

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

Enfermedades esofágicas: enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y esofagitis eosinofílica

Xavier Calvet

Unitat de Malalties Digestives, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas

PALABRAS CLAVE

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Resumen La Digestive Disease Week siempre ofrece novedades interesantes. Respecto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), los estudios de este año enfatizan el papel del aumento de peso y de los factores psicológicos tanto en la génesis de los síntomas como en la falta de respuesta al tratamiento. Respecto del esófago de Barrett, se consolida la ablación mediante radiofrecuencia como tratamiento de elección para los casos asociados a displasia o neoplasia *in situ*. Finalmente, respecto de la esofagitis eosinofílica destacan los estudios que muestran hasta que punto es difícil diferenciar entre esofagitis eosinofílica y ERGE. Por otro lado, los esteroides tópicos y las dietas de exclusión se perfilan como 2 alternativas terapéuticas efectivas.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease

Esophageal diseases: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and eosinophilic esophagitis

Abstract Interesting advances are always reported in Digestive Disease Week. This year's studies on gastroesophageal reflux disease (GERD) stressed the role of weight gain and psychological factors in both symptom production and lack of treatment response. In Barrett's esophagus, radiofrequency ablation has become the treatment of choice in cases associated with dysplasia or neoplasms *in situ*. Finally, notable studies of eosinophilic esophagitis highlighted the difficulty of distinguishing between this entity and GERD. Topical steroids and exclusion diets are effective therapeutic alternatives.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Etiología: factores psicológicos y aumento de peso

Los estudios sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) presentados este año en la Digestive Disease Week (DDW) hacen énfasis en el importante papel del aumento de peso y de los factores psicológicos en la etiopatogenia de los síntomas de reflujo. Blondeu et al^{1,2} evaluaron el grado de ansiedad, depresión, somatización y tolerancia al dolor mediante cuestionarios validados y lo correlacionaron con la sintomatología sugestiva de reflujo y los hallazgos de la impedanciometría esofágica en 118 pacientes. El nivel de extensión proximal del reflujo, el grado de somatización y los niveles de ansiedad fueron los factores que se relacionaron de manera más significativa con los síntomas típicos de reflujo. En otro estudio, Fey et al³ evaluaron los factores relacionados con la aparición de síntomas de reflujo en una serie de 295 mujeres que participaron en 2 encuestas –la primera en 2005 y la segunda en 2010– y que no tenían síntomas de reflujo en la primera entrevista. Veintisiete de 280 (9,6%) participantes referían haber desarrollado síntomas de reflujo. Los factores relacionados con la aparición de reflujo fueron la edad, el aumento de más de 5 kg de peso y el nivel de síntomas psicósomáticos. En otro estudio, Wu et al⁴ determinaron los síntomas de reflujo y de dispepsia funcional y el grado de depresión y ansiedad mediante entrevista telefónica en 2.011 individuos seleccionados al azar. La prevalencia de síntomas de reflujo y de dispepsia funcional fue del 4,2 y el 8% respectivamente. Se observó un aumento significativo de la prevalencia de síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes con síntomas de reflujo respecto de los pacientes sin síntomas. La prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión fue máxima (el 15 y el 35% respectivamente) en aquellos pacientes que presentaban a la vez síntomas de reflujo y de dispepsia funcional.

Un estudio presentado por Singh et al⁵ mostró hasta qué punto existe una relación temporal entre los cambios de índice de masa corporal y los síntomas de reflujo. En una serie de 213 pacientes que participaron en un programa de pérdida de peso se midieron los síntomas de reflujo mediante un cuestionario validado. Se realizaron 3 determinaciones: en condiciones basales, tras 6 meses de dieta y, posteriormente, tras 6 meses adicionales de seguimiento. El peso medio de los pacientes disminuyó de 100 kg a 86,1 a los 6 meses y, posteriormente, aumentó hasta 89,3 al año. La proporción de pacientes con síntomas de reflujo disminuyó del 38% basal al 16% a los 6 meses para aumentar hasta el 22% al año.

Tratamiento: frecuencia y características de los pacientes que no responden a IBP

Bytzer et al⁶, en un estudio retrospectivo usando los datos de 4 ensayos clínicos sobre uso de IBP en el reflujo, que incluía a más de 5.000 pacientes, cifran la proporción de pacientes que responden parcialmente a los IBP entre el 14 y el 26% mientras que la falta total de respuesta fue poco frecuente, alrededor del 2%. La tasa de pacientes con respuesta insuficiente fue superior en los pacientes con ERGE

no erosiva que en aquellos con esofagitis (el 20 frente al 14% respectivamente). Stampler et al⁷ evaluaron la gravedad de los síntomas de reflujo en 450 pacientes con respuesta parcial a IBP. El 50% refería síntomas intensos o muy intensos. Una tercera parte se despertaba por síntomas de reflujo y la calidad global del sueño estaba marcadamente reducida.

Distintos estudios evalúan qué factores se relacionan con la falta de respuesta a IBP. En el primero, Zerbib et al⁸ analizaron a 81 pacientes a los que se les realizó una impedanciometría –46 de ellos por falta de respuesta a IBP–, evaluando los parámetros clínicos y de la impedanciometría relacionados con la respuesta parcial a los IBP. En el análisis multivariado, la ausencia de esofagitis (*odds ratio* [OR] = 6,17), la presencia de síntomas de dispepsia funcional (OR = 5,66) y un índice de masa corporal superior a 25 kg/m² (OR = 4,3) fueron los factores relacionados con la persistencia de síntomas. En contraste con estos resultados, Dickman et al⁹ no detectan relación entre los parámetros psicológicos o los síntomas del síndrome del intestino irritable y la falta de respuesta a IBP en un grupo de 246 pacientes.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

Se ha propuesto el uso de los inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior para el tratamiento de los pacientes con síntomas de ERGE refractarios al uso de IBP. Sin embargo, los estudios presentados en la DDW han sido claramente negativos. Lesogaberan fue efectivo para reducir los episodios de reflujo detectados por impedanciometría¹⁰. Sin embargo, en un posterior ensayo clínico aleatorizado con placebo la eficacia para disminuir los síntomas de reflujo de este fármaco fue mínima¹¹. Otro estudio con ADX10059, otro inhibidor de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior¹², tampoco detectó una reducción de los síntomas de reflujo respecto del grupo placebo. Dada su escasa eficacia, se ha suspendido la evaluación de ambos fármacos.

