



Esofagitis eosinofílica: principal causa de disfagia en niños y adultos jóvenes

Eosinophilic esophagitis: main cause of dysphagia in children and young adults



¹ **Dra. Natalia Rivera Sandoval**

Centro Médico Sunnu, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6794-4079>

² **Dr. Andrés Solera Vega**

Hospital San Rafael Ángel de Alajuela, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-8975-1139>

³ **Dr. Denis Alejandro Castro Quintanilla**

Hospital Enrique Baltodano Briceño, Guanacaste, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-3269-9229>

Recibido
15/11/2022

Corregido
01/12/2022

Aceptado
10/12/2022

RESUMEN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria del esófago de carácter crónico que ocurre por una respuesta inmunoalérgica desencadenada en la mayoría de los casos por antígenos alimentarios. Clínicamente, se caracteriza por signos y síntomas relacionados con disfunción esofágica, e histológicamente por inflamación tisular en la cual predominan los eosinófilos. La esofagitis eosinofílica se diagnostica cuando hay síntomas relacionados con disfunción esofágica, como disfagia e impactación alimentaria, presencia de ≥ 15 eosinófilos por campo de alto poder en la biopsia de la mucosa esofágica, y después de realizar una evaluación exhaustiva de trastornos que pueden causar o contribuir potencialmente a la eosinofilia esofágica. El tratamiento consiste en modificaciones dietéticas, terapias farmacológicas e intervenciones endoscópicas. En 2022, el dupilumab se convirtió en el primer tratamiento para la esofagitis eosinofílica aprobado por la "Food and Drug Administration". La importancia de que el personal de salud se familiarice con el manejo de esta enfermedad radica en que, si bien es una enfermedad crónica, su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno mejoran la evolución de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

PALABRAS CLAVE: Esofagitis eosinofílica; eosinofilia; alérgenos; disfagia; endoscopia.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus that occurs due to an immunoallergic response triggered in most cases by food antigens. Clinically it is characterized by signs and symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by tissue inflammation in which eosinophils predominate. Eosinophilic esophagitis is diagnosed



when there are symptoms related to esophageal dysfunction such as dysphagia and food impaction, the presence of ≥ 15 eosinophils per high-power field on esophageal mucosal biopsy, and after a thorough evaluation for disorders that may cause or contribute to esophageal eosinophilia. The treatment consists of dietary modifications, pharmacological therapies and endoscopic interventions. In 2022, dupilumab became the first Food and Drug Administration - approved treatment for eosinophilic esophagitis. The importance of health personnel dealing with this disease lies in the fact that although it is a chronic disease, its early and timely diagnosis improves the evolution of the disease and the quality of life of the patient's treatment.

KEY WORDS: Eosinophilic esophagitis; eosinophilia; allergens; dysphagia; endoscopy.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17238](#). Correo: natalia.riverasandoval@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17240](#). Correo: solera.asve96@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED17226](#). Correo: denis1509@outlook.com

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad inflamatoria del esófago de carácter crónico y progresivo que ocurre por una respuesta inmunoalérgica no mediada por IgE del esófago, la cual es desencadenada en la mayoría de los casos por antígenos alimentarios (1-3).

Se considera una entidad clínico patológica, por lo tanto, la histología y los síntomas deben considerarse en forma conjunta (4). Clínicamente, se caracteriza por signos y síntomas relacionados con disfunción esofágica, e histológicamente por inflamación tisular, en la cual predominan los eosinófilos (5,6). En las últimas dos décadas, la EEO ha surgido como una de las principales causas de morbilidad esofágica, con un aumento en su incidencia y prevalencia; convirtiéndose en la actualidad en el trastorno gastrointestinal eosinofílico más frecuente y en la principal causa de disfagia e impactación de alimentos en niños y adultos jóvenes (3,6,7). Además, la EEO corresponde a la segunda causa de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (8).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es brindar una descripción de la esofagitis eosinofílica, enfocada en el diagnóstico y el

tratamiento, ya que es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia ha aumentado en los últimos años, y cuyo carácter crónico y comportamiento progresivo puede impactar de forma negativa en la calidad de vida de quienes sufren esta patología si no se diagnostica y trata de forma oportuna.

