



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON ESOFAGITIS
EOSINOFILICA EN LA ÚLTIMA DECADA (2009-2018) EN NUESTRA ÁREA
DE SALUD ELX-HOSPITAL GENERAL.**

Alumno: María Fernández Sánchez

Tutor: María Teresa Selva Sempere

Curso: 2018 – 2019

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON ESOFAGITIS
EOSINOFILICA EN LA ÚLTIMA DECADA (2009-2018) EN NUESTRA ÁREA
DE SALUD ELX-HOSPITAL GENERAL.**

ÍNDICE

ASPECTOS PRELIMINARES

Resumen/ Palabras clave	3
Abstract / Keywords	4

CUERPO DEL TRABAJO

Introducción.....	5
Estado de la cuestión	7
Hipótesis	11
Objetivos.....	11
Objetivo principal:.....	11
Objetivos específicos:.....	11
Metodología.....	12
Diseño del estudio:.....	12
Sujetos del estudio	12
Criterios de inclusión:.....	12
Criterios de exclusión:.....	12
Variables del estudio:.....	13
Limitaciones del estudio.....	13
Plan de trabajo	14
Aspectos éticos a tener en cuenta	15
Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados.....	15
Presupuesto.....	16
Resultados.....	16
Discusión y conclusiones	21
Bibliografía.....	24
ANEXO 1	27

Resumen

Introducción: La incidencia y prevalencia de esofagitis eosinofílica no son bien conocidas; parece por tanto necesario la realización de nuevos estudios epidemiológicos.

Métodos: registro retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica desde 1 enero de 2009 hasta 31 de diciembre de 2018 en el área de salud Elche-Hospital General. Se revisó base de datos endoscópica, atención ambulatoria y hospitalaria. El diagnóstico se confirmó basado en la presencia de síntomas de disfunción esofágica y eosinofilia > 15 eos / HPF.

Resultados: Se diagnosticaron un total de 37 pacientes durante dicho periodo de tiempo, siendo la mayoría varones de entre 36-40 años, de los cuales el 48,64% presentó respuesta clínico-histológica a IBP. La prevalencia de desórdenes autoinmunes fue muy reducida. La incidencia promedio fue de 2,247 casos/100 000 habitantes/año; presentando un pico máximo en el año 2018 con un total de 9,08 casos/100 000 habitantes/año, con un incremento en la misma de hasta 15 veces. La prevalencia se estimó de promedio en 3,1 casos/100 000 habitantes/año, presentando un pico de 22 casos/100 000 habitantes año para el año 2018.

Conclusiones: Incidencia y prevalencia de esofagitis eosinofílica se han incrementado exponencialmente en la última década en Elche.

Palabras clave: *Esofagitis eosinofílica, disfagia, impactación alimentaria, incidencia, epidemiología.*

Abstract

Introduction: eosinophilic esophagitis's incidence and prevalence are not well known; Therefore it seems reasonable to perform new epidemiological studies.

Methods: retrospective registry of medical reports of eosinophilic esophagitis's patients was reviewed from January 1, 2009 to December 31, 2018 in the health area Elche-Hospital General. Endoscopic database, ambulatory and hospital care were reviewed. The diagnosis was confirmed based on the presence of esophageal dysfunction symptoms and eosinophilia > 15 eos / HPF.

Results: A total of 37 patients were diagnosed during this period of time, being the majority males between 36-40 years of age, of which 48.64% presented a clinical-histological response to PPI. The prevalence of autoimmune disorders was very low. The average incidence was 2,247 cases/100 000 inhabitants/year; presenting a maximum peak in 2018 with a total of 9.08 cases/100 000 inhabitants/year, with an increase in it of up to 15 times. The prevalence was estimated as an average of 3.1 cases/100 000 inhabitants/year, presenting a peak of 22 cases/100 000 inhabitants year for the year 2018.

Conclusions: Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis have increased exponentially in the last decade in Elche.

Keywords: *Eosinophilic esophagitis, dysphagia, food impaction, incidence, epidemiology.*

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad inflamatoria crónica esofágica inmunomediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica tales como disfagia e impactación alimentaria en adultos y adolescentes, junto con la presencia de un infiltrado eosinofílico en el epitelio esofágico [1].

Para su diagnóstico, se requiere de la presencia de síntomas de disfunción esofágica, junto con la realización de una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias que muestren un recuento de > 15 eosinófilos por campo [1]. Entre los hallazgos endoscópicos característicos, aunque no específicos se encuentran: traquealización esofágica, surcos lineales o longitudinales, placas blancas o exudados así como “mucosa en papel de crepé”; sin embargo, una gran proporción de pacientes tienen una mucosa aparentemente normal.

Desde el primer caso descrito y publicado en 1978 por Landres et al [2], ha pasado de ser una condición rara, a una causa común de morbilidad gastrointestinal tanto en niños como en adultos. La incidencia, prevalencia y características clínicas de los pacientes son aspectos importantes para entender la epidemiología de una enfermedad, particularmente en el caso de aquellas patologías descritas recientemente, como la que se presenta.

Se trata actualmente de la segunda causa de inflamación crónica esofágica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico, siendo la primera causa de disfagia e impactación en niños y adultos jóvenes [1].

Su incidencia y prevalencia entre los diferentes estudios publicados en la literatura son muy variables. Debemos ser cautos a la hora de interpretar los resultados publicados, pudiendo haber diferencias entre los estudios realizados en diferentes periodos de tiempo, criterios de inclusión etc. aunque parece que la incidencia tiende a aumentar rápidamente, debiendo aventurarnos a hipotetizar sobre dicho incremento.

Una revisión sistemática publicada en el año 2012 [3] evaluó el incremento en la incidencia anual para EEo en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2004 a 2008 (39%; $p < 0.0001$) y el número de biopsias realizadas para la indicación de disfagia esofágica para el mismo periodo de tiempo (26%, $p < 0.0001$). En el análisis

multivariante, aquellos endoscopistas que poseían una tasa de biopsias superior tenían unas tasas de diagnóstico de EEO superiores ($p=0.008$).