Tratamiento: papel de los antidepresivos en el tratamiento del reflujo que no responde a IBP

Un estudio aleatorizado evaluó el papel de los antidepresivos en el tratamiento de la ERGE con respuesta parcial a IBP. Hershcovici et al¹³ aleatorizaron a 140 pacientes con falta de respuesta a los IBP en 3 grupos de tratamiento: rabeprazol a dosis estándar más placebo, rabeprazol a doble dosis o rabeprazol a dosis estándar más 50 mg de nortriptilina durante 6 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de pacientes libres de síntomas o el número de días libres de reflujo. Por tanto, ni doblar la dosis de IBP ni el uso de nortriptilina a dosis bajas se mostraron superiores a placebo.

Seguridad de los IBP

El problema de los estudios epidemiológicos

De nuevo, como cada año durante los últimos 10 años, una serie de estudios epidemiológicos sugieren que los IBP están relacionados con múltiples enfermedades. La mayoría de las relaciones ya son conocidas, aunque recientemente han aparecido nuevas relaciones con entidades tan diversas como el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, la colitis colágena o la hipomagnesemia grave.

Por número de estudios, la entidad estrella ha sido la osteoporosis. Tres estudios observacionales utilizando bases de datos –un registro de un hospital universitario de Corea¹⁴ un registro de veteranos con hepatitis C¹⁵ y un estudio prospectivo de salud en enfermeras norteamericanas¹⁶– detectaron un discreto aumento del riesgo de fractura vertebral o de cadera. El incremento del riesgo de fractura fue pequeño, entre 1,3 y 2 veces, excepto en la serie de veteranos con hepatitis C, en la que el incremento de riesgo fue de casi 4 veces. De manera interesante, el incremento de riesgo fue mínimo (HR 1,36; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,13-1,63) en el único estudio que corregía el riesgo por otros factores de riesgo de osteoporosis¹⁶. Se presentaron además 3 metaanálisis¹⁷⁻¹⁹. Los 3 detectaron un discreto incremento del riesgo de fractura de cadera y de aplastamiento vertebral en pacientes tratados con IBP con incrementos del riesgo entre 1,2 y 1,7. No se detectó, sin embargo, una relación significativa entre la duración del tratamiento y el riesgo de fractura, lo que sugiere que es posible que exista un sesgo de selección por indicación (ver más adelante)¹⁷ y que la relación entre IBP y osteoporosis no sea causal.

Un estudio holandés evaluó otra asociación clásica, la neumonía adquirida en la comunidad. Se analizó una serie de 463 pacientes atendidos en urgencias de un gran hospital con neumonía adquirida en la comunidad²⁰. Los autores observaron que el uso de IBP se relacionaba con la infección por neumococo (OR de 2,18; IC del 95% 1,2 a 3,6) y con una mayor mortalidad de la neumonía (el 11 frente al 4% en aquellos que no recibían IBP).

Otra infección potencialmente relacionada con el tratamiento con IBP es la colitis pseudomembranosa. Un estudio retrospectivo de cohortes²¹ mostró una incidencia de 4 casos por cada 1.000 pacientes/año. Se detectó un aumento del riesgo en aquellos pacientes tratados durante más de 3 meses con IBP. El riesgo relativo (RR) aumentó entre 1,85 y 2,7 veces, sin una clara relación entre la exposición prolongada a IBP y el aumento de riesgo. Por otro lado, un metaanálisis²² detectó 22 estudios que analizaban el tema. Se detectó un aumento del riesgo de 2,04 (IC del 95% 1,93-2,17).

Una revisión sistemática analizó los estudios de laboratorio y los estudios clínicos sobre la interacción entre IBP y clopidogrel como causa de eventos cardiovasculares. El estudio concluye que 10 de 15 estudios farmacológicos detectan una disminución en el grado de antiagregación plaquetaria asociado a la administración de un IBP. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos son heterogéneos. Se observó una disminución y, a menudo, desaparición del aumento de riesgo cardiovascular en los estudios más recién

tes y mejor diseñados. El único ensayo clínico aleatorizado no detectó ningún aumento del riesgo cardiovascular asociado a IBP²³.

Otras entidades que se han relacionado con el uso de IBP en estudios epidemiológicos son la hipomagnesemia²⁴, la colitis colágena²⁵ o con el sobrecrecimiento bacteriano asintomático, medido mediante prueba del aliento; en este último caso, además, sólo se detecta sobrecrecimiento si los IBP se administran a dosis altas¹⁸.

Todas estas posibles relaciones son difíciles de interpretar. Es posible que exista una relación causal en alguna de ellas. Sin embargo, lo más probable es que la relación entre IBP y enfermedad no sea de causa-efecto, sino que se deba a un sesgo de selección por indicación. Este sesgo se produce cuando los pacientes más predispuestos por sus características clínicas –en este caso, entre otros, edad más avanzada, patología de base más grave y polimedicación– a una determinada enfermedad –por ejemplo, la neumonía– tienen también más posibilidad de haber recibido una prescripción del fármaco en estudio. Este es el caso de los IBP, ampliamente utilizados como gastroprotector en el paciente frágil y para tratar la dispepsia del paciente polimedica-do. Esto se traduce en una relación desde el punto de vista epidemiológico, que no implica necesariamente que el fármaco (los IBP) sea la causa del aumento del riesgo de la enfermedad (la neumonía).

