

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**EFICACIA DE LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN
PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA Y
FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS**

AUTOR: Lorca Antón, Inmaculada.

TUTORA: María Dolores Picó Sala

DEPARTAMENTO Y ÁREA: Departamento de medicina clínica. Área de patología médico-quirúrgica del aparato digestivo.

CURSO ACADÉMICO: 2021-2022

CONVOCATORIA: Febrero 2022

ÍNDICE

1.	LISTADO DE ABREVIATURAS.....	3
2.	RESUMEN / ABSTRACT.....	4
3.	INTRODUCCIÓN	6
3.1	Concepto	6
3.2	Etiopatogenia	7
3.3	Epidemiología.....	7
3.4	Clínica.....	8
3.5	Diagnóstico.....	9
3.6	Opciones terapéuticas	12
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	16
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
6.	RESULTADOS	18
6.1	Características basales de pacientes con esofagitis eosinofílica.....	18
6.2	Respuesta histológica con tratamiento de mantenimiento	21
6.3	Respuesta sintomática con tratamiento de mantenimiento.....	23
7.	DISCUSIÓN.....	25
8.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES	29
9.	CONCLUSIONES.....	30
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	31

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

CEIC: comité ético de investigación clínica

EEO: esofagitis eosinofílica

EOS/CGA: eosinófilos por campo de gran aumento

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

EREFS: acrónimo en inglés de edema, anillos, exudados, surcos y estenosis

IBP: inhibidores de la bomba de protones (en inglés: proton pump inhibitors, PPI)

IL: interleucina

PPI-REE: eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de la bomba de protones (en inglés: Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia)

SFED: dieta de eliminación de seis alimentos (en inglés: six food elimination diet)



2. RESUMEN / ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: la falta de estudios que comparen la eficacia de las medidas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica hace necesaria la individualización del tratamiento en función del paciente.

OBJETIVOS: evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento en pacientes diagnosticados con esofagitis eosinofílica y los factores pronósticos asociados a remisión histológica (<15 EOS/CGA).

MÉTODOS: se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico y observacional en pacientes con diagnóstico de esofagitis eosinofílica en el Hospital General Universitario de Elche. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, endoscópicas y terapéuticas.

RESULTADOS: la tasa de remisión histológica fue superior en los pacientes que tomaron corticoides deglutidos frente a la de los que tomaron IBP o siguieron dieta de exclusión (corticoides 66,67% $p=0,31$ vs IBP 43,24% $p=0,23$ vs dieta de eliminación 38,46% $p=0,49$). Los síntomas de disfagia e impactación alimentaria han resultado factores de mal pronóstico para obtener la remisión histológica ($p=0,05$, $p=0,02$).

CONCLUSIONES: los corticoides tópicos han mostrado mejores resultados histológicos que el uso de IBP, y estos, a su vez, que una dieta de exclusión. El sexo masculino, la presencia de atopia, las alteraciones histológicas características, la necesidad de dilatación esofágica, la disfagia y la impactación alimentaria son factores de mal pronóstico en cuanto a remisión histológica. Son factores de buen pronóstico histológico la regurgitación, la dispepsia y el dolor torácico.

INTRODUCTION: the lack of comparative studies between all available therapies for the treatment of eosinophilic esophagitis makes it necessary for individual treatments to be used depending on the patient.

AIMS: to evaluate the efficacy of maintenance treatment for patients diagnosed with eosinophilic esophagitis and to determine risk factors associated with histologic remission (<15 EOS/HPF).

METHODS: a descriptive, transversal, retrospective, unicentric and observational study of patients diagnosed with eosinophilic esophagitis in Hospital General Universitario of Elche was conducted. We analysed epidemiological, clinic, endoscopic and therapeutical data.

RESULTS: histologic response rate to swallowed corticosteroids was superior than PPI or elimination diet rates (corticosteroids 66,67% $p=0,31$ vs PPI 43,24% $p=0,23$ vs elimination diet 38,46% $p=0,49$). Dysphagia and food impactation symptoms showed a poor histologic prognosis ($p=0,05$, $p=0,02$).

CONCLUSIONS: topical corticosteroids showed better histologic results than PPI, which were better than elimination diets. Male gender, atopic condition, histologic disorders, the need of esophageal dilatation, dysphagia and food impactation are histologic risk factors. Regurgitation, dyspepsia and chest pain showed good prognosis.

Palabras clave/Key words

Esofagitis eosinofílica , corticoesteroides, inhibidores de la bomba de protones, dieta de eliminación, tratamiento

Eosinophilic Esophagitis, corticosteroids, proton pump inhibitors, dietary elimination therapy, treatment

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Concepto

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad crónica, inmuno-mediada, en la que se produce una infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica responsable de la inflamación, remodelación, fibrosis y síntomas de disfunción esofágica¹. Los primeros casos de EEo se describieron en la década de los 70, aunque no fue reconocida como una entidad por sí misma hasta 1993, cuando se publicó por Attwood et al².

En 2007 se publicó la primera guía³ en la que se definió la esofagitis eosinofílica como la presencia de 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento (EOS/CGA) en los hallazgos histológicos. En 2011 se amplió la definición, considerándose una enfermedad crónica, mediada por antígenos, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica, signos de inflamación y presencia de eosinófilos en la biopsia esofágica. Hasta ese momento se pensaba que la EEo, a diferencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), no respondía a la terapia con inhibidores de la bomba de protones por lo que su diagnóstico era excluyente de la ERGE.

Sin embargo, una de las actualizaciones más importantes de esta revisión, fue la incorporación del concepto “Eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de la bomba de protones (IBP)” o “PPI-REE” (Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia), es decir, pacientes con características clínicas, endoscópicas e histológicas propias de EEo que responden al tratamiento con IBP y no tienen asociada la enfermedad por reflujo gastroesofágico^{3,4}.

Publicaciones posteriores^{3,5} evidencian que la PPI-REE no es una enfermedad distinta de la EEO, ya que comparten mismas características genéticas, moleculares, clínicas, endoscópicas e histológicas, por lo que se concluyó que ambas entidades representarían la misma enfermedad, siendo así PPI-REE un subtipo de EEO. De esta forma, el uso de IBP deja de considerarse un criterio diagnóstico de EEO y estos fármacos empiezan a utilizarse como herramienta terapéutica.