Sin embargo, como muchos otros estudios señalan [4-7], podría explicar sólo en parte el aumento en la incidencia y prevalencia de la patología, habiendo otros posibles factores (*Tabla 1*) contribuyentes: Aero alérgenos, alérgenos alimentarios, infecciones, inmunoterapia oral o sublingual, climatología, factores al inicio de la vida, condiciones autoinmunes... [8]

Risk Factors for EoE and Disorders Associated with EoE

Risk factor	Comment
Aeroallergens ^{10, 16, 94–96, 98, 99, 154}	Might cause EoE or increase disease activity; can cross react with food allergens; may explain seasonal variation in diagnosis
Food allergens ^{7, 155, 156}	Directly trigger EoE; elimination can lead to disease remission
Helicobacter pylori ^{109–113}	Inversely associated with EoE; decrease in <i>H. pylori</i> prevalence has accompanied increase in EoE prevalence over the last 20 years; mechanistic data lacking
Infections (herpes simplex virus; mycoplasma) ^{115–118}	Associated with EoE; mechanistic data lacking
Oral or sublingual immunotherapy ^{120–124}	Causes or induces EoE in certain patients; baseline EoE status for reported cases usually not known prior to immunotherapy
Proton pump inhibitors ¹²⁶	Reported to induce IgE antibodies to certain foods
Cold or arid climates ¹⁰⁰	Increased odds of EoE in these climate zones, but not in temperate or tropical zones
Population density ^{35, 101, 102}	Odds of EoE increase as population density decreases
Early life factors ^{104–107}	Antibiotic use, Cesarean section, and preterm delivery increase the odds of pediatric EoE
Connective tissue disorders ¹³³	Ehlers-Danlos, Marfan Syndrome, and Loeys-Dietz syndrome have been associated with EoE
Celiac disease ^{128–132}	Associated with EoE; EoE is more common in patients with celiac disease than would be expected
Autoimmune conditions ^{134, 135}	Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, IgA deficiency, multiple sclerosis, and Hashimoto's thyroiditis associated with EoE

Tabla 1. Factores de riesgo y desordenes asociados a Esofagitis eosinofílica^[8]

Los expertos recomiendan terapia médica (IBP, glucocorticoides deglutidos) y dieta de eliminación de alimentos para reducir la inflamación mucosa, lo que tendrá una mayor utilidad en estadios iniciales de enfermedad, mientras que las dilataciones endoscópicas quedarían reservadas para aquellos pacientes con estenosis que pudieran beneficiarse de las mismas.

Las recomendaciones para el mantenimiento de la terapia se basan no solo en la prevención de las recaídas, como también en la prevención de las futuras posibles consecuencias en la evolución de la enfermedad.

Uno de los estudios más relevantes para conocer la historia natural de la enfermedad se llevó a cabo en Suiza [9], en él se siguió por un periodo de tiempo medio de 7,2 años a 30 pacientes adultos en ausencia de tratamiento. La presencia de eosinofilia esofágica y disfagia persistente se identificó en la práctica totalidad de los pacientes. La intensidad de la disfagia, en cambio fue disminuyendo durante el seguimiento en el 37%, se mantuvo estable en el 37% y empeoró en el 23%, aunque la principal limitación del estudio implicaba que 1/3 de los pacientes se sometieron a dilataciones endoscópicas, pudiendo esto influir sobre el desarrollo de síntomas.

Contrariamente a los estudios cuyo *end point* se basa en sintomatología, los estudios basados en *outcomes* endoscópicos [10-13] han reportado progresión a fibrostenosis significativa en la mayoría de los pacientes con más de una década de EoE no tratada.

La resolución espontánea de la eosinofilia esofágica es infrecuente, aunque el grado de eosinofilia puede disminuir incluso en ausencia de terapia activa a lo largo del tiempo en algunos casos.

Parece por tanto razonable, puesto que se dispone de pocos estudios y gran heterogeneidad entre los mismos, la realización de nuevos estudios que arrojen respuestas sobre epidemiología y características basales de estos pacientes, puesto que será crucial su correcta identificación para instaurar un tratamiento adecuado que mejore la calidad de vida de los pacientes y evite la progresión a formas fibroestenóticas, así como para evaluar necesidades del cuidado de la salud y para el planeamiento de la provisión de los servicios de gastroenterología.

Estado de la cuestión

El primer caso descrito en la literatura fue publicado en 1978 por Landres et al. [2] en él se describía un paciente con infiltración esofágica por eosinófilos de forma similar a lo sucedido en la gastroenteritis eosinofílica, concluyendo que probablemente representaría una variante de la misma y que podría predisponer a un desorden motor esofágico.

Sin embargo, no fue hasta los primeros años de la década de los 90s, en que se describieron los tres primeros casos de esta patología tal y como la conocemos [14-16].

En el año 2007 se redactó la primera guía europea sobre esofagitis eosinofílica [17], produciéndose su actualización en el año 2011 [18]. En ella se definía la EEO como aquella enfermedad inmune crónica antígeno inmunomediada en el esófago, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y predominio eosinofílico en las biopsias. Es importante subrayar que otras causas de eosinofilia locales y sistémicas debían ser excluidas. Además, en su diagnóstico se contemplaba que debían excluirse aquellas respondedoras a terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Finalmente, en la última guía europea de consenso publicada en el año 2017 [1] se incluyó, dentro del espectro de pacientes con esofagitis eosinofílica, a aquellos que presentaban una respuesta favorable a la terapia con IBP; ya que tanto la clínica, fisiopatología, histología y genética son indistinguibles a aquellos pacientes no respondedores a IBP. Por ello, la terapia con IBP pasaría de ser un criterio diagnóstico para EEO a un agente terapéutico.

