



Universidad de Valladolid



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

Utilidad de la inmunoterapia convencional con polen en la esofagitis alérgica estacional



Tutor 1: Alicia Armentia Medina. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega

Tutor 2: Javier Santos Fernández. Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Río Carrión de Palencia

Samuel Mateos Santiago

TFG 6º Grado de Medicina

Índice

1. Resumen.....	2
2. <i>Abstract</i>	2
3. Introducción.....	3
3.1. Epidemiología.....	3
3.2. Patogénesis.....	4
3.3. Justificación.....	6
4. Hipótesis.....	7
4.1. Antecedentes.....	7
4.2. Estudio previo.....	7
4.3. Objetivo del estudio.....	9
5. Materiales y métodos.....	9
5.1. Plan de desarrollo.....	9
5.2. Pacientes.....	9
5.3. Identificación de alérgenos.....	9
5.4. Seguimiento.....	10
6. Resultados.....	10
7. Discusión.....	14
8. Conclusión.....	17
9. Bibliografía.....	18

1. Resumen

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad que consiste en la disfunción del esófago debido a la infiltración de eosinófilos en la mucosa, lo que produce episodios de impactación y disfagia. La prevalencia de esta enfermedad está aumentando, y los tratamientos existentes son escasos y no son muy efectivos, con una tasa de adherencia muy baja en el caso de aplicar las dietas de eliminación y con efectos secundarios significativos en el caso del uso de corticoides. La esofagitis eosinofílica tiene un componente alérgico que hace que se produzcan exacerbaciones en ciertas épocas del año, relacionadas con el aumento del polen, hecho demostrado histológicamente con el infiltrado de alérgenos polínicos en la mucosa esofágica. Este estudio en la vida real demuestra que la dieta de evitación dirigida y la inmunoterapia alérgica de vacunas con extracto de polen, basadas en el diagnóstico mediante IgE específica, diagnóstico molecular y *Prick test*, son tratamientos que aseguran la remisión de la enfermedad en un alto porcentaje de los casos seleccionados para el presente estudio.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, inmunoterapia alérgica, exacerbación estacional, calosa, pruebas de hipersensibilidad.

Abreviaturas:

AIT: Inmunoterapia específica de alérgenos; CGA: Campo de gran aumento; CRD: *Component Resolved Diagnosis* / Diagnóstico molecular de componentes; EEO: Esofagitis eosinofílica; H/E: Hematoxilina-eosina; IBP: Inhibidor de la bomba de protones; IC: Intervalo de confianza; IEA: Inmunoterapia específica con alérgenos; OR: *Odds Ratio* / Razón de probabilidades; PTL: Proteínas de transferencia lipídica; RGE: Reflujo gastroesofágico; Th2: Linfocitos T helper 2.

2. Abstract

Eosinophilic esophagitis is an increasingly prevalent disease of esophageal dysfunction due to mucosa infiltration by eosinophils, leading to episodes of impaction and dysphagia. Current treatments are scarce and not very effective, with a very low adherence rate in the case of elimination diets and side effects in the case of corticosteroids. Eosinophilic oesophagitis has an allergic component that causes seasonal exacerbations, linked to increased pollen levels. This has been histologically demonstrated by the infiltration of pollen allergens in the esophageal mucosa. This real-life study demonstrates that a targeted avoidance diet and allergic immunotherapy with pollen extract vaccines, based on diagnosis by specific IgE, component resolved

diagnosis and Prick test, are treatments that ensure remission in a high percentage of selected cases.

3. Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad esofágica crónica local inmunomediada determinada clínicamente por síntomas relacionados con la disfunción del esófago, como dolor, inflamación y disfagia, e histológicamente caracterizada por la acumulación de leucocitos eosinófilos en la mucosa esofágica. Las diversas manifestaciones clínicas y el estudio histológico no deberían ser interpretados aisladamente, debiendo ser excluidas otras posibles causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica para llegar al diagnóstico.

Los síntomas de la EEo son distintos en niños que en adultos. Los niños de hasta 10 años refieren reflujo, vómitos, dolor abdominal, rechazo de la comida y estancamiento ponderal. Esto último resulta muy problemático para los infantes, tanto a nivel físico como psicológico, y se debe abordar tan pronto como sea posible (1).

Por otra parte, en los adultos se manifiesta en forma de disfagia (70-80%), impactación (33-50%), dolor torácico por dificultad en la ingestión, quemazón y regurgitación. Se calcula que de los adultos con síntomas leves a los que se les realiza una endoscopia esofágica, un 7% sufren de EEo, mientras que si el síntoma guía fuera la disfagia o la impactación la cifra ascendería a un 23% para el primero y un 50% para la impactación, cifras significativas que resaltan la necesidad de encontrar un tratamiento realmente eficaz (1,2).

3.1. Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de la EEo han aumentado en las últimas cuatro décadas, destacando en Norteamérica, donde está más diagnosticada que en el resto de continentes. El estudio más reciente y extenso considera que la prevalencia mundial se sitúa en 40 casos por cada 100.000 habitantes (95% IC, 31,10–48,98), y la incidencia global en 5,31 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (95% IC, 3,98–6,63) (3). En este estudio se destaca que tanto la incidencia (5,63; 95% IC, 4,24–7,03 en comparación con 1,64; 95% IC, 0,04–3,24 casos por cada 100.000 hab/año) como la prevalencia (45,05; 95% IC, 34,97–55,12 en comparación con 14,17; 95% IC, 1,73–26,61 casos por cada 100.000 hab/año) son mayores en países con altos ingresos frente a países de medios y bajos ingresos (3).

En niños la prevalencia y la incidencia son algo menores que en adultos, siendo de 32,9 casos/100.000 hab y 4,95 casos/100.000 hab/año, respectivamente (3). En ellos la media de retraso en el diagnóstico es de 2,5 años, lo que puede justificar en cierta medida esos números.

La EEO afecta entre tres a cuatro veces más a varones (111,09; 95% IC, 84,70–137,47 casos por 100.000 hab) que a mujeres (32,83; 95% IC, 14,16–51,50 casos por 100.000 hab) (3), por lo que ser varón es considerado un factor de alto riesgo, y es más común en individuos de raza blanca que en el resto de grupos étnicos (4). Puede presentarse a cualquier edad, pero el pico de incidencia se encuentra entre los 30 y los 50 años (5).

