



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"FRECUENCIA DE EOSINOFILIA ESOFÁGICA EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ DE 2000-2018".

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y  
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Edgardo Armani Tepal Estrella

TUTOR:

Dr. Rodrigo Vázquez Frías



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE FIRMAS**

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS**  
**DIRECTOR DE TESIS**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXCO FEDERICO GÓMEZ**

## AGRADECIMIENTO

A mi padre, WILBERTH LEONEL TEPAL CEN

A mi madre, Martha, mi hermano, Emir, y a mi novia, Lore, ya que su amor y apoyo incondicional han sido mi motor y guía en todos estos años de formación.

Al Dr. Rodrigo Vázquez Frias, puesto que sin su dirección y consejo no hubiera podido ser posible la realización de este trabajo.

A los amigos que a través de estos años se han convertido en mi familia.

## INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	20
JUSTIFICACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	21
HIPÓTESIS.....	21
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	22
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	23
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIÓN.....	35
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	35
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37

## 1. RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La eosinofilia esofágica se define como la infiltración crónica de eosinófilos en esófago. La esofagitis eosinofílica (EEo), la eosinofilia esofágica sensible a inhibidor de bomba de protones (EES-IBP) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son las principales causas de eosinofilia esofágica, aunque no las únicas. El diagnóstico de estas entidades es difícil debido a que los síntomas y hallazgos endoscópicos que presentan son inespecíficos. Sin embargo, un diagnóstico correcto es importante puesto que el tratamiento y pronóstico a largo plazo son diferentes. La incidencia de la EEo y la EES-IBP), ha incrementado en los países desarrollados, pero en México y Latinoamérica se desconocen las características epidemiológicas de la eosinofilia esofágica.

**OBJETIVOS:** Describir la frecuencia de casos de eosinofilia esofágica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) entre los años 2000-2018.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo. Se revisaron reportes de biopsias esofágicas obtenidas por endoscopia digestiva superior realizadas entre 2000-2018 y se registró la presencia o ausencia de eosinófilos en las mismas, así como el número total de estos observados por el médico patólogo, entre otras variables de interés.

**RESULTADOS:** Se revisaron 1734 reportes de biopsias esofágicas, en 69.4% no se reportaron eosinófilos y en 25.2% se observó al menos un eosinófilo por campo. Únicamente en 33 biopsias se reportó 15 o más eosinófilos por campo, de las cuales 12 fueron reportados como con hallazgos compatibles con EEo y 16 como esofagitis asociadas a ERGE, en 2 casos no se estableció el número de eosinófilos observados, pero se describieron como incontables y se reportaron con hallazgos compatibles con EEo. **CONCLUSIONES:** La mayoría de las biopsias esofágicas no reportan eosinófilos, mientras que en las biopsias en las que sí se observaron, el hallazgo de un número de 15 o más eosinófilos por campo es infrecuente.

## 2. INTRODUCCIÓN

La eosinofilia esofágica es la infiltración crónica del epitelio esofágico por eosinófilos, y puede ocurrir en diversas enfermedades. La esofagitis eosinofílica (EEo), la eosinofilia esofágica sensible al inhibidor de bomba de protones (EES-IBP) y el reflujo gastroesofágico son las causas más comunes de eosinofilia esofágica.<sup>1,2,3,16</sup>

La EEo se describió por primera vez en 1978 y se define como una enfermedad inflamatoria crónica, mediada inmunológicamente y asociada a disfunción esofágica como resultado de una inflamación severa de predominio eosinofílico. La definición actual requiere el hallazgo histológico de  $\geq 15$  eosinófilos por campos de alto poder (Eos/cap) en al menos una biopsia de mucosa esofágica tomada por endoscopia digestiva alta; y/o la presencia de otras características microscópicas de inflamación eosinofílica (microabscesos, infiltración superficial, degranulación eosinofílica, etc.).<sup>1,2,3,16</sup>

Estudios en humanos y animales han demostrado que el proceso inflamatorio mediado por alérgenos es la clave del mecanismo fisiopatológico; Sin embargo, a diferencia de otras enfermedades mediadas por antígenos, las manifestaciones de la EEo no son mediadas por inmunoglobulina E (IgE), sino por la acción de citocinas liberadas por células T cooperadoras de clase 2 (Th2).<sup>3,16</sup>

La eosinofilia esofágica sensible al inhibidor de la bomba de protones (EES-IBP) es una eosinofilia esofágica que responde a la terapia con IBP y se cree que es clínica, transcripcional e histológicamente similar a la EEo. Desde 2011 se sugiere un ciclo de IBP de 8-12 semanas para poder diferenciar entre estas dos enfermedades.<sup>2,16</sup>

Se ha reportado un aumento en el número de casos de EEo y EES-IBP a nivel global en las últimas décadas. En México se desconoce la frecuencia con que se manifiestan estas enfermedades.<sup>2,16</sup>

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. PATOGÉNESIS

Diversos estudios indican que la patogénesis de la EEO y de la EES-IBP son similares e involucran una compleja interrelación entre factores genéticos, ambientales y el estímulo antigénico de los alimentos y/o aeroalergenos. La exposición continua a ciertos inmunógenos con la subsecuente presentación antigénica por parte de las células dendríticas y/o epiteliales en el esófago es el primer paso para el desarrollo de la enfermedad. Una vez que se ha llevado a cabo la presentación antigénica, las células T presentan una diferenciación hacia células Th2, inducida por un incremento en los niveles de linfopoyetina tímica estromal (LPTE). Las mutaciones causantes de una ganancia de función en los genes que codifican para LPTE y para el receptor de LPTE han demostrado favorecer el desarrollo de EEO en modelos experimentales, y la expresión de LPTE es significativamente más alta en pacientes con enfermedad activa.<sup>4, 6</sup>

Los linfocitos Th2 subsecuentemente liberan interleucinas (IL) 4, 5 y 13 provocando una cascada inflamatoria que dará lugar a la persistencia del mecanismo fisiopatológico causante de la EEO a través de la disrupción de la barrera epitelial, favoreciendo la respuesta inmune de tipo Th2 y promoviendo el reclutamiento y activación de los eosinófilos y otras células inflamatorias. IL-4 promueve la diferenciación de linfocitos T a Th2, así como un aumento en la expresión de eotaxina-3, una quimiocina perteneciente a una subfamilia de proteínas quimiotácticas de eosinófilos; y de periostina, una proteína no-colágena componente de la matriz extracelular, en las células epiteliales y fibroblastos, dando lugar a fibrosis. IL-13 causa una regulación positiva de la calpaína-14, una proteasa dependiente de calcio que promueve la apoptosis de las células epiteliales de la mucosa esofágica, y una menor expresión de filagrina, proteína relacionada con la diferenciación de los epitelios, así como una adecuada función



de barrera de estos; y desmogleína, una glicoproteína de membrana presente en los desmosomas. IL-13 también promueve la infiltración de los eosinófilos al estimular la producción de eotaxina-3 por las células epiteliales. Por su parte, IL-5 es esencial para la proliferación y maduración de los eosinófilos.<sup>4,5,6</sup>

Los eosinófilos son las células principales en la EEO y en la EES-IBP, y son responsables de la secreción de citocinas activadoras de linfocitos T, IL-5, IL-13, factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1), RANTES (proteína quimiotáctica de eosinófilos, basófilos y linfocitos), factor activador de plaquetas (PAF), IL-9 (que promueve la activación de los mastocitos) y leucotrienos. La proteína básica mayor de los eosinófilos incrementa la expresión esofágica de factores de crecimiento de fibroblastos. Actualmente la evidencia sugiere que los eosinófilos también pueden actuar como células presentadoras de antígenos (CPA) a través del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), resaltando así su rol central en la patogénesis tanto de la EEO como de la EES-IBP.<sup>4,5,6</sup>