Varios estudios de múltiples países han descrito la epidemiología e historia natural de EEO tanto en niños como en adultos en las últimas dos décadas. Algunos de ellos se basan en poblaciones de regiones geográficas limitadas, mientras que otros lo hacen en instituciones, utilizando registros y datos electrónicos de amplias bases de datos médicas.

La incidencia y prevalencia son aspectos importantes a tener en cuenta para entender la epidemiología de una enfermedad, particularmente aquellas como la EEO, descrita tal y como la conocemos hace menos de tres décadas. Tanto incidencia como prevalencia son consideradas medidas de frecuencia. La incidencia se define como el número de nuevos casos en los que los pacientes inicialmente estaban libres de la afectación y la desarrollan durante un periodo de tiempo establecido. La prevalencia se define como la proporción total de pacientes con dicha afectación a lo largo del tiempo. Generalmente, ambas se reportan como una fracción de una población en riesgo (p.e. 100 000 individuos).

Uno de los primeros artículos poblacionales publicados sobre la epidemiología de esta enfermedad se llevó a cabo en Minnesota (USA) [19], se recogieron los datos de todos

los pacientes con EEO entre los años 1976 y 2005, localizando un total de 78 pacientes; la incidencia se incrementó exponencialmente entre el periodo de 1976-1980 y aquel entre 2000-2005, siendo para este último de 7,13 - 11,77 / 100 000 habitantes/año.

En Suiza [20] se realizó también un estudio poblacional entre los años 1993-2013 diagnosticando un total de 179 pacientes. El tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 4 años. La incidencia en el año 2004 fue de 0,16/100 000 habitantes/año; incrementándose en el año 2013 hasta 6,3/100 000 habitantes/año.

En Holanda [21] se llevó a cabo un estudio entre los años 1996 y 2010 recogiendo un total de 674 pacientes extraídos de la base de datos nacional holandesa sobre histología y citopatología. El 74% de los pacientes diagnosticados fueron varones. La incidencia en el año 1996 fue de tan solo 0,01/100 000 habitantes, mientras que en el año 2010 se incrementó hasta 1,31/100 000 habitantes.

Entre los años 2010-2015 en EEUU [22], se analizaron 2 importantes bases de datos médicas electrónicas que incluían un total de 30 301 440 pacientes, diagnosticando 7840 EEO. La prevalencia en el año 2015 se estimó en 25,9/100 000 habitantes, siendo más frecuente en varones jóvenes.

También en EEUU, Dellon et al. [23] realizaron un estudio sobre bases de datos de aseguradoras (35 375 388) entre los años 2008 y 2011, identificando hasta 16 405 pacientes con EEO. Ello supondría una prevalencia en el año 2011 de 56,7/100 000 habitantes, siendo más frecuente en varones (65%) con una edad media de 33,5 años.

Sobre las bases de datos histológica y patológica nacional de Dinamarca [24], se llevó a cabo un estudio poblacional entre los años 1997 y 2012. La incidencia y prevalencia en 1997 fueron respectivamente de 0,06/100 000 habitantes y 0,4/100 000 habitantes, incrementándose hasta 10 veces en el año 2012, y siendo respectivamente incidencia y prevalencia de 0,79/100 000 habitantes y 4/100 000 habitantes, sin embargo, la tasa de biopsias esofágicas se incrementó en dicho periodo únicamente al doble.

Recientemente, un meta análisis [25] calculó un tasa de incidencia de 3.7/100.000/año (95% IC 1,7–6,5), siendo superior en adultos (7.0/100.000/ año) que en niños, al igual que una prevalencia global de 22.7/100,000 (95% CI 12.4–36.0) con una tasa más alta

en adultos (43.4/100,000; IC 95%, 22.5–71.2) que en niños; aunque con una considerable heterogeneidad.

En España, un estudio prospectivo llevado a cabo en Cáceres por Molina-Infante et al. [26] diagnosticaron un total de 137 pacientes entre los años 2007-2016, lo que suponía una incidencia de 13,7/100.00/año con una prevalencia de 81.73/100.000/año para el año 2016, siendo más prevalente en varones jóvenes con edades comprendidas entre 35 y 44 años. Se objetivó una tasa de remisión clínico-histológica para el 46% tras terapia con IBP durante 8 semanas.

Por último, un estudio español realizado en Castilla la Mancha por Arias et al. [27] entre los años 2006-2017 diagnosticaron un total de 117 pacientes con EEO, la prevalencia en adultos es de 111.9 (95%CI, 90.8–136.5), siendo más frecuente en varones con picos entre las edades de 20-24 y 35-39 años, no encontrado variación estacional al diagnóstico.

Por tanto, y como se deduce de los resultados arrojados por los diferentes estudios, la evolución en la epidemiología de la EEO en las últimas 3 décadas es notable, tanto su incidencia como prevalencia se han incrementado rápidamente. Constituye la principal causa de impactación alimentaria y es una de las principales causas de disfagia alimentaria. La evolución de la EEO implica el desarrollo de inflamación crónica que puede progresar a estadios fibroestenóticos, en algunos pacientes.

A continuación se muestran los resultados de la revisión sistemática publicada en el año 2018 por Dellon et al. [8], en ella se pueden observar los resultados epidemiológicos de los estudios más relevantes, observando en la *figura 1* cómo ha evolucionado en los últimos años.