3.2. Patogénesis

En la Figura 1 se explica de forma esquemática el mecanismo molecular de patogenicidad en la esofagitis eosinofílica (EEO). Los alérgenos alimentarios o, en lo que se basa este estudio, la calosa presente en el medio, inducen a los linfocitos Th2 a producir interleucinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, siendo esta última la más expresada. IL-13 desencadena la sobreexpresión de ciertas moléculas (como la eotaxina-3 y la periostina) y un descenso en los niveles de otras (como la filagrina y desmogleína-1).

La periostina es una proteína que actúa sobre los eosinófilos estimulando su adhesión y reclutamiento en el epitelio respiratorio, por lo que su uso ha sido también investigado como biomarcador del asma. La eotaxina-3 es un tipo de quimiocina que funciona como un quimioatrayente específico para los eosinófilos a través del receptor CCR-3 de quimiocinas que estos poseen (6).

La filagrina es una proteína necesaria para la correcta formación y funcionamiento de la barrera cutánea. La falta de ella ocasiona alteraciones en la organización de los filamentos de queratina (7). La desmogleína-1 es una proteína de membrana clave en la formación de desmosomas (8). Debido al desencadenamiento de estos procesos patogénicos, la función de barrera que realiza el esófago se verá mermada, siendo más susceptible a sufrir daños.

La proteína REL-M- α es una molécula secretada frente a las reacciones alérgicas, y se piensa que promueve la reparación de tejidos (8).

Por su parte, la IL-5 es responsable de la producción y maduración de eosinófilos, mastocitos, basófilos y las células NK, por lo que provocará la activación eosinofílica y la desgranulación (8).

El alérgeno estimula la producción de anticuerpos específicos IgE, que se unen y activan a los mastocitos mediante el entrecruzamiento de sus receptores. Este mecanismo provoca que los mastocitos liberen histamina y citocinas como el TGF- β , lo que conduce a la inflamación crónica (ya que este proceso se vuelve a producir cada vez que se presenta el alérgeno), a la fibrosis y al remodelado de la estructura del esófago con el paso del tiempo. También provoca el aumento de la permeabilidad vascular (ya que la mucosa del esófago se encuentra dañada y no ejerce correctamente su función de barrera) y la disminución de la contractilidad como consecuencia de la fibrosis (9,10).

Todo ello conforma la actividad histológica de la EEO, produciendo su patogénesis.

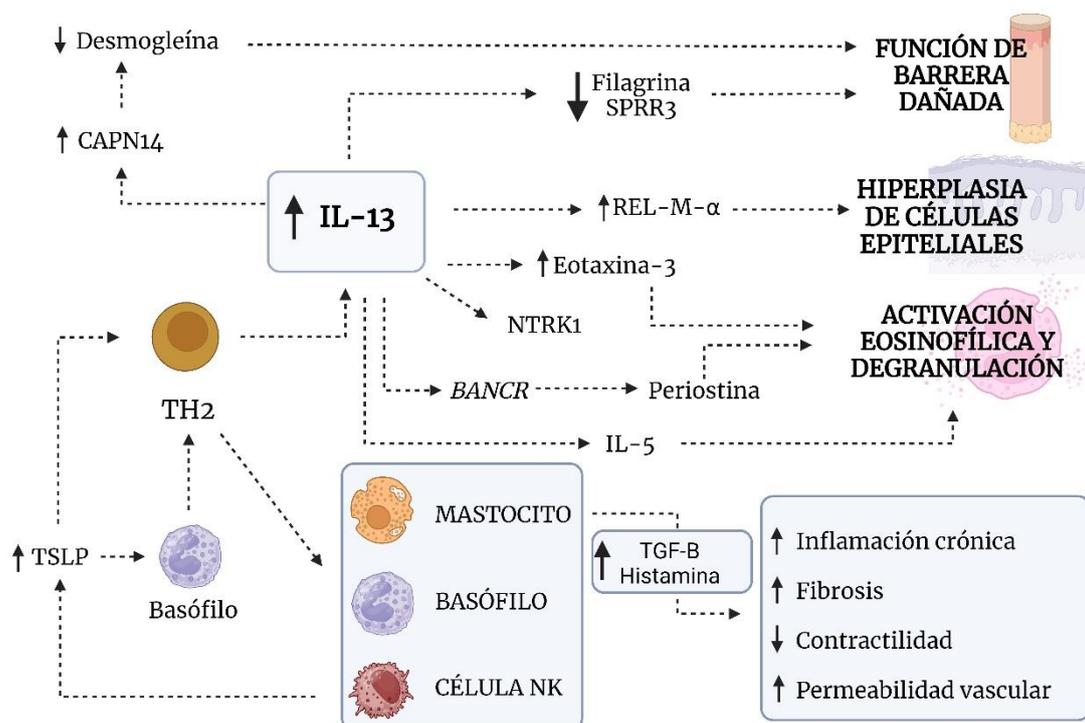


Fig. 1. CAPN14= Calpaína 14; IL-13/5= Interleucinas 13/5; NTRK1= *Neurotropic Tyrosine Kinase Receptor type 1*; RELM- α = *resistin-like molecule α* , TGF- β = Factor de crecimiento transformante β ; TH2= linfocito T helper 2; TSLP= *thymic stromal lymphopoiectin*; SPRR3= *small proline-rich repeat protein*. Esquema de elaboración propia a partir de (10).

En la Figura 2 se visualiza este mecanismo de forma más simplificada, resaltando la participación de los alérgenos en el comienzo del mecanismo. Con la expresión de la citocina IL-33, liberada en grandes cantidades, se impulsa la activación de los linfocitos T helper 2 (Th2), y la linfopoyetina TSLP, que a su vez facilita la maduración de los linfocitos T (9). Esta respuesta alérgica del organismo desencadena la producción de IgE por parte de los linfocitos Th2, que a su vez activará a las células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (los mastocitos).

La parte final del esquema representa que la eotaxina-3, los linfocitos, las células NK, las células plasmáticas, la IgG4 y la disminución de la desmogleína están presentes de forma activa en la actividad de la EEO, como se ha explicado anteriormente.

