

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



Manuel Alcántara Villar (coordinador)



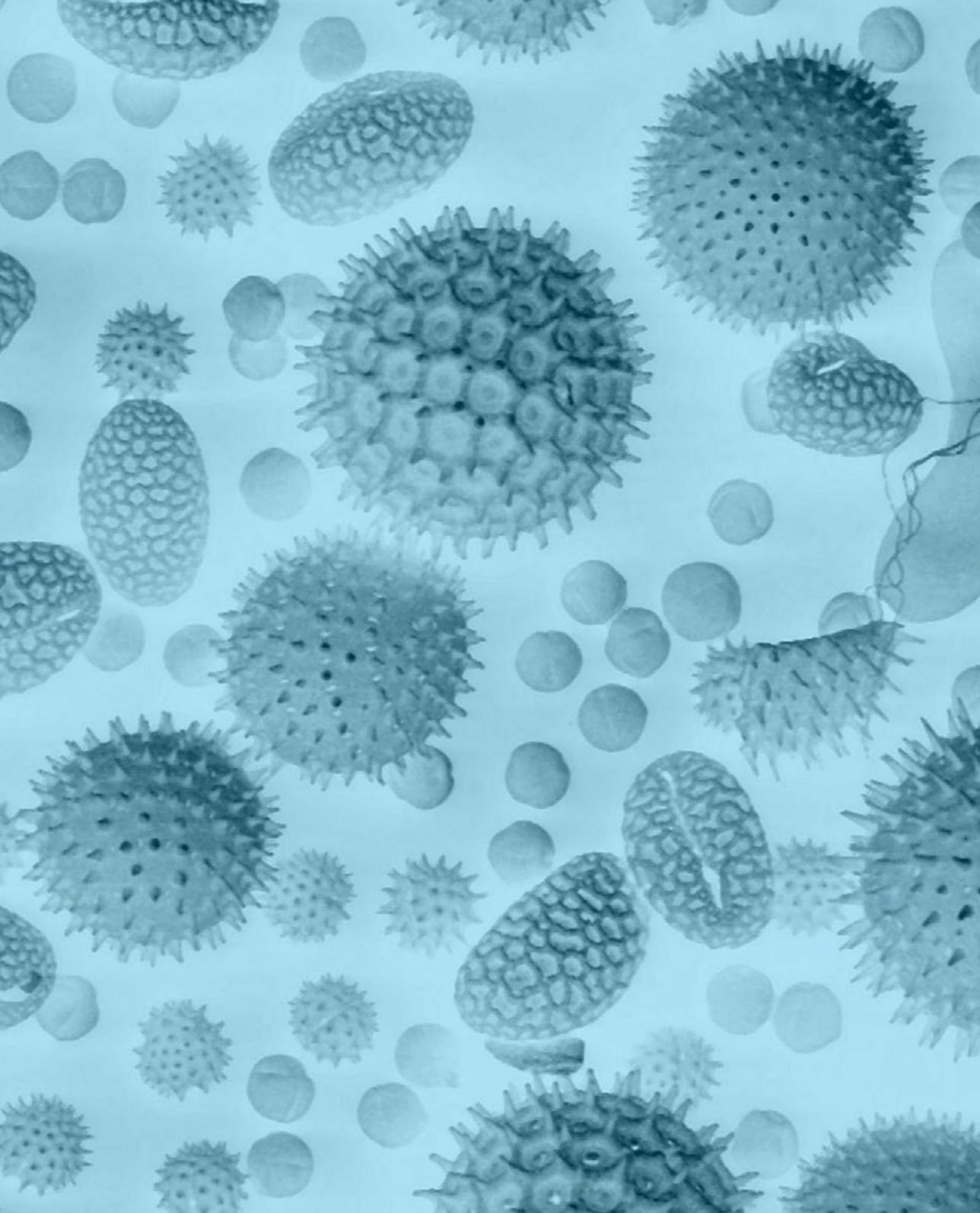
Capítulo 8

Enfermedad Respiratoria alérgica y comorbilidades digestivas

Joaquín Quiralte Enríquez

María del Robledo Ávila Castellano

Sección de Alergia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío



1. Introducción

Comorbilidad y multimorbilidad hablan de procesos coexistentes en un mismo individuo, dependientes o independientes, sincrónicos o asincrónicos y en donde la temporalidad en su aparición, y la gravedad de cada uno de los procesos pueden ser diferentes y en los que, la mayoría de las veces, interactúan de forma bidireccional entre sí sobre la historia natural de cada una de las enfermedades y su control. La enfermedad respiratoria alérgica (ERA) es el paradigma en este modelo.

La asociación de la ERA con ciertas comorbilidades digestivas como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se conoce desde hace mucho tiempo: a) la prevalencia de ERGE en asmáticos es muy elevada (entre 35 – 80% según las diferentes series); y b) en la mayoría de estos casos, se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas que afectan a la vía aerodigestiva y que son similares a la que presenta la ERA.

En estos últimos años, ha emergido una nueva entidad estrechamente ligada a la ERA y a la ERGE, que todavía complica más el manejo de las multimorbilidades digestivas asociadas a ambas entidades: la esofagitis eosinofílica (EoE).

Una EoE suele aparecer en un paciente varón, con una ERA previa de varios años de evolución, en el que, generalmente de manera insidiosa, se desarrollan síntomas digestivos de cierta entidad (especialmente disfagia intermitente para sólidos), que en muchas ocasiones acaban en un servicio de urgencias extrayendo endoscópicamente un bolo alimenticio impactado.

Rinitis, asma, ERGE, alergia a alimentos, todo junto y diferente a la vez, hace que dediquemos en este capítulo a hacer una consideraciones breves que nos ayuden a comprender esta nueva enfermedad, a sospecharla, diagnosticarla y determinar las primeras medidas de tratamiento.