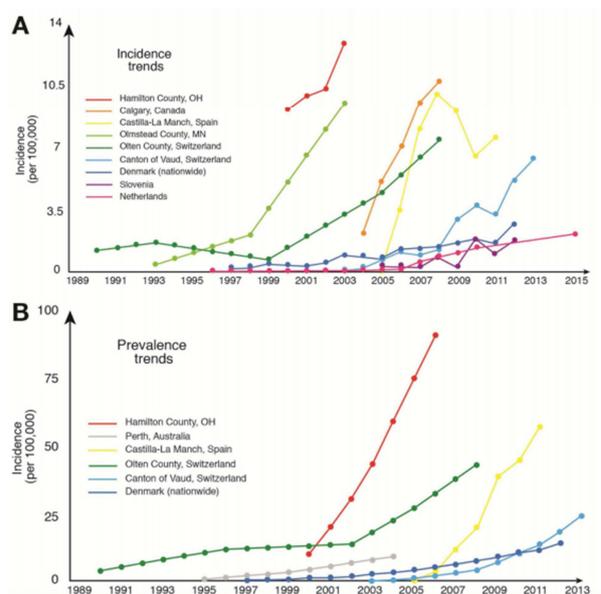


Figura 1. Incidencia (A) y prevalencia (B) de EEO según estudios poblacionales^[8]

Hipótesis

La incidencia y prevalencia de esofagitis eosinofílica (presencia de > 15 eosinófilos por campo) se han ido incrementando en los últimos años en parte probablemente a una mayor sospecha diagnóstica y toma de biopsias en consecuencia, incluso en presencia de un esófago de aspecto endoscópico normal.

Además, la inclusión de aquellos pacientes con esofagitis eosinofílica respondedores a IBP según un consenso de expertos publicado en el año 2016 y la posterior ratificación mediante su inclusión en la guía europea publicada en el año 2017 puede haber incrementado aún más la incidencia y prevalencia de dicha patología en los últimos años.

Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar la incidencia y prevalencia de esofagitis eosinofílica en la última década (2009-2018) en el departamento de salud Elx-Hospital General.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con esofagitis eosinofílica.
- Analizar la asociación entre esofagitis eosinofílica y otros trastornos autoinmunes.
- Describir los hallazgos histopatológicos en los casos diagnósticos para esofagitis eosinofílica.
- Evaluar la relación entre la fecha de diagnóstico de esofagitis eosinofílica y la temporada de polen en Elche.
- Analizar la tendencia de incidencia y prevalencia.

Metodología

Diseño del estudio:

Se identificaron los casos de esofagitis eosinofílica (CIE-9 : 530.13 ; CIE-10: K20.0) en el periodo de tiempo de 2009-2018 mediante la consulta a la base de datos endoscópica (Endobase®), el sistema de alta hospitalaria (Mizar®) y el sistema de asistencia ambulatoria en atención primaria y especializada (Abucasis®) mediante la revisión de historias clínicas. Los casos de esofagitis eosinofílica se definieron según guías clínicas [1] (clínica de disfunción esofágica junto con la presencia de > 15 eosinófilos por campo en biopsias). Se registraron datos clínicos y demográficos de los pacientes.

Usando la población conocida del departamento de salud de Elx-Hospital General, se determinó la incidencia anual y la prevalencia de EoE [28].

Se obtuvieron además resultados sobre las biopsias realizadas sobre dichos pacientes así como las características histopatológicas observadas.

La temporada de polen en Elche se definió de febrero a junio, de acuerdo con la información aerobiológica local a cargo de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica [29].

Sujetos del estudio (Población, criterios de inclusión y exclusión).

Nuestra muestra de estudio se constituye por aquellos pacientes mayores de 18 años diagnosticados de esofagitis eosinofílica en el periodo de tiempo 2009-2018 en el departamento de salud Elx-Hospital General, seleccionados de forma consecutiva.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de esofagitis eosinofílica en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2009-2018.

Criterios de exclusión:

- Otras causas posibles de eosinofilia esofágica, como gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, hipersensibilidad a medicamentos, ingesta de cáusticos, parásitos, síndrome hipereosinofílico, vasculitis, pénfigo, trastorno del tejido

conectivo y enfermedad de injerto contra huésped se descartaron según los registros médicos.

- Pacientes menores de 18 años de edad al diagnóstico.

Variables del estudio:

- Características demográficas: fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, número de historia clínica (NHC), hallazgos histopatológicos observados en los casos diagnosticados y fecha de diagnóstico.
- Comorbilidad atópica: rinoconjuntivitis, asma, alergias alimentarias.
- Desórdenes autoinmunes y toma de fármacos inmunosupresores: hipotiroidismo, alopecia areata, psoriasis, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, déficit de IgA, esclerosis sistémica, sarcoidosis, desórdenes del tejido conectivo (Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan y síndrome de Loeys-Dietz). Toma de inmunosupresores.
- Síntomas digestivos: episodios de impactación alimentaria, disfagia, pirosis, dolor torácico, vómitos, dispepsia.
- Hallazgos endoscópicos: anillos o traquealización esofágica, exudados o placas blanquecinas, mucosa en “papel crepé”, edema, estenosis, surcos longitudinales.

Limitaciones del estudio

Por tratarse de un estudio retrospectivo, es posible que no fueran identificados todos los pacientes diagnosticados en dicho periodo de tiempo, así como no es posible la recogida de todos los datos por pérdida de pacientes en su seguimiento o historias clínicas incompletas.

Además, es posible que un número indeterminado de pacientes pertenecientes al área de salud Elx-Hospital General no consultaran en dicho centro, pudiendo haber sido diagnosticadas y seguidas en centros hospitalarios privados.

Por tratarse de un estudio realizado en un único centro, la muestra total de pacientes puede resultar de escaso tamaño; por la que la realización de un estudio multicéntrico podría aumentar el tamaño muestral, obteniendo así una mayor potencia estadística.

Plan de trabajo

La recogida de datos se llevó a cabo por el investigador principal a través de la revisión de la historia clínica informatizada de los pacientes ambulantes (Abucasis®), hospitalizados (Mizar®) y base de datos endoscópica (Endobase®) diagnosticados de esofagitis eosinofílica de forma consecutiva entre los años 2009-2018.

Se lleva a cabo una verificación cruzada entre las bases de datos analizadas para la extracción de variables. Se informatiza anónimamente y depurarán los datos, mediante su registro retrospectivo en una base de datos Excel previamente diseñada para cumplimentar las variables ya predefinidas (*Anexo 1*).