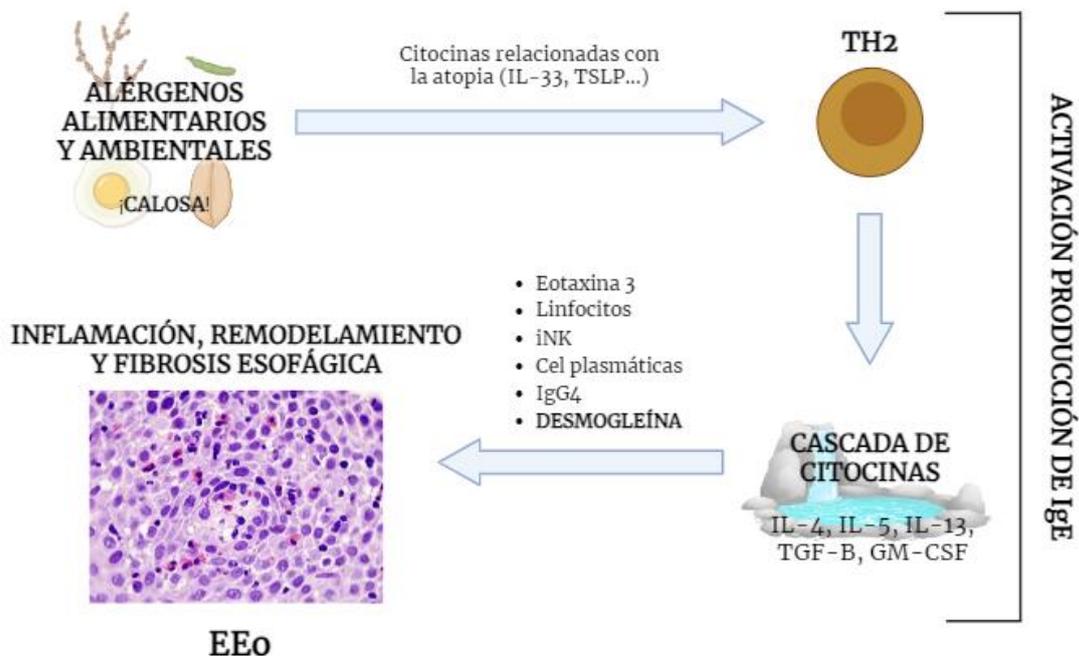


Fig. 2. GM-CSF= Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; iNK= Células Natural Killer invariantes; IgG4= Inmunoglobulina G4. Esquema de elaboración propia a partir de (10).

3.3. Justificación

La necesidad de llevar a cabo esta investigación se fundamenta en:

- El incremento de la prevalencia en la población de la esofagitis eosinofílica y los problemas que ello supone, tanto para los pacientes como para el sistema sanitario, a nivel económico y de sobrecarga de trabajo en general.

- La inexistencia de un tratamiento adecuado y eficaz para la EEO, pues en la actualidad lo más recomendado es la evitación de alérgenos y la selección de alimentos para disminuir el riesgo de un episodio agudo. Existen muy pocos informes sobre inmunoterapia específica aplicada a la esofagitis eosinofílica.

Por todo esto se destaca el requerimiento de investigaciones adicionales y enfoques innovadores para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

4. Hipótesis

4.1. Antecedentes

La inmunoterapia específica, que consiste en una vacuna de extracto comercial de polen polimerizado administrado vía subcutánea, puede ser un tratamiento útil que asegure la remisión en la esofagitis eosinofílica inducida por polen estacional. Esto se debe a que tiene un componente alérgico que puede ser abordado con este tratamiento.

Esta enfermedad se ha relacionado con otras afecciones atópicas, siendo estas más comunes entre los pacientes de EEO que entre los sujetos control, como son la rinitis (OR 5,58; 95% IC, 3,27–9,53), el asma bronquial (OR 3,06; 95% IC, 2,01–4,66) y el eczema (OR 2,86; 95% IC, 1,88–4,36) (11).

En estudios previos se pueden apreciar las exacerbaciones estacionales de la EEO en niños (12), confirmándose que en un alto porcentaje de esos casos la reacción estaba desencadenada por aeroalérgenos a los que estaban sensibilizados. Estas exacerbaciones se han descrito como manifestaciones de la marcha alérgica en niños (13).

Al igual que en el asma alérgica, se ha descrito en muchos pacientes con EEO la disfunción de la barrera mucosa, lo que corrobora los síntomas como disfagia e impactación alimentaria presentes en estos pacientes (7).

Tanto el diagnóstico molecular (CRD) con microarrays como los análisis histológicos en biopsias podrían detectar posibles alérgenos involucrados. Esto permitiría la recomendación de una dieta de eliminación precisa del alimento inductor y un uso eficaz de la inmunoterapia con alérgenos, lo cual resultaría en una mejoría clínica en pacientes con EEO.

4.2. Estudio previo

En el estudio de Armentia *et al.* (14), se plantea la hipótesis que desarrollamos en el presente estudio, la cual consiste en: “la respuesta inflamatoria de la mucosa esofágica

en pacientes con niveles elevados de anticuerpos frente a alérgenos polínicos y el empeoramiento de la EEO estacional podría deberse a la deglución y germinación de polen aéreo en la mucosa esofágica”.

En este caso, el posible desencadenante de la exacerbación de la EEO sería la incorporación a la mucosa esofágica de alérgenos polínicos a través de los tubos emitidos tras la germinación del polen, favorecidos por un pH y una humedad adecuados, similares a los del estigma de los espermatofitos durante la polinización. La calosa, el alérgeno en el que se centra este estudio, es un polisacárido abundante en el tubo polínico durante la germinación que no se encuentra en tejidos animales.

En el estudio indicado (14) se llevó a cabo un examen microscópico de (i) biopsias esofágicas de 129 pacientes adultos con EEO, 82 de los cuales presentaban exacerbación estacional, y (ii) biopsias de 100 pacientes control con reflujo gastroesofágico sin infiltrado eosinofílico. En ambos casos se pretendía comprobar la presencia de calosa en el esófago. Las secciones de mucosa esofágica fueron analizadas mediante microscopía electrónica de barrido para detectar polen o esporas. La calosa, por el contrario, se detectó mediante secciones histológicas teñidas con fluorocromo siroflúor, aspecto este a destacar, ya que con el resto de tinciones no se pudo detectar la calosa (14). Los alérgenos implicados en la EEO se identificaron mediante *Prick test*, IgE específica y CRD mediante microarrays.

Se detectó calosa en 82 pacientes (67%) con EEO, los cuales dieron CRD positiva al polen de gramíneas. Todos estos pacientes sufrieron exacerbación clínica en la estación polínica. Sólo se observó exacerbación en la misma época en 4 pacientes de la muestra control (4%).