Esófago de Barrett

Epidemiología: el riesgo de neoplasia depende de la extensión del esófago de Barrett

En un estudio multicéntrico, que incluyó a 1.208 pacientes seguidos durante más de 4 años, Gaddan et al²⁶ observaron que la incidencia de neoplasia sobre el esófago de Barrett tenía una marcada relación con la extensión de la enfermedad (fig. 1). El riesgo en pacientes con esófago de Barrett corto fue muy bajo, del 0,29% por año. En el mismo sentido, Desai et al²⁷ presentaron un metaanálisis que incluyó 51 es-

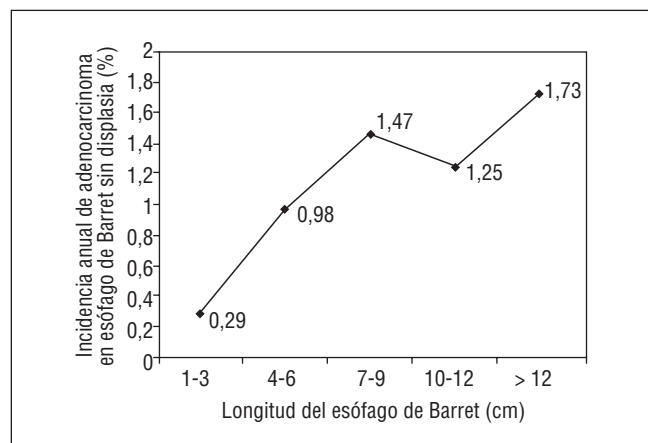


Figura 1 Incidencia de adenocarcinoma esofágico en pacientes con esófago de Barrett en función de la extensión de la metaplasia intestinal.

tudios y a 10.000 pacientes. La incidencia global de adenocarcinoma esofágico fue de 0,36 por 100 pacientes y año (IC del 95% 0,31-0,42). En el caso del esófago de Barrett corto, fue todavía inferior (0,12 por 100 pacientes y año; IC del 95% 0,1-0,36). Por otro lado, en pacientes con displasia de bajo grado, un segundo metaanálisis observó una incidencia anual de adenocarcinoma esofágico entre el 1 y el 1,9%²⁸. En este caso, el estudio hace énfasis en que la heterogeneidad entre estudios fue muy alta y en que la mortalidad atribuible al adenocarcinoma esofágico fue una pequeña proporción de la mortalidad total. Los 3 estudios destacan que la tasa de progresión del esófago de Barrett –incluso con displasia de grado bajo– a adenocarcinoma es baja, está claramente relacionada con la extensión de la mucosa metaplásica y tiene un impacto mínimo en la mortalidad. Todo ello tiene claras implicaciones a la hora de plantear tanto el seguimiento como el tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia.

Diagnóstico: validez de la clasificación de Praga

Álvarez-Herrera et al²⁹ presentaron un estudio realizado en 187 pacientes que participaron en estudios valorando distintos métodos diagnósticos para displasia. Dos grupos de endoscopistas (8 expertos y 9 sin especial experiencia en esófago de Barrett) evaluaron los vídeos de los pacientes y determinaron la extensión del esófago de Barrett aplicando la clasificación de Praga³⁰ (fig. 2). La correlación entre endoscopistas fue excelente, con valores muy altos de correlación ($\kappa > 0,9$), tanto para la extensión circunferencial como para la extensión total y tanto para endoscopistas expertos como para no expertos. Estos datos se añaden a valoraciones previas en otras poblaciones^{31,32}, que validan la clasificación de Praga como el método estándar para determinar la extensión del esófago de Barrett.

Diagnóstico: dificultades diagnósticas

A pesar de los esfuerzos para estandarizar el tratamiento, varios estudios muestran hasta qué punto el diagnóstico del esófago de Barrett –con o sin displasia– es complejo y la extrema variabilidad en el diagnóstico. Así, Ganz et al³³ observaron que en el 33% de los pacientes de una serie de 112, el diagnóstico de esófago de Barrett no pudo confirmarse en una endoscopia de seguimiento.

Incluso más difícil que el diagnóstico del esófago de Barrett es el diagnóstico de displasia. Wani et al³⁴ analizaron a 210 pacientes diagnosticados de displasia de grado bajo en un estudio multicéntrico que incluyó 2.264 pacientes. La correlación en el diagnóstico de displasia de grado bajo entre 2 patólogos expertos en esófago de Barrett fue extremadamente baja, con un índice kappa de solamente 0,14. La progresión de estos pacientes a displasia de grado alto o neoplasia fue muy baja, del 2% por año, y el 97% estaba libre de neoplasia a los 5 años de seguimiento.