La infiltración y activación de mastocitos y basófilos se ha relacionado con el mantenimiento de la cascada inflamatoria y fibrosis de la lámina propia de la mucosa esofágica. Otras células relacionadas con el desarrollo de estas enfermedades a través de la lesión directa del epitelio esofágico son las células *natural-killer* (NK) que son activadas por IL-13 y células Th2.<sup>4, 5, 6</sup>

En el caso del reflujo gastroesofágico se ha observado que la exposición ácida prolongada causa inflamación de la mucosa esofágica, dando lugar a una dilatación de los espacios intercelulares, aumentando la permeabilidad del epitelio esofágico y favoreciendo la migración de células inflamatorias, entre ellas los eosinófilos, las cuales al liberar mediadores inflamatorios perpetúan el daño de la mucosa. La dilatación de los espacios intercelulares afecta la función de barrera del epitelio, causando la exposición continua de las células presentadoras de antígenos a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos, pudiendo dar lugar a sensibilización a los mismos. Del mismo modo, se ha observado que la inflamación del esófago podría afectar las terminaciones nerviosas en los plexos

submucoso y mioentérico, dando lugar por un lado a una mayor sensibilidad al reflujo ácido, y por otra parte, causando una alteración en la motilidad esofágica dificultando el aclaramiento del mismo, lo cual desencadenaría una Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE). En la actualidad, se encuentra en debate el papel que podría jugar el reflujo gastroesofágico en la génesis de EEO y EES-IBP, y viceversa.<sup>12</sup>

### **3.2. FACTORES AMBIENTALES**

La EEO y la EES-IBP son consideradas enfermedades atópicas. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes familiares o personales de otras enfermedades atópicas como asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, etc. Aunque los alérgenos mayormente implicados en la patogénesis son alimentarios, también los aeroalergenos pueden contribuir en el desarrollo de estas enfermedades, lo cual se ha asociado a periodos de reactivación estacional de la enfermedad, descritos en diversos pacientes.<sup>1,2,3,6</sup>

En cuanto a los factores demográficos, se ha relacionado el habitar en áreas rurales con una mayor incidencia de EEO y EES-IBP. Por otra parte, la lactancia materna exclusiva parece tener un efecto protector sobre el desarrollo de la enfermedad, mientras que el uso de antibióticos en etapas tempranas de la vida parece aumentar el riesgo de padecerla, esto quizá relacionado a la alteración de la microbiota intestinal y a la función inmunomoduladora de la misma. *Helicobacter pylori* se ha asociado con un menor riesgo de desarrollo de EEO y EES-IBP. Se ha observado un aumento en la incidencia de estas enfermedades desde la década de los 90, cuando se inició el reconocimiento y tratamiento de la infección por *H. pylori*.<sup>3,6</sup>

### **3.3. FACTORES GENÉTICOS**

La evidencia actual sugiere que la carga genética desempeña un papel importante en la susceptibilidad para EEO y EES-IBP, aunque se ha observado que la

enfermedad no sigue el patrón clásico de herencia mendeliana. Se ha encontrado una concordancia entre gemelos monocigóticos de hasta el 41% y en dicigóticos de 21%; Sin embargo, estos hallazgos no han sido consistentes en todas las series, lo cual apoya la contribución adicional de los factores ambientales a la variación fenotípica.<sup>4</sup>

Se han estudiado diversos genes que podría estar involucrados en el desarrollo de la EEO y EES-IBP, entre los cuales se encuentran eotaxina-3 (CCL26), filagrina (FLG), factor de crecimiento transformante beta-1(TGFB1), linfopoyetina tímica estromal (TSLP), LRRC32, ANKRD27, C11ORF30, calpaína-14 (CALPAIN 14), STAT 6. Estos genes no son exclusivos para EEO y EES-IBP, ya que también se han asociado con un mayor riesgo de sensibilización alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma. La función de los genes estudiados involucra la síntesis de proteínas estructurales de las uniones estrechas entre células epiteliales, proliferación y diferenciación de fibroblastos, diferenciación favorecida de células T hacia Th2, así como quimiotaxis y activación de células inflamatorias.<sup>4,8</sup>

### **3.4. EPIDEMIOLOGÍA**

En un estudio realizado en Brasil en 2012 se revisaron 2425 reportes de biopsias esofágicas tomadas por endoscopia digestiva superior en pacientes entre 0-18 años, encontrándose eosinofilia esofágica definida como  $\geq 15$  eos/cap en el 5.2% las biopsias (125 casos). Se encontró un predominio en el sexo masculino con una mayor frecuencia de casos entre los 7-15 años. Godwin, et al. Revisaron 187 casos de pacientes de entre 1-19 años, todos ellos con biopsia esofágica con  $\geq 15$  eosinófilos/hpf que fueron referidos a un hospital de tercer nivel en Estados Unidos para una segunda opinión acerca de su padecimiento, encontrándose que la EEO y EES-IBP fueron los diagnósticos más frecuentes; Sin embargo, en 5.3% de los casos se integraron otros diagnósticos como enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal, etc. En el 19.3% de los pacientes no se llegó a un diagnóstico al momento del término del estudio.<sup>9</sup>

En 2016, un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital universitario de Corea revisó los informes de patología de 4075 pacientes que fueron sometidos a endoscopia por diversos motivos entre 2003 a 2015 y que tuvieron hallazgo de  $\geq 15$  eos/cap en esófago, encontrándose que 26 pacientes tuvieron infiltración eosinofílica superior al punto de corte establecido. En 13 pacientes se estableció que la causa de la eosinofilia fue secundaria a infección aguda, neoplasia o gastroenteropatía eosinofílica, también se reportaron pacientes con hallazgo incidental de eosinofilia y que se encontraban sin síntomas de disfunción esofágica. En 5 casos se estableció diagnóstico de EES-IBP, en otros 5 se estableció EEO, en 1 paciente no se obtuvo remisión posterior a la monoterapia con IBP, pero no pudo ser clasificado como EEO y en 2 casos más, posterior a la primera endoscopia y biopsia optaron por no llevar ningún tratamiento por lo que tampoco fueron clasificados.<sup>10</sup>

La EES-IBP se ha descrito como la principal causa de eosinofilia esofágica, representando hasta más de un tercio de las biopsias reportadas con  $\geq 15$  eos/cap. En niños se ha observado que hasta un 68% de los casos de eosinofilia esofágica, utilizando el punto de corte anterior, son clasificados como EES-IBP.<sup>3,16, 20</sup>

La incidencia de EEO reportada a nivel mundial varía entre regiones geográficas y los estudios realizados, encontrándose actualmente entre 2.1 por 100,000 habitantes (hab) por año hasta 12.8 por 100,000 hab por año. En niños la incidencia se estima en 5.1 por 100,000 hab por año. Se ha descrito un incremento en la incidencia de esta enfermedad de forma consistente en diversos reportes, a pesar de haberse ajustado el efecto causado por un mayor conocimiento y capacidad de reconocimiento de la enfermedad en la actualidad. La prevalencia de EEO se presenta en un rango entre 2.3 a 90 casos por 100,000 habitantes. La edad promedio de presentación se ubica en 8.6 años (0.5-21.1 años), afectando principalmente al sexo masculino, con una relación hombre: mujer descrita entre 2:1 y 4:1.<sup>1,2,3,6,16</sup>

En 1982 Winters, et al. Describieron la presencia de eosinófilos intraepiteliales en biopsias de pacientes pediátricos con reflujo ácido. Se realizó un estudio en un

hospital universitario de Japón en el que se incluyeron pacientes adultos con biopsias esofágicas con  $\geq 15$  eos/cap y pacientes con esofagitis por reflujo, encontrándose 16 casos de EES-IBP, 11 casos de EEO y 39 casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico con esofagitis por reflujo. Se encontró una media de edad mayor entre los pacientes con esofagitis por reflujo en comparación con los pacientes con EES-IBP y EEO. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y número de eosinófilos en esófago entre los pacientes con EES-IBP y EEO. En todos los grupos hubo predominio del sexo masculino. En todas las biopsias de pacientes con diagnóstico de esofagitis por reflujo se reportó infiltrado eosinofílico, aunque el número de eosinófilos contabilizados fue menor que en los otros grupos. Actualmente se desconoce la frecuencia con la que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico presentan infiltración eosinofílica, pero se piensa que su presencia está relacionada con la liberación de citocinas por la mucosa esofágica secundaria a las exposiciones prolongadas al reflujo ácido.<sup>12,20</sup>