La población de referencia total es de 165 119 habitantes en 2018 [28], sin importantes cambios relevantes demográficos en el periodo de estudio con excepción del año 2009 (coeficiente de variación entre 2010-2018 de 1,64%). En el año 2009 la población adscrita era de 299 078 habitantes [28]; pero debido a la inauguración en el año 2010 de otro centro hospitalario en la misma ciudad (Elche), se redujo la población de referencia a la mencionada previamente.

El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS v 25 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Las variables categóricas se describen con porcentajes, y las variables continuas con una desviación estándar promedio o mediana (rango), según corresponda. Inicialmente se determina la normalidad de aquellas variables cuantitativas continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las asociaciones entre las variables categóricas se probarán con la prueba χ^2 (con corrección de Fisher cuando fuera necesario) y los datos continuos se evalúan utilizando la prueba t de dos muestras o la prueba U de Mann-Whitney para datos paramétricos y

no paramétricos, respectivamente. Se consideran estadísticamente significativos aquellos valores de p inferiores a 0,05.

Aspectos éticos a tener en cuenta

No se declaran riesgos o inconvenientes derivados de la realización de este estudio para los sujetos del mismo, dado el carácter retrospectivo en la recogida de datos para su análisis.

La confidencialidad de los datos de todos los pacientes es asegurada a través del registro cruzado de los mismos en dos bases de datos distintas. Por tanto los datos analizados susceptibles de ser comunicados en publicaciones científicas o mediante comunicaciones en congresos respetarán la confidencialidad de los pacientes, según la normativa vigente. El presente estudio queda avalado por el comité de ética asistencial del Hospital General Universitario de Elche.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados

Disponemos de escasos artículos científicos publicados actualmente sobre la epidemiología de dicha patología, que además fue descrita tal y como la conocemos hace no más de tres décadas. En nuestro país, únicamente dos artículos han analizado la incidencia y la tendencia en cuanto a prevalencia y características de estos pacientes [26,27].

Sería beneficioso para la comunidad científica y en particular para gastroenterólogos y pacientes, disponer de la suficiente evidencia científica disponible para conocer la historia natural de la enfermedad y características de los pacientes así como evaluar la incidencia real en nuestro medio.

Todo ello contribuiría al conocimiento general de la patología, ayudando a identificar tempranamente a estos pacientes para instaurar un tratamiento adecuado que evite la progresión a formas fibroestenóticas así como evaluar la previsión que debe realizarse en función de la prevalencia de esofagitis eosinofílica. De esta forma, aportaría evidencia para contribuir a destinar infraestructura, presupuesto y personal médico en

el establecimiento de consultas monográficas sobre enfermedades del esófago para desarrollar la más adecuada praxis médica.

Presupuesto

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Resultados

Durante los años 2009 - 2018, se diagnosticaron un total de 37 pacientes con esofagitis eosinofílica según guías clínicas. Las características basales de los pacientes quedan reflejadas en las *tablas 2 y 3*.

Número de pacientes diagnosticados	37
Edad, media (rango)	37,76 (18-65)
16-20 años	4
21-25 años	2
26-30 años	4
31-35 años	3
36-40 años	10
41-45 años	5
>45 años	9
Sexo masculino, n (%)	27 (73%)
Comorbilidades atópicas, n (%)	26 (70,2%)
Asma	10 (27%)
Rinoconjuntivitis	19 (51,4%)
Alergias alimentarias	13 (35,1%)
Síntomas, n (%)	36 (97,3%)
Disfagia	36 (97,3%)
Impactación alimentaria	19 (51,4%)
Pirosis	12 (32,4%)
Dolor torácico	9 (24,3%)
Regurgitación	3 (8,1%)
Vómitos	8 (21,6%)
Dispepsia	6 (12,2%)

Tabla 2. Características basales de los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica en nuestro centro entre 2009-2018.

Desordenes autoinmunes, n (%)	1 (2,7%) hipotiroidismo
Uso fármacos inmunosupresores, n (%)	0 (0%)
Hallazgos endoscópicos, n (%)	36 (97,3%)
Surcos longitudinales	30 (81,1%)
Esófago anillado	27 (73%)
Punteado blanquecino	36 (70,3%)
Estenosis	3 (8,11%)
Mucosa en “papel crepé”	6 (16,22%)
Normal	1 (2,70%)
T° demora diagnóstica (meses) desde inicio de síntomas, media (rango)	32,20 (0-108)
Elevación de IgE, n (%)	17 (45,95%)
Diagnósticos en época de polen (Feb-Jun)	17 (45,95%)
Remisión con IBP, n (%)	19 (51,35%)

Tabla 3. Características basales de los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica en nuestro centro entre 2009-2018.

La media y mediana de edad al diagnóstico fueron respectivamente 37,76 años y 38 años, con un rango de edad entre 18 y 65 años. La edad seguía una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. De todos los pacientes diagnosticados, el 73% fueron varones. El mayor pico de edad se objetivó entre los 35 y los 40 años; observando un segundo pico de edad entre aquellos pacientes de más de 45 años. Hasta el 75% de los diagnósticos habían sido diagnosticados con 45 años o menos.

Entre los síntomas relacionados, hasta el 70,2% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad atópica, siendo la más frecuente de ellas la rinoconjuntivitis con un 51,4%. Siendo más frecuente para el varón la presencia de asma o intolerancias alimentarias frente a la mujer (asma 33,3% frente 10%; intolerancias alimentarias 40,7% frente a 20%, $p=0.1$ y $p=0.5$ respectivamente).

Todos los pacientes con excepción de uno de ellos presentaron algún síntoma de disfunción esofágica, lo que supondría que el 97,3% de los pacientes identificados se encontraban sintomáticos. Entre los síntomas más frecuentes: disfagia (97,3%), impactación alimentaria (51,4%), pirosis (32,4%) o dolor torácico (24,3%).