Tampoco el diagnóstico de neoplasia *in situ* o displasia de alto grado es fácil. Un estudio utilizando una base de datos de anatomía patológica que incluye toda la población holandesa³⁵ observó que el diagnóstico de displasia de grado alto o adenocarcinoma esofágico no se confirmó en estudios histológicos posteriores en 291 (57%) de 515 pacientes. So-

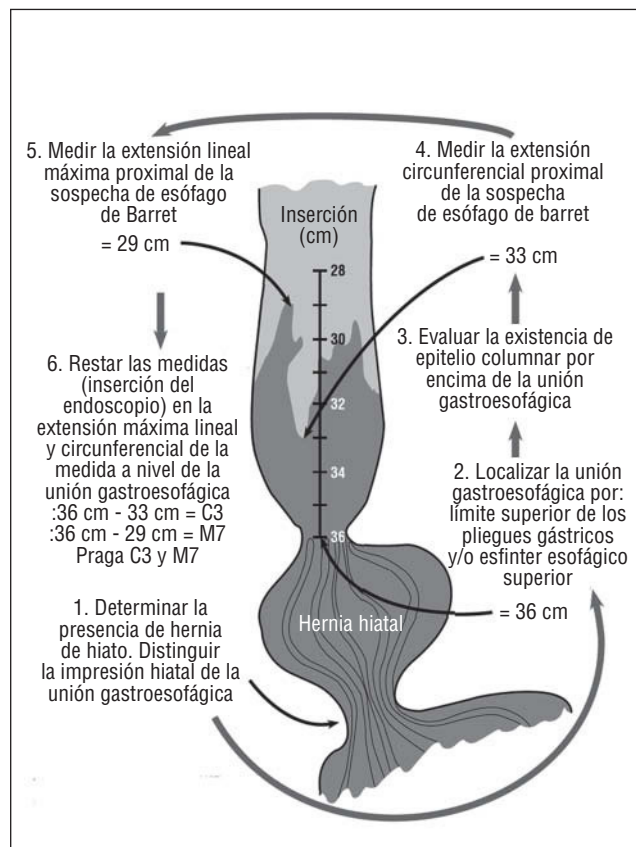


Figura 2 Clasificación de Praga para determinar la extensión del esófago de Barrett.

lamente en aproximadamente la mitad de estos pacientes (102, 35%) se detectó de nuevo displasia de grado alto en biopsias posteriores.

Tratamiento: los IBP protegen de la progresión

Se ha sugerido que el tratamiento prolongado con IBP a dosis altas puede prevenir la progresión de esófago de Barrett a adenocarcinoma a través de una reducción de la inflamación y, sobre todo, de la proliferación del epitelio metaplásico^{36,37}. Un reciente consenso de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) considera, sin embargo, que la evidencia es insuficiente para recomendar dosis altas de IBP³⁸. Un estudio epidemiológico presentado este año en la DDW parece confirmar la hipótesis de que los IBP tienen un fuerte efecto protector: Kastelein et al³⁹, en una serie de 570 pacientes seguidos durante 8 años, observaron que los pacientes con esófago de Barrett tratados con IBP tenían menos riesgo de progresar a adenocarcinoma esofágico que los no tratados (HR 0,86; IC del 95% 0,8-0,93). La reducción de riesgo fue especialmente importante en los pacientes que habían recibido IBP durante más de 10 años (HR 0,09; IC del 95% 0,03-0,25). El estudio hace énfasis en la necesidad de mantener tratamiento prolongado con IBP en pacientes con esófago de Barrett no sólo para tratar los síntomas de reflujo, sino también para prevenir la aparición de una neoplasia.

Tratamiento de la displasia asociada al esófago de Barrett: eficacia de la resección mucosa y de la ablación mediante radiofrecuencia

Se presentaron los resultados de un reciente consenso internacional que recomienda la terapia endoscópica como tratamiento de elección para el esófago de Barrett con displasia de alto grado o carcinoma *in situ*⁴⁰. La publicación completa de los resultados del consenso será muy útil para estandarizar el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes.

Por otro lado, este año se ha observado en la DDW una proliferación de los estudios relativos al tratamiento endoscópico de la displasia asociada a esófago de Barrett, incluidas series muy extensas de pacientes. Sigue el debate sobre si es necesaria la resección mucosa de las lesiones macroscópicas seguida de ablación por radiofrecuencia del esófago de Barrett residual⁴¹ o es suficiente la radiofrecuencia sola⁴². En este sentido, un estudio combinando resección mucosa endoscópica previa con ablación mediante radiofrecuencia en 51 pacientes observó invasión submucosa no detectada mediante exploraciones previas en aproximadamente el 10% de los pacientes⁴³. Sin embargo, 2 estudios aportan argumentos a favor de realizar tratamiento solamente con radiofrecuencia. En el primero, Manner et al⁴⁴ describen la evolución de 132 pacientes con invasión submucosa de riesgo bajo (afección únicamente del tercio superior de la submucosa, ausencia de infiltración linfática y buena diferenciación histológica) y observan que se consigue la curación en más del 85% de los pacientes. Después de un seguimiento de 4 años, únicamente el 16% de los pacientes presentó una recidiva y ninguno falleció como consecuencia del tumor. Resulta especialmente interesante el estudio de Tian et al⁴⁵, que analizan retrospectivamente 62 pacientes con adenocarcinoma esofágico con invasión submucosa tratados mediante resección endoscópica y los comparan con una serie

de pacientes tratados mediante cirugía. La supervivencia a los 4-5 años de los pacientes intervenidos fue del 80 frente al 73% de aquellos sujetos que únicamente recibieron resección mucosa; la diferencia no fue significativa ($p = 0,47$).

Manner et al⁴⁶ presentaron un estudio aleatorizado que demuestra claramente que la ablación con radiofrecuencia del epitelio de Barrett, después de la resección endoscópica de un adenocarcinoma *in situ* o una displasia de grado alto, evita la recidiva de la neoplasia. Tras la resección endoscópica completa de una neoplasia *in situ* o una displasia de grado alto, 68 pacientes fueron aleatorizados a ablación mediante radiofrecuencia o control clínico. La tasa de recidiva de la neoplasia tras 2 años de seguimiento fue del 2,6% (1/38 pacientes) en el grupo de radiofrecuencia frente al 37% (11/30 pacientes) en el grupo que recibió solamente seguimiento.