Otras causas de infiltración eosinofílica en esófago que se han descrito son: Gastroenteropatía eosinofílica, neoplasias, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, infecciones, síndromes hipereosinofílicos, acalasia, hipersensibilidad a fármacos, vasculitis, pénfigo vegetante, enfermedades del tejido conectivo y enfermedad de injerto contra hospedero. Se desconoce la proporción que estas enfermedades representan del total de casos de eosinofilia esofágica tanto en niños como en adultos, aunque se asume que su contribución es mínima.<sup>3,13,14,16</sup>

### **3.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los síntomas encontrados con mayor frecuencia al momento del diagnóstico de eosinofilia esofágica son disfagia esofágica (51%), impactación alimentaria (20%), dolor abdominal y torácico (39.5%), así como náusea y vómito (20%). Las manifestaciones clínicas de los pacientes pueden variar dependiendo de la edad del paciente, por ejemplo, en los lactantes y preescolares los síntomas más frecuentes son las dificultades para la alimentación (vómito, regurgitación, rechazo). La EEO y la EES-IBP se puede acompañar de síntomas no relacionados

al tubo digestivo, entre los cuales se encuentran manifestaciones de atopia como rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica y los relacionados a alergias alimentarias. La proporción de pacientes con EEO, EES-IBP y atopia se ha descrito entre 23% y 83%. Los síntomas anteriormente descritos no son específicos de eosinofilia esofágica ya que pueden acompañar a otros padecimientos como ERGE, dispepsia, acalasia, etc. Por lo tanto, su presencia no es suficiente para establecer el diagnóstico.<sup>1,2,3,11,16</sup>

En un estudio realizado en población adulta en un hospital de tercer nivel de Japón en el cual se revisó de forma retrospectiva 147 biopsias esofágicas con eosinofilia esofágica ( $\geq 15$  eos/cap) reportadas entre 2011 a 2017 se observó que en 25 casos los pacientes se encontraban sin síntomas esofágicos al momento del estudio y el hallazgo había sido incidental al realizar endoscopia digestiva alta por otros motivos, así mismo, ningún paciente reportó antecedente de atopia. En todos estos pacientes hubo remisión de la eosinofilia con IBP por lo cual hipotetizó que este fenotipo podría estar relacionado a lesión por ácido; Sin embargo, actualmente se reconoce que los IBP tienen un efecto inmunomodulador independiente de su acción sobre el ph. Por otra parte, en 122 pacientes se realizó endoscopia por sospecha de enfermedad esofágica en base a historia de disfagia esofágica, dolor torácico y/o pirosis, de los cuales 69% presentaron respuesta a IBP y 31% cumplieron criterios de EEO.<sup>21</sup>

### **3.6. ESTUDIOS DE LABORATORIO**

En un estudio realizado en pacientes con eosinofilia esofágica ( $\geq 15$  eos/cap) y esofagitis por reflujo se encontró que, al momento de su presentación, los pacientes con EEO tuvieron recuentos de eosinófilos en sangre periférica mayores en comparación con los de esofagitis por reflujo ( $569 \pm 175$ , vs  $202 \pm 26$ , eos/uL,  $p < 0.05$ ). Los pacientes con EES-IBP tuvieron una media de  $202 \pm 26$  eos/uL; Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre estos pacientes y los de otros grupos. Los pacientes con EEO tuvieron recuentos de leucocitos ligeramente más altos ( $5955 \pm 426$  leucocitos/uL) en comparación con otros grupos; sin

embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontró diferencia significativa en los valores de proteína C reactiva entre todos los grupos (todos los resultados fueron normales).<sup>2,3, 11, 16,17</sup>

Se ha descrito una posible utilidad de los niveles de IgE para ayudar a diferenciar entre EEO y otras causas de eosinofilia esofágica. En algunos reportes se observó que entre un 50-60% de los pacientes con EEO cursaban con niveles elevados de IgE. En el estudio realizado por Jiao, et al. los niveles de IgE fueron significativamente mayores en los pacientes con EEO en relación con EES-IBP ( $640 \pm 134$ , vs  $400 \pm 185$ , UI/ml,  $p < 0.05$ ). En ningún paciente con esofagitis por reflujo se encontró elevación de IgE. Se ha propuesto la medición de proteína catiónica de eosinófilos para diagnóstico de eosinofilia esofágica; Sin embargo, esta prueba no se realiza comúnmente en los laboratorios de la mayoría de los hospitales, por lo cual su uso se ha limitado a la investigación hasta el momento.<sup>2,3,16,20</sup>

La eosinofilia esofágica es considerada una enfermedad atópica, por lo cual se han empleado diversos estudios para conocer si existe sensibilización a cierto aeroalergenos y/o alérgenos alimentarios con fines terapéuticos, entre estos se encuentran las pruebas de parche, *prick-to-prick* e IgE específica.<sup>2,3,16,17,20</sup>

### **3.7. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS**

En general, los hallazgos endoscópicos pueden ser altamente sugestivos de EEO, pero carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad como para poder considerarlos diagnósticos. Por otra parte, se ha reportado que entre el 16-33% de los pacientes con diagnóstico histológico de EEO no presentan hallazgos característicos durante la endoscopia digestiva superior. Los hallazgos endoscópicos que han sido relacionados más frecuentemente con EEO son la presencia de anillos, líneas, surcos, estenosis, edema y exudados blanquecinos en la mucosa esofágica. Otros hallazgos menos frecuentes son mucosa esofágica altamente friable (“mucosa en papel crepé”), presencia de línea y/o surcos que

desaparecen durante la insuflación (“esófago felino”), hematomas submucosos que se manifiestan al insuflar (“mucosa que llora”) y sensación de resistencia de la mucosa al tomar biopsias.<sup>15,18,19</sup>

En 2013, con el fin de estandarizar la evaluación endoscópica se creó la escala de referencia endoscópica (ERE). Esta escala es calculada con base en los hallazgos endoscópicos de edema, anillos, exudados, surcos y estenosis esofágicos, con un puntaje para cada ítem entre 0-1 y 0-3, en relación con la presencia/ausencia, severidad y área de superficie involucrada dependiendo de cada caso, con un puntaje máximo de 8 puntos. La asociación de los puntajes obtenidos con esta escala y los hallazgos histológicos han sido variables; Sin embargo, parece útil en el seguimiento a largo plazo del paciente con el fin de comparar estudios endoscópicos subsecuentes.<sup>15,18</sup>

### **3.8. HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS**

En 2007 se publicó el primer consenso para el diagnóstico y tratamiento de la EEO. En el año 2011 este consenso fue actualizado y se estableció el hallazgo de  $\geq 15$  Eos/cap en al menos una biopsia esofágica como criterio diagnóstico de EEO y EES-IBP. Sin embargo, esta definición tiene como principal limitación la falta de estudios prospectivos que permitan establecer de forma objetiva un punto de corte lo suficientemente sensible y específico que pueda diferenciar estas entidades de otras causas de eosinofilia esofágica. Actualmente se considera que tanto EEO como EES-IBP tienen las mismas características histopatológicas, por lo cual diferenciación entre estas dos entidades se establece al evaluar si existe remisión o no de la eosinofilia esofágica después de 8-12 semanas de monoterapia con IBP.<sup>1,2,3,16,23,24</sup>