3.2 Etiopatogenia

La incidencia de EEO ha ido aumentando durante los últimos años. Se estima que la prevalencia oscila entre 0,5-1/1000 personas en países occidentales⁶, aunque no se sabe con exactitud si verdaderamente se está produciendo un aumento en su incidencia y prevalencia o está habiendo un incremento en su diagnóstico. Puede afectar tanto a niños como a adultos, siendo más común en varones jóvenes de raza blanca y con enfermedades atópicas (alergia, asma, rinitis alérgica y eccema) asociadas. La edad media del diagnóstico es de 6 a 12 años en niños y 30 años en adultos^{6,7}.

3.3 Epidemiología

La etiopatogenia de la EEO es compleja y tiene un origen multifactorial. Factores ambientales, genéticos y alérgenos juegan un papel importante a la hora de producir una reacción alérgica inflamatoria en pacientes predispuestos. Más concretamente, se piensa que alérgenos alimentarios (leche, huevo, trigo, soja, frutos secos, pescado/marisco) y aéreos, así como microbios, interaccionan con las células epiteliales esofágicas activando una respuesta inmune mediada por linfocitos Th2.

La activación linfocitaria provoca una cascada inflamatoria mediada por citocinas y quimiocinas, incluyendo interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-13, eotaxina-3 y linfopoyetina estromal tímica, responsables de la disrupción de la barrera epitelial, la cual favorece la permeabilidad antigénica y la infiltración eosinofílica en la mucosa del esófago¹.

La inflamación es visible endoscópicamente en forma de edema, exudados blanquecinos y surcos longitudinales, aunque de manera crónica puede producir fibrosis, estenosis, estrechamientos esofágicos y síntomas de disfunción esofágica⁸.

Algunos genes relacionados con la atopia (gen TSLP, gen CPN14, calpaína 14) así como otras variantes genéticas (IL-4/KIF3A, IL-4/quinesina 3A) podrían favorecer la aparición de EEO. Se piensa que entre un 5-7% de los pacientes pediátricos tienen familiares de primer grado con esta patología.

3.4 Clínica

Existen diferencias en la forma de presentación clínica en función de la edad. En adolescentes y adultos los síntomas por excelencia son disfagia e impactación alimentaria, aunque pirosis y dolor torácico también son síntomas comunes. Sin embargo, en la edad pediátrica la EEO se presenta en forma de náuseas, vómitos, regurgitación, acidez y dolor abdominal. La disfagia y la impactación alimentaria son raras en niños, aunque pueden aparecer en mayores de 12 años⁹.

Cabe destacar que, tanto en adultos como en niños, los síntomas no son suficientes para realizar un correcto diagnóstico y manejo de la enfermedad, ya que no siempre se correlacionan con el número de eosinófilos por campo y los cambios histológicos⁹.

3.5 Diagnóstico

Actualmente, para realizar el diagnóstico son necesarios 3 criterios: síntomas de disfunción esofágica (por ejemplo disfagia), presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la biopsia esofágica y exclusión de otras enfermedades¹.

Se debe tener en cuenta que la presencia de eosinofilia no es patognomónica de EEO, sino que puede estar presente en múltiples enfermedades (tabla 1)⁴. El principal diagnóstico diferencial se debe hacer con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, pues comparten muchas similitudes.

-
- Gastritis, gastroenteritis o colitis eosinofílica con afectación esofágica
 - Enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - Acalasia y otros trastornos de dismotilidad esofágica
 - Síndrome hipereosinofílico
 - Enfermedad de Crohn con afectación esofágica
 - Infecciones (hongos, virus, parásitos)
 - Trastornos del tejido conectivo
 - Trastornos autoinmunes y vasculitis
 - Patologías dermatológicas con afectación esofágica (ejemplo: pénfigo)
 - Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
 - Esofagitis inducida por fármacos (antibióticos, etc)
 - Enfermedad de injerto contra huésped
-

Tabla 1. Enfermedades asociadas a eosinofilia esofágica⁴

Clínica y epidemiológicamente también encontramos datos que nos pueden ayudar a diferenciar entre ERGE y EEO (tabla 2)^{1,10}.

	ERGE	EEO
Edad	Edad media	Niños y adultos
Género	Mujer/hombre 1:1	Hombres
Prevalencia	100-200/1000	0,5-1/1000
Síntomas	Pirosis y regurgitación	Disfagia
Hallazgos endoscópicos	Erosión, esófago de Barret, úlceras pépticas	Normal, exudados, edema, anillos y surcos longitudinales, estenosis, mucosa papel crepé
Condiciones asociadas	Obesidad, tabaco	Atopia
Test pH	Positivo	Positivo/negativo

Tabla 2. Diagnóstico diferencial EEO y ERGE ¹⁰

A nivel endoscópico, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico podemos observar signos de erosión, esófago de Barret y úlceras pépticas debido a la exposición crónica a pH ácidos. En contraposición, los pacientes con EEO pueden tener una apariencia normal, aunque también es habitual encontrar exudados, edema, anillos, surcos longitudinales, estenosis y mucosa en papel crepé (mucosa frágil que puede romperse al paso del endoscopio)^{11, 12}.

Sin embargo, la ERGE y la EEO no son enfermedades excluyentes. La presencia de ERGE puede provocar daños en la integridad de la barrera mucosa del esófago, permitiendo el paso de antígenos y favoreciendo la aparición de EEO, y asimismo, la EEO puede dar lugar al desarrollo de ERGE por alteraciones en la motilidad esofágica¹.

Ante este problema surge la necesidad de crear un sistema de clasificación homogéneo que permita describir y estandarizar los hallazgos endoscópicos observados en la EEO (“EREFS”, acrónimo en inglés de edema, anillos, exudados, surcos y estenosis). Sirve de utilidad tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la enfermedad tras la aplicación de tratamiento (figura 1). Estudios prospectivos^{1,12} evidencian que una puntuación EREFS mayor de 2 es altamente indicativo de EEO.