Varias series prospectivas analizan la eficacia, los factores pronósticos y la recidiva a largo plazo tras el tratamiento del esófago de Barrett mediante radiofrecuencia. El estudio más importante incluye una serie de 953 pacientes con adenocarcinoma esofágico *in situ* tratados con resección endoscópica y posterior ablación de la metaplasia mediante coagulación o radiofrecuencia presentado por Pech et al⁴⁷. La tasa de curación tras 2,5 sesiones de resección mucosa endoscópica fue del 95%. Tras 55 meses de seguimiento, se observó recurrencia de la neoplasia sólo en el 12,3% de los pacientes. El 92% de las recidivas pudo ser tratado con éxito mediante resección endoscópica. El 10% de los pacientes falleció durante el seguimiento, en todos los casos por causas no relacionadas con la neoplasia.

Otros estudios dan datos similares tras la ablación mediante radiofrecuencia. La eficacia para curar la neoplasia osciló entre el 95 y el 100%⁴⁸⁻⁵¹ y la tasa de eliminación completa de la metaplasia intestinal entre el 36 y el 100%^{48-50,52-55} (tabla 1).

Tabla 1 Eficacia, complicaciones y factores predictivos de respuesta de la ablación del esófago de Barrett mediante radiofrecuencia

Estudio	n	Curación neoplasia (%)	Curación Barrett (%)	Recidiva (%)	Seguimiento (meses)	Factores de respuesta incompleta	Efectos adversos (%)	Resección mucosa asociada (%)	Sesiones de radiofrecuencia
Haidry ⁴⁸	197	95	95	20	20	Longitud		Si (40%)	2,6
Bulsiewicz ^{49,57}	113	95	86			Longitud hernia hiatal. Esofagitis	Estenosis (7%) Hemorragia (1%)	No	
Shaheen ⁴²	119			20	36			No	
Phoa ⁵⁰	23	100	100	10	52			Si (10%)	
Prasad ⁵³	96		100	33	20			No	
O'Farrell ⁵¹	27	100	69				Hemorragia (4%)	Si (80%)	2,4
Ratuapli ^{55,56}	108		96			Longitud			1
Akiyama ⁵⁴	45		36			Hernia hiatal. Reflujo ácido persistente			1,7

Ablación del esófago de Barrett mediante radiofrecuencia: aspectos técnicos, factores pronósticos y complicaciones

La tasa de complicaciones de la ablación mediante radiofrecuencia fue inferior al 10% la mayoría estenosis y, más raramente, hemorragia^{49,51}. Las recidivas de la neoplasia fueron también inferiores al 10%. Por su parte, el esófago de Barrett recidivó entre el 10 y el 30% de los casos. Fueron factores de riesgo para la recidiva la edad y el índice de masa corporal^{48,50,52,53}. El tratamiento con radiofrecuencia fue más fácil y efectivo en pacientes con esófago de Barrett corto que en pacientes con metaplasia intestinal extensa. Otros factores que predijeron la eliminación incompleta del esófago de Barrett fueron la presencia tanto de una hernia de hiato como de esofagitis^{48,49,56}. Akiyama et al⁵⁴ observaron que la persistencia de reflujo ácido es también un factor muy importante para predecir la falta de respuesta completa. El estudio hace énfasis en la necesidad de una inhibición ácida potente tras el tratamiento mediante radiofrecuencia.

Finalmente, la experiencia del endoscopista parece un factor fundamental para la eficacia del tratamiento. Bulsiewicz et al⁵⁷ presentaron datos extremadamente interesantes respecto de la curva de aprendizaje de la técnica. Así, el número de sesiones y la duración del tratamiento para conseguir la eliminación completa del esófago de Barrett pasaron de 4,4 sesiones y 226 días al inicio a 2,6 sesiones y 110 días tras 150 sesiones de radiofrecuencia. Los autores calcularon que un endoscopista debía realizar 81 ablaciones para alcanzar una media de 3 ablaciones por paciente. Dado el elevado coste de la técnica, el estudio hace énfasis en la necesidad de concentrar estos procedimientos en unidades de referencia.

Esofagitis eosinofílica

En la esofagitis eosinofílica tenemos aún más preguntas que respuestas. Desconocemos, entre otras cosas, qué papel desempeña el reflujo, cuál es el pronóstico a largo plazo, cuál es la utilidad y cuáles son los criterios endoscópicos para el diagnóstico o si se requiere tratamiento prolongado en pacientes asintomáticos. Se han registrado pequeños avances en estos campos.

Diagnóstico: ¿se puede diferenciar de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?

Un estudio evaluó una nueva clasificación endoscópica incluyendo 8 criterios endoscópicos (anillos, estrías, exudados, edema, esófago estrecho, esófago felino, estenosis y mucosa en papel crepé)⁵⁸. Veintiún endoscopistas evaluaron los vídeos de 25 pacientes con esofagitis eosinofílica y de un grupo control. La concordancia entre endoscopistas fue buena para todos los criterios, excepto para el esófago felino y el esófago estrecho. El estudio no evaluó la utilidad clínica ni la prevalencia de cada uno de estos criterios en pacientes con esofagitis eosinofílica, tema que queda pendiente para el futuro.

Francis et al⁵⁹ realizaron una pH-metría de 24 h a 46 pacientes con criterios histológicos de esofagitis eosinofílica.

Trataron con IBP a dosis altas (esomeprazol 40 mg/ 12 h 6 semanas) a 18 pacientes (37%) con evidencia de reflujo en la pH-metría. Se produjo mejoría histológica en el 72% y clínica en el 61%. Los 28 pacientes sin evidencia de reflujo recibieron budesonida tópica. Se produjo una mejoría histológica en el 75% y clínica en el 46%. En el mismo sentido, Toto et al⁶⁰ observaron que alrededor del 30% de los 85 pacientes con criterios histológicos de esofagitis eosinofílica respondió a un tratamiento de prueba con IBP. El único criterio clínico o endoscópico que predijo una peor respuesta a IBP fue el antecedente de alergia alimentaria. Unos de los hallazgos más interesantes del estudio es que, independientemente de la respuesta a IBP, tres cuartas partes de los pacientes mejoraron de los síntomas o quedaron asintomáticos a medio plazo sin necesidad de nuevos tratamientos.