Otras características histopatológicas asociadas, pero no patognomónicas, son la presencia de eosinófilos degranulados, distribución superficial de eosinófilos, hiperplasia de la zona basal ( $>20\%$  del espesor total), fibrosis de la lámina propia y microabscesos eosinofílicos (agregados de 4 o más eosinófilos).<sup>16,23,24</sup>



Jiao, et al. Publicaron un estudio retrospectivo en el cual se revisaron biopsias esofágicas de pacientes adultos con eosinofilia esofágica, teniendo como punto de corte  $\geq 15$  eos/cap, durante el período de 2005 a 2015, encontrando 16 casos de EES-IBP y 11 casos de EEO, así mismo se revisaron 39 casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico con esofagitis por reflujo. El número de eosinófilos reportados en paciente con esofagitis por reflujo fue significativamente menor en comparación con EEO y EES-IBP ( $1.5 \pm 0.4$ , vs  $48.6 \pm 9$  y  $48.3 \pm 9.5$ , eos/hpf, respectivamente). No hubo diferencia significativa entre el recuento de eosinófilos en EEO vs EES-IBP, así mismo, la infiltración linfocítica, la hiperplasia de células basales y la espongirosis, fueron más frecuentes en estos 2 grupos en comparación con esofagitis por reflujo.<sup>20</sup>

### **3.9. TRATAMIENTO**

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y prevenir el desarrollo de estenosis esofágica. La mayoría de los casos de eosinofilia esofágica presentan remisión posterior al tratamiento con IBP como monoterapia durante 8 a 12 semanas, por lo cual son clasificados como EES-IBP. En los pacientes que son diagnosticados con EEO se han planteado dos tipos de intervenciones: Dietéticas y farmacológicas.<sup>1</sup>

- **Tratamiento dietético**

- Alimentación con fórmulas basadas en aminoácidos: Tiene como objetivo la exclusión completa de los alérgenos de la dieta. En un estudio realizado en 51 niños que recibieron una fórmula aminoacídica durante 4 semanas se encontró mejoría de los síntomas y remisión histológica completa ( $< 15$  eos/cap) en todos los pacientes al término de las 4 semanas de tratamiento, estos resultados han sido replicados en otras publicaciones. Otros estudios han descrito remisión histológica desde las 2 semanas cuando se combinan estas fórmulas con un inhibidor de bomba de protones, por lo anterior, se

considera que el uso de fórmulas aminoacídicas es la intervención dietética más eficaz para lograr la remisión clínica e histológica en pacientes con EEO. El principal inconveniente de este tratamiento es la poca aceptación y tolerancia de los pacientes a la fórmula, así como su elevado costo, por lo que se ha propuesto para el tratamiento de pacientes con enfermedad severa, falla de medro y sospecha de alergias alimentarias múltiples.<sup>1,25,26</sup>

- Dieta de eliminación selectiva: Se basa en la exclusión de la dieta de aquellos alimentos a los que se haya demostrado sensibilización a través de pruebas cutáneas de parche o prick-to-prick. Se han observado resultados variables a la dieta de eliminación selectiva, con porcentajes de remisión clínica e histológica que oscilan entre 26% a 77%. Uno de los factores a los cuales se ha atribuido la falla de la dieta de eliminación selectiva para inducir la remisión es la inexactitud de las pruebas diagnósticas para identificar a los antígenos causales, incluso, en el caso de las pruebas de parche, estas no se encuentran validadas para población pediátrica. Algunos estudios han descrito mejores resultados cuando independientemente de la eliminación de los alimentos identificados por pruebas cutáneas se excluye también proteína de leche de vaca.<sup>1, 29</sup>
- Dieta de eliminación a 6 alimentos: Se basa en la exclusión de los 6 alimentos considerados como más alergénicos, entre los cuales se incluyen: Leche de vaca, huevo, soya, trigo, cacahuate y pescados/mariscos. La remisión clínica e histológica se ha descrito entre un 53% a 74% luego de 6 semanas con esta dieta. Al igual que la dieta basada en aminoácidos, la principal desventaja de esta intervención es la poca aceptación del paciente, así como el riesgo potencial para desarrollar deficiencias nutricionales.<sup>1,27,28</sup>

- **Tratamiento farmacológico:**

- Corticosteroides tópicos: El propionato de fluticasona oral a una dosis de 88-440 mcg 2 a 4 veces al día en niños y de 440-880 mcg 2 veces al día en

adolescentes, ha demostrado lograr remisión clínica completa en el 67% de los pacientes y remisión histológica en el 50%, luego de 4-6 semanas de tratamiento. La budesonida viscosa oral ha logrado remisión clínica e histológica en el 86.7% de los pacientes luego de 4-6 semanas de tratamiento. La dosis optima de budesonida viscosa oral es 1mg-2.8mg en menores de 10 años y de 2mg-4mg en niños mayores.<sup>1, 30,31,32</sup>

- Corticosteroides sistémicos: Se ha observado remisión a las 4 semanas de tratamiento; Sin embargo, su uso se encuentra limitado por la frecuencia de efectos adversos que se presentan, por lo cual se ha restringido para el tratamiento de pacientes con síntomas severos que requieran una resolución rápida. La dosis utilizada es prednisona 1-2 mg/kg/día hasta un máximo de 40 mg/día.<sup>1</sup>

Se define refractariedad como la eosinofilia esofágica persistente con resolución incompleta de los síntomas y hallazgos endoscópicos persistentes a pesar del tratamiento con esteroides tópicos o dieta de eliminación. El tratamiento de primera línea para los pacientes con falta de respuesta al tratamiento es el incremento de la dosis de esteroides tópicos o el inicio de estos en el caso que no se hayan administrado previamente. Como segunda línea de tratamiento en caso mantenerse la refractariedad se encuentran los esteroides sistémicos, la dilatación esofágica, formulas aminoacídicas, antagonistas de los leucotrienos, biológicos, inmunomoduladores o tratamientos combinados.<sup>1,25,26</sup>

La recaída posterior al haber conseguido una remisión clínica e histológica completa se ha descrito hasta en más de 60% de los pacientes con EEO, con una media de aparición de 30 semanas posterior a la suspensión del tratamiento. Se ha propuesto el mantenimiento con corticosteroides tópicos y / o restricción dietética para aquellos pacientes con disfagia grave o impactación alimentaria, estenosis esofágica de alto grado y recaída sintomática e histopatológica rápida después del tratamiento inicial.<sup>1,16,25,26</sup>

### **3.10. PRONOSTICO**

La información acerca de la historia natural de la enfermedad en la población pediátrica ha sido contradictoria, ya que se han reportado estudios en los cuales se ha observado un curso relativamente benigno de la enfermedad, mientras que otros reportan disfagia en el 30-50% de los pacientes durante la transición a la adultez muchos años después de haberse realizado el diagnóstico de EEO.<sup>1,6</sup>

La inflamación esofágica crónica da lugar a fibrosis y estenosis esofágica con el paso del tiempo independientemente de si el paciente se encuentra recibiendo tratamiento o no. La remodelación esofágica se lleva a cabo de forma progresiva pero gradual, observándose que menos del 50% de los pacientes desarrollan estenosis leve a los 10 años de realizado el diagnóstico. Los reportes de una alta frecuencia de pacientes con estenosis esofágica severa en la adultez que requieren dilatación esofágica podrían deberse a un sesgo debido a que estos pacientes acuden en busca de ayuda médica o son referido a hospitales de tercer nivel, mientras que se desconoce la proporción exacta de pacientes con EEO que no acuden a consulta médica puesto que se encuentran asintomáticos, que cursan con síntomas leves o por que han aprendido a realizar modificaciones en los hábitos alimenticios con el fin de evitar la aparición de síntomas.<sup>1,6</sup>