La existencia de EEO no se basó únicamente en la sintomatología, sino que se realizaron evaluaciones clínicas y biopsias esofágicas cada seis meses. Se revisaron también los historiales gastrointestinales (disfagia, acidez, molestias estomacales, vómitos, estreñimiento, diarrea, retraso del crecimiento) y alérgicos (rinitis, asma, dermatitis, anafilaxia).

Se detectaron alérgenos polínicos en el 87,6% de los pacientes con EEO estacional. Los alérgenos predominantes fueron gramíneas del grupo 1 (55%), Art-v-3 (alérgeno del polen de la *Artemisia vulgaris*: 11,3%) y proteínas de transferencia lipídica (PTL;19,4%) presentes en alimentos mediterráneos comunes como melocotón, avellanas, nueces y trigo.

A partir del trabajo previamente citado (14), se decidió realizar un estudio ampliado incluyendo: (i) más pacientes con esofagitis y exacerbación estacional; (ii) comenzando un tratamiento con inmunoterapia específica con el polen detectado; y (iii) evitación del alimento detectado vía CRD. Todo ello conllevaría en la práctica una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

4.3. Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio experimental es averiguar la eficacia de la inmunoterapia en la esofagitis estacional, intentando identificar la causa específica de la enfermedad y aportar un tratamiento que favorezca la remisión.

5. Materiales y método

5.1. Plan de desarrollo

Para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado nos basaremos en una base de datos en la que se reflejan las reseñas recogidas de 355 pacientes remitidos a la Unidad de Alergias del HURH (Hospital Universitario Río Hortega) en los últimos 4 años. Estos pacientes han presentado esofagitis alérgica y han sido tratados siguiendo la inmunoterapia propuesta. Se obtuvo el consentimiento informado y la aprobación del Comité de Ética para Investigación del Hospital Río Hortega (Ref. CEIm:2011/PI02).

5.2. Pacientes

Un total de 327 pacientes cumplían los criterios clínicos y de biopsia de EEO presentando exacerbaciones estacionales. En todos estos pacientes el tratamiento convencional de la EEO (IBP, dieta o corticoides) no había producido una mejoría significativa.

5.3. Identificación de alérgenos y tratamiento

Se identificaron los alérgenos implicados en la EEO mediante las técnicas *Prick test*, IgE específica y CRD mediante microarrays (ThermoFisher diagnostic, Suecia). Se inició una inmunoterapia específica con alérgenos (IEA; con extracto comercial de polen polimerizado) y/o dieta de evitación guiada por CRD, en 291 pacientes que padecían esofagitis con exacerbación estacional y que cumplían criterios de hipersensibilidad al polen (datos clínicos positivos, *Prick test*, IgE específica y CRD). La inmunoterapia se llevó a cabo mediante el uso de un extracto comercial de polen polimerizado administrado vía subcutánea.

La media de edad era de $36 \pm 18,34$ años, siendo varones el 72% de los pacientes. De todos los pacientes de esta base de datos, 62 presentaban síntomas alérgicos graves, de los cuales 11 padecían de asma, 42 de rinitis o sinusitis y 8 de anafilaxia. Treinta y seis pacientes rechazaron esta inmunoterapia o no finalizaron los 2 años de tratamiento preestablecido por diferentes motivos.

5.4. Seguimiento

Se realizaron evaluaciones clínicas y biopsias esofágicas cada seis meses y se puso fin a esta terapia tras una clara mejoría tanto clínicamente como en la biopsia. La inmunoterapia se había aplicado durante dos años cuando se llevó a cabo el análisis de los resultados. En el análisis estadístico se incluyeron los pacientes tratados con inmunoterapia y los pacientes que rechazaron este tratamiento.

6. Resultados

La técnica CRD detectó hipersensibilidad a alérgenos en más del 80% de los pacientes con EEO, sobre los cuales se realizaría la posterior intervención, dado que el tratamiento iba especialmente dirigido hacia ese componente alérgico. Con esta técnica se detectó positividad alérgica de manera significativamente mayor a lo que lo hacía la IgE específica ($p < 0,001$). Con ella se detectó una asociación significativa entre la EEO y la alergia al polen ($p = 0,000$), así como con otras enfermedades digestivas ($p = 0,004$).

Los alérgenos predominantes fueron el grupo de gramíneas 1 (65%) y las proteínas de transferencia lipídica (PTL) del melocotón, las avellanas y las nueces.

En el 73,3% (240 pacientes) de las biopsias esofágicas se encontró calosa de los tubos polínicos, y en 238 pacientes se identificaron los propios tubos polínicos en las biopsias. Todos esos pacientes fueron seleccionados posteriormente para inmunoterapia específica con polen.

Tras dos años de dieta de evitación guiada por CRD y/o AIT, los pacientes con EEO mostraron una mejoría clínica significativa ($p < 0,001$) y 263 pacientes (80,3%) fueron dados de alta con biopsia negativa, sin síntomas, sin medicación y sin recaída. Únicamente 3 pacientes mejoraron significativamente los resultados de la biopsia pero siguieron mostrando sintomatología, todos ellos pertenecientes al grupo de dieta de evitación.

En los análisis basados en las terapias con AIT y/o dieta de evitación, los pacientes tratados únicamente con AIT tuvieron mejores resultados (OR 4,196; IC 95%: 1,338-13,117) que los pacientes tratados solamente con dieta de evitación (ver tabla 1). El

intervalo de confianza del 95% (1,338 a 13,117) sugiere que, aunque hay cierta variabilidad en la estimación, la OR sigue siendo significativamente mayor que 1, lo que respalda la conclusión de que la aplicación de AIT tiene una mayor probabilidad de resultados positivos en comparación con la dieta de evitación.