Con la excepción de hipotiroidismo (diagnosticado únicamente en 1 paciente), no se identificaron otras enfermedades autoinmunes para los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica en dicho periodo de tiempo, lo que supuso que únicamente el 2,70% presentarían alguna enfermedad autoinmune concomitante.

Del mismo modo, ningún paciente se encontraba en tratamiento con fármacos inmunosupresores al diagnóstico de esofagitis eosinofílica.

En cuanto a las características endoscópicas de los pacientes diagnosticados, el 97,3% presentaba al menos un signo típico de esofagitis eosinofílica, siendo con más frecuencia la presencia de surcos longitudinales (81,1%), seguido de un esófago anillado (73%) y presencia de punteado blanquecino (70,3%).

La media en meses en la demora diagnóstica desde el inicio de los síntomas se situó en 32 meses desde el inicio de los síntomas, siendo la mediana de 24 meses (rango entre 0-108 meses).

De entre los 37 pacientes diagnosticados, únicamente se determinaron niveles de IgE específica en el 59,5% (N: 22) de los pacientes; de los cuales se objetivó su elevación en 17 de los 22 pacientes (77,27%).

Un número similar de pacientes fueron diagnosticados dentro y fuera de la época de polen para dicha región (45,95% vs 54,05%, $P=0.5$).

La tasa de respuesta a IBP se situó en el 51,35%, constituyendo un total de 19 pacientes; mientras que 17 pacientes no presentaron respuesta endoscópica a IBP y precisaron de otras terapias (corticoides deglutidos, en su mayoría), habiendo un paciente que se encuentra en remisión histológica tras dieta de exclusión de alimentos como única terapia empleada.

En cuanto a la incidencia y prevalencia y su evolución en los últimos 10 años; el primer paciente fue diagnosticado en el año 2010. La incidencia promedio global se situó en 2,25 casos nuevos por 100 000 habitantes/año; con un número significativamente mayor de hombres que mujeres (medianas de 5,58 casos por 100 000 habitantes años frente a 0 casos por 100 000 habitantes/año). El pico de incidencia se sitúa en el año 2018, con una incidencia de 9,08 casos por 100 000 habitantes año. Es en el año 2018 donde se

diagnostican el 40,5% del total de casos identificados durante el estudio. Habiendo experimentado un considerable aumento de incidencia desde el primer caso diagnosticado hasta el año 2018, con un incremento de 15 veces. Los datos se muestran en la *tabla 4*.

Año	Población	Casos de esofagitis eosinofílica (♂:♀)	Incidencia global/100000 habitantes	Incidencia varones/100000 habitantes	Incidencia mujeres/100000 habitantes	Prevalencia global	Prevalencia varones	Prevalencia mujeres
2009	299 078	0:0	0	0	0	0	0	0
2010	169 555	1:0	0,59	1,30	0	0,60	1,30	0
2011	169 555	2:0	1,18	2,60	0	1,8	3,9	0
2012	166 695	2:0	1,20	2,47	0	3	6,2	0
2013	163 576	0:0	0	0	0	3,1	6,3	0
2014	162 072	0:0	0	0	0	3,1	6,3	0
2015	163 667	3:0	1,83	3,72	0	4,9	9,9	0
2016	162 680	4:3	4,30	4,98	3,64	9,2	15	3,6
2017	163 026	6:1	4,29	7,47	1,21	13	22	4,8
2018	165 119	9:6	9,08	11,04	7,18	22	33	12
Mediana	164 392		2,247	5,58	0	3,1	6,3	0
Media (2010-2012)	168 601		0,99	2,12	0	1,8	3,8	0
Media (2013-2105)	163 105		0,61	1,24	0	3,7	7,5	0
Media (2016-2018)	163 608		5,89	7,83	4,01	14,7	23,3	6,8

Tabla 4. Incidencia y prevalencia anual en Elche (España) entre los años 2009-2018, dividida además por sexo y trienios. ♂:♀ varón:mujer

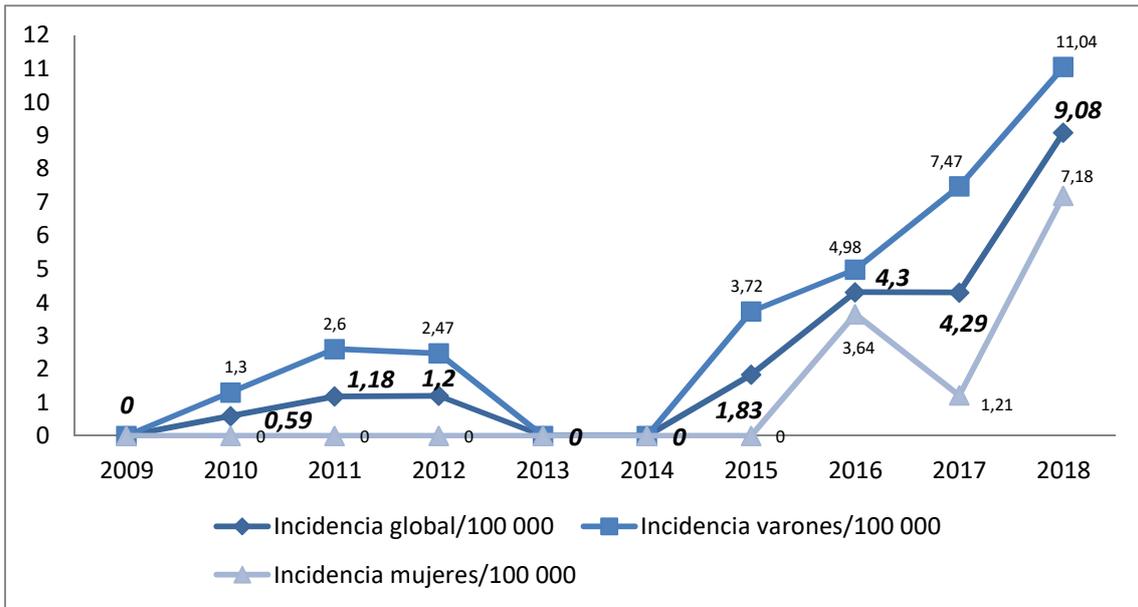


Figura 2. Gráfico incidencia global y desglosada por sexos 2009 – 2018 Área de salud Elx-Hospital General.