En cuanto la histopatología, aunque la resolución espontanea de la enfermedad sin tratamiento es poco frecuente, se han descrito fluctuaciones entre la cantidad eosinófilos en biopsias esofágicas en un mismo paciente a lo largo del tiempo.<sup>1,6</sup>

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica es un hallazgo anormal en el estudio histopatológico, se ha descrito que EEO, la EES-IBP y la esofagitis asociada a ERGE son las principales causas de eosinofilia esofágica. El diagnóstico de la EEO y la EES-IBP representa un reto, ya que, aunque se ha definido histológicamente como la presencia de  $\geq 15$  eos/cap, hacen falta más estudios que permitan establecer un punto de corte lo suficientemente sensible y específico para poder distinguir de forma consistente entre EEO, EES-IBP y otras causas de eosinofilia esofágica. Por otra parte, la diferenciación entre EEO y EES-IBP es relevante puesto que aunque sus características fisiopatológicas, clínicas, endoscópicas e histológicas son similares, la primera se ha asociado con una mayor morbilidad debido a la persistencia de los síntomas, recaídas frecuentes y progresión hacia fibrosis y estenosis esofágica, requiriendo tratamientos prolongados y agresivos como el uso de dietas de eliminación extensas, dietas elementales, esteroides e incluso procedimientos quirúrgicos; mientras que la segunda parece tener un curso mucho más benigno con respuesta a la monoterapia con IBP.

Se ha observado un aumento en la incidencia de la EEO y EES-IBP a nivel mundial; Sin embargo, existe poca información al respecto en los países en vías de desarrollo incluyendo a México. De igual manera, aunque en Estados Unidos, Europa y Asia, existen estudios que describen las características clínicas, epidemiológicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes pediátricos con eosinofilia esofágica, en nuestro país no se tiene tal conocimiento. Los datos sobre la frecuencia de recaídas, refractariedad al tratamiento o morbilidad asociado al mismo, así como la evolución a largo plazo de la enfermedad también son nulos.

Por otra parte, otras enfermedades se han asociado a presencia de eosinófilos en biopsias de esófago, entre las que resalta la esofagitis asociada ERGE; Sin embargo, se desconoce la proporción en la que representa al total de casos de eosinofilia esofágica.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, a pesar de ser un centro de referencia para niños a nivel nacional, con servicios de Gastroenterología, Alergología y Endoscopia, se desconoce la frecuencia y causas de eosinofilia esofágica. Este estudio tiene como finalidad conocer la frecuencia y causas de eosinofilia esofágica en nuestro instituto.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de eosinofilia esofágica y las causas más frecuentes de esta en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2000-2018?

## **6. JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico de eosinofilia esofágica representa un reto diagnóstico por sus manifestaciones clínicas inespecíficas, por tratarse de un diagnóstico de exclusión, así como por la amplia gama de diagnósticos diferenciales; Sin embargo, en algunos casos un diagnóstico tardío puede asociarse a un aumento en la morbilidad y a un mayor número de complicaciones.

La información obtenida nos permitirá conocer el panorama epidemiológico de la eosinofilia esofágica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Al comparar los resultados obtenidos con lo reportado en otros estudios nos permitirá poner en perspectiva la dimensión de este problema en nuestro instituto. Por otra parte, los datos obtenidos en este estudio servirán de base para futuros trabajos que evalúen la respuesta al tratamiento y pronóstico de nuestros pacientes.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. GENERALES:**

- Describir la frecuencia de eosinofilia esofágica en biopsias esofágicas realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2000 a 2018.

### **7.2. ESPECÍFICOS:**

- Conocerla frecuencia de eosinofilia esofágica en biopsias esofágicas realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2000 a 2018.
- Describir las causas más frecuentes de eosinofilia esofágica en biopsias esofágicas realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2000 a 2018.
- Describir las características demográficas de los pacientes con reporte de eosinofilia esofágica en biopsias esofágicas realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2000 a 2018.

## **8. HIPÓTESIS**

El presente trabajo no cuenta con hipótesis alterna y nula ya que se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo.

## 9. MÉTODOS

- Diseño de estudio: Observacional, transversal y descriptivo. Consistirá en revisar los reportes de biopsia esofágicas realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2000 a 2018.
- Universo de estudio: Todos los reportes de biopsias esofágicas realizadas en el HIMFG entre los años 2000 a 2018.
- Selección de la Muestra: No probabilística, por conveniencia, se incluirán todos los casos identificados.
- Cálculo de tamaño de muestra: Dadas las características del estudio no se requiere un cálculo de tamaño de muestra.
- Período de estudio: enero 2000 a diciembre de 2018.

### 9.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión: Reportes de biopsias esofágicas realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2000 a 2018. Cualquier sexo. Edad de 0 a 18 años al momento de la biopsia.
- Criterios de exclusión: Pacientes que no cuenten con reporte de histopatología.
- Criterios de eliminación: No aplica



## 10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### 10.1. DEMOGRÁFICAS:

#### - SEXO:

- Definición conceptual: Característica o rasgo observable que permite hacer la distinción entre hombres y mujeres.
- Definición operacional: Se definirá como femenino o masculino según el fenotipo correspondiente del paciente.
- Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.
- Escala de medición: hombre, mujer.

#### - EDAD:

- Definición conceptual: Es el tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la fecha actual.
- Definición operacional: Se medirá en meses cumplidos a partir de la fecha de nacimiento reportada por los padres.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Meses cumplidos.

### 10.2. DE ESTUDIO:

#### - EOSINOFILIA ESOFÁGICA:

- Definición conceptual: Infiltración de eosinófilos en el esófago.
- Definición operacional: Presencia de al menos un eosinófilo por campo de alto poder en al menos una biopsia de esófago. Reportado por el servicio de patología.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica.
- Escala de medición: Positivos, negativos.

- ESOFAGITIS ASOCIADA A REFLUJO GASTROESOFÁGICO:

- Definición conceptual: Presencia de cambios inflamatorios en el epitelio esofágico.
- Definición operacional: Diagnóstico establecido por el servicio de patología y asentado en el reporte de histopatología.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica.
- Escala de medición: Positivo, negativo.

- ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA:

- Definición conceptual: Enfermedad inflamatoria crónica inmunológicamente mediada, que se asocia a disfunción esofágica resultado de una severa inflamación predominantemente eosinofílica. Casos con un reporte histológico inicial con  $\geq 15$  eosinófilos/cap en al menos una biopsia de esófago, y que posterior a un ciclo de 8-12 semanas de inhibidor de bomba de protones como monoterapia continúan con  $\geq 15$  eosinófilos/cap en al menos una biopsia de esófago.
- Definición operacional: Diagnóstico establecido por el servicio de patología y asentado en el reporte de histopatología.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica.
- Escala de medición: Positivo, negativo.

- ESOFAGITIS ASOCIADA A REFLUJO GASTROESOFÁGICO:

- Definición conceptual: Consecuencia de un desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa esofágica que dan lugar a inflamación de la misma. Se han descrito muchos cambios histológicos asociados con enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), incluidos la dilatación de los espacios intercelulares, balonización, dilatación de vasos intrapapilares, papilas alargadas, hiperplasia de células basales, acantosis, eosinófilos

intraepiteliales, incremento de células de Langerhans y sobreexpresión de proteínas p53.

- Definición operacional: Diagnóstico establecido por el servicio de patología y asentado en el reporte de histopatología.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica.
- Escala de medición: Positivo, negativo.

## **11.PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- Se realizará estadística descriptiva.
- Para variables cualitativas utilizaremos frecuencias y porcentajes.
- Para variables cuantitativas, se aplicará estadística paramétrica, utilizando media, mediana y desviación estándar.

## **12.DESARROLLO DEL ESTUDIO**

1. Se revisarán los reportes de biopsias esofágicas realizadas en el período de estudio establecido en este estudio.
2. Se identificarán aquellas biopsias que cumplan con el punto de corte de eosinófilos establecido este estudio.
3. Los datos de las variables se registrarán en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio.