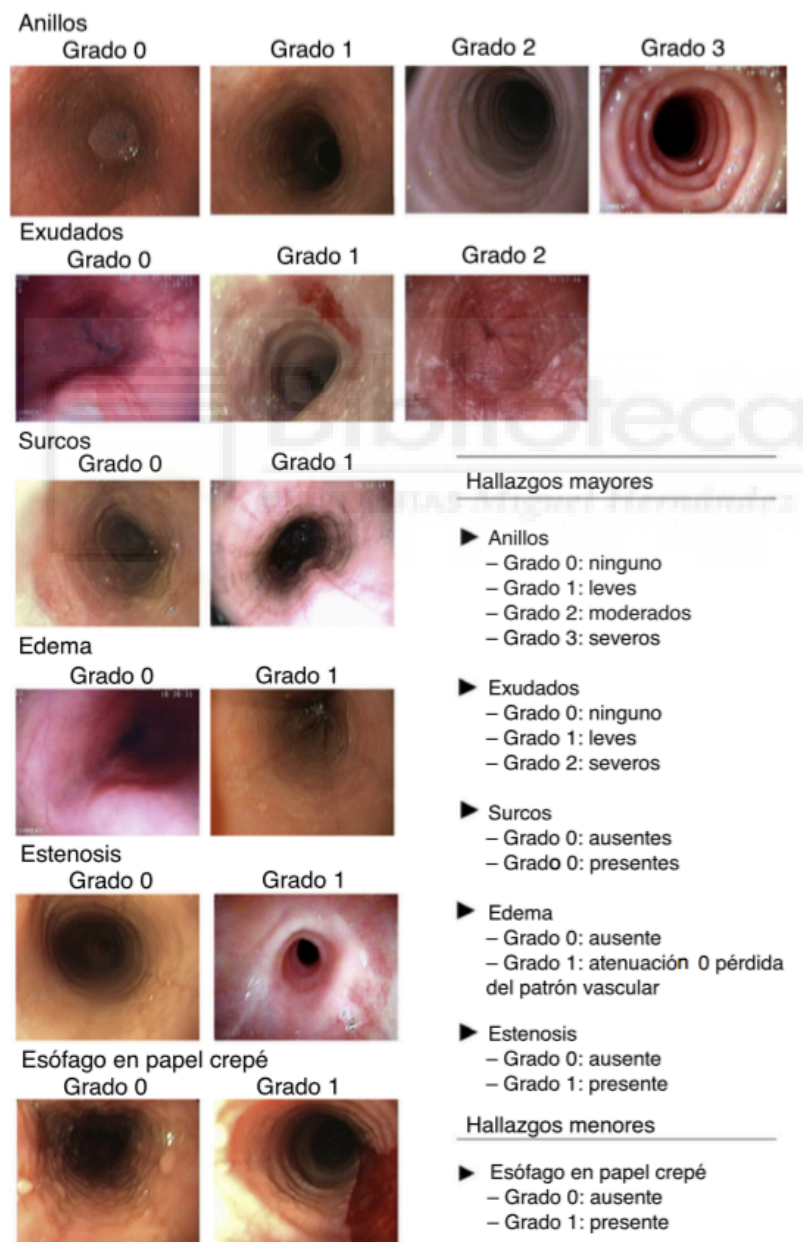


Figura 1. Sistema Clasificación EREFS¹³

Los hallazgos endoscópicos no son suficientes para establecer un diagnóstico preciso de la enfermedad ni para evaluar la respuesta al tratamiento, por lo que son necesarias biopsias de la mucosa esofágica para llegar al diagnóstico. Se recomienda obtener al menos 6 muestras del esófago proximal, medio y distal e incluir áreas de apariencia endoscópica anormal para aumentar la sensibilidad de la prueba al 99%. Además, la toma de biopsias gástricas y duodenales pueden ser especialmente útiles, sobre todo en niños, con intención de excluir otras enfermedades con síntomas gastrointestinales concomitantes¹³.

3.6 Opciones terapéuticas

El objetivo del tratamiento no se basa únicamente en reducir los síntomas, sino también en detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, inducir y mantener la remisión histológica, mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones futuras. Para ello, a lo largo de los años se han ido desarrollado distintas estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas: cambios en la alimentación y el uso de corticoesteroides e inhibidores de la bomba de protones, fundamentalmente.

En la EEO los alérgenos alimentarios juegan un papel importante. Por ello, una de las medidas no farmacológicas que se utilizan en la práctica clínica se basa en el seguimiento de dietas elementales o de eliminación en las que se eviten estos alérgenos. Las dietas elementales son dietas exclusivas con fórmulas a base de aminoácidos, sin la toma de alimentos sólidos.

Metaanálisis recientes¹⁴ evidencian que la tasa de respuesta histológica con esta dieta es del 90%. Sin embargo, el elevado coste de las fórmulas, la necesidad en muchas ocasiones de tubos de alimentación y la dificultad de testar alérgenos concretos han hecho que este tratamiento haya sido desplazado por dietas empíricas de eliminación de 6 grupos de alimentos (SFED). Según estudios^{15,16}, la eliminación de 6 alimentos concretos (leche, huevo, trigo, soja, frutos secos, pescado/marisco) ofrece una remisión histológica del 72% tanto en niños como en adultos, permite la ingesta de alimentos sólidos y ofrece una mayor adherencia al tratamiento y calidad de vida que las dietas elementales. No obstante, es posible que con dietas de eliminación de 2 o 4 alimentos, se consigan tasas de respuesta similares a las obtenidas con la eliminación de 6 alimentos y se mejore la calidad de vida de los pacientes. Por ello, nuevos estudios sugieren la eliminación paulatina y escalonada de estos alimentos, de forma que tras la eliminación de un alimento, se realice una valoración histológica. Si no hay respuesta, se eliminarían dos, cuatro y seis alimentos, respectivamente. El mayor inconveniente es la utilización repetida de endoscopias y los riesgos de utilizar anestesia general en edades pediátricas.