MÉTODO

Para la realización de este artículo se llevó a cabo una revisión bibliográfica extensa en la cual se incluyeron artículos, reportes de casos y consensos, con un total de 15 referencias. Se incluyeron únicamente bibliografías recientes con no más de cinco años de antigüedad, y se excluyeron aquellas publicadas antes del 2018. Se tomaron en cuenta publicaciones en inglés y español. Se incluyeron publicaciones basadas en población pediátrica y adulta. La búsqueda fue realizada en diferentes bases de datos de calidad como lo son PubMed, Clinical Key, Nature, SciELO, entre otras. Se utilizaron palabras claves como “esofagitis eosinofílica” y “esofagitis”.

ETIOLOGÍA

La etiología de la EEO es de probable origen multifactorial, y contribuyen factores

genéticos (predisposición genética, epigenética), ambientales (exposición a alérgenos alimentarios o ambientales, geografía) y propios del huésped (factores inmunológicos), que generan la activación inmunológica responsable de la acumulación de eosinófilos en la mucosa esofágica (6,7,9).

FISIOPATOLOGÍA

La presencia de antígenos específicos alimentarios en la luz del esófago desencadena una respuesta adaptativa de tipo Th2 que involucran a la interleucina (IL) 5 e IL-13 (3). La IL-5 estimula la proliferación y maduración de eosinófilos en la médula ósea, y la IL-13 produce activación de células epiteliales las producen eotaxina-3, que a la vez promueve el reclutamiento y la sobrevida de los eosinófilos. Estos eosinófilos activados liberan múltiples factores que precipitan inflamación local, lesión tisular y eventualmente fibrosis (2,3,6,9).

Asimismo, se han propuesto varios loci de susceptibilidad genética en diversos genes reguladores del sistema inmune, entre ellos el gen del receptor toll-like-3 o el de la linfopoyetina estromal tímica, este último localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, y se cree que esto está relacionado con que el sexo masculino tenga una mayor susceptibilidad a la enfermedad (3).

EPIDEMIOLOGÍA

Previamente, se consideraba una patología poco frecuente; sin embargo, ha emergido como una causa común de morbilidad gastrointestinal tanto en niños como adultos. Se ha observado un aumento en la incidencia y prevalencia de la EEO en los últimos años, principalmente en los países

occidentales, en donde se estima una prevalencia de 0,5-1 por cada 1.000 habitantes. En cuanto a su incidencia, se ha observado que el 2-7% de los adultos sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) cumplen criterios de EEO; esto aumenta a 10-22% si la disfagia es la indicación de la EDA, y hasta 50% en casos de impactación alimentaria (10,11).

La EEO se ha descrito en personas de cualquier edad, sin embargo, presenta un comportamiento bimodal que afecta habitualmente a niños entre los 5 y 9 años y adultos entre los 30 y 50 años (3,5,6). Se ha observado predominio en raza caucásica (hasta el 95% de los afectados) y mayor afectación del sexo masculino (razón 3:1) (6,12).

La EEO tiene una fuerte asociación con condiciones atópicas como asma, eccema, rinitis y otras alergias alimentarias (5,10). Esto resulta particularmente frecuente entre los niños, en los que se identifica atopia hasta en el 50-80% (3). Sin embargo, no se ha podido demostrar que la atopia predisponga a padecer EEO (6).

HISTORIA NATURAL

La EEO tiene un comportamiento crónico, y la inflamación persistente produce remodelado tisular progresivo que causa fibrosis, angiogénesis e hipertrofia del músculo liso esofágico. La duración de la enfermedad no tratada constituye el principal factor de riesgo para el remodelado y la formación de estenosis. Esto produce complicaciones clínicas como lo son rigidez esofágica con dismotilidad y disminución en la distensibilidad, lo que se manifiesta como disfagia e impactación alimentaria. Si bien no existen pruebas de que la EEO sea una condición premaligna, la calidad de vida empeora en los casos con síntomas esofágicos más pronunciados y enfermedad

histológica activa, produciendo ansiedad, depresión, deterioro del sueño y problemas escolares (1,5).