## **13.CONSIDERACIONES ÉTICAS**

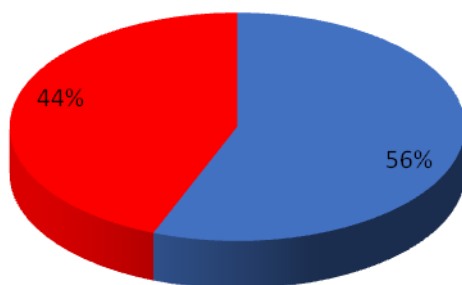
Dada la naturaleza del estudio y dado que se guardará la confidencialidad de los datos obtenidos del expediente clínico, no existe ningún conflicto ético ya que es de riesgo nulo para el paciente.

## 14.RESULTADOS

Se registraron un total de 1734 reportes de biopsias esofágicas realizadas entre el primero de enero del 2000 al 31 de diciembre de 2018. La media de edad fue de 92 meses (7 años, 8 meses) con una desviación estándar de  $\pm 60$  meses ( $\pm 5$  años). La mínima registrada fue de 6 días y la máxima de 19 años. En cuanto a la distribución por sexos se observó un ligero predominio en los hombres en comparación a las mujeres, con una relación de 1.2:1.

GRÁFICA 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS

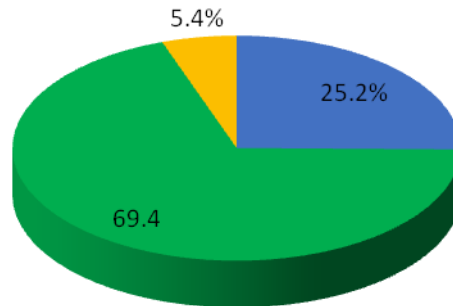
■ HOMBRE ■ MUJER



De las 1734 biopsias revisadas, en 437 se reportaron presencia de eosinófilos, mientras que en 1204 no se encontraron. En 93 casos fue imposible conocer si dichas células estaban presentes o ausentes.

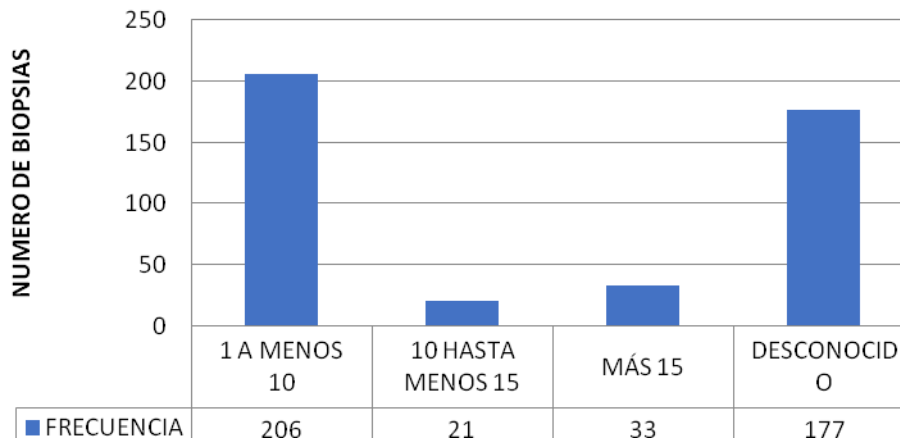
**GRÁFICA 2: FRECUENCIA DE HALLAZGO DE EOSINÓFILOS EN BIOPSIAS DE ESÓFAGO**

■ CON EOSINÓFILOS ■ SIN EOSINÓFILOS ■ DESCONOCIDO



Del total de biopsias esofágicas con reporte de eosinófilos presentes, en 206 se registraron entre 1 a 9 eos/cap, en 21 de 10 a 14 eos/cap y en 33 se observaron 15 o más eos/cap. En 177 casos, a pesar de que se reportaron eosinófilos positivos en la biopsia, no se plasmó el número exacto de células observadas.

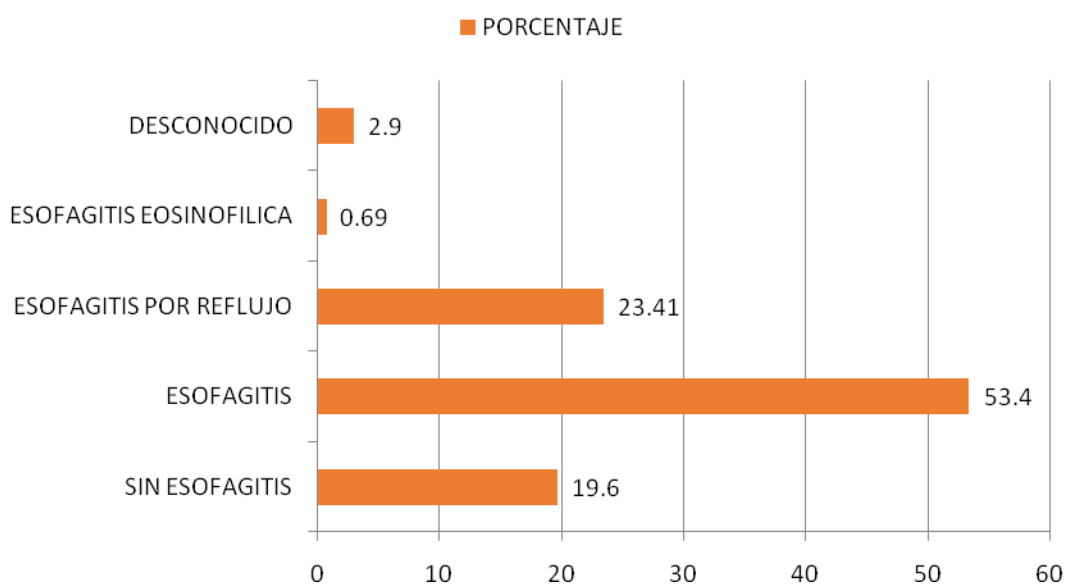
**GRÁFICA 3. NUMERO DE EOSINÓFILOS EN BIOPSIAS POSITIVAS A EOSINOFILIA**



En cuanto a los diagnósticos histopatológicos establecidos en relación con las biopsias de esófago, se encontró que los principales diagnósticos fueron “esofagitis” en primer lugar, seguida de “esofagitis asociada o relacionada a reflujo

gastroesofágico”, representando ambas en forma conjunta el 76.8% de los diagnósticos establecidos. En el 19.6% de los casos se encontró que las muestras revisadas no tenían datos sugestivos de esofagitis de ningún tipo. Únicamente en el 0.69% se estableció por el médico patólogo que existían criterios histológicos compatibles con “esofagitis eosinofílica”

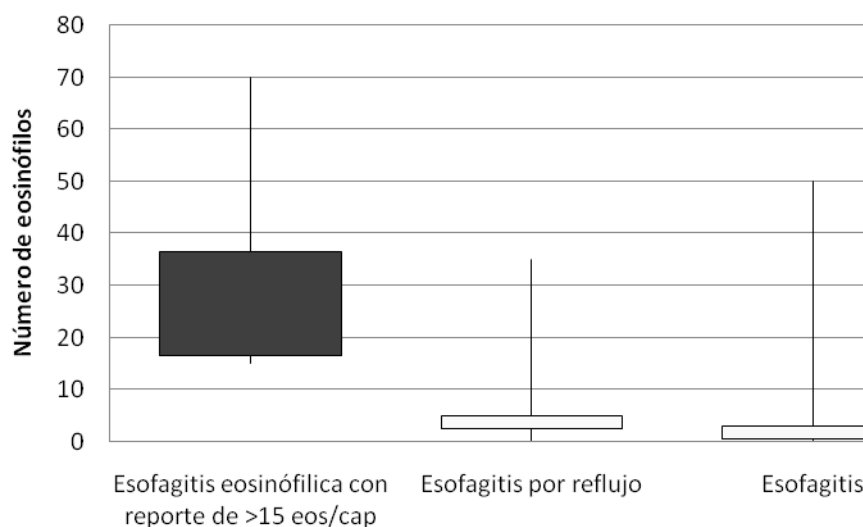
**GRÁFICA 4. DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN BIOPSIAS ESOFÁGICAS**



