologically proven diagnosis of eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Tu1359.
- Hiremath G, Olive A, Devaraj S, et al. Salivary interleukin (IL) 5 and 4 are increased in eosinophilic esophagitis and correlate with esophageal eosinophilia in children. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1678.
- Hiremath G, Olive A, Davis CM, et al. Eosinophilic esophagitis related cytokines in saliva: characterization and methodological considerations. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 252.
- Herzlinger M, Lu S, Matoso A, et al. 15-S-HETE: a noninvasive serological marker for eosinophilic esophagitis? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1838.
- Sawant DV, Yao W, Wright Z, et al. MicroRNA-A-21 as a potential non-invasive biomarker for eosinophilic esophagitis in children. Sesión de carteles presentada en: NASPHGAN; 2013 octubre 10-12; Chicago, IL. 6.
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Major basic protein, eotaxin-3, and mast cell tryptase staining for diagnosis of eosinophilic esophagitis: a prospective study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1828.
- Amsden K, Kagalwalla A, Alumkal P, et al. The minimally invasive esophageal string test measures changes in mucosal inflammation in pediatric eosinophilic esophagitis during treatment: a longitudinal study. Sesión de carteles presentada en: NASPHGAN 2013 octubre 10-12; Chicago, IL. 8.
- Katzka DA, Ravi A, Geno DM, et al. Cytosponge evaluation of eosinophilic esophagitis in comparison to endoscopy: accuracy, safety and tolerability. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 56.
- Soomro AR, Gora MJ, Puricelli WP, et al. Tethered capsule endomicroscopy for eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Tu1365.
- Miehke S, Hruz P, von Armin U, et al. Two new budesonide formulations are highly efficient for treatment of active eosinophilic esophagitis: results from a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 55.
- Cotton CC, Green DJ, Hughes JT, et al. When eosinophilic esophagitis is refractory to topical steroids: treatment

- options and clinical outcomes. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1855.
19. Wolf WA, Green DJ, Hughes JT, et al. What cut-point should be used to define a histologic response to topical steroid use in eosinophilic esophagitis? A data-driven approach using symptoms and endoscopic findings. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1832.
  20. Straumann A, Bussmann C, Collins LP, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with the CRTH2-antagonist OC000459: a novel therapeutic principle. Sesión de trabajos orales presentada en: UEGW; 2013 octubre 12-16; Berlín, Alemania. OP421.