2. Que es la EoE?

La EoE es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y una infiltración eosinofílica en el epitelio esofágico. Los

principales aspectos epidemiológicos aparecen resumidos en la Tabla 1. Los síntomas típicos en adultos, son disfagia, pirosis e impactación aguda del alimento en la luz esofágica. Los niños más pequeños suelen presentar dolor abdominal, náusea/vómitos y síntomas de reflujo refractario al tratamiento (pérdida de peso, rechazo de la comida y, en los casos extremos, alteraciones en el crecimiento). Los niños más mayores pueden presentar síntomas más parecidos al fenotipo adulto, con disfagia e impactación.¹

La EoE es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres
Es más común en la raza blanca
Está asociada en la mayoría de los casos con enfermedad respiratoria alérgica
La EoE se diagnostica con más frecuencia durante exposiciones intensas a aeroalérgenos (y trofoalérgenos)
Está presente hasta en un 20 % de pacientes sometidos a una endoscopia para estudio de disfagia

Tabla 1. Aspectos epidemiológicos de la EoE

3. Cómo se hace el diagnóstico de EoE?

El diagnóstico de EoE se basa en la existencia de síntomas compatibles de disfunción esofágica (criterios clínicos), en la confirmación de unos determinados hallazgos histopatológicos en la mucosa esofágica (criterios histológicos) y la exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica (aparecen reflejadas en la Tabla 2). Las guías clínicas actuales sugieren que las biopsias de la mucosa deben mostrar más de 15 eosinófilos por campo de alta definición. Debido a que el reflujo gastroesofágico puede asociarse con eosinofilia en el esófago, la EoE no debe diagnosticarse hasta después de que el paciente haya sido tratado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante al menos 8 semanas, y solamente si tras este tratamiento persiste la eosinofilia en la mucosa (Figura 1).^{1, 2}

Enfermedades gastrointestinales eosinofílica
Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Chron
- Síndrome hipereosinofílico
- Acalasia
- Enfermedad de injerto contra el huesped