Como se mencionó anteriormente, en 33 casos se encontraron reportes de biopsias con 15 o más eos/cap, en 10 de estos casos se estableció diagnóstico de “esofagitis eosinofílica” por el servicio de patología. En estos casos la mediana de eosinófilos hallados fue de 35 eos/cap y la media de 36 eos/cap con una desviación estándar de  $\pm 16$ , y un rango de 15 a 70 eos/cap. En otros 23 casos se encontraron también  $\geq 15$  eos/cap, en estos el diagnóstico histopatológico establecido más frecuentemente fue “esofagitis asociado o relacionada a reflujo gastroesofágico” con un total de 16 casos. En 2 reportes de biopsias se registró como diagnóstico “esofagitis eosinofílica”, sin embargo, no se manifestó el número

exacto de eosinófilos encontrados, en ambos casos se utilizó el término “incontables” para referirse a los eosinófilos observados. La media de edad de los pacientes diagnosticados con esofagitis eosinofílica fue de 105 meses (8 años, 9 meses) y una desviación estándar de 60 meses (5 años), la mediana de edad se calculó en 96 meses (8 años), mientras que la relación hombre a mujer fue de 4:1. En cuanto a la frecuencia de casos por año, se encontró que el primer reporte de “esofagitis eosinofílica” por patología se realizó en 2007, mientras que el mayor número de casos correspondió a los años 2008 y 2010, con 3 y 4 respectivamente.

**GRÁFICA 5. MEDIA, MEDIANA, RANGO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR**



En 304 reportes con diagnóstico de “esofagitis asociada o relacionada a reflujo” en los cuales se pudo establecer la presencia o ausencia de eosinófilos, así como el número de estos, se encontró que en el 71.38% (217 casos) existían al menos 1 eos/cap, con una media de 2 a 3 eos/cap, con una desviación estándar de 5 eos/cap y un rango de 0 a 35 eos/cap. En cuanto a 774 casos de biopsias con diagnóstico de “esofagitis” en los cuales se pudo conocer claramente la presencia o ausencia de eosinófilos así como el número de los mismos, se encontró que solo en el 12.1% (94 casos) había al menos un eosinófilo, con promedio de menos de



un eosinófilo por campo (0.63), una desviación estándar de 3 eos/cap y un rango de 0 a 50 eos/cap. Dentro de los casos de “esofagitis” llamaron la atención 2 reportes, el primero de un paciente clasificado como con esofagitis por alergia en el cual se reportaron 25 eosinófilos y el de un caso con 50 eosinófilos detectados diagnosticado con “esofagitis con eosinófilos tisulares”.

Los pacientes con diagnóstico histológico de esofagitis asociado a reflujo fueron predominantemente del sexo masculino, con una relación hombre a mujer de 1.4:1, y tuvieron una edad media de 90.2 meses (7 años, 6 meses) con una desviación estándar de 58 meses (4 años, 10 meses). En tanto que los pacientes con diagnóstico histológico de esofagitis tuvieron una relación hombre a mujer de 1.1:1 y una media de edad de 92 meses (7 años, 8 meses) con una desviación estándar de 60 meses (5 años).

## 15.DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que únicamente un cuarto del total de biopsias esofágicas reportaron presencia de eosinófilos, siendo el principal diagnóstico histopatológico establecido en dichos casos el de esofagitis no especificada seguido de esofagitis asociada a ERGE en segundo lugar; y EEO tercero, lo cual contrasta con lo reportado en estudios previos en los que se ha descrito que las principales causas de eosinofilia esofágica son la EEO, EES-IBP y la esofagitis por reflujo, esto puede deberse al punto de corte utilizado para definir eosinofilia esofágica, ya que en la mayoría de las series revisadas el umbral de eosinófilos se ha establecido en  $\geq 15$  eos/cap; Sin embargo, en estudios de biopsias esofágicas realizadas en individuos sin síntomas esofágicos o gastrointestinales, se ha establecido que a diferencia de otros segmentos del tracto digestivo, en el caso del esófago lo normal es la ausencia de dichas células, por lo cual, la presencia de un solo eosinófilo en una muestra de mucosa esofágica podría ser considerada en teoría como patológico. En este estudio el objetivo principal fue describir la frecuencia con la que se observan eosinófilos en biopsias de esófago por lo cual el punto de corte fue la presencia de al menos un eosinófilo. Al revisar la literatura actual, no se encontraron estudios en pacientes pediátricos con un umbral de eosinófilos esofágicos similar al nuestro que permitiera realizar comparaciones.<sup>7, 21, 23</sup>

En esta serie se reportaron 33 biopsias en las cuales se hallaron 15 o más eos/cap, lo cual representa el 1.9% del total de los reportes revisados. En 2 casos no se reportó el número de eosinófilos observados, aunque se describieron como incontables y quedó de manifiesto en el reporte de patología como hallazgos compatibles con EEO, tomando lo anterior en consideración, se podría suponer que el 2% del total de la muestras observadas tenían una cantidad de eosinófilos superior al punto de corte de  $\geq 15$  eos/cap. En otros estudios epidemiológicos sobre eosinofilia esofágica, que usaron el punto de corte ya mencionado, se han encontrado diferentes resultados, por ejemplo, un estudio realizado en Brasil por

Strozzi, et al. En el cual se revisaron reportes de biopsias esofágicas de 2425 pacientes pediátricos realizadas en 2012, encontró 126 casos de eosinofilia esofágica ( $\geq 15$  eos/cap), lo cual representó el 5.2% del total de casos. Otro estudio realizado en Corea del sur por Byungkyu, et al, en el cual se revisaron 4075 reportes de biopsias esofágicas realizadas entre 2003-2015 en pacientes adultos se encontraron 26 casos con  $\geq 15$  eos/cap (0.6%); Sin embargo, 13 casos fueron excluidos por estar relacionados con infecciones agudas, neoplasias o infiltración de eosinófilos en otros segmentos del tracto digestivo, tomando en cuenta los 13 casos restantes se estableció una proporción de 0.3% en relación al total de biopsias. En nuestro estudio, basándonos en los datos proporcionados por los reportes de patología, no se pudo establecer relación entre los 35 casos ya mencionados y gastroenterocolitis eosinofílica, infecciones u otras enfermedades concomitantes que pudieran asociarse con la infiltración eosinofílica; Sin embargo, en 16 de los 35 casos (45.5%), las observaciones del médico patólogo fueron consistentes con esofagitis asociada a ERGE, mientras que en el caso de Strozzi, et al. No se hizo distinción entre eosinofilia esofágica por EEO, EES-IBP o asociada a ERGE, y en el estudio de Ahn et al. No se reportó ningún caso de eosinofilia asociada a esofagitis por reflujo.<sup>9,10</sup>