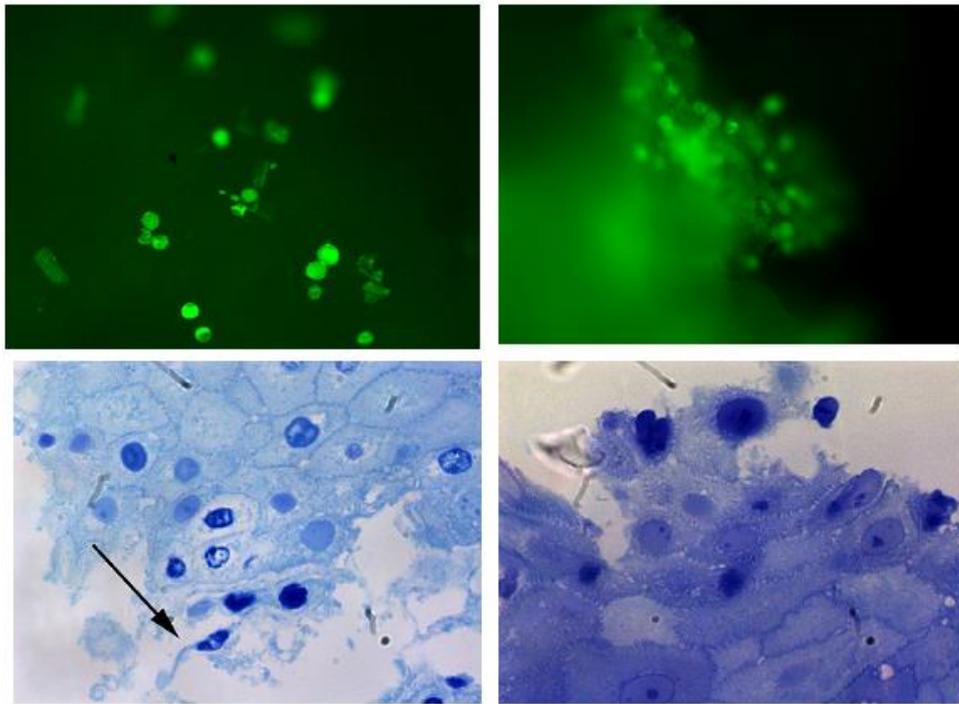
Intervención de 327 pacientes de EEO	No AIT/ no evitación	AIT solo	Evitación	AIT + evitación	Polen/tubos polínicos	Calosa
Pacientes con cada terapia	36	204	19	68	238	240
AIT		204		68		
Polen de hierba grupo 1		182		68	207	182
Otras mezclas de polen		25		1	25	21
Evitación			19			
Avellana			1			
Avellana + nuez			2			
Melocotón/frutas			16			
AIT/evitación				68		
Avellana				23		
rCor a8/avellana				22		
Melocotón/frutas				15		
Marisco				8		
Mejora significativa de la biopsia a los 2 años	1 (2,78%)	188 (92,15%)	14 (73,7%)	64 (94,1%)		
Libre de síntomas a los 2 años	1 (2,78%)	188 (92,15%)	11 (57,9%)	64 (94,1%)		

Tabla 1: Evolución de la EEO en los pacientes después de dos años de tratamiento mediante inmunoterapia alérgica específica y/o dieta de evitación dirigida.

Con frecuencia se observaron tubos polínicos rodeados de eosinófilos en la mucosa esofágica proximal y media (Figura 3) de los pacientes, lo que daba lugar a microabscesos. Los eosinófilos parecían actuar como si respondieran a infecciones parasitarias. En las figuras 3, 4 y 5 se añaden imágenes de biopsias obtenidas durante la estación polínica antes de la inmunoterapia.

A 200 μm

B 200 μm



C 50 μm

D 20 μm

Fig. 3: Las epifluorescencias (A y B) muestran polen, esporas y otros elementos de plantas en la superficie de las biopsias esofágicas antes de la fijación histológica. (C y D): Impactos de polen y mucosa esofágica mostrando células espinosas epiteliales dañadas. Secciones semifinas teñidas con azul de toluidina. La flecha señala los tubos polínicos.

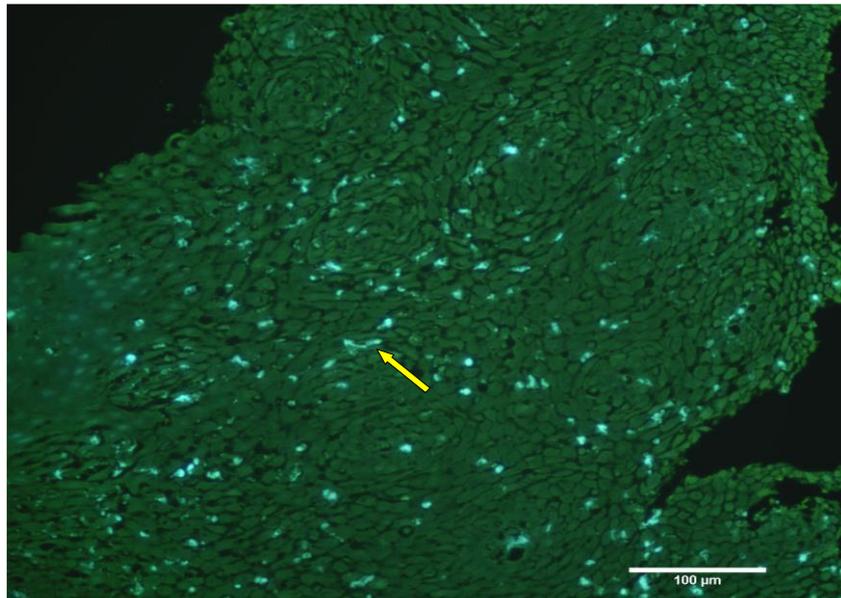


Fig. 4: Células epiteliales dañadas y espacios intercelulares. La flecha muestra el tubo polínico elongado.