Ninguno de los estudios detectó tampoco criterios histológicos que permitan predecir si un paciente responderá a IBP. En este sentido, Ravi et al⁶¹ analizaron 12 pacientes con criterios histológicos de esofagitis eosinofílica. De ellos, 6 presentaron una pH-metría de 24 h patológica. Un estudio detallado por un patólogo experto no logró detectar ninguna diferencia en la histología entre los pacientes con pH-metría patológica y aquellos con una pH-metría normal.

Tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Respecto del tratamiento, un primer estudio evaluó la utilidad de las pruebas de alergia en niños para realizar un tratamiento dietético posterior⁶², evaluando retrospectivamente a 63 pacientes con esofagitis eosinofílica. Se determinó la alergia mediante pruebas cutáneas a múltiples alimentos. Se detectaron alergias a alimentos en el 61% de los casos. Sin embargo, menos de la mitad de estos casos pudieron ser manejados únicamente con una dieta de exclusión, mientras que el 75% restante requirió tratamiento farmacológico. En adultos, Gonsalves et al⁶³ evaluaron la eficacia de una dieta excluyendo los alérgenos alimentarios comunes durante 6 semanas, seguida de reintroducción progresiva y de la identificación de alérgenos en 20 pacientes. Los desencadenantes más frecuentes fueron la leche (55%), el trigo (33%), los frutos secos (33%) y el marisco (11%), con 4 pacientes que presentaron más de un desencadenante. Aproximadamente un 70% mantenía la dieta a largo plazo, mientras que los restantes pacientes prefirieron abandonar la dieta e iniciar tratamiento con fluticasona por vía oral. En el mismo sentido, un estudio evaluó a 38 pacientes de los cuales finalmente completaron 4 semanas de tratamiento. La dieta elemental fue altamente efectiva y redujo drásticamente el número de eosinófilos en la biopsia al final del tratamiento⁶⁴. Aunque evidentemente este tratamiento es complejo a largo plazo, puede ser una alternativa terapéutica en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Finalmente, un estudio aleatorizado con placebo⁶⁵ comparó una formulación de budesonida tópica a 3 dosis diferentes con placebo en 81 pacientes de edad pediátrica. La respuesta a budesonida tanto clínica más histológica (alrededor del 50 frente al 5% para placebo) como únicamente histológica (del 50-90 frente al 5% para placebo) fue superior a placebo cuando el fármaco se utilizó a dosis medias o altas. No se detectaron efectos adversos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Blondeau K, Caenepeel C, Boeckstaens V, Depeyter S, Holvoet L, Boeckstaens GE, et al. Determinants of Symptom Perception During Impedance-pH Monitoring: Do Psychosocial Factors and 'Somatization' Play a Role? *Gastroenterology*. 2011;140:S246.
- Van Oudenhove L, Caenepeel C, Boeckstaens V, Depeyter S, Holvoet L, Boeckstaens GE, Tack JE, et al. Associations between patient characteristics and GERD symptoms: are psychosocial factors and 'somatization' more important than reflux parameters? *Gastroenterology*. 2011;140:S298-9.
- Rey E, Barcelo M, Varez-Sanchez A, Az-Rubio M. Factors associated with the onset of GERD at 5 years: a longitudinal study. *Gastroenterology*. 2011;140:S620.
- Wu JC, Mak AD, Chan YW, Tsang A, Sung JJ, Chan FKL, et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is strongly associated with psychological disorders in the general population: a community-based study. *Gastroenterology*. 2011;140:S725.
- Singh M, Gupta N, Lee J, Gaddam S, Smith BK, Sullivan DK, et al. Temporal effects of weight change on gastroesophageal reflux disease (GERD) in obese subjects: a large prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:S189-90.
- Bytzer P, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease and reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 2011;140: S583.
- Stamler D, Fass R, Vaezi MF, Sharma P, Bian A, Valentine K, Huff FJ. Clinical characteristics of GERD patients who incompletely responded to PPI therapy. *Gastroenterology*. 2011;140: S583.
- Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Galmiche JP, Des Varannes SB. Inadequate response to PPIs in GERD: a prospective study of associated factors using 24-hour esophageal pH-impedance monitoring off therapy. *Gastroenterology*. 2011;140: S579.
- Dickman R, Boaz M, Aizic S, Gingold-Belfer R, Sperber AI, Fass R, et al. Comparison of anxiety and depression in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients who failed proton pump inhibitor (PPI) therapy versus those who fully responded to it. *Gastroenterology*. 2011;140: S582.
