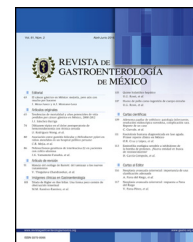




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La esofagitis eosinofílica. ¿El Norte contra el Sur? Enfoque mecanicista bio-económico-social e implicaciones clínicas



D. García-Compeán*, J.A. González-González, E.I. González-Moreno
y H.J. Maldonado-Garza

Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Recibido el 28 de octubre de 2016; aceptado el 9 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 1 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Esofagitis
eosinofílica;
Prevalencia;
Eosinofilia esofágica;
Helicobacter pylori

Resumen La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica mediada por alérgenos, caracterizada por síntomas esofágicos, eosinofilia esofágica y ausencia de respuesta favorable a inhibidores de la bomba de protones (IBP). En los adultos es la causa más frecuente de disfagia e impactación alimentaria. Su incidencia y prevalencia son muy altas en los países desarrollados (EUA, Europa y Australia), en donde ha alcanzado una connotación de epidemia. Mientras que en los países desarrollados se publican estudios con grandes series de pacientes, en nuestro subcontinente se reporta en series con pocos casos o en casos aislados. Las causas de las diferencias de la prevalencia de la enfermedad entre ambas regiones se desconocen. Se han invocado causas genéticas o raciales. No obstante, el carácter epidémico de la enfermedad sugiere que las causas ambientales son más poderosas.

Con base en hipótesis publicadas, así como en los estudios epidemiológicos, en la presente revisión se discutirán algunas de las posibles causas de la disparidad de prevalencia de la EEO entre ambos tipos de países. Se revisará la «hipótesis de la higiene», así como la posible relación del *Helicobacter pylori*, los parásitos intestinales y las modificaciones de la microbiota esofágica con la EEO. Con base en estudios realizados en EUA, se revisará el comportamiento clínico y evolutivo de la EEO en individuos hispanos y se discutirá acerca de un posible fenotipo predominante en los pacientes de América Latina y México. Finalmente, sobre la base anterior, se propondrá un algoritmo de estudio de la enfermedad en nuestros países.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Avenida Madero y Gonzalitos S/N, Col. Mitras Centro, C.P. 64460 Monterrey, México. Teléfono: +52-81-83487315, Fax: +52 81 89891381.

Correo electrónico: digarciacompean@prodigy.net.mx (D. García-Compeán).

KEYWORDS

Eosinophilic
esophagitis;
Prevalence;
Esophageal
eosinophilia;
Helicobacter pylori

Eosinophilic esophagitis. The North against the South? A bio-economic-social mechanistic approach and clinical implications

Abstract Eosinophilic esophagitis is a chronic antigen-mediated disease characterized by esophageal symptoms, esophageal eosinophilia, and the absence of response to proton pump inhibitors. It is the most frequent cause of dysphagia and food impaction in adults. Its incidence and prevalence is very high in the developed countries (USA, Europe, Australia), where its connotation is that of an emerging epidemic. While studies have been published with large case series in the developed countries, those published in Latin America are small or consist of isolated case reports. The differences in the prevalence of the disease between the developed and developing regions are unknown. Genetic or racial causes have been cited. Nevertheless, the epidemic nature of the disease suggests that environmental causes are the most powerful.

Based on the published hypotheses, as well as on epidemiologic studies, the present review discusses some of the possible causes of the disparity in the prevalence of eosinophilic esophagitis between the two types of countries. The 'hygiene hypothesis' is reviewed, together with the possible relation of *Helicobacter pylori*, intestinal parasites, and modifications of the esophageal microbiota in patients with eosinophilic esophagitis. In reference to studies conducted in the United States, the clinical behavior and progression of eosinophilic esophagitis in Hispanics is reviewed and a possible predominant phenotype in Mexican and other Latin American patients is discussed. Finally, based on the above, an algorithm for studying the disease in the Latin American countries is proposed.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica del esófago provocada por alérgenos alimentarios y ambientales. Se caracteriza por la presencia de síntomas de disfunción esofágica, infiltrado de eosinófilos (≥ 15 eosinófilos/campo de alto poder) en la mucosa esofágica y ausencia de respuesta clínica e histológica a un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante 8 semanas^{1,2}. De acuerdo con las guías de diagnóstico establecidas por los consensos internacionales sobre eosinofilia digestiva del 2007, 2011 y 2013¹⁻³, la EEO debe diferenciarse de la eosinofilia esofágica causada por enfermedad por reflujo gastroesofágico y la eosinofilia esofágica sensible a los IBP (EE-SIBP)³. Esta última entidad es clínica, endoscópica e histológicamente indistinguible de la EEO^{2,4}, y se desconoce si es un fenotipo de la EEO que responde a los IBP o si se trata de una entidad independiente⁵.

La EEO fue descrita inicialmente en los niños y fue hasta 1978 cuando se describió en los adultos⁶. En los niños se manifiesta como un fenotipo inflamatorio caracterizado clínicamente por vómitos, pirosis, dolor torácico y dificultad para ganar peso corporal. En la endoscopia hay exudado inflamatorio en la mucosa esofágica en forma predominante^{7,8}. En los adultos, actualmente es la causa más frecuente de disfagia e impactación alimentaria, ya que se comporta como una enfermedad crónica progresiva, altamente recurrente y con tendencia a la remodelación esofágica (fibrosis submucosa) y estenosis^{9,10}. Afecta a los hombres con más frecuencia que a las mujeres en una relación de 4 a 1 y a los individuos de la cuarta y quinta década de la vida¹¹.