En cuanto a los tratamiento farmacológicos, los glucocorticoides tópicos ofrecen una alternativa a estas dietas. Los esteroides más utilizados son fluticasona o budesonida deglutidas. Ambos han mostrado una efectividad similar en los estudios y pueden ser utilizados como primera línea de tratamiento de la EEO¹⁵.

Aunque actualmente no existe consenso en cuanto a la dosis necesaria, sí que hay certeza de que la tasa de remisión histológica se consigue tras 6-12 semanas de tratamiento y aumenta conforme se incrementa la dosis administrada. No obstante, la remisión histológica no siempre conlleva remisión sintomática y puede haber efectos adversos a nivel local y sistémico (candidiasis oral/esofágica, insuficiencia adrenal). Los glucocorticoides sistémicos no han mostrado superioridad frente a los tópicos en cuanto a eficacia o tiempo de recidiva tras su suspensión, por lo que se recomienda el uso de tratamiento tópico de mantenimiento en pacientes respondedores para conseguir la remisión a largo plazo^{13, 16}.

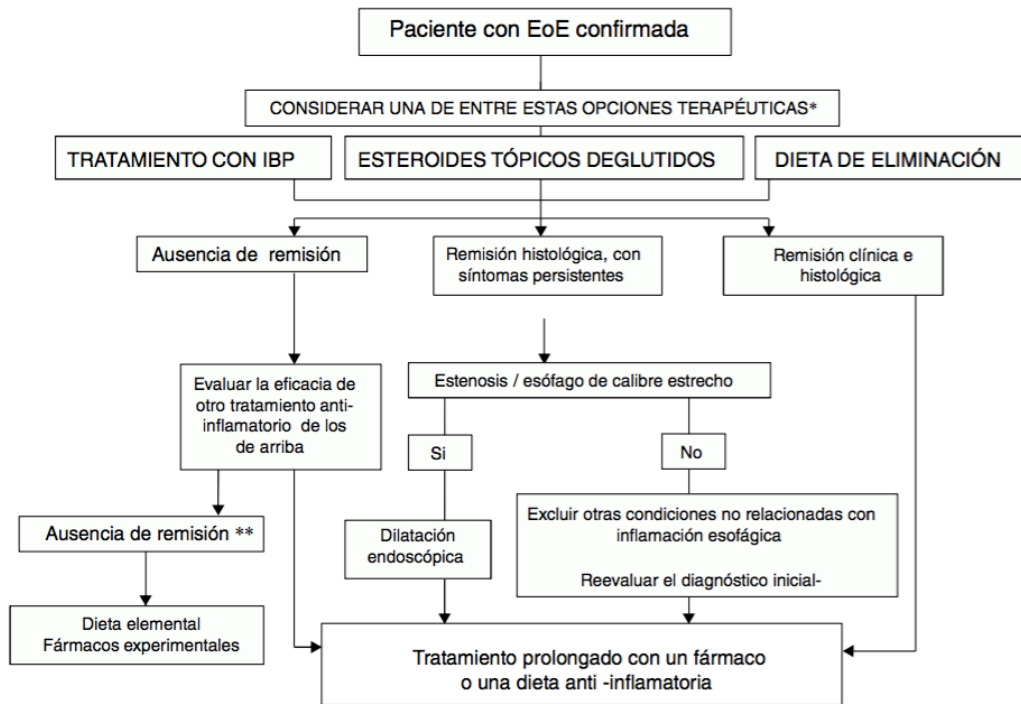
En cuanto a los IBP, a día de hoy, el tratamiento con omeprazol (o similar) 20-40 mg 2 veces/día se considera la primera línea de tratamiento de inducción, así como el uso de corticoides tópicos o las dietas de eliminación. Sin embargo, dada la mala adherencia terapéutica de los pacientes a las dietas de eliminación y la necesidad de endoscopias de repetición, así como por los efectos adversos del uso de corticoides, en la práctica clínica habitual el tratamiento de inducción más utilizado son los IBP. La dosis inicial es de 20 mg de omeprazol (o similar) durante un periodo de 8 semanas, cuando se realiza una nueva endoscopia con toma de biopsias y se valora la respuesta histológica al tratamiento. A largo plazo se recomienda utilizar la mínima dosis necesaria capaz de mantener la remisión histológica (presencia de < 15 eosinófilos/campo de gran aumento),^{13, 16} aunque existen lagunas en el conocimiento actual sobre el manejo de la terapia de mantenimiento y el seguimiento endoscópico de estos pacientes.

Las citocinas y quimiocinas favorecen la permeabilidad antigénica y la infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica. Por ello, se están desarrollando nuevos tratamientos que tienen como finalidad intervenir en la cascada inflamatoria y la producción de citocinas y quimiocinas (IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina-3 y linfopoyetina estromal tímica) con intención de prevenir fibrosis irreversible¹⁷.

Otros estudios¹⁶ evidenciaron que el uso de mepolizumab o reslizumab, anticuerpos monoclonales anti-IL-5, redujo el nivel de actividad histológica en pacientes con EEO, aunque el resultado no mostró diferencias significativas. Sin embargo, no existen estudios consistentes que evidencien la eficacia y seguridad de estas terapias. Además, no todos los pacientes responden por igual a estos fármacos, por lo que establecer distintos subtipos y endotipos de esofagitis eosinofílica es una pieza clave en el éxito de estas terapias¹⁶.

Por otro lado, la dilatación endoscópica está indicada en casos de estenosis significativa o sintomática (disfagia e impactación alimentaria) que no responda únicamente al tratamiento dietético y farmacológico. Se recomienda utilizar este procedimiento de manera combinada con otros tratamientos antiinflamatorios (dietas, glucocorticoides tópicos o IBP)¹³.

No obstante, no existen estudios que comparen directamente el uso de todas las alternativas terapéuticas en esta enfermedad multifactorial, por lo que el tratamiento debe ser individualizado y en base a las necesidades y preferencias de cada paciente.