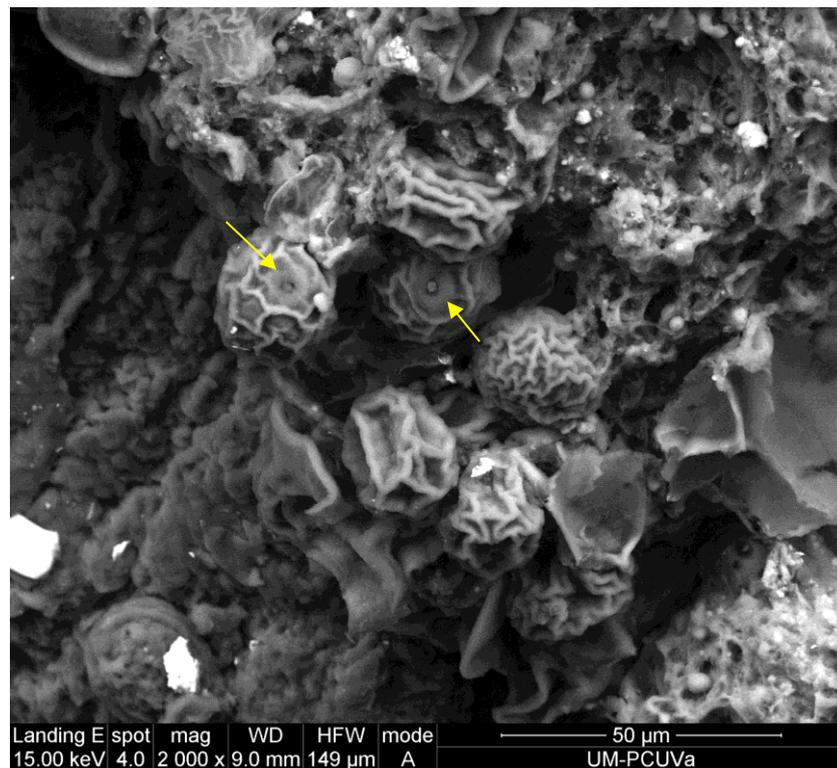


Fig. 5: Micro impactación cuya composición principal son granos de polen de la familia *Poaceae* infiltrando los espacios intercelulares. Las flechas muestran anillos de polen de hierba.

En la figura 6 se aprecia como la infiltración va disminuyendo paulatinamente en las biopsias de EEO después del tratamiento etiológico con dieta y AIT específica (antes de AIT la H/E 100X >15 Eosinófilos/CGA. Después de AIT (H/E 100x <10 Eosinófilos/CGA)). H/E: tinción de hematoxilina-eosina.

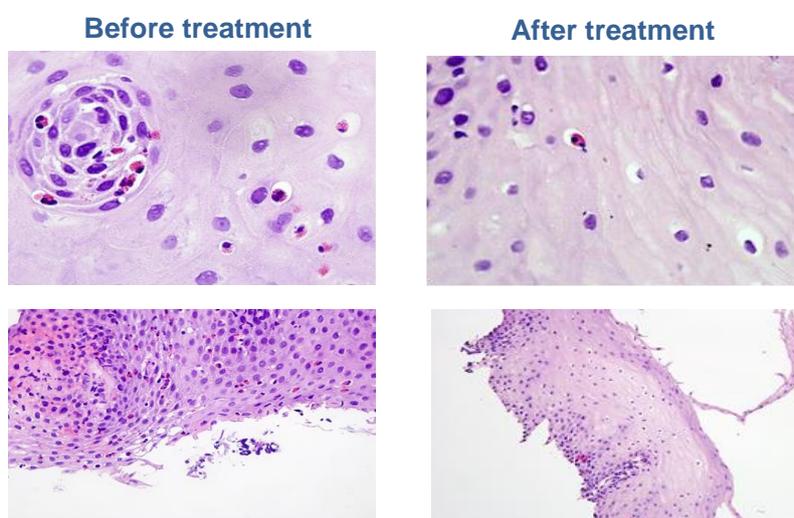


Fig. 6. La histología humana con tinción de hematoxilina-eosina muestra infiltrado eosinofílico antes del tratamiento con AIT y de la dieta de eliminación (*before*), como se ve en las imágenes de la izquierda. En las imágenes de la derecha se puede apreciar una disminución significativa del infiltrado a los dos años (*after*). Las imágenes de la fila superior tienen un aumento de 100x y las de la fila inferior de 40x.

7. Discusión

La esofagitis eosinofílica se diagnostica clínicamente, con la presencia de síntomas de disfunción esofágica; endoscópicamente, objetivando la inflamación de la mucosa; e histológicamente, mediante la positividad del infiltrado eosinofílico tomando al menos seis biopsias de mínimo dos localizaciones distintas que abarquen ambas mitades del esófago (proximal y distal) (15,16).

Es aconsejable tomar las biopsias de áreas con anomalías endoscópicas, principalmente exudados blanquecinos y surcos longitudinales, ya que estas, al presentar cambios visibles de componente inflamatorio, muestran la máxima infiltración por eosinófilos. En el caso de la EEO estacional la enfermedad se exacerbará en ciertas épocas del año, como durante la polinización, por lo que el diagnóstico durante este periodo será más preciso. Para realizar la prueba de forma correcta el paciente debe dejar de tomar los IBP al menos 3 semanas antes, para no enmascarar la inflamación (10).

El punto de corte de infiltrado eosinofílico basado en la microscopía se encuentra en los 15 eosinófilos por CGA, cuya medida estándar es de 0,3 mm², pero este valor varía en los estudios, creando una falta de consenso (17). Esto sitúa la sensibilidad de la prueba diagnóstica en valores cercanos al 100%, con una especificidad en torno al 96% (18).

En el caso de que hubiera infiltrado eosinofílico se deberían descartar el resto de posibles causas y, si no hubiera una alternativa válida, se establecería el diagnóstico de EEO.

Si el paciente no presenta este infiltrado eosinofílico, se deberá plantear otro diagnóstico diferencial, como por ejemplo trastornos de la motilidad, disfagia orofaríngea o reflujo gastroesofágico (RGE), cuyo recuento de eosinófilos será inferior a 5 (10).

Los síntomas no tienen por qué corresponderse con los resultados histológicos ni con la actividad inflamatoria, esto es, un paciente puede estar asintomático mientras la inflamación se exagera y la enfermedad progresa. Por ello, es importante seguir realizando las endoscopias y tomando y analizando las biopsias.

Los tratamientos de primera línea más usados actualmente son los corticoides tópicos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y las dietas elementales o de eliminación de ciertos alimentos. Los tratamientos de segunda línea son los corticoides orales, los antihistamínicos, la dilatación esofágica, etc. (16).

Los IBP presentan una certeza baja sobre su efectividad, pues se calcula que el 58% de los pacientes no responden, aunque hay un fenotipo de paciente que responde muy bien a este tratamiento (19). Este hecho hizo que al comienzo del estudio de la EEO esta se confundiera con el reflujo gastroesofágico (RGE), pero se comprobó que el RGE no presenta infiltrado eosinofílico, ni respuesta linfocitaria Th2. Al ser un tratamiento prácticamente inocuo se utiliza para comprobar si ese paciente es respondedor (19).