En este artículo se señalarán de una manera general las características clínicas y epidemiológicas de la EEO en los países desarrollados y en vías de desarrollo (norte y sur), particularmente los de América Latina, poniendo énfasis en las diferencias de la prevalencia entre ambas regiones del mundo. Al mismo tiempo, con base en las escasas evidencias de carácter epidemiológico que hasta la fecha se han publicado, discutiremos las posibles causas involucradas en tales diferencias. En seguida, con base en información clínica disponible, intentaremos delinear las características clínicas y evolutivas de la enfermedad en nuestras poblaciones, y finalmente propondremos medidas sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en México y Latinoamérica.

Epidemiología de la esofagitis eosinofílica. Prevalencia e incidencia en los países desarrollados y en vías de desarrollo

Con base en estudios realizados en población general, desde su descripción inicial en la década de los 80, la incidencia y la prevalencia de la EEO han aumentado significativamente en los Estados Unidos de América (EUA), Canadá, Europa Occidental y Australia (este último, país situado en el sur pero con desarrollo económico y social equiparable a Europa y EUA)¹²⁻¹⁵. Este aumento tan inusitado ha recibido connotación de epidemia en esos países. Se ha determinado que la prevalencia en niños y adultos de la población general en dichas regiones geográficas es de 10 a 90/100,000 habitantes con una incidencia estimada de 2 a 13 casos/100,000 habitantes. Estas cifras son las más altas en comparación con las reportadas en los escasos estudios

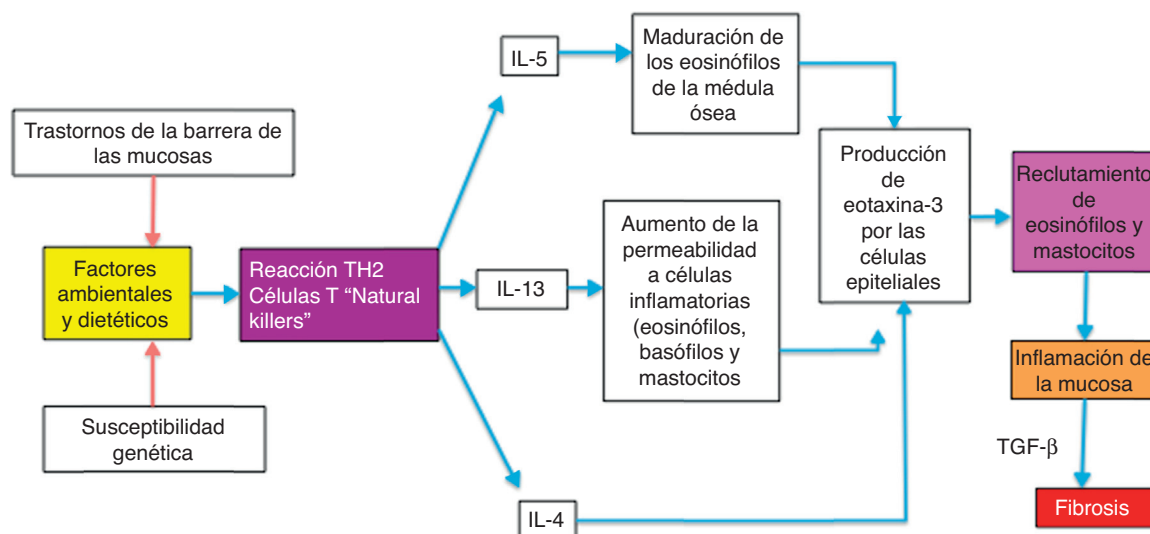


Figura 1 Fisiopatología de la esofagitis eosinofílica.

publicados en Latinoamérica¹⁶⁻¹⁸, en China^{19,20}, en Japón^{21,22} y en Arabia Saudita²³. No se han reportado casos en la India ni en África del Norte y subsahariana.

En nuestro país y en Latinoamérica la incidencia de la enfermedad en la población general se desconoce debido a la ausencia de estudios. Se ha reportado solo en casos aislados o en pequeñas series en algunos países de América del Sur (Chile, Uruguay, Argentina, Perú)²⁴⁻²⁶. En dos estudios prospectivos latinoamericanos, realizados uno en México y otro en Brasil, en sujetos a los cuales se les realizó esofago-gastroduodenoscopia por síntomas esofágicos, se reportaron prevalencias del 1 y 1.7%^{16,18}, las cuales fueron menores que las reportadas en estudios similares en EUA y España (5 al 8%)^{27,28}. En otro estudio mexicano realizado por nuestro grupo en pacientes con datos clínicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico refractario, la prevalencia fue también baja, del 4%¹⁷.