*En pacientes con síntomas persistentes bajo tratamiento anti-inflamatorio, debería considerarse la dilatación endoscópica
 ** Remitir al paciente a un centro especializado en EoE

Figura 2. Algoritmo terapéutico para la esofagitis eosinofílica en la práctica clínica¹⁸

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dada la naturaleza crónica de la esofagitis eosinofílica, tras la suspensión del tratamiento dietético o farmacológico, en un periodo de 3-6 meses los síntomas y la eosinofilia esofágica reaparecen. Estudios recientes^{19, 20} evidencian que la implantación de una terapia de mantenimiento (dieta de eliminación, inhibidores de la bomba de protones o corticoesteroides deglutidos) a largo plazo ha demostrado mantener la tasa de remisión histológica por encima del 70%, tanto en niños como adultos en un periodo de 1 año. No obstante, existen dudas sobre la duración y la eficacia de la terapia de mantenimiento a largo plazo y en cómo realizar el seguimiento histológico de estos pacientes.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento (dieta de eliminación, inhibidores de la bomba de protones o corticoesteroides deglutidos) en pacientes diagnosticados con esofagitis eosinofílica después de haber alcanzado la remisión histológica (<15 EOS/CGA) con el tratamiento de inducción. El objetivo secundario es identificar factores de riesgo asociados a una peor respuesta al tratamiento y valorar la seguridad del tratamiento a largo plazo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico y observacional en pacientes con diagnóstico de esofagitis eosinofílica en el Hospital General Universitario de Elche, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de dicho hospital con el código de registro PI 113/2021.

A través de las historias clínicas de los pacientes, se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, edad de diagnóstico, presencia de atopia (rinoconjuntivitis, asma bronquial, alergias alimentarias y/o variación estacional), presencia de síntomas digestivos (disfagia, pirosis, regurgitación, dispepsia, náuseas y dolor torácico), familiares de primer grado diagnosticados con esofagitis eosinofílica, presencia de alteraciones endoscópicas (anillos/traquealización, exudados blanquecinos, mucosa en “papel crepé”, edema, estenosis y/o surcos longitudinales).

También se han registrado variables de tratamiento (dieta de exclusión, IBP 20 mg o 40 mg, fluticasona deglutida, budesonida deglutida, prednisona oral), eventos adversos de las mismas, la necesidad de dilatación endoscópica, realización de gastroscopias de control, remisión sintomática y remisión histológica.

Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics. Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron la frecuencia absoluta y relativa en porcentajes. Para las variables cuantitativas, la media y la desviación estándar. Se utilizó la prueba de T de Student para determinar las diferencias entre valores medio y para proporciones la prueba de Chi cuadrado. Todos los análisis se realizaron con una significancia de un 5%.

6. RESULTADOS

6.1 Características basales de pacientes con esofagitis eosinofílica

Se incluyeron un total de 59 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de esofagitis eosinofílica. La mayoría fueron hombres (77,97%), con una media de edad de 41,58 años (+/- 12,34) y una edad media de diagnóstico de 38,19 años (+/-12,20).

Se recogieron datos de atopia de 44 pacientes, donde el 69,23% tenía antecedentes de rinoconjuntivitis, el 48,08% de alergias alimentarias, el 25% de variación estacional y el 15,38% de asma bronquial.

El 100% de los pacientes manifestaron síntomas digestivos compatibles con EEO, siendo la disfagia y la impactación alimentaria los síntomas principales (93,10% y 75,44%, respectivamente). El 24,56% presentó pirosis, el 17,54% dispepsia y/o dolor torácico, el 14,04% regurgitación y el 5,26% náuseas o vómitos.

Ninguno de los pacientes incluidos tenía familiares de primer grado afectados.

En cuanto a las alteraciones histológicas, el 77,59% y el 63,79% presentaban surcos longitudinales y anillos/traquealización, respectivamente.

Otros hallazgos histológicos fueron: exudados blanquecinos (56,90%), mucosa papel “crepé” (12,28%), edema (8,93%) y estenosis (7,02%).

Con respecto al tratamiento, 53 pacientes (89,83%) fueron tratados con IBP (IBP 20 mg 16,67%, IBP 40 mg 83,33%), 11 necesitaron corticoides (50% fluticasona deglutida, 25% budesonida deglutida, 25% prednisona oral) y 20 pacientes siguieron una dieta de exclusión (33,90%). Solo en 5 pacientes fue necesaria dilatación endoscópica (8,62%).

Al 81,82% de los pacientes se les realizó una gastroscopia de control a los 6-12 meses. En 19 pacientes se observó una remisión histológica (46,34%), de entre los cuales, 16 pacientes tomaban IBP (84,21%), 5 realizaban dieta de exclusión (26,31%) y 4 pacientes tomaban corticoides (21,05%). El 64,58% de todos los pacientes alcanzó la remisión sintomática.

Finalmente, solo se evidenciaron efectos adversos en un total de 4 pacientes (6,90%).

CARACTERÍSTICAS	BASALES	PACIENTES	ESOFAGITIS	n = 59
EOSINOFÍLICA				
Sexo, n(%)				
Hombres				46 (77,97)
Edad media, media (DE)				41,58 +/- 12,34
Edad media diagnóstico, , media (DE)				38,19 +/- 12,20

Atopia n(%)	44 (84,62)
Rinoconjuntivitis	36 (69,23)
Asma bronquial	8 (15,38)
Alergias alimentarias	25 (48,08)
Variación estacional	13 (25,00)
Síntomas digestivos	58 (100,00)
Disfagia	54 (93,10)
Impactación alimentaria	43 (75,44)
Pirosis	14 (24,56)
Regurgitación	8 (14,04)
Dispepsia	10 (17,54)
Náuseas/vómitos	3 (5,26)
Dolor torácico	10 (17,54)
Familiares 1er grado con EEO	0 (0,00)
Alteraciones histológicas	54 (91,52)
Anillos/traquealización	37 (63,79)
Exudados blanquecinos	33 (56,90)
Mucosa papel "crepe"	7 (12,28)
Edema	5 (8,93)
Estenosis	4 (7,02)
Surcos longitudinales	45 (77,59)
IBP	53 (89,83)
IBP 20 mg	9 (16,67)
IBP 40 mg	45 (83,33)
Corticoides	11 (18,97)
Fluticasona deglutida	6 (50,00)
Budesonida deglutida	3 (25,00)
Prednisona oral	3 (25,00)
Dieta de exclusión	20 (33,90)
Necesidad dilatación esofágica	5 (8,62)
Gastroscopia control 6-12 meses	45 (81,82)
Remisión histológica (menos 15 EOS/CGA)	19 (46,34)