Las dietas elementales presentan una certeza moderada de efectividad. El porcentaje de pacientes no respondedores a esta terapia es de un 6%, siendo la tasa más alta de respuesta de las dietas, pero fallan en cuanto al aporte nutricional, disminuyendo la calidad de vida del paciente y empeorando su estado nutricional (16,19). Por su parte, las dietas de eliminación empírica de 1 (leche), 2 (leche y trigo o leche y soja), 4 o 6 alimentos, tienen una certeza baja de remisión, siendo su tasa de no respuesta en los estudios de un 46%, un 58%, un 43% y un 32% respectivamente (19). El hecho de que estas dietas sean para toda la vida dificulta la adherencia al tratamiento y la conformidad del paciente con este abordaje terapéutico (16).

Los corticoides tópicos deglutidos, como la budesonida 1 mg/12h o la fluticasona 800 µg/12h (20), son relativamente seguros y muestran tasas de remisión del 60% (15,21), por lo que son usados como primera línea. Esto es debido a su mayor tiempo de contacto con la mucosa esofágica, siendo superior la budesonida viscosa a la fluticasona (17). Se toman durante un periodo de 4 a 12 semanas, pero existe una certeza muy baja sobre su uso como terapia de mantenimiento (19). Con ambos corticoides se observó el crecimiento del género *Candida* en el esófago en el 5-30% de los pacientes (21,22), e insuficiencia adrenal en el 16% (15).

Los corticoides orales pueden causar efectos secundarios sistémicos, por lo que su uso se reserva únicamente para casos graves y emergencias. Si se usa la prednisona como glucocorticoide sistémico aumenta la efectividad (solo un 28% de no respondedores) pero también los efectos adversos como la hiperfagia, el aumento de peso y el desarrollo de características cushingoides (obesidad de distribución central, cara de luna llena, atrofia muscular de extremidades, osteoporosis, etc.) (19).

La dilatación esofágica es una solución a corto plazo para el tratamiento de los síntomas agudos, con una mejoría clínica en el 87% de los pacientes. Sin embargo, presenta gran tasa de recidiva y solo se usa cuando el esófago se encuentra muy estenosado o cuando los episodios de impactación son muy frecuentes (15). Puede ser considerado como adyuvante o como solución de rescate, cuando el tratamiento médico no funciona. Entre sus efectos adversos se encuentran la perforación esofágica y la hemorragia interna (19).

Otros tratamientos de segunda línea son la terapia antiinterleucina-5, la terapia antiinterleucina-13, la terapia anti-IgE, Montelukast, Cromolin sódico y terapia anti-TNF. Todos estos tratamientos médicos presentan una certeza muy baja sobre su efectividad y no son recomendados en las guías, a pesar de tener un perfil de seguridad aceptable (15,19).

El abordaje de los estudios previos sobre esta enfermedad que se ha realizado centrándose en su patogénesis, con los anti IL-5 y anti IL-13, ha sido sorprendente por su escasa eficacia en los estudios realizados. Este hecho resalta que la enfermedad es multifactorial y que no por eliminar una parte de la reacción en cadena se puede frenarla. Finalmente, a través de reacciones causadas por otras moléculas e interleucinas, progresará al resultado final, en este caso el fenotipo y los síntomas propios de la EEO. Esto se ve representado gráficamente en la figura 1 (8).

En estos casos en los que el alérgeno es alimentario, la dieta de evitación dirigida que propone este estudio surge como una opción muy deseada por el paciente ya que, gracias al análisis exhaustivo de su caso, se puede encontrar exactamente los alimentos, o incluso la parte de esos alimentos, que no debe ingerir. Así se evitaría años de ensayos de prueba-error y podría disfrutar del resto de alimentos durante ese tiempo (16).

Nuestro estudio se enfoca en los alérgenos ambientales, los cuales presentan mayores dificultades de tratamiento cuando causan esofagitis eosinofílica. Estos alérgenos no pueden ser tratados con una dieta de eliminación convencional ni con IBP (19), y además son los responsables de la mayoría de las exacerbaciones durante las épocas de polinización. En estos casos la única solución recomendable propuesta hasta la fecha sería la prescripción de corticoides tópicos, que el paciente debe ingerir para que se adhiera a las paredes del esófago. Este es un tratamiento mayormente sintomático que debe permanecer durante toda la vida, con ciertos efectos secundarios, y cuyo porcentaje de efectividad no es total porque hay determinados fenotipos no respondedores (15). Para ellos la inmunoterapia convencional con polen propuesta es una alternativa a considerar dado a su alto porcentaje de efectividad y su comodidad, pues no debe continuarse a lo largo de toda la vida, si no que se ha probado su validez en un plazo de dos años.

8. Conclusión

Las conclusiones finales de este estudio, se obtienen a partir de los resultados mostrados en la tabla 1, donde se señala que:

Tanto la AIT como la dieta de evitación dirigida por el CRD fueron bien toleradas y eficaces en el tratamiento de gran parte de los pacientes con EEO.

Las tasas de efectividad de la inmunoterapia alérgica fueron muy altas, un 92% de los pacientes presentaban una mejoría significativa y se encontraban sin síntomas a los dos años.

Las tasas de efectividad cuando se combinaron la AIT y la dieta de evitación incrementaron el porcentaje de mejoría al 94%.

La correcta identificación de los alérgenos desencadenantes de la EEO, usando un sistema de detección eficaz, resulta imprescindible para el abordaje de la patología y la elección de la terapia adecuada. Esto permite formular el extracto del alérgeno, que será

administrado en forma de vacuna, para así lograr la desensibilización del sistema inmune del paciente y la remisión sintomática.

La inmunoterapia alérgica se presenta en este estudio como una alternativa terapéutica válida para ciertos fenotipos de esofagitis eosinofílica relacionados con las exacerbaciones estacionales y la hipersensibilidad alérgica.

9. Bibliografía

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* abril de 2017;5(3):335-58.
2. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, 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.* diciembre de 2013;108(12):1854-60.
3. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2023;21(13):3270-3284.e77.
4. Sperry SL, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2012;107(2):215-21.
5. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* abril de 2014;12(4):589-596.e1.
6. Lucendo Villarín AJ, Rezende L de. Esofagitis eosinofílica. Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de abril de 2007;30(4):234-43.
7. Wu L, Oshima T, Li M, Tomita T, Fukui H, Watari J, et al. Filaggrin and tight junction proteins are crucial for IL-13-mediated esophageal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 de septiembre de 2018;315(3):G341-50.
8. Chen JW, Kao JY. Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ.* 13 de noviembre de 2017;359:j4482.
9. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* enero de 2018;154(2):333-45.
10. Gupta M, Grinman M. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *CMAJ.* 4 de febrero de 2024;196(4):E121-8.
11. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and

eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mayo de 2017;118(5):582-590.e2.

12. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* septiembre de 2015;115(3):224-228.e1.
13. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1528-33.
14. Armentia A, Martín-Armentia S, Álvarez-Nogal R, Armentia BM, Gayoso MJ, Fernández-González D. Germination of pollen grains in the oesophagus of individuals with eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy.* abril de 2019;49(4):471-3.
15. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 28 de agosto de 2019;25(32):4598-613.
16. Carlos GCM, Ginack CM, Costa GI, Ferreira LMR, Cabral AD, Souza IMA de, et al. Treatment for Eosinophilic Esophagitis in adults: where are we? *Seven Editora* [Internet]. 6 de abril de 2023 [citado 22 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://sevenpublicacoes.com.br/index.php/editora/article/view/826>
17. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* octubre de 2007;102(10):2300.
18. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Modern Pathology.* 1 de marzo de 2015;28(3):383-90.
19. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mayo de 2020;124(5):424-440.e17.
20. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 1 de enero de 2018;154(2):346-59.
21. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* julio de 2019;157(1):74-86.e15.
22. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2008;6(2):165-73.

SAMUEL MATEOS SANTIAGO

TUTORES:

- **ALICIA ARMENTIA MEDINA.** Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega
- **JAVIER SANTOS FERNÁNDEZ.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Río Carrión de Palencia

INTRODUCCIÓN

La **esofagitis eosinofílica (EEO)** es una enfermedad **esofágica crónica local inmunomediada** determinada clínicamente por síntomas relacionados con la **disfunción del esófago**, como dolor, inflamación y disfagia, e histológicamente caracterizada por la **acumulación de leucocitos eosinófilos** en la mucosa esofágica.

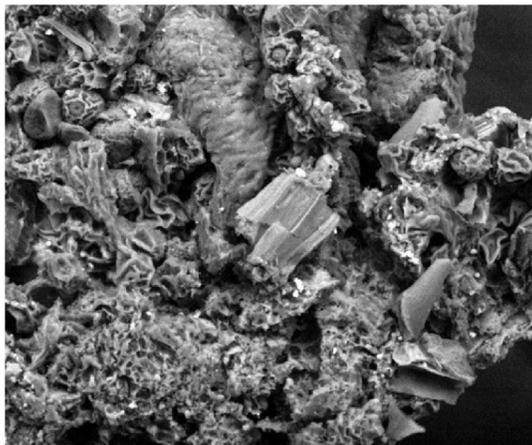
Su **prevalencia** mundial está en aumento (40/100.000 hab), así como su **incidencia** (5,31/100.000 hab/año), sobre todo en países desarrollados.

SÍNTOMAS:

- **Niños:** Reflujo, vómitos, dolor abdominal, rechazo a la comida y estancamiento ponderal.
- **Adultos:** Disfagia, impactación, dolor torácico, regurgitación y reflujo.

DIAGNÓSTICO:

- Clínico (criterios de hipersensibilidad).
- Histológico (>15 eosinófilos/CGA).
- Endoscópico (inflamación de la mucosa).
- Ausencia de otras causas de esofagitis.



Granos de polen completos germinando en la mucosa del esófago.

OBJETIVOS



Averiguar la eficacia de la inmunoterapia alérgica (AIT) en la esofagitis estacional.

- Identificar la causa específica de la enfermedad mediante la detección de polen germinado en las biopsias.
- Aportar un tratamiento que favorezca la remisión.



BIBLIOGRAFÍA



MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio en vida real con **327** pacientes del servicio de Alergología del HURH que cumplían **criterios clínicos e histológicos de EEO**, y padecían **exacerbaciones estacionales**.

Previo al inicio del tratamiento se realizaron endoscopias esofágicas para la toma de biopsias en todos los pacientes. En 238 de ellas se hallaron **tubos polínicos** y en 240 se detectó **calosa**, un polisacárido propio de la germinación.

272 pacientes son tratados usando inmunoterapia específica con alérgeno vía subcutánea.

De los **36** pacientes que rechazaron el tratamiento o no lo finalizaron, solo uno de ellos alcanzó la remisión sintomática.

SEGUIMIENTO: - Evaluación clínicas y biopsia esofágica cada 6 meses.
- Análisis de resultados a los 2 años.

IDENTIFICACIÓN DE ALÉRGENOS

PRICK TEST

CRD MEDIANTE MICROARRAYS

IgE ESPECÍFICA

RESULTADOS

Terapia con AIT	204
Gramíneas 1	182
Otras mezclas de polen	25
Mejora significativa a los 2 años	188
Libre de síntomas a los 2 años	188

92%

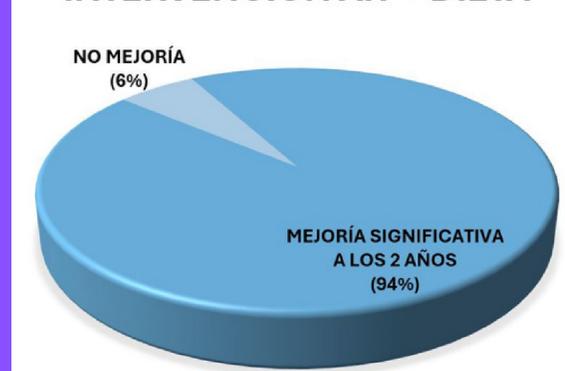
Dieta de evitación	19
Avellana	1
Avellana + Nuez	2
Melocotón / Frutas	16
Mejora significativa a los 2 años	14
Libre de síntomas a los 2 años	11

74%

58%

AIT frente a dieta: OR 4,196 (IC 95%: 1,338 - 13,117)

INTERVENCIÓN AIT + DIETA



Con esta combinación 64 de los 68 pacientes (94%) fueron dados de alta con una **biopsia negativa** y **libres de síntomas**.

En total, de los 327 participantes en el estudio, **263 (80,3%)** lograron la remisión absoluta de los síntomas.

CONCLUSIÓN



Tanto la inmunoterapia alérgica como la dieta de evitación dirigida por análisis molecular fueron toleradas y eficaces en el tratamiento de gran parte de los pacientes con esofagitis estacional.

La inmunoterapia alérgica presenta una tasa de efectividad del 92%, mientras que combinada con la dieta de evitación dirigida la efectividad asciende al 94%.