Posibles causas de la epidemia de esofagitis eosinofílica en los países desarrollados y de la baja prevalencia en los países en vías de desarrollo

La EEO es una enfermedad alérgica con mecanismos fisiopatogénicos similares a los que actúan en otras enfermedades atópicas como el asma bronquial, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Está bien documentado que la EEO es disparada por alérgenos contenidos en los alimentos y el medio ambiente, ya que la restricción de algunos alimentos mejoran los síntomas y el infiltrado eosinofílico esofágico y además tiene una elevada incidencia estacional, siendo más frecuente entre el verano y el otoño, épocas de mayor concentración de polen en el medio ambiente²⁹. Estos alérgenos provocan una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T colaboradores (*helper*) conocida como reacción tipo Th2, la cual induce la producción de las interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 y la secreción de eotaxina-3 por las células epiteliales de la mucosa esofágica. Este agente es un poderoso reclutador de eosinófilos y de células cebadas, cuya presencia

provoca inflamación de la mucosa y disrupción de la barrera epitelial (fig. 1).

Similar a lo que se ha observado con la EEO, otras enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica han tenido una tendencia a incrementarse en los últimos 30 años en Europa y EUA, convirtiéndose el asma en un fenómeno epidémico³⁰ y doblando o triplicando la dermatitis atópica su prevalencia³¹.

Aunque el conocimiento de las bases genéticas de la EEO se ha definido en años recientes³², el comportamiento epidémico de la enfermedad sugiere que las causas ambientales son más poderosas que las genéticas. No está claro la causa por la cual los alimentos y los alérgenos ambientales que habían sido tolerados por muchos años en los países afectados son ahora detonantes de la EEO. Los factores involucrados en la epidemia podrían al mismo tiempo explicar las causas de su baja prevalencia en los países en vías de desarrollo incluyendo a México. Estos factores podrían ser múltiples y complejos y su discusión cae en el terreno de la especulación, ya que la mayoría de ellos no se han estudiado intencionalmente en relación con la EEO y los pocos estudios se encuentran en fase preliminar (tabla 1). No obstante,

Tabla 1 Factores que podrían estar involucrados en la esofagitis eosinofílica (EEO) como causa de epidemia en países desarrollados y con la baja prevalencia en países no desarrollados

Hipótesis de la higiene: erradicación de infecciones (inductor)
Exposición temprana a antibióticos (inductor)
Nacimiento por cesárea (inductor)
Procesamiento de alimentos: conservadores, aditivos químicos, uso de hormonas, pesticidas (inductor)
Susceptibilidad genética (protector o inductor)
Cambios en la microbiota esofágica (protector o inductor)
<i>Helicobacter pylori</i> (protector)
Otras bacterias (protector)
Parásitos intestinales (protector)

recientes observaciones epidemiológicas han arrojado datos interesantes y sobre ellas se discutirá en este artículo.

Hipótesis de la higiene

La explicación por la cual los individuos de los países desarrollados podrían tener una mayor intensidad de la reacción alérgica contra alimentos y alérgenos ambientales que la que tenían hace tiempo y que la que actualmente tienen los individuos de los países en vías de desarrollo podría encontrarse en la «hipótesis de la higiene» propuesta por Okada et al. en el 2010³³. Según esta hipótesis, la reducción en la incidencia de infecciones en los individuos de los países desarrollados debido a la erradicación farmacológica de bacterias y parásitos es el origen de la incidencia incrementada de enfermedades alérgicas y autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal. En apoyo a esta hipótesis, se ha reportado un incremento en la incidencia en las últimas décadas de enfermedades alérgicas mediadas por mecanismos fisiopatogénicos similares a la EEO como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica³⁰. La incidencia de la dermatitis atópica se ha doblado o triplicado en países desarrollados durante las últimas 3 décadas³¹. Los mecanismos mediante los cuales la «hipótesis de la higiene» intenta explicar estos fenómenos no están bien definidos, sin embargo, propone que el principal podría estar relacionado con una redirección de las reacciones inflamatorias Th1 y Th2. Los linfocitos T colaboradores (*helper*) en la reacción Th1 producen citocinas inflamatorias como la interleucina IL-2, interferón- γ , y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) que actúan en la inmunidad mediada por células. En contraste, los linfocitos T colaboradores de la reacción Th2 producen interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 que contribuyen a la producción de inmunoglobulinas tipo E (IgE) y respuestas alérgicas mediadas por eosinófilos. Algunos autores sugieren que en los países desarrollados la reducción de la carga microbiana en la niñez temprana (que normalmente favorece una reacción inflamatoria Th1 fuerte) redirige la respuesta inflamatoria hacia el fenotipo Th2 y por lo mismo predispone al individuo a trastornos alérgicos.

Helicobacter pylori

En el contexto de la «hipótesis de la higiene», se ha reportado recientemente que existe una relación inversa de la prevalencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y EEO. Dellon et al., en un estudio extenso en biopsias de individuos de la población general realizado en EUA, encontraron que los individuos con eosinofilia esofágica tenían una razón de momios de *H. pylori* significativamente reducida en comparación con los individuos con biopsia normal. Encontraron además una relación dosis-respuesta entre el incremento del infiltrado eosinofílico y la prevalencia reducida de *H. pylori*³⁴. Otro estudio más reciente realizado en Alemania confirmó estos hallazgos. En este estudio de casos y controles con 58 pacientes, aquellos con EEO tuvieron serología positiva contra *H. pylori* en el 5.2% en comparación con el 37.9% sin EEO³⁵.