CLÍNICA

La presentación clínica no es uniforme y varía con la edad. Los lactantes pueden tener síntomas inespecíficos que se solapan con los propios del reflujo gastroesofágico, como rechazo al alimento, regurgitación, vómitos y falla para progresar (5,6).

En preescolares y niños escolares predominan las náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito, regurgitación y retraso en el crecimiento (3).

En los adolescentes y adultos, el dolor abdominal, la disfagia para alimentos sólidos y la impactación alimentaria son los síntomas más comunes. Algunos también pueden presentar síntomas que imitan ERGE, como pirosis, epigastralgia, dispepsia y dolor torácico (2,6,10).

Inicialmente, los síntomas suelen ser leves, sin embargo, a medida que evoluciona la enfermedad se presentan síntomas secundarios al estrechamiento y remodelamiento esofágico, siendo la disfagia el síntoma más frecuente, seguido de la impactación del bolo alimenticio, el cual es el que conduce con mayor frecuencia al diagnóstico. Entre las complicaciones descritas se encuentran estenosis significativas de la luz esofágica y la rotura espontánea del esófago por debilidad de la mucosa (síndrome de Boerhaave), aunque es muy poco frecuente (6).

Estos síntomas deben orientar a la sospecha diagnóstica y a la realización de endoscopia, siempre acompañada de toma de biopsias, ya que como se describe más adelante, los hallazgos endoscópicos por sí solos no permiten establecer de forma fiable un diagnóstico de EEO (13).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la EEO se deben cumplir tres criterios. El primero es clínico y consiste en la presencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica mencionados en el apartado anterior. El segundo es histológico y consiste en la presencia de ≥ 15 eosinófilos por campo de alto poder en la biopsia de la mucosa esofágica. Por último, se debe realizar una evaluación exhaustiva y descartar otros trastornos que pueden causar o contribuir potencialmente a la eosinofilia esofágica (11,12).

Diagnóstico diferencial

Debido a que la eosinofilia en las muestras esofágicas no es un hallazgo exclusivo de la EEO, se debe descartar otras patologías, tanto digestivas como extradigestivas, que comparten este hallazgo. Dentro de las principales se encuentran enfermedad de Crohn, celiaquía, acalasia, vasculitis, esofagitis inducida por drogas, síndrome hipereosinofílico, pénfigo, enfermedades del tejido conectivo y gastroenteritis eosinofílica. De acuerdo con las nuevas guías, la ERGE ya no se considera en el diagnóstico diferencial, ya que la esofagitis eosinofílica y la ERGE pueden coexistir en el mismo paciente, por lo que no son patologías excluyentes (6,9,11).

Estudio endoscópico

En la endoscopia se pueden observar signos sugestivos de EEO como exudados blanquecinos, surcos longitudinales, laceraciones, palidez y anillos. Sin embargo, los hallazgos endoscópicos no son específicos, y por sí solos no son suficientes para establecer el diagnóstico, ya que hasta el 10-32% de los pacientes tienen una endoscopia sin lesiones macroscópicas. Por este motivo, ante la sospecha clínica de EEO

resulta imprescindible realizar toma de biopsias (3,6,13).

La afectación de la EEO es parcheada, por lo tanto, es necesario obtener al menos 6 biopsias para lograr una sensibilidad cercana al 100%; las biopsias deben tomarse de la mitad proximal y distal del órgano y deben dirigirse a las áreas con anomalías macroscópicas, principalmente exudados blanquecinos y surcos longitudinales, ya que estas muestran la máxima infiltración por eosinófilos. Sin embargo, como se mencionó previamente, aunque el esófago muestre un aspecto endoscópico normal, deben tomarse biopsias si se sospecha EEO (5,13).

La EEO no afecta la mucosa gástrica ni duodenal; sin embargo, en caso de síntomas sugestivos de gastroenteritis eosinofílica (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, ascitis) o anomalías visibles en la mucosa gástrica se deben obtener biopsias de antro gástrico y duodeno, para descartar el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica (9,11).

Los hallazgos endoscópicos asociados a la EEO se han sistematizado en la clasificación EREFS (acrónimo en inglés de exudados, anillos, edema, surcos y estenosis), y este es un parámetro importante para definir y monitorizar la actividad de la enfermedad (13).