Remisión sintomática	31 (64,58)
Efectos adversos	4 (6,90)
Cansancio	1 (33,33)
Cefalea	1 (33,33)
Síntomas digestivos	1 (33,33)

Tabla 3. Características basales pacientes esofagitis eosinofílica

6.2 Respuesta histológica con tratamiento de mantenimiento

No se han encontrado diferencias en cuanto a la influencia del sexo en la respuesta histológica, aunque un mayor porcentaje de mujeres alcanzó la remisión histológica (66,67%). La edad media, la edad media al diagnóstico, la presencia de antecedentes atópicos o de alteraciones histológicas tampoco influyeron de manera significativa. En cuanto a la clínica digestiva, el 59,46% de los pacientes con disfagia no alcanzó la remisión histológica frente al 40,54% que sí lo hizo. De igual modo, el 62,50% de los pacientes con impactación alimentaria no tuvo remisión histológica, frente al 37,50% que sí la tuvieron. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,05$, $p=0,02$). Todos los pacientes con síntomas de regurgitación alcanzaron la remisión histológica de manera estadísticamente significativa ($p=0,05$). El resto de resultados no fueron significativos, aunque parece que la mayoría de pacientes con dispepsia y dolor torácico lograron la remisión histológica (75% frente a 25% en ambos casos).

La presencia de diferentes hallazgos endoscópicos o el tratamiento de elección no supusieron una diferencia significativa en los resultados obtenidos.

La necesidad de dilatación esofágica, realizar una gastroscopia de control a los 6-12 meses, alcanzar la remisión sintomática o tener efectos adversos tampoco mostraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la respuesta histológica.

RESPUESTA HISTOLÓGICA CON TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (n = 59)	Remisión Histológica SI	Remisión Histológica NO	P valor
Sexo			
Hombres	11 (37,93)	18 (62,07)	0,09
Mujeres	8 (66,67)	4 (33,33)	0,09
Edad media	43,05 +/- 11,79	42,05 +/- 13,27	n.s
Edad media diagnóstico	39,95 +/- 11,52	38,36 +/- 13,64	n.s
Atopia	16 (50,00)	16 (50,00)	n.s
Rinoconjuntivitis	12 (46,15)	14 (53,85)	n.s
Asma bronquial	2 (40,00)	3 (60,00)	n.s
Alergias alimentarias	7 (38,89)	11 (61,11)	n.s
Variación estacional	4 (40,00)	6 (60,00)	n.s
Síntomas digestivos	18 (45,00)	22 (55,55)	n.s
Disfagia	15 (40,54)	22 (59,46)	0,05
Impactación alimentaria	12 (37,50)	20 (62,50)	0,02
Pirosis	5 (62,50)	3 (37,50)	n.s
Regurgitación	3 (100,00)	0 (0,00)	0,05
Dispepsia	6 (75,00)	2 (25,00)	0,07
Náuseas/vómitos	2 (66,67)	1 (33,33)	n.s
Dolor torácico	6 (75,00)	2 (25,00)	0,06
Familiares 1er grado con EEO	0 (0,00)	0 (0,00)	
Alteraciones histológicas	17 (31,48)	22 (40,74)	n.s
Anillos/traquealización	13 (46,43)	15 (53,57)	n.s
Exudados blanquecinos	10 (40,00)	15 (60,00)	n.s
Mucosa papel "crepe"	2 (33,33)	4 (66,67)	n.s
Edema	1 (25,00)	3 (75,00)	n.s
Estenosis	1 (50,00)	1 (50,00)	n.s
Surcos longitudinales	14 (43,75)	18 (56,25)	n.s

IBP	16 (43,24)	21 (56,76)	n.s
IBP 20 mg	3 (60,00)	2 (40,00)	n.s
IBP 40 mg	13 (40,63)	19 (59,38)	n.s
Corticoides	4 (66,67)	2 (33,33)	n.s
Fluticasona deglutida	2 (66,67)	1 (33,33)	n.s
Budesonida deglutida	1 (50,00)	1 (50,00)	n.s
Prednisona oral	1 (50,00)	1 (50,00)	n.s
Dieta de exclusión	5 (38,46)	8 (61,54)	n.s
Necesidad dilatación esofágica	1 (25,00)	3 (75,00)	n.s
Gastroscofia control 6-12 meses	19 (46,34)	22 (53,65)	n.s
Remisión sintomática	13 (54,17)	11 (45,83)	n.s
Efectos adversos	2 (50,00)	2 (50,00)	n.s
Cansancio	1 (100,00)	0 (0,00)	n.s
Cefalea	0 (0,00)	1 (100,00)	n.s
Síntomas digestivos	0 (0,00)	1 (100,00)	n.s

Tabla 4. Respuesta histológica con tratamiento de mantenimiento

6.3 Respuesta sintomática con tratamiento de mantenimiento

Las diferencias en sexo, edad media o edad de diagnóstico no tuvieron resultados estadísticamente significativos. Por otro lado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a síntomas digestivos y alteraciones histológicas. Un mayor porcentaje de pacientes que presentaban pirosis y dispepsia (66,67% vs 33,33% en ambos casos) no tuvieron remisión sintomática con resultados estadísticamente significativos ($p=0,01$ y $p=0,04$, respectivamente). En cuanto a los hallazgos endoscópicos, en 28 pacientes (73,68%) con surcos longitudinales remitieron los síntomas frente a 10 pacientes (26,32%) en los que continuaron.

Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,02$) únicamente en esta alteración histológica.

La presencia de atopia, el tratamiento de elección, la dilatación esofágica, el seguimiento, alcanzar la remisión histológica o la presencia de efectos adversos tampoco se relacionaron con la remisión sintomática de manera significativa.