En México, la prevalencia de *H. pylori* obtenida en una encuesta nacional en población abierta fue del 66%³⁶ y en algunos países de Centroamérica y Sudamérica puede llegar al 90%^{37,38}, en cambio, en los países desarrollados la

prevalencia es significativamente baja, del orden del 6 al 20%³⁹. Las diferencias en la prevalencia entre las dos regiones se han atribuido a las tasas de exposición y contagio con el *H. pylori* en la edad infantil, las cuales son altas en nuestros países^{40,41}.

Es interesante señalar que desde su caracterización en 1980 y su consecuente erradicación, la prevalencia de *H. pylori* ha tenido una reducción significativa en los EUA; en cambio, ha permanecido alta o se ha reducido poco en países menos desarrollados⁴². En los EUA la prevalencia de *H. pylori* varía entre los diferentes grupos raciales que conforman su población; es menor entre los caucásicos (8-26%) y mayor entre afroamericanos y latinos (52-54% y 48-64%, respectivamente)⁴³⁻⁴⁵. Esta diferencia intergrupal está más ligada a las diferencias socioeconómicas que a las raciales, como lo demuestra el estudio de Malaty y Graham realizado en población hispana residente en los EUA, en donde hubo una relación inversa entre la prevalencia de *H. pylori* y el nivel socioeconómico. Los hispanos de clases socioeconómicas alta, media y baja tuvieron prevalencias de *H. pylori* del 6, 43 y 86%, respectivamente⁴⁶.

Además de las diferencias étnicas, se ha especulado que las diferencias en el clima y en la exposición a alérgenos podrían explicar la desigual prevalencia de EEO entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. En contra de estos argumentos podrían interpretarse los resultados de los estudios realizados en los EUA en los que se evalúa la prevalencia de la EEO en los diferentes grupos poblacionales, en los cuales se ha reportado que la EEO es significativamente menos frecuente en los individuos de origen hispánico que en los caucásicos a pesar de estar expuestos al mismo clima y a los mismos alérgenos alimentarios y ambientales que los caucásicos. En un estudio de población abierta con más de 6 millones de individuos, de los cuales 3,360 (0.05%) tenían EEO, 3,160 (94.04%) fueron caucásicos, 190 (5.65%) fueron afroamericanos y solo 10 (0.29%) fueron hispanos⁴⁷. Estos resultados podrían indicar que los individuos afroamericanos y los hispánicos podrían tener factores «protectores» contra la EEO y podrían además ser argumentos a favor de la relación inversa entre *H. pylori* y EEO y de la «hipótesis de la higiene». No se puede descartar el efecto concomitante de la susceptibilidad genética y racial.

Parásitos

La parasitosis intestinal podría ser, con base en la «hipótesis de la higiene», un factor de protección contra la EEO, ya que en los países en vías de desarrollo las parasitosis aún tienen una alta prevalencia. No obstante, este aspecto ha sido escasamente evaluado. En algunos estudios se ha observado, en países tropicales y subtropicales, que las infecciones por *Schistosoma* tienen una fuerte protección contra la atopía⁴⁸, que *Necator americanus* puede tener un efecto protector sobre el asma y que la erradicación de helmintos incrementa la sensibilidad cutánea atópica^{49,50}. Sin embargo, el efecto protector sobre las enfermedades alérgicas, particularmente sobre el asma, de la erradicación de parásitos intestinales no se ha observado en otros estudios⁵¹. Además, el mecanismo propuesto mediante el cual las infecciones bacterianas reducirían los riesgos de enfermedades alérgicas (redirección de las reacciones

inflamatorias Th1 y Th2) no sería el mismo para los parásitos, ya que estos justamente inducen reacciones Th2. Sin embargo, otros mecanismos alternos podrían estar involucrados, tales como la competencia antigénica y la inmunorregulación. El primero propone que dos respuestas inmunes provocadas por distintos antígenos tienden a inhibirse unas con otras³³. El segundo postula que en una reacción inmunológica podrían activarse células reguladoras T que suprimen las respuestas inmunológicas distintas de las respuestas contra los antígenos en cuestión⁵². Esta teoría sobre los parásitos es interesante, sin embargo, se requieren más estudios que evalúen la relación que pudiera existir con la EEO.

Microbiota

El intestino humano es colonizado con diferentes cepas de bacterias después del nacimiento. La microbiota intestinal es importante para múltiples funciones fisiológicas, mantener la integridad de la barrera mucosa y regular las funciones inmunológicas^{53,54}. En años recientes se ha señalado que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal podrían estar involucradas con las causas de algunas enfermedades crónicas y neoplasias^{55,56}. En este contexto la microbiota intestinal ha sido extensamente estudiada, en cambio, la microbiota esofágica no había sido caracterizada sino hasta en años recientes. Hasta la fecha existen escasos estudios que evalúan las alteraciones de la microbiota esofágica en la EEO. Un estudio realizado con 33 niños con EEO: 18 con enfermedad activa y 15 con enfermedad inactiva fueron comparados con 35 controles. Se evaluaron las modificaciones del microbioma esofágico después de la manipulación dietética y se encontraron diferencias significativas en la composición de esta en niños con EEO activa en comparación con los controles (*Proteobacteria* en EEO y *Streptococcus* y *Atopobium genera* en los controles), la cual no fue modificada por los cambios de la dieta⁵⁷. En otro estudio realizado con 70 niños se encontraron diferencias significativas en la composición de la microbiota esofágica en pacientes con EEO en comparación con pacientes con reflujo gastroesofágico y los normales. En los pacientes con EEO predominó significativamente *Hemophilus*⁵⁸. Finalmente, otro estudio encontró modificaciones significativas de la microbiota esofágica con el uso crónico de los IBP en adultos con enfermedad por reflujo gastroesofágico, Barrett y adenocarcinoma esofágico y gástrico^{59,60}. Aunque no se ha demostrado que el uso crónico de IBP es un factor de riesgo para la EEO, se ha invocado como posible causa a través de mecanismos alternos a los relacionados con la supresión ácida⁶¹.