Hallazgos histológicos

El hallazgo histológico más característico es el infiltrado de eosinófilos a nivel intraepitelial. El punto de corte que se ha establecido como criterio diagnóstico es la presencia de ≥ 15 eosinófilos por campo, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96%. El número de eosinófilos es un marcador de severidad en la EEO, siendo leve la presencia de 15-30 eosinófilos por campo de alto poder y severa

cuando hay >100 eosinófilos por campo de alto poder (3,6,12).

Otros hallazgos encontrados en biopsias de pacientes con EEO son microabscesos de eosinófilos, degranulación, espongirosis o dilatación de los espacios intercelulares, alargamiento papilar, hiperplasia basal y fibrosis de la lámina propia. Las tinciones con hematoxilina y eosina resultan suficientes para la valoración histológica en la práctica clínica (3,5,10).

Test de laboratorio

La EEO tiene una fuerte asociación con atopia, por lo cual las anomalías en los laboratorios asociadas con atopia se encuentran de forma frecuente en pacientes con EEO. Hasta 40% de los pacientes con EEO tienen eosinofilia (generalmente leve), y se pueden observar niveles elevados de IgE hasta en el 50% de los pacientes con EEO. Estos hallazgos son más comunes en la población pediátrica. Sin embargo, estos hallazgos son de utilidad limitada y no son parte de los criterios diagnósticos. Algunos biomarcadores séricos están siendo estudiados para el diagnóstico y monitoreo de la EEO, pero ninguno ha sido aprobado para su uso clínico (9-11).

Estudios radiológicos

No son lo suficientemente sensibles y tienen un valor limitado, aunque pueden ayudar a identificar otras patologías o estenosis esofágica como complicación de la EEO (10,11).

TRATAMIENTO

A pesar del aumento en su incidencia y prevalencia, hasta el 2022 no había terapias aprobadas por la "Food and Drug Administration" (FDA) como tratamiento. Sin embargo, opciones terapéuticas *off label* han sido utilizadas de forma aceptable para

amortiguar la inflamación esofágica. Dentro de las terapias convencionales *off label* destacan el uso de corticosteroides tópicos, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y la dieta de eliminación (1,14). El objetivo del tratamiento no es curativo, sin embargo, se desea lograr remisión clínica e histológica con el objetivo de mejorar la calidad de vida y prevenir el remodelado del tejido (6).

El tratamiento de la EEO consiste en modificaciones dietéticas, terapias farmacológicas e intervenciones endoscópicas (10,15). En cuanto a la dieta de eliminación, existen tres opciones. La dieta elemental consiste en sustituir los alimentos sólidos por fórmula elemental a base de aminoácidos esenciales mediante batidos; su eficacia es alta (90%), sin embargo, sus desventajas son el costo y la adherencia, y actualmente no se recomienda. Por su parte, la dieta de eliminación dirigida se basa en resultados de pruebas de alergia en sangre o piel. Tiene una eficacia intermedia en niños (49%) y baja en adultos (<25%). Por último, la dieta de eliminación empírica consiste en eliminar los alimentos con mayor potencial alergénico (trigo, leche, huevos, frutos secos, soja, pescado y mariscos). Esta se puede realizar con la eliminación de dos, cuatro o seis alimentos, o eliminando solamente la leche de vaca, al ser el alimento que más influye en la enfermedad, y posteriormente se van reintroduciendo los alimentos de forma individual y secuencial, realizando controles endoscópicos e histológicos cada seis semanas. La remisión de síntomas con la eliminación de 2, 4 o 6 alimentos resultó en 43%, 60% y 79%, respectivamente (6,9,11).

En cuanto a las opciones farmacológicas, los corticosteroides utilizados son la fluticasona y la budesonida vía tópica, para

disminuir los efectos secundarios de los esteroides sistémicos; estos han mostrado eficacia del 80% y se consideran seguros. Su principal inconveniente es el desarrollo de candidiasis oral, la cual se presenta en el 15-20% de los pacientes tratados (6,9).

Los IBP se utilizan ya que tienen propiedades antiinflamatorias, además de sus propiedades supresoras en la producción de ácido. Se debe utilizar por al menos 8 semanas para evaluar respuesta. Se ha observado remisión en el 50,5% de los casos y mejoría sintomática en el 60,8%. Se considera como un tratamiento de primera línea en los pacientes que responden, debido a su bajo costo y seguridad (11).