RESPUESTA SINTOMÁTICA CON TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (n = 59)	Remisión Sintomática SI	Remisión Sintomática NO	P valor
Sexo			
Hombres	22 (62,86)	13 (33,14)	n.s
Mujeres	9 (69,23)	4 (30,77)	n.s
Edad media	43,45 +- 11,80	40,00 +/-13,67	n.s
Edad media diagnóstico	39,58 +- 11,94	36,24 +/-13,25	n.s
Atopia			
	23 (63,89)	13 (36,11)	n.s
Rinoconjuntivitis	20 (66,67)	10 (33,33)	n.s
Asma bronquial	4 (66,67)	2 (33,33)	n.s
Alergias alimentarias	16 (72,73)	6 (27,27)	n.s
Variación estacional	8 (72,73)	3 (27,27)	n.s
Síntomas digestivos			
	39 (63,83)	17 (36,17)	n.s
Disfagia	27 (61,36)	17 (38,64)	n.s
Impactación alimentaria	20 (58,82)	14 (41,18)	n.s
Pirosis	4 (33,33)	8 (66,67)	0,01
Regurgitación	2 (40,00)	3 (60,00)	n.s
Dispepsia	3 (33,33)	6 (66,67)	0,04
Náuseas/vómitos	1 (33,33)	2 (66,67)	n.s
Dolor torácico	6 (75,00)	2 (25,00)	n.s
Familiares 1er grado con EEo	0 (0,00)	0 (0,00)	
Alteraciones histológicas			
	27 (50,00)	17 (31,48)	n.s
Anillos/traquealización	18 (58,06)	13 (41,94)	n.s
Exudados blanquecinos	18 (66,67)	9 (33,33)	n.s

Mucosa papel “crepe”	3 (50,00)	3 (50,00)	n.s
Edema	1 (33,33)	2 (66,67)	n.s
Estenosis	2 (66,67)	1 (33,33)	n.s
Surcos longitudinales	28 (73,68)	10 (26,32)	0,02
IBP	27 (64,29)	15 (35,71)	n.s
IBP 20 mg	4 (66,67)	2 (33,33)	n.s
IBP 40 mg	23 (62,16)	14 (31,11)	n.s
Corticoides	7 (63,64)	4 (36,36)	n.s
Fluticasona deglutida	4 (66,67)	2 (33,33)	n.s
Budesonida deglutida	1 (33,33)	2 (66,67)	n.s
Prednisona oral	2 (66,67)	1 (33,33)	n.s
Dieta de exclusión	12 (70,59)	5 (29,41)	n.s
Necesidad dilatación esofágica	2 (50,00)	2 (50,00)	n.s
Gastroscoopia control 6-12 meses	25 (65,79)	13 (34,21)	n.s
Remisión histológica	13 (72,22)	5 (27,78)	n.s
Efectos adversos	0 (0,00)	4 (100,00)	n.s
Cansancio	1 (100,00)	1 (100,00)	n.s
Cefalea	0 (0,00)	1 (100,00)	n.s
Síntomas digestivos	0 (0,00)	1 (100,00)	n.s

Tabla 5. Respuesta sintomática con tratamiento de mantenimiento

7. DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes diagnosticados de EEO han sido varones con una media de edad de 41 años y antecedentes de atopia. Todos los pacientes han referido síntomas digestivos, siendo el síntoma principal la disfagia. Estos resultados son característicos de pacientes con esofagitis eosinofílica^{6,7,9}.

Cabe destacar que en ningún caso se han registrado familiares de primer grado afectados por esta patología, a pesar de que se piensa que la genética puede tener relevancia a la hora de desarrollar atopia y EEO^{6,7}. Sin embargo, es posible que no se haya profundizado en ello o que dada la etiología multifactorial de la enfermedad, los factores ambientales podrían tener mayor peso en el desarrollo de la misma que los factores genéticos^{1,6,7}.

Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, las mujeres parecen tener una mayor tasa de remisión histológica que los hombres. El hecho de ser varón podría ser un factor predictivo de peor pronóstico, así como tener antecedentes de atopia o la presencia de alteraciones histológicas previas al diagnóstico.

Por otro lado, la edad no se ha asociado con diferencias relevantes en cuanto a remisión histológica, aunque cabe destacar que en este estudio solo se han incluido pacientes mayores de 18 años, por lo que en futuros estudios podría tener mayor relevancia comparar la población adulta frente a la pediátrica.

En cuanto a los síntomas digestivos, con la presencia de síntomas más leves (regurgitación, dispepsia y dolor torácico), se ha observado una mayor remisión histológica de manera significativa, quizá porque son síntomas tempranos y los pacientes consultan de forma precoz, siendo posible realizar un diagnóstico más temprano de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de disfagia, impactación alimentaria y/o dilatación endoscópica se ha asociado negativamente con la remisión histológica.

En estudios futuros, sería interesante evaluar si estos últimos han tenido síntomas leves previamente o si constituyen un fenotipo más agresivo de la enfermedad.

En lo relativo al tratamiento, la toma de corticoides ha mostrado una mayor respuesta histológica que la toma de IBP, y estos a su vez una mayor respuesta que el seguimiento de una dieta de exclusión. Estos resultados no concuerdan con las guías actuales^{3,13,16}, donde se propone cualquiera de las tres terapias como tratamiento de primera línea por tener una efectividad similar. Esto podría significar que son necesarios más ensayos que comparen el uso de todas las alternativas terapéuticas disponibles o que en este estudio el tamaño muestral limita la interpretación de nuestros resultados.

Por otro lado, aunque en algunos estudios se ha visto que la utilización de fluticasona o budesonida deglutidas tenía una efectividad similar y no inferior al uso de corticoides sistémicos^{13,15,16}, en el presente estudio el uso de fluticasona deglutida ha tenido mejores resultados que la budesonida deglutida y la prednisona oral, aunque no de forma significativa. En cualquier caso, parece lógico recomendar el uso de tratamiento tópico de mantenimiento en pacientes respondedores frente al uso de tratamiento sistémico.

Además, resulta llamativo que los pacientes que han utilizado IBP a dosis bajas (20 mg) han tenido una mayor respuesta histológica que los pacientes con dosis dobles (40 mg). No hemos encontrado resultados similares en otros estudios, pero sí se ha observado que la dosis de 20 mg repartida en dos tomas al día tiene mayor eficacia que la dosis en una única toma²¹.