Aunque los hallazgos de estos estudios son interesantes, aún no se puede asegurar que las modificaciones de la microbiota esofágica sean la causa de EEO y podrían ser más bien un efecto de la enfermedad⁶². Se necesitan más estudios al respecto.

Posible predominio de un fenotipo clínico atenuado de la esofagitis eosinofílica en los países en vías de desarrollo

En los países desarrollados la EEO es una enfermedad crónica con una elevada tasa de recurrencia clínica y patológica cuando se suspende el tratamiento^{63,64}. Estudios

recientes han puesto de manifiesto que tiene una elevada tendencia a progresar del fenotipo inflamatorio (el que ocurre en los niños) al fenotipo fibroestenótico (el que ocurre en los adultos), dando lugar a estenosis esofágica e impactación alimentaria^{65,66}. Estas complicaciones son más frecuentes a medida que se incrementa el tiempo de evolución de la enfermedad, llegando a observarse hasta en el 70% de los casos con más de dos décadas de actividad sintomática^{67,68}.

Por lo anterior es interesante señalar que en un estudio publicado por el grupo del Dr. J. Richter en 2011, realizado en un solo centro hospitalario de los EUA con 64 pacientes con eosinofilia esofágica detectada por reportes de patología, con un seguimiento de 10 años (81% caucásicos, 12% afroamericanos y 6% hispanos), se encontraron datos interesantes: los afroamericanos y los hispanos tenían una forma clínicamente atípica de la enfermedad, caracterizada por edad más avanzada, mayor frecuencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, menos disfagia para alimentos sólidos y en la endoscopia menos alteraciones relacionadas con fibrosis (anillos circunferenciales) en comparación con los caucásicos. Los autores concluyeron que estas diferencias intergrupales en el comportamiento clínico de la eosinofilia esofágica podrían deberse a diferencias en el fenotipo de la propia enfermedad o a la presencia de entidades clínicas diferentes⁶⁹. Los resultados de este estudio fueron confirmados en el 2016 en un estudio extenso multicéntrico realizado en 5 grandes centros hospitalarios de los EUA con 793 pacientes con EEO (476 adultos y 317 niños), de los cuales el 83% fueron caucásicos, el 10% afroamericanos y el 7% hispanos y asiáticos. Al igual que en el estudio de Richter et al., los grupos no-caucásicos tuvieron una forma atípica «benigna» de la enfermedad, ya que presentaron significativamente con menor frecuencia disfagia (56 y 53% vs. 74%) e impactación alimentaria esofágica (13 y 13% vs. 35%) que los caucásicos. En la endoscopia tuvieron con menor frecuencia anillos concéntricos y surcos lineales. Los autores concluyeron que el diagnóstico de EEO debe ser considerado en los afroamericanos e hispanos aunque no tengan síntomas típicos⁷⁰.

Los hallazgos de estos dos estudios podrían tener implicaciones más amplias. Hay que recordar que la EE-SIBP es una condición clínica e histológicamente indistinguible de la EEO, que responde favorablemente a los IBP^{71,72}. En el último consenso del grupo de trabajo internacional sobre EEO del 2016 se sugirió que esta entidad clínica representa una parte del espectro de la EEO, con posibles características clínicas y evolutivas diferentes⁷³. Su frecuencia es del 50 al 75% entre los pacientes con eosinofilia esofágica en general^{74,75}. Se ha sugerido que los IBP podrían tener un efecto restaurador de las lesiones producidas por el ácido en la mucosa del esófago, las cuales aumentan su permeabilidad haciendo posible la penetración de alérgenos^{76,77}. También se ha observado que los IBP tienen propiedades antiinflamatorias independientes de la supresión de ácido, inhibiendo la secreción de eotaxina-3^{78,79}. Hasta hace poco se desconocía la historia natural a largo plazo de esta entidad clínica. Recientemente, en un estudio retrospectivo con 94 pacientes se demostró que los pacientes con EE-SIBP en comparación con EEO tuvieron significativamente menos riesgo de estenosis distal y estrechamientos del calibre esofágico después de 20 años con síntomas (30.2% vs. 72.3%)⁸⁰.