Tabla 2. Otras causas de eosinofilia esofágica

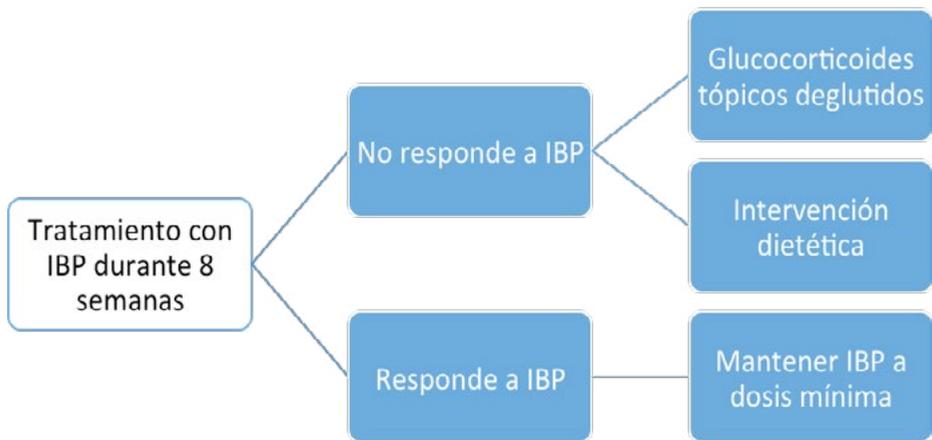


Figura 1. Actitud ante el paciente con síntomas de disfunción esofágica y eosinofilia en la mucosa esofágica.

4. Cuáles son los hallazgos endoscópicos más relevantes en la EoE?

Los pacientes con EoE suelen presentar diversos hallazgos en la mucosa esofágica que los caracterizan, como son la existencia de anillos concéntricos (fijos o transitorios), las estrías longitudinales, placas de exudados blanquecinos, mucosa frágil y estenosis (bien dominante en un segmento del esófago o difusa) (Tabla 3).¹

Los anillos concéntricos y las estrías longitudinales aparecen hasta en la mitad de los casos
Un 10 % de pacientes con EoE tiene un aspecto normal de la mucosa esofágica.
La probabilidad de la fibroestenosis puede estar asociada a una evolución más larga de la enfermedad

Tabla 3. Los hallazgos endoscópicos en la EoE

5. Que debemos conocer del análisis histopatológico en la EoE?

Las biopsias de la mucosa esofágica son esenciales para establecer el diagnóstico de EoE. La EoE puede afectar de forma no homogénea a la mucosa esofágica, por lo que una única biopsia tiene una sensibilidad baja (55 %) para el diagnóstico. El incremento en el número de biopsias de la mucosa (hasta 6), aumenta la sensibilidad del procedimiento diagnóstico hasta el 99 %. Se debe tomar siempre una biopsia del esófago distal y del medio que ayudan a distinguir la eosinofilia asociada al reflujo gastroesofágico. Las muestras que se toman sobre las estrías longitudinales o sobre las placas blancas de exudado mejoran aún más la sensibilidad diagnóstica.

6. Que es la eosinofilia esofágica que responde a un inhibidor de la bomba de protones (EER- IBP)?

El diagnóstico de EoE requiere que la infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica persista a pesar de un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 8 semanas. Hasta un 50 % de pacientes con un fenotipo aparente de EoE responde clínica e histológicamente a un tratamiento con IBP. La eosinofilia esofágica que responde a IBP es una nueva entidad indistinguible clínicamente, endoscópicamente e histopatológicamente de la EoE. Sin embargo, algunos autores creen que la eosinofilia esofágica sensible a IBP es más un subfenotipo de EoE que una nueva entidad.^{1,2}

7. Qué intervenciones terapéuticas pueden realizarse en EoE?

El abordaje terapéutico de los pacientes con EoE se basa en tres elementos fundamentales (las 3 D de la literatura anglosajona: *drugs, diet and dilation*): los fármacos, las intervenciones dietéticas y la dilatación esofágica en casos resistentes al tratamiento).^{2,3}