De esta forma, y de acuerdo con metaanálisis recientes, se recomienda utilizar la menor dosis necesaria con la que se mantenga la remisión histológica a largo plazo^{13,16}.

Numerosos estudios^{9,15,16} evidencian la necesidad de realizar una endoscopia con toma de biopsias de control con intención de comprobar si tras el tratamiento ha habido una disminución del número de eosinófilos a nivel histológico, ya que la remisión sintomática no supone, en muchas ocasiones, la remisión histológica^{9,13,16}. En este estudio, aunque más de la mitad de los pacientes que han mejorado a nivel sintomático, han remitido a nivel histológico, no todos han alcanzado esa remisión. Así pues, a pesar de que la remisión de los síntomas digestivos podría tener relación con la remisión histológica, es necesaria una gastroscopia de control. Sin embargo la evidencia científica actual no define una estrategia de seguimiento endoscópico a largo plazo en los pacientes con tratamiento de mantenimiento. *Miguel Hernández*

En relación a los efectos adversos al tratamiento, en este estudio se ha demostrado que las distintas terapias son seguras.

En cuanto a la remisión sintomática, a pesar de que se han expuesto los resultados obtenidos, destacar que no son valorables, ya que sería necesaria la utilización de un sistema de clasificación y evaluación de los síntomas de forma objetiva para poder obtener unos resultados significativos y de calidad.

En conclusión, en el presente estudio se ha observado que en lo relativo a la remisión histológica, el uso de corticoides tópicos (en concreto fluticasona deglutida) ha tenido mejores resultados que los IBP y las dietas de eliminación.

Se ha asociado a un peor pronóstico el hecho de ser varón, tener antecedentes de atopía, alteraciones histológicas características, disfagia o impactación alimentaria y necesitar dilatación esofágica. Estos datos pueden ser de ayuda a la hora de seleccionar el tratamiento de mantenimiento adecuado para cada paciente, ya que podrían definir un fenotipo más agresivo de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de regurgitación, dispepsia y dolor torácico se han asociado con un mejor pronóstico histológico. Cabe destacar que la mayoría de los resultados no han mostrado significación estadística, por lo que son necesarios más estudios que incluyan un mayor tamaño muestral, que comparen la eficacia de todas las alternativas terapéuticas disponibles y que valoren la presencia de factores de riesgo asociados. Por el momento, el tratamiento debe ser individualizado en base a las necesidades y preferencias de cada paciente.



8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Como principales fortalezas de este estudio, destacamos que en la actualidad existen escasos estudios retrospectivos que valoren la respuesta histológica en función de las terapias disponibles para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica y de los factores pronósticos asociados. Sin embargo, una de las limitaciones es la falta de estudios similares con los que poder comparar los resultados obtenidos. El escaso tamaño muestral y el hecho de que el estudio sea retrospectivo y observacional también dificultan la interpretación y la validez de los resultados. Por último, la pandemia del SARS-CoV-2 ha contribuido en el retraso diagnóstico y de seguimiento de los pacientes con esofagitis eosinofílica.

9. CONCLUSIONES

-El uso de corticoides ha mostrado mejores resultados histológicos que el uso de IBP, y estos, a su vez, que una dieta de exclusión.

-El sexo masculino, la presencia de atopia, las alteraciones histológicas características, la necesidad de dilatación esofágica, la disfagia y la impactación alimentaria son factores de mal pronóstico en cuanto a remisión histológica.

-La regurgitación, dispepsia y dolor torácico son factores de buen pronóstico histológico.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez-Becker N, Raja S, Scarpignato, C. Eosinophilic esophagitis: updates on key unanswered questions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1481(1):30-42.
2. Dellon E. Red Between the Lines: Evolution of Eosinophilic Esophagitis as a Distinct Clinicopathologic Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020; 65(12):3434-47.
3. Lucendo A, Molina-Infante J, Arias, Á. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335-58.
4. Gutiérrez C, Fernández S, Domínguez-Ortega G. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *Anales de Pediatría*. 2020;92(6):376.e1-376.e10.
5. Tomizawa Y, Melek J, Komaki Y, Kavitt R, Sakuraba A. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;52(7):596-606.
6. Ballart M, Monrroy H, Iruretagoyena M. Esofagitis eosinofílica: diagnóstico y manejo. *Revista médica de Chile*. 2020;148(6):831-41.
7. Rank M, Sharaf R, Furuta F. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;158:1789–810.
8. Katzka, D. Eosinophilic Esophagitis. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):65-80.

9. Gonsalves N, Aceves S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(1):1-7.
10. Maret-Ouda J, Markar S, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*. 2020;324(24):2536.
11. Alexander J. Endoscopic and Radiologic Findings in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018;28(1):47-57.
12. Hernandez P, Amer S, Lam-Himlin D. Eosinophilic esophagitis: imaging features with endoscopic and pathologic correlation. *Abdominal Radiology*. 2020;45(3):591-600.
13. Pérez-Martínez I, Rodrigo L, Lucendo A. Esofagitis eosinofílica: aproximación al diagnóstico y tratamiento desde la evidencia. *Medicina Clínica*. 2019;152(11):444-9.
14. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639-48.
15. Cotton C, Eluri S, Wolf W, Dellon E. Six-Food Elimination Diet and Topical Steroids are Effective for Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Regression. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(9):2408-20.
16. Slack I, Schwartz J, Mukkada V, Hottinger S, Abonia J. Eosinophilic Esophagitis: Existing and Upcoming Therapies in an Age of Emerging Molecular and Personalized Medicine. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20(8).
17. Gann P, Deaton R, McMahon N. An anti-IL-13 antibody reverses epithelial-mesenchymal transition biomarkers in eosinophilic esophagitis: Phase 2 trial results. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(2):367-76.e3.

18. Lucendo A, Molina-Infante J. Esofagitis eosinofílica: diagnóstico y tratamiento actual basado en la evidencia. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41(4):281-91.
19. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio T. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021;14.
20. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis—established facts and new horizons. *Seminars in Immunopathology*. 2021;43(3):319-35.
21. Lucendo A, Árias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13-22.