- Miner PB, Silberg DG, Ruth M, Miller F, Pandolfino JE. Dose-response effect of lesogaberan, a novel gamma-aminobutyric acid type B (GABAB) receptor agonist, on reflux episodes in patients with gastroesophageal reflux disease with symptoms despite proton pump inhibitor treatment. *Gastroenterology*. 2011;140: S578.
- Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, Karlsson M, Silberg DG. Efficacy of a novel gamma-aminobutyric acid type B receptor (GABA [B]) agonist, lesogaberan, as an add-on to proton pump inhibitor (PPI) therapy in the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients who have a partial response to ppi therapy. *Gastroenterology*. 2011;140: S580.
- Castell DO, Zerbib F, Des Varannes SB, Galmiche JP, Vaezi MF, Keywood C. Efficacy and tolerability of ADX10059, a mGluR5 negative allosteric modulator, as add on therapy to proton pump inhibitors (PPIs) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology*. 2011;140: S577.
- Hershcovici T, Jha LK, Gadani R, Fass OZ, Wendel C, Navarro-Rodriguez T, et al. Comparison of therapeutic strategies for patients with refractory gastroesophageal reflux disease (GERD)-A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;140: S579.
- Kang SJ, Hong KS, Im JP, Kim JS. Are proton pump inhibitors a true risk factor of hip and spine fractures? A longitudinal cohort study. *Gastroenterology*. 2011;140: S724.
- Mello M, Weideman R, Cryer BL, Little B, Brown G. Proton pump inhibitors increase the incidence of bone fractures in hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2011;140: S732.
- Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Chronic proton pump inhibitor (PPI) use and risk of HIP fracture: results from the nurses' health study. *Gastroenterology*. 2011;140: S134-5.
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Nugent K. Use of proton pump inhibitors and fracture: meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology*. 2011;140: S731.
- Lo WK, Obstein KL, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of bone fracture: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011;140: S582.
- Tsoi KK, Ng SC, Wong MC, Hirai HW, Lam T, Chan FKL. Current use of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011;140: S210.
- Laheij R, De Jager P, Gemen E, Van Oijen MG, Van Gageldonk-Lafeber R, Sersema PD, et al. Gastric acid suppressive therapy and community-acquired pneumonia, etiology and outcome. *Gastroenterology*. 2011;140: S391.
- Hong KS, Kang SJ, Im JP, Kim JS. Are proton pump inhibitors a true risk factor in clostridium difficile infection? A longitudinal cohort study. *Gastroenterology*. 2011;140: S79.
- Gupta A, Attar BM, Agarwal R. Proton pump inhibitors and the risk of clostridium difficile associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011;140: S210.
- Focks JJ, Van Oijen MG, Lanasa A, Verheugt F, Brouwer MA. Co-administration of proton pump inhibitors and clopidogrel: a systematic review on laboratory and clinical endpoints. *Gastroenterology*. 2011;140: S395.
- Gau JT, Chen R, Kao TC. Hypomagnesaemia and uses of proton pump inhibitors. *Gastroenterology*. 2011;140: S80.
- Nakamura M, Arisawa T, Shibata T, Tahara T, Okubo M, Shiroeda H, et al. Prospective study of collagenous colitis onset associated with long-term administration of proton pump inhibitors. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011;73: AB290.
- Gaddam S, Young PE, Alsop BR, Gupta N, Gavini H, Higbee AD, et al. Relationship between barrett's esophagus (BE) length and the risk of high grade dysplasia (HGD) and esophageal adenocarcinoma (EAC) in patients with non dysplastic barrett's esophagus results from a large multicenter cohort. *Gastroenterology*. 2011;140: S81.
- Desai TK, Krishnan K, Samala NR, Cluley JD, Howden CW. Meta-analysis of the risk of esophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140: S223.
- Amin A, Samala NR, Desai TK. The incidence of esophageal adenocarcinoma in barrett's esophagus (BE) low grade dysplasia (LGD) is 1 to 1.9% annually and may be a fraction of non-esophageal mortality: a meta-analysis of 40 studies. *Gastroenterology*. 2011;140: S223.
- Alvarez-Herrero L, Curvers WL, Van Vilsteren FG, Weusten B, Bergman JJ. Prague C & M Classification in Barrett's esophagus: is it really reliable in daily practice? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011;73: AB114.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGH, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology*. 2006;131: 1392-9.
- Lee YC, Cook MB, Bhatia S, Chow WH, El-Omar EM, Goto H, et al. Interobserver reliability in the endoscopic diagnosis and grading of Barrett's esophagus: an Asian multinational study. *Endoscopy*. 2010;42: 699-704.