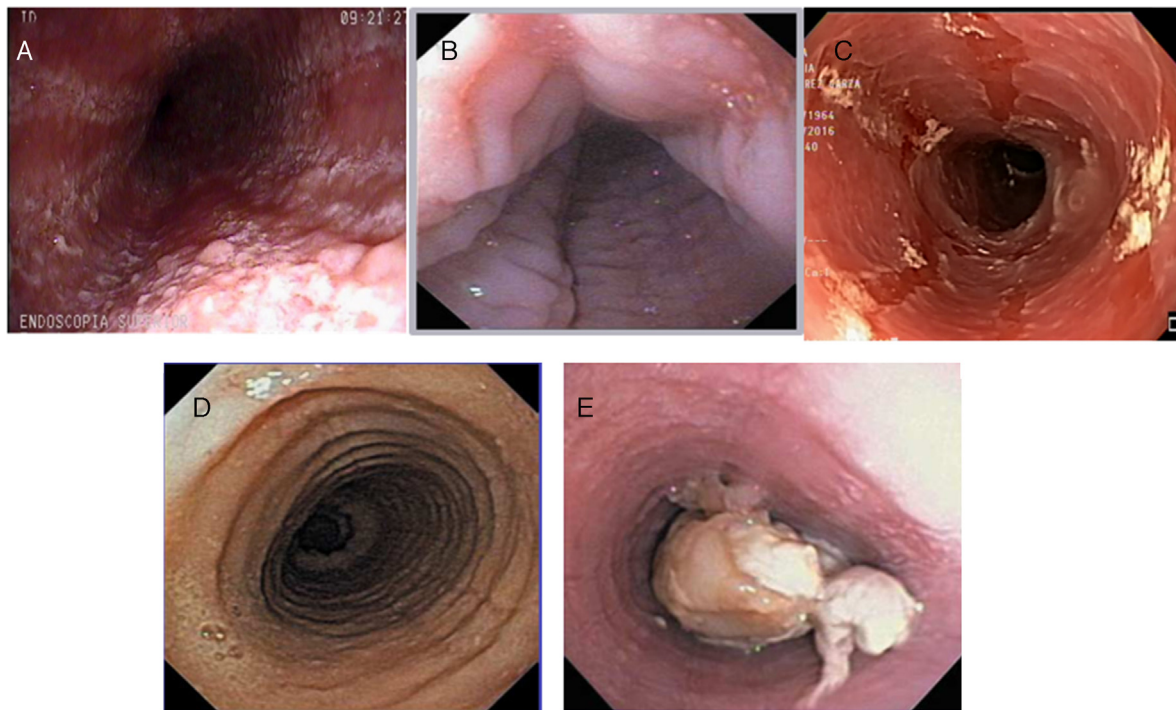


Figura 2 Fenotipo inflamatorio (A: moteado blanquecino; B: surcos longitudinales; C: edema mucosa [papel crepé]) y fenotipo fibroestenótico (D: anillos; E: estenosis con impactación alimentaria) de la esofagitis eosinofílica por endoscopia.

Hasta la fecha se desconoce si existen diferencias raciales en la distribución de esta entidad.

Los resultados de los estudios previamente discutidos sugieren que los individuos no-caucásicos (hispanos y afroamericanos) podrían tener factores «protectores» o atenuantes de la EEO, particularmente contra el fenotipo fibroestenótico de la enfermedad. Es posible que en los países en vías de desarrollo prevalezca un fenotipo inflamatorio atenuado de la EEO con características clínicas «atípicas» y sensible a IBP⁷¹. En dos estudios publicados en México en el 2011 y 2016 se describe un predominio de las características clínicas típicas, sin embargo, se trata de series de pocos casos^{17,81}. Se desconoce la cantidad y las características de los pacientes subdiagnosticados en nuestro país y no se ha evaluado el desenlace clínico a largo plazo. En nuestra experiencia con 8 pacientes vistos en nuestro hospital desde el año 2007, ninguno de ellos ha requerido dilataciones esofágicas y solo uno había presentado impactación alimentaria en el momento del diagnóstico (datos personales no publicados).

Conclusiones y recomendaciones

En conclusión, la incidencia de la EEO en los países desarrollados ha ido en rápido aumento en los últimos años alcanzando características de epidemia. En cambio, en los países en vías de desarrollo incluyendo a México, la prevalencia es muy baja. Las causas atribuidas a este hecho se desconocen. El comportamiento epidémico de la EEO, al igual que otras enfermedades alérgicas, sugiere que las causas ambientales son más poderosas que la posible

susceptibilidad genética o racial. Las causas imputables son nuevos reactivos ambientales y/o hipersensibilidad inmuno-lógica a alérgenos. Las teorías actuales postulan que esta hipersensibilidad podría haber sido inducida por exacerbación de los hábitos de higiene personal y comunitaria y erradicación de enfermedades infecciosas no letales como resultado de una mejoría de los niveles socioeconómicos. Se han invocado también como posibles causas la erradicación de *H pylori*, parásitos digestivos, alteraciones de las ecologías microbianas intestinal y esofágica por el uso indiscriminado de antibióticos, nacimiento por cesáreas, procesamiento industrial de alimentos con aditivos, conservadores, pesticidas, etc.⁸². Estas teorías sientan las bases mecanicistas para la investigación futura en relación con la etiopatogenia y la terapéutica de la enfermedad.

Por otra parte, con base en evidencias expuestas en este artículo, la EEO en los países en vías de desarrollo podría ser predominantemente un fenotipo «atípico» clínicamente más atenuado, manifestado principalmente por síntomas de reflujo, más relacionado con inflamación que con fibrosis esofágica (fig. 2) y con una elevada respuesta a los IBP, similar a lo que se conoce como EE-SIBP. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos, de preferencia multicéntricos, dada su baja prevalencia, para comprobarlo.