8. Los fármacos usados en la EoE

Los glucocorticoides tópicos son el pilar del tratamiento en la EoE. Los glucocorticoides inhiben las citoquinas proinflamatorias en la mucosa, y por tanto, reducen la migración de los eosinófilos hacia ella. La fluticasona aerosolizada deglutida y la suspensión oral de budesonida han demostrado que disminuyen la densidad de eosinófilos en la mucosa esofágica e inducen a una mejoría de los síntomas clínicos. Sin embargo, su suspensión determina con frecuencia la recurrencia de los síntomas y hasta en un 10 % de casos su uso puede asociarse con candidiasis esofágica (que parece dosis dependiente)

Desde 2005, la descripción de la eosinofilia esofágica sensible a IBP, bien como una nueva entidad o como un subfenotipo de EoE, ha posicionado a los IBP como un grupo farmacológico clave en el manejo de esta enfermedad. Un me-

tanálisis reciente ha demostrado que hasta la mitad de 619 pacientes con EoE alcanzaban una remisión histológica e incluso hasta el 60 % de ellos presentaban un alivio significativo de sus síntomas. Incluso la tendencia a la mejoría era más marcada si el IBP era administrado cada 12 horas en vez de una sola vez al día. Una vez alcanzada la remisión histológica, la mayoría de los pacientes (aproximadamente un 75 %) la mantienen cuando las dosis de IBP se disminuyen a la dosis mínima eficaz. En la ¼ parte en los que la enfermedad se activa, un aumento en la dosis de IBP consigue de nuevo la remisión histológica.^{1,2}

9. La intervención dietética en EoE

Desde su descripción inicial en los 1990, EoE se ha reconocido como una forma peculiar y específica de alergia a los alimentos. En 1995, Kelly et al demostró en niños con una formas graves de EoE se obtenía una remisión clínica e histológica tras aplicar una fórmula elemental a base de aminoácidos y demostró que la reintroducción de ciertos alimentos determinaba la recurrencia de la eosinofilia esofágica.⁴ En la década siguiente, Kagalwalla et al describió que la eliminación empírica de 6 grupos de alimentos (leche, huevo, trigo, soja, frutos secos y marisco) inducía una remisión de la EoE en niños.⁵ Esta observaciones clínica no se aplicaron de forma directa y completa a los adultos hasta el año 2012, en el que Gonsalves et al demostraron que hasta ¾ partes de pacientes con EoE responden a una intervención dietética retirando los 6 grupos de alimentos.⁶ Estos 3 estudios pivotaes han supuesto que en la actualidad, la intervención dietética sea considerada la primera línea de tratamiento en adultos y niños con EoE.

10. Las diferentes formas de intervención dietética en la EoE

La intervención dietética está basada fundamentalmente en tres tipos de dietas: la dieta elemental, la dieta dirigida basada en pruebas de alergia y la dieta experimental.

La Dieta elemental está basada en una fórmula elemental de aminoácidos y hasta en el 90 % de los casos se conseguía la remisión histológica. La ventaja de ésta dieta es la rápida resolución clínica e histológica con una media de 8,5 días a 4

semanas. Como inconvenientes para su aplicación es que muchos niños requieren de sonda nasogástrica para su administración y de aportes nutricionales por desnutrición. En los adultos, además esta dieta determina una escasa adherencia al tratamiento y un largo periodo para reintroducción de todos los alimentos retirados de la dieta.

La Dieta dirigida por pruebas de alergia: En este tipo de dieta se eliminan sólo aquellos alimentos que han presentado un resultado positivo en los test cutáneos (bien los test epicutáneos de lectura inmediata o en los test de parche con alimentos). Con este tipo de intervención se obtiene una remisión histológica variable en torno al 60%. La ventaja de esta dieta es que si existe una correcta interpretación de las pruebas de alergia, se reducen el número de alimentos evitados, reduciéndose el tiempo de intervención dietética y el tiempo de reintroducción de los alimentos.