En 2022, el dupilumab se convirtió en el primer tratamiento para la EEO aprobado por la FDA. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la cadena α del receptor de la IL-4/13. La interferencia en la unión de la IL-4 y la IL-13 con su receptor mejora síntomas, hallazgos endoscópicos e inflamación histológica (1).

La terapia endoscópica se reserva para aquellos pacientes con complicaciones tales como disfagia severa por estenosis que no responden al tratamiento convencional e impactación alimentaria. La dilatación endoscópica es una alternativa para lograr un calibre esofágico adecuado; sin embargo, las recaídas son comunes (58% requieren una segunda dilatación), especialmente si se utiliza como única modalidad terapéutica (6,11).

CONCLUSIONES

La EEO es una enfermedad crónica y progresiva cuya incidencia y prevalencia han aumentado de forma drástica. Actualmente, corresponde a la principal causa de disfagia en niños y en adultos jóvenes, por lo cual es un diagnóstico con el cual el personal de salud debe estar familiarizado, debido a que

un retraso en el diagnóstico puede impactar de forma negativa en la calidad de vida del paciente. Cuando se sospeche esta entidad, debe realizarse estudio endoscópico con toma de biopsias, aunque la mucosa esofágica macroscópicamente luzca normal. Debido a que es una enfermedad relativamente nueva, su tratamiento convencional consiste en medidas *off label*, que han demostrado regresión sintomática e histológica. En el presente año se autorizó el dupilumab por la FDA para el tratamiento de la EEO, sin embargo, su alto costo representa una limitante.

REFERENCIAS

1. Nhu QM, Aceves SS. Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022, Oct 12:S1081-1206(22)01830-0. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.10.004>
2. Stave Salgado KV, Rocca AM. Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: coincidence or causality? *Arch Argent Pediatr.* 2018, Feb 01;116(1):e61-e69. English, Spanish. Doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e61>
3. Pérez-Martínez I, Rodrigo L, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: An evidenced-based approach to diagnosis and treatment. *Med Clin.* 2019, Jun 07;152(11):444-449. English, Spanish. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.022>
4. Gutiérrez C, Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila V, García R, García R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr.* Junio 2020;92(6):376.e1-376.e10. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.007>
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Eosinophilic oesophagitis: Current evidence-based diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;41(4):281-291. English, Spanish. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.007>
6. Miret-Salvador M, Valor-Gisbert M, Ruiz-Lozano N, Gracia-Barber MD. Esofagitis eosinofílica. Un caso clínico no tan raro [Eosinophilic esophagitis. A not so rare clinical case]. *Semergen.* Marzo 2022;48(2):124-128. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2021.04.012>
7. Shah MZ, Polk BI. Eosinophilic Esophagitis: The Role of Environmental Exposures. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022, Nov; 42(4):761-770. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.05.006>
8. Macías F, Domínguez, JE. Esofagitis eosinofílica y esofagitis infecciosas y tóxicas. *Medicine.* 2020;13(7):384-391. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.05.003>
9. Lehman HK, Lam W. Eosinophilic Esophagitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2021;41(4):587-598. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.07.011>
10. Kumar S, Choi SS, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: current status and future directions. *Pediatr Res.* 2020;88:345-347. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0770-4>
11. Ballart MJ, Monrroy H, Iruretagoyena M, Parada A, Torres J, Espino A. Esofagitis eosinofílica: diagnóstico y manejo [Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis]. *Rev Med Chil.* Junio, 2020;148(6):831-841. Doi: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000600831>
12. Rojas NA, Morfin BM, Chanona-Vilchis J. Throat clearing as the only symptom of eosinophilic esophagitis: A case report. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020, Apr-Jun;85(2):216-218. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2019.04.003>
13. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, Bredenoord AJ, Day L, Dellon ES et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2020;96(4):576-592. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.05.013>
14. Nhu QM, Aceves SS. Medical and dietary management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018, Aug;121(2):156-161. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.006>
15. Nhu QM, Moawad FJ. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019, Mar;17(1):48-62. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00216-7>