32. Chang CY, Lee YC, Lee CT, Tu CH, Hwang JC, Chiang H, et al. The application of prague C and M criteria in the diagnosis of Barrett's esophagus in an ethnic chinese population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:13-20.
33. Ganz RA, Allen JI, Leon GH. Barrett's esophagus is over-diagnosed in clinical practice: results of the Barrett's esophagus endoscopic reversal (BEER) study. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB113.
34. Wani SB, Goldblum JR, Post J, Gaddam S, Gupta N, Alsop BR, et al. Agreement among expert gastrointestinal pathologists for low-grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus (BE) and implications for progression: results from a large, multicenter cohort study. *Gastroenterology.* 2011;140:S80.
35. Verbeek RE, Van Oijen MG, Ten Kate FJ, Vleggaar FP, Schipper ME, Van Baal JW, et al. Risk factors for prevalent adenocarcinomas in patients with high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a dutch population-based study. *Gastroenterology.* 2011;140:S667.
36. Bu-Sheineh A, Tam W, Schoeman M, Fraser R, Ruszkiewicz AR, Smith E, et al. The effects of high-dose esomeprazole on gastric and oesophageal acid exposure and molecular markers in Barrett's oesophagus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2010;32:1023-30.
37. De Bortoli N, Martinucci I, Paggi P, Maltinti S, Bianchi G, Giancia E, et al. Randomised clinical trial: twice daily esomeprazole 40 mg vs. pantoprazole 40 mg in Barrett's oesophagus for 1 year. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2011;33:1019-27.
38. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140:E18-52.
39. Kastelein F, Spaander M, Biermann K, Steyerberg EW, Geldof H, Ter Borg P, et al. Proton pump inhibitors and the risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus: results of a large multicenter prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2011;140:S218.
40. Jankowski JA, Vakil NB, Ferguson MK, Bennett C, Moayyedi P, Bergman JJ, et al. Barrett's dysplasia cancer task force - bad cat: a global, multidisciplinary, consensus on the management of high grade dysplasia and early mucosal cancer in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140:S178.
41. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:23-9.
42. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *New Engl J Med.* 2009;360:2277-88.
43. Jayasekera CS, Cade R, Chen R, Williams R, Macrae F, Desmond P, et al. Endoscopic mucosal resection is essential for optimal treatment of invasive dysplastic Barrett's oesophagus prior to halo ablation program. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB283-4.
44. Manner H, Pech O, May A, Pohl J, El C. Outcomes of endoscopic therapy in a large cohort of patients with Barrett's early cancer with "low-risk" submucosal invasion. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB197.
45. Tian JM, Lutzke LS, Prasad GA, Lewis JT, Gorospe EC, Wang KK. Esophagectomy does not improve survival for esophageal adenocarcinoma patients who have submucosal lesions on endoscopic mucosal resection. *Gastroenterology.* 2011;140:S80-1.
46. Manner H, Rabenstein T, Braun K, Pech O, May A, Pohl J, et al. Final results of a prospective randomized trial on thermal ablation of Barrett's mucosa with concomitant esomeprazole treatment versus surveillance plus PPI in patients cured from early Barrett's cancer by endoscopic resection (APE Study) Hendrik Manner, Thomas Rabenstein, Kirsten Braun, Oliver Pech, Andrea May, Juergen Pohl, Christian El. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB197.
47. Pech O, May A, Manner H, Pohl J, El C. Endoscopic resection in 953 patients with mucosal Barrett's cancer. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB146.
48. Haidry RJ, Dunn JU, Thorpe S, Fullarton G, Smart H, Bhandari P, et al. Radio frequency ablation is more effective in shorter segments of Barrett's oesophagus for eradication of high grade dysplasia/intramucosal cancer-Results from the UK RFA HALO Registry. *Gastroenterology.* 2011;140:S215.
49. Bulsiewicz WJ, Pasricha S, Dellon ES, Madanick RD, Spacek M, Orlando RC, et al. Efficacy and predictors of structure development following radiofrequency ablation for Barrett's esophagus at a tertiary referral center. *Gastroenterology.* 2011;140:S217.
50. Phoa KYN, Van Vilsteren FG, Sondermeijer CM, Alvarez-Herrero L, Ten Kate FJ, Visser M, et al. Endoscopic resection for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and/ or early cancer: durability of the post-treatment neosquamous epithelium at 5-year follow-up. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB198.
51. O'Farrell NJ, Ravi N, Larkin JO, Wilson G, Muldoon C, Reynolds JV, et al. Early oesophageal cancer: changing treatment trends in an Upper GI (Gastrointestinal) tertiary referral centre over the past decade (2000-2010). *Irish J Med Sci.* 2011;180:S115.
52. Shaheen NJ, Wang KK, Wolfsen HC, Fleischer DE, Overholt BE, Galanko JA, et al. Durability of reversion to neosquamous epithelium follow radiofrequency ablation for dysplastic be: long-term follow-up of the AIM dysplasia trial. *Gastroenterology.* 2011;140:S179.
53. Prasad GA, Dunagan KT, Tian JM, Cadman L, Wang KK, Lutzke LS, et al. Recurrence of intestinal metaplasia following radiofrequency ablation: rates and predictors. *Gastroenterology.* 2011;140:718.
54. Akiyama J, Vassalle J, Marcus SN, Triadafilopoulos G. Effective acid suppression is important in squamous reepithelialization after radiofrequency ablation of barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140:S179.
55. Patuapli SK, Crowell MD, Ruff KC, Kim HJ, Sharma VK, Pannala R, et al. Radiofrequency ablation achieves ninety six percent complete response for intestinal metaplasia (CR-IM) in Barrett's esophagus: a single center experience. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB209.
56. Patuapli SK, Crowell MD, Ruff KC, Kim HJ, Sharma VK, Pannala R, et al. Factors associated with achieving complete response - intestinal metaplasia (CR-IM) with a single radiofrequency ablation session. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;73:AB276.
57. Bulsiewicz WJ, Pasricha S, Dellon ES, Madanick RD, Shaheen NJ. The effect of operator experience on treatment of dysplastic Barrett's esophagus with radiofrequency ablation. *Gastroenterology.* 2011;140:S211.
58. Moy N, Heckman MG, Gonsalves N, Achem SR, Hirano I. Inter-observer agreement on endoscopic esophageal findings in eosinophilic esophagitis (EoE). *Gastroenterology.* 2011;140:S236.
59. Francis DL, Arora AS, Jensen KL, Linker-Nord S, Foxx-Orenstein AE. The Role of GERD in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011;140:S235-6.
60. Toto E, Garrean CP, Hayman AV, Gonsalves N, Hirano I. Differentiation of GERD from eosinophilic esophagitis (EoE): predictive factors and response to PPI trial. *Gastroenterology.* 2011;140:S237-8.
61. Ravi K, Smyrk TC, Katzka DA, Alexander JA, Foxx-Orenstein AE, Francis DL. Predictive value of histologic features to distinguish the presence of pathologic esophageal acid exposure in patients with dense esophageal eosinophilic infiltration. *Gastroenterology.* 2011;140:S240.

62. Lamba R, Feuling MB, Levy MB, Noel RJ. Allergy testing in pediatric eosinophilic esophagitis. Identification of IgE and delayed hypersensitivity food reactions and its impact on management. *Gastroenterology*. 2011;140:S243.
63. Gonsalves N, Doerfler B, Hirano I. Long term maintenance therapy with dietary restriction in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011;140:S180-1.
64. Peterson K, Clayton F, Vinson LA, Fang JC, Boynton KK, Gleich GJ, et al. Utility of an elemental diet in adult eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011;140:S180.
65. Gupta SK, Collins MH, Lewis JD, Farber RH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension (OBS) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis (EoE): results from the double-blind, placebo-controlled PEER Study. *Gastroenterology*. 2011;140: S179.