En la Dieta experimental, se eliminan de la dieta aquellos grupos de alimentos que con más frecuencia han sido relacionados con la EoE, a pesar de la existencia de test cutáneos a alimentos persistentemente negativos. La más extendida es la dieta de eliminación de seis alimentos (leche, huevo, legumbres, cereales, mariscos y frutos secos). Se consigue una remisión histológica hasta en el 70% de los casos⁶. Una variante de ésta dieta, publicada por Lucendo et al consiste en la eliminación de solo cuatro alimentos (leche, huevo, legumbres y cereales) consiguiendo remisión en el 53 % de los pacientes). Al igual que en la anterior, se reducen los alimentos evitados con respecto a la dieta elemental y el tiempo de reintroducción de los alimentos.

11. Una propuesta de algoritmo en el manejo de la EoE

La finalidad del tratamiento de la EoE es 1) la remisión clínica, 2) la remisión histológica mantenida de la inflamación, para prevenir la fibroestenosis; y 3) la ausencia de iatrogenia y de deficiencias nutricionales durante el manejo del paciente.²

En primer lugar, ante un paciente con síntomas de disfunción esofágica y un diagnóstico histopatológico de eosinofilia en la biopsia de la mucosa esofágica,

los IBP son los fármacos de primera línea para el manejo de esta enfermedad (Figura 1).

En segundo lugar, si el tratamiento con IBP falla, nosotros, en el Hospital Virgen del Rocío, aplicamos de forma conjunta el tratamiento con glucocorticoides deglutidos e intervenciones dietéticas individualizadas en cada uno de los pacientes, dependiendo del resultado e interpretación de las pruebas cutáneas, (realizándose una dieta dirigida por pruebas de alergia, o dieta experimental en el caso de falta de respuesta a la anterior o en el caso de pruebas de alergia negativas).

En tercer lugar, se evaluará la respuesta a cada opción terapéutica mediante endoscopias con toma de biopsias. La endoscopia sólo se realizará tras el tratamiento con IBP y tras la remisión clínica durante las intervenciones dietéticas.

En cuarto lugar, procedemos a la reintroducción en la dieta de los distintos grupos alimentarios retirados, con el fin de identificar la implicación de un alimento/s específico/s en la EoE. La valoración de la tolerabilidad a alimentos se establece exclusivamente por métodos no invasivos basados en la aplicación de cuestionarios específicos y escalas visuales analógicas (EVA).

12. Bibliografía

- 1) SINGLA M.B., MOAWAD F.J., (2016), «An overview of the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis», *Clinical and translational gastroenterology*, 7(3), e155.
- 2) GONZÁLEZ-CERVERA, J., LUCENDO, A.J. (2015), «Eosinophilic Esophagitis: An Evidence-Based Approach to Therapy», *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 26(1), pp. 8-18.
- 3) GONSALVES, N., (2015). «Dietary therapy for eosinophilic esophagitis», *Gastroenterology & hepatology*, 11(4), pp. 267.
- 4) KELLY, K. J., LAZENBY, A. J., ROWE, P. C., YARDLEY, J. H., PERMAN, J. A., & SAMPSON, H. A. (1995). «Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal

reflux: improvement with an amino acid-based formula», *Gastroenterology* 109(5), pp.1503-1512.

5) KAGALWALLA, A. F., SENTONGO, T. A., RITZ, S., HESS, T., NELSON, S. P., EMERICK, K. M., & LI, B. U. K. (2006). «Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis», *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4(9), pp.1097-1102.

6) GONSALVES, N., YANG, G. Y., DOERFLER, B., RITZ, S., DITTO, A. M., & HIRANO, I. (2012). «Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors», *Gastroenterology* 142(7), pp.1451-1459.