La prevalencia acumulada durante los años 2009 – 2018 fue de 22 casos diagnosticados. Siendo la prevalencia en varones de 33 frente a la prevalencia en mujeres de 12.

Consecuentemente, la prevalencia se ha incrementado notablemente durante el periodo de estudio, con prevalencia en el año 2010 de 0.60, frecuente a la prevalencia de 22 para el año 2018.

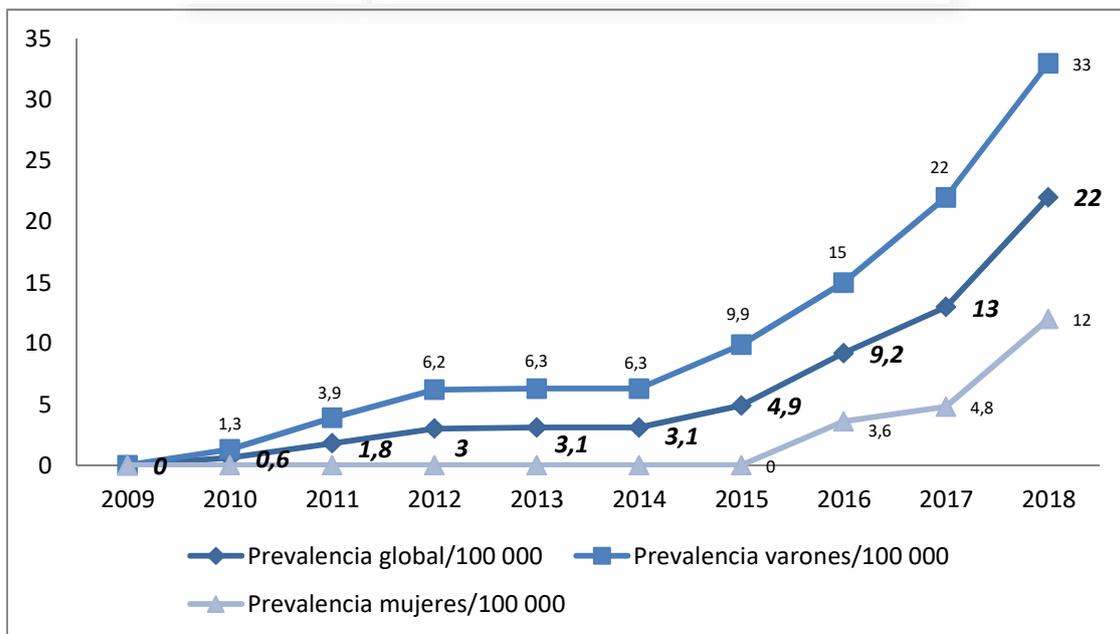


Figura 3. Gráfico prevalencia global y desglosada por sexos 2009 – 2018 Área de salud Elx-Hospital General.

Discusión y conclusiones

El presente estudio poblacional demuestra una tendencia creciente en la epidemiología de la esofagitis eosinofílica en adultos en nuestra área de salud durante la pasada década. Desde el primer caso descrito en el año 2010, la incidencia se ha incrementado dramáticamente hasta alcanzar los 15 casos el pasado año 2018.

La incidencia global para el año 2018 se sitúa en 9,08 casos/100 000 habitantes, siendo superior a aquella documentada por un meta análisis publicado que incluía estudios entre los años 2008 y 2015, y que establecía una incidencia de 7,2 casos/100 000 habitantes/año [25], aunque resulta similar o inferior a aquella descrita por otros estudios de índole española publicados en los años 2016 y 2017 [26,27].

Este incremento exponencial en la incidencia, podría ser en parte atribuido a la inclusión de aquellos pacientes respondedores a terapia con IBP tras la publicación de la última guía clínica [1] así como al mayor reconocimiento y mayor conocimiento sobre la enfermedad, aunque no debe ser la única explicación.

Diversos estudios han analizado de forma prospectiva el número de biopsias realizadas para las indicaciones de disfagia e impactación alimentaria, analizando si el incremento en el número de nuevos diagnósticos de enfermedad se relaciona con un aumento en el número de biopsias realizadas para dichas indicaciones, no habiendo encontrado asociación estadísticamente significativa [26,27]. Sin embargo, existen datos contradictorios, ya que otros estudios sí determinaron de forma estadísticamente significativa que la incidencia de esofagitis eosinofílica continúa aumentando en la población general, en parte debido al aumento de las tasas de biopsia esofágica y a una evaluación histológica más detallada de las muestras; además establecen que la tasa de biopsia de un endoscopista es un indicador de un mayor rendimiento diagnóstico [3].

Entre la biopsias diagnósticas para esofagitis eosinofílica, 24 muestras únicamente describían la presencia de eosinófilos intraepiteliales (15-80 Eosinófilos/ CGA); describiendo las restantes además la presencia de acantosis, papilomatosis, hiperplasia de células basales y congestión de vértices papilares, todo ello en relación y consonancia con el hallazgo histológico de esofagitis eosinofílica.

Llama ampliamente la atención que del total de pacientes diagnosticados, únicamente uno de ellos presentara un esófago de aspecto endoscópico normal, lo cual induce a pensar que pudiera haber sido una patología de baja sospecha clínica pese a la indicación de disfagia y/o impactación alimentaria para la realización de la endoscopia digestiva alta.

Un estudio publicado en Nueva Zelanda [30] analizó el diagnóstico final para la indicación de disfagia sometidas a esofagogastroscoopia diagnósticas, observando que hasta el 12.9% (95% CI 7.5–20.9%) resultaron ser diagnósticas para esofagitis eosinofílica, constituyendo una causa muy habitual de disfagia en adultos.