Con base en lo anterior consideramos que, en nuestros países, la EEO ciertamente debe sospecharse en los individuos que tengan factores de riesgo clásicos ya conocidos (jóvenes, con disfagia y atopía), sin embargo, también en sujetos de mayor edad con síntomas de reflujo gastroesofágico y datos endoscópicos de inflamación de la mucosa esofágica (exudados moteados blanquecinos, mucosa frágil y papel crepé), a los cuales se deberá tomar biopsia en

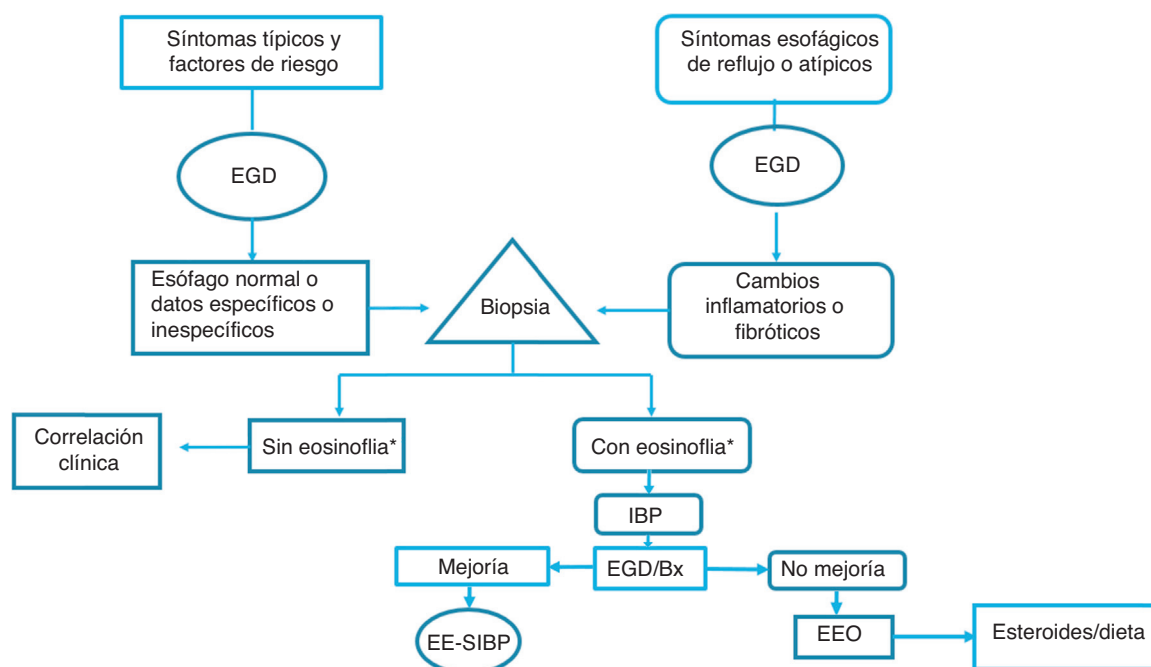


Figura 3 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia esofágica y esofagitis eosinofílica propuesto para nuestras poblaciones.

* Eosinofilia: ≥ 15 eosinófilos/campo de alto poder; EGD: esofagogastroduodenoscopia; EEO: esofagitis eosinofílica; IBP: inhibidores de la bomba de protones; Bx: biopsia; EE-SIBP: eosinofilia esofágica sensible a IBP.

esófago proximal y distal. Si se encuentra eosinofilia esofágica se deberá descartar reflujo gastroesofágico mediante monitoreo ambulatorio de pH esofágico en 24 h o con una prueba con IBP, después de lo cual es imperativo repetir el control endoscópico e histológico. Si desaparecen las alteraciones endoscópicas y la eosinofilia, deberá considerarse el padecimiento como una EE-SIBP y solo en el caso de que no haya mejoría histológica se deberá establecer el diagnóstico de EEO y tratar con esteroides tópicos o dietas de restricción (fig. 3).

El conocimiento de las características clínicas y evolutivas de la eosinofilia esofágica con buen número de pacientes en nuestros países contribuirá al mejoramiento de las prácticas clínicas y sentará las bases para el establecimiento de guías de diagnóstico y tratamiento adaptadas a nuestras poblaciones.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. 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;133:1342–63.
2. 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.
3. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:92–679, quiz 93.
4. Molina-Infante J, Katzka DA, Dellon ES. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: A historical perspective on a novel and evolving entity. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:29–36.
5. Munday W, Zhang X. Proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia, a distinct disease entity? *World J Gastroenterol*. 2014;20:10419–24.
6. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74:1298–301.
7. Gill R, Durst P, Rewalt M, et al. Eosinophilic esophagitis disease in children from West Virginia: A review of the last decade (1995–2004). *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2281–5.
8. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940–1.
9. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, et al. Eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia — a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1140–6.
10. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:516–22.
11. Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:356–61.
12. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:418–9.

13. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1349–50.
14. Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:47–52.
15. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:589–96.
16. De la Cruz-Patiño E, Ruiz Juárez I, Meixueiro Daza A, et al. Eosinophilic esophagitis prevalence in an adult population undergoing upper endoscopy in southeastern México. *Dis Esophagus*. 2015;28:9–524.
17. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011;43:204–8.
18. Sa CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:557–61.
19. Shi YN, Sun SJ, Xiong LS, et al. Prevalence, clinical manifestations and endoscopic features of eosinophilic esophagitis: A pathological review in China. *J Dig Dis*. 2012;13:304–9.
20. Ma X, Xu Q, Zheng Y, et al. Prevalence of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: A population-based endoscopic study in Shanghai China. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1716–23.
21. Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, et al. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2011;46:1142–4.
22. Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, et al. A multicenter study on the prevalence of eosinophilic esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration. *Intern Med*. 2012;51:3235–9.
23. Al-Hussaini A, Semaan T, El Hag I. Eosinophilic esophagitis in a developing country: Is it different from developed countries? *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:526037.
24. González FC, Torres J, Molina UR, et al. [Eosinophilic esophagitis: Report of three cases]. *Rev Med Chil*. 2009;137:666–71.
25. Pavez-Ovalle C, Silva C. J, Díaz F. R. Esófagitis eosinofílica. A propósito de un caso clínico. *Gastr Latinoam*. 2006;17:73–8.
26. Planzer M. Esófagitis eosinofílica. *Gastr Latinoam*. 2007;18:136–40.
27. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: A prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:420–6.
28. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:110–7.
29. Hurrell JM, Genta RM, Dellon ES. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:698–706.
30. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469–78.
31. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483–94.
32. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:165–7.
33. Okada H, Kuhn C, Feillet H, et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: An update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160:1–9.
34. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology*. 2011;141:1586–92.
35. Von Arnim U, Wex T, Link A, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:825–30.
36. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis*. 1998;178:1089–94.
37. Porras C, Nodora J, Sexton R, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 2013;24:209–15.
38. Coelho LG, Coelho MC. Clinical management of *Helicobacter pylori*: The Latin American perspective. *Dig Dis*. 2014;32:302–9.
39. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl. 1:1–5.
40. Graham DY, Adam E, Reddy GT, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1084–8.
41. Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis*. 1997;25:973–8.
42. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and esophageal disease: Wake-up call? *Gastroenterology*. 2010;139:1819–22.
43. Nguyen T, Ramsey D, Graham D, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* remains high in African American and Hispanic veterans. *Helicobacter*. 2015;20:305–15.
44. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: Evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol*. 2012;175:54–9.
45. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Sero-prevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis*. 2000;181:1359–63.
46. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994;35:742–5.
47. Maradey-Romero C, Prakash R, Lewis S, et al. The 2011–2014 prevalence of eosinophilic esophagitis in the elderly amongst 10 million patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1016–22.
48. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, et al. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: A cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1305–11.
49. Lynch NR, Hagel I, Perez M, et al. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:404–11.
50. Van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis*. 2004;189:892–900.
51. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: A cluster-randomised trial. *Lancet*. 2006;367:1598–603.
52. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control *Leishmania* major persistence and immunity. *Nature*. 2002;420:502–7.
53. Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;148:1087–106.
54. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242–9.
55. Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015;148:1107–19.

56. Wu GD, Lewis JD. Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:774–7.
57. Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015;3:23.
58. Harris JK, Fang R, Wagner BD, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10:e0128346.
59. Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, et al. Esophageal bacterial biofilm changes in gastro-esophageal reflux disease, Barrett's and esophageal carcinoma: Association or causality? *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1084–92.
60. Yu G, Gail MH, Shi J, et al. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:735–41.
61. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract trans mucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1317–25.
62. Dellon ES. The esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;151:364–5.
63. Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, et al. The natural history of eosinophilic esophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:114–21.
64. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: Successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26:380–5.
65. Prieto R, Richter JE. Eosinophilic esophagitis in adults: An update on medical management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:324.
66. Hirano I. Therapeutic end points in eosinophilic esophagitis: Is elimination of esophageal eosinophils enough? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:750–2.
67. 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;145:1230–6.
68. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:99–118.
69. Bohm M, Malik Z, Sebastiano C, et al. Mucosal eosinophilia: Prevalence and racial/ethnic differences in symptoms and endoscopic findings in adults over 10 years in an urban hospital. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:567–74.
70. Moawad FJ, Dellon ES, Achem SR, et al. Effects of race and sex on features of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:23–30.
71. García-Compeán D, González-González JA, González-Moreno EI, et al. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: A new entity in search of recognition? *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:113–5.
72. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: A prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1854–60.
73. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis. *Gut*. 2016;65:524–31.
74. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with esophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1312–9.
75. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:955–65.
76. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:13–22.
77. Van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1815–23.
78. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2312–7.
79. Zhang X, Cheng E, Huo X, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One*. 2012;7:e50037.
80. Podboy A, Katzka DA, Enders F, et al. Esophageal narrowing on barium oesophagram is more common in adult patients with eosinophilic esophagitis than PPI-responsive esophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1168–77.
81. Soto-Solis R, Santana-de Anda K, González-Urbe N, et al. How to improve the diagnosis of eosinophilic esophagitis: Experience from a case series in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:12–5.
82. Jensen ET, Dellon ES. Environmental and infectious factors in eosinophilic esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:29–721.