Del mismo modo, la prevalencia ha aumentado exponencialmente hasta situarse a finales de 2018 en 22 casos/100 000 habitantes, habiéndose incrementado hasta 4,5 veces respecto al año 2015. Dicho incremento podría ser explicado por la incidencia creciente y el curso relativamente benevolente en cuanto a la historia natural de enfermedad.

Otros estudios publicados en España muestran prevalencias superiores de enfermedad de hasta 81,73 casos/100 000 habitantes [26] y 107,7 casos/100 000 habitantes para el año 2017 [27] de forma respectiva.

Esta menor tasa de prevalencia en nuestro estudio podría quedar explicada en parte por tratarse de un estudio retrospectivo en el que no se hayan identificado a todos los pacientes prevalentes de enfermedad, así como por una menor sospecha diagnóstica en aquellas gastroscopias de aspecto endoscópico normal o bien por el tipo de población (población urbana frente a población rural en otros estudios).

Así, este estudio contribuye al conocimiento sobre la epidemiología de la enfermedad, siendo el tercer estudio sobre el que se tiene constancia realizado en nuestro país para determinar las características de los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica y disponer de la suficiente evidencia científica disponible para conocer la historia natural de la enfermedad y características de los pacientes así como evaluar la incidencia real en nuestro medio.

Nuestro estudio puede verse limitado por tratarse de un estudio retrospectivo en el que no pudieran haberse identificado todos los pacientes diagnosticados para dicho periodo de tiempo; además pudieran existir pacientes que fueran diagnosticados en centros privados no habiendo sido remitidos a centros públicos con posterioridad. Podría planificarse para futuras investigaciones la realización de un estudio prospectivo multicéntrico español para conocer las características epidemiológicas reales de los pacientes con esofagitis eosinofílica en nuestro medio.

En conclusión, la incidencia de esofagitis eosinofílica en el H G U de Elche se ha cuadruplicado en los últimos 10 años; y tanto incidencia como prevalencia se incrementan de forma exponencial.

El diagnóstico fue más frecuente en varones jóvenes con comorbilidad atópica. Con excepción del hipotiroidismo, no se identifican otros trastornos autoinmunes en el estudio.

La mayoría de los pacientes presentaron al menos un signo endoscópico típico de esofagitis eosinofílica, siendo ligeramente más frecuente la presencia de surcos longitudinales.

El presente estudio además corrobora que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es efectivo en aproximadamente el 50% de los casos.

No se han encontrado diferencias estacionales para el diagnóstico, existiendo una tendencia a una distribución equitativa para ambos periodos.

A la vista de los resultados arrojados, deben planificarse nuevos estudios que determinen las causas del incremento en la incidencia de dicha enfermedad, ayudando así en la contribución a la planificación en materia de organización en salud.

Bibliografía

1. Alfredo J Lucendo, Javier Molina-Infante, Ángel Arias, Ulrike von Arnim, Albert J Bredenoord, Christian Bussmann, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(3) 335–358.
2. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298–1301.
3. A. A. N. Syed*, C. N. Andrews*, E. Shaffer*, S. J. Urbanski†, P. Beck* & M. Storr. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 950–958.
4. Jensen ET, Kuhl J, Martin LJ, et al. Prenatal, antenatal, and early life factors are associated with risk of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016;150 (suppl):S135–S136 (Abstract 664).
5. Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, et al. High prevalence of co-existing autoimmune conditions among patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2013;144(suppl 1):S491 (Su1852).
6. Peterson K, Firszt R, Fang J, et al. Risk of autoimmunity in EoE and families: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:926–932.
7. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624–629.
8. Evan S. Dellon, Ikuo Hirano. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–332
9. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660–1669.
10. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577–585.e4.
11. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–1236.e2.
12. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134–140.
13. Koutlas NT, Dellon ES. Progression from an inflammatory to a fibrostenotic phenotype in eosinophilic esophagitis. *Case Rep Gastroenterol* 2017;11:382–388.
14. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109–116
15. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124: 1419–1429.

16. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–1512
17. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342–1363.
18. 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
19. Ganapathy A, Prasad MD, Jeffery A, Alexander MD, Cathy D, Alan R, et al. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis over 3 Decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 October ; 7(10): 1055–1061.
20. Giriens B , Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993–2013: a population-based study. *Allergy* 2015; 70: 1633–1639.
21. B. D. Van rhijn, J. Verheij, A. J. P. M. Smout & A. J. Bredenoord.. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* (2012).
22. Emad Mansoor¹, Gregory S. Cooper. The 2010–2015 Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the USA: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci.* 2016.
23. Evan S. Dellon , Elizabeth T. Jensen, Christopher F. Martin, Nicholas J. Shaheen, and Michael D. Kappelman. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:589–596.
24. Evan S. Dellon, Rune Erichsen, John A. Baron, Nicholas J. Mogens Vyberg, Henrik T. Sorensen, et al. the increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: National population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 April; 41(7): 662–670.
25. A. Arias, I. Perez-Martinez, J. M. Tenias & A. J. Lucendo. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 3–15.
26. Javier Molina-Infante, Pedro Luis Gonzalez-Cordero, Hal Cliff Ferreira-Nossa, Pilar Mata-Romero, Alfredo J. Lucendo and Angel Arias. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007–2016). *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(1) 29–37.
27. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. *Dig Liver Dis* (2018).
28. Conselleria de Sanitat. [Internet]. 2019. Memorias de gestión. [Consultado 27 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.elche.san.gva.es/memorias-gestion>.
29. Sociedad española de alergología e inmunología clínica. Niveles ambientales de pólenes. [Internet]. 2019. [Consultado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.polenes.com/home>

30. Iain Alexander Murray, Stephne Joyce, Joanne Palmer, Michael Lau & Michael Schultz (2016) Incidence and features of eosinophilic esophagitis in dysphagia: a prospective observational study, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51:3, 257-262