La incidencia y prevalencia de la EEO y la EES-IBP presenta diferencias entre distintas publicaciones generalmente observándose una tendencia al incremento en los últimos años, lo cual se ha asociado principalmente a un aumento real de la frecuencia de casos, pero también a un incremento en la capacidad de los médicos para reconocer estas enfermedades. Otros factores que pudieran estar involucrados en estas variaciones son los métodos diagnósticos utilizados en las distintas series. Una revisión sistemática de la literatura realizada entre 2008-2015, reportó falta de consistencia entre el diagnóstico de EEO establecido en diversas publicaciones y los criterios aceptados por las guías clínicas actuales, ya que únicamente en 8 de 20 artículos se apegaron a los mismos, lo anterior es relevante puesto que estos criterios no solo permiten distinguir entre EEO de esofagitis por reflujo con hallazgo de eosinófilos en biopsias esofágicas, sino que diferencian entre esta entidad y EES-IBP, lo que dificulta establecer si todos los

casos reportados en los estudios epidemiológicos realmente se tratan de EEO. En esta serie, dado que se trabajó con reportes de biopsias esofágicas se carece de la información suficiente para establecer con certeza si los casos reportados con  $\geq 15$  eos/cap se tratan de EEO, EES-IBP u otra causa, por otro lado, debido a la naturaleza de este estudio no se calculó incidencia ni prevalencia. Es importante realizar estudios subsecuentes en los cuales se revise el contexto clínico global de estos 35 casos con el fin de poder clasificarlos de forma adecuada, así mismo, es necesario realizar estudios prospectivos en los que se asegure que el método diagnóstico se apega a los estándares actuales.<sup>9,10</sup>

Con respecto a los casos en los cuales se estableció diagnóstico de esofagitis asociada a ERGE, se observó que el hallazgo de eosinófilos en esófago fue muy común, no obstante la gran mayoría de los casos reportaron un número de células por debajo de 15 eos/cap (7.3% del total de casos de esofagitis asociada a reflujo con eosinófilos) lo cual es similar a lo reportado en otras publicaciones. Al igual que en la EEO y la EES-IBP, el diagnóstico de enfermedad de reflujo gastroesofágico no puede realizarse sin tomar en cuenta el contexto clínico del paciente. Desde los años 80's, Winters, et al. Describieron la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica en pacientes con diagnóstico de esofagitis asociada a ERGE, por lo cual este hallazgo se sumó a la dilatación de los espacios intercelulares, balonización, dilatación de vasos intrapapilares, papilas alargadas, hiperplasia de células basales, acantosis, incremento de células de langerhans y a la sobreexpresión de proteínas p53; en la lista de cambios histopatológicos asociados a esofagitis por reflujo; Sin embargo, en la actualidad se sabe que estos hallazgos carecen de la suficiente especificidad y sensibilidad para poder establecer el diagnóstico por si solos, lo cual resalta la importancia de la correlación clínico-patológica, en especial en los casos en los que se reportaron  $>15$  eos/cap, con la finalidad de verificar si podrían ser englobados en otro diagnóstico.<sup>12,33</sup>

## **16.CONCLUSIONES**

En el presente estudio se observó que la mayoría de las biopsias esofágicas no reportan eosinófilos como hallazgo. En la biopsias en las que si se reportan eosinófilos, el hallazgo de un número  $\geq 15$  eos/cap es infrecuente. Con respecto a las muestras en las que se encontró un total de eosinófilos igual o superior a dicho punto de corte, estas representaron una proporción menor al comparar con algunos estudios y superior en relación a otros, teniendo la limitación de que en muchos casos no se reportó el número exacto de eosinófilos hallados. El análisis de los datos clínicos y endoscópicos en conjunción con los histopatológicos es imprescindible para una correcta clasificación de los casos, así mismo, es necesario un reporte exacto de los eosinófilos observados en el estudio patológico. La relevancia de este trabajo radica en la identificación de aquellos casos que pudieran ser caracterizados como EEo o EES-IBP; sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos que adhieran a la guías clínicas actuales con la finalidad de diagnosticar adecuadamente los casos y poder evaluar la respuesta a los diversos tratamientos existentes y establecer el pronóstico de nuestros pacientes.

## **17.LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Las principales limitaciones de este estudio fueron su diseño transversal y el trabajar con datos de reportes de patología que significó falta de datos clínicos que pudieran haber ayudado a una mejor caracterización de los casos presentados, así como al hecho de que en muchos casos existían valores desconocidos, en especial en relación al número de eosinófilos, lo que impacta directamente en las frecuencias reportadas. También es importante considerar que pudieron existir procedimientos endoscópicos en los cuales no se tomaron biopsias lo cual significaría casos no registrados en este estudio.

## 18. CRONOGRAMA

	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019
Elaboración del protocolo de tesis								
Recolección de datos								
Análisis								
Presentación								

## 19. BIBLIOGRAFÍA

1. Papadopoulou A1, Koletzko S, Heuschkel R, and cols. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jan;58(1):107-18.
2. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):346-359.
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH and cols. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007 Oct;133(4):1342-63.
4. Clayton F, Peterson K. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology and definition. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018 Jan;28(1):1-14.
5. Le-Carlson M, Seki S, Abarbanel D. Markers of antigen presentation and activation on eosinophils and T cells in the esophageal tissue of patients with eosinophilic esophagitis cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Mar;56(3):257-62.
6. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):319-332.
7. Silva J, Canão P, Espinheira MC. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal?. *Virchows Arch.* 2018 Sep;473(3):313-320.
8. Hirano. Future directions in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* (2017).
9. Strozzi D, Silveira M, Mekdessi M. Frequency of esophageal eosinophilia in a pediatric population from central Brazil. *Scientific reports* (2018) 8:5000.
10. Ahn B, Lee DH, Lee CM, and cols. Proton Pump Inhibitor-responsive Esophageal Eosinophilia: An Overview of Cases from One University Hospital Center. *Korean J Gastroenterol.* 2016 April;67(4): 178-182.

11. Gómez-Torrijos E, Sánchez-Miranda P, Donado-Palencia P. Eosinophilic Esophagitis: Demographic, Clinical, Endoscopic, Histologic, and Atopic Characteristics of Children and Teenagers in a Region in Central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016 Oct; 27(2):104-110.
12. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ and cols. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1982 Oct;83(4):818-23.
13. Mehta P, Furuta G. Eosinophils in Gastrointestinal disorders- eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases and parasitic infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 August ; 35(3): 413–437.
14. Ari A, Morgenstern S, Chodick G. Oesophageal eosinophilia in children with coeliac disease. *Arch Dis Child* 2017;0:1–5.
15. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, and cols. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with Inflammation. *Ann allergy and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Nov;103(5):401-6.
16. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):3-20.
17. Erwin E, Rhoda D, Redmond E, and cols. Using serum IgE antibodies to predict esophageal eosinophilia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Nov; 65(5): 520–52.
18. Alexander J. Endoscopic and radiologic findings in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 28 (2018) 47–57.
19. Lim J, Gupta S, Croffie J. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jun;59(7):835-8.
20. Jiao D, Ishimura N, Maruyama R. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic,



- and histopathological findings in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2017 Feb;52(2):203-210.
21. Ishimura N, Sumi S, Okada M. Is asymptomatic esophageal eosinophilia the same disease entity as eosinophilic esophagitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug 23.
  22. Cho KW, Huh CW, Jung DH and cols. A Single-center experience of esophageal eosinophilia. *Korean J Gastroenterol*. 2018 Jul 25;72(1):10-14.
  23. Sato H, Nakajima N, Takahashi K, and cols. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J Gastroenterol* 2017 April 7; 23(13): 2414-2423.
  24. Zifman E, Banai H, Shamir R and cols. Practice differences in the Diagnosis and Management of eosinophilic esophagitis among adult and pediatric gastroenterologists in Israel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):34-39.
  25. Dellon S. Management of refractory eosinophilic oesophagitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):479-490.
  26. Markowitz J, Spergel J, Ruchelli E and cols. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescent. *Am J Gastroenterol*. 2003 Apr;98(4):777-82.
  27. Six-Food Elimination Diet and Topical Steroids are Effective for Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Regression. *Dig Dis Sci*. 2017 Sep; 62(9): 2408–2420.
  28. Kagalwalla J, Wechsler K, Amsden S. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;15(11):1698-1707.e7.
  29. Spergel J, Andrews T, Brown-Whitehorn T, and cols. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:336–343.

30. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep;116(3):705-6.
31. Straumann A1, Conus S, Degen L, Frei C, and cols. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;9(5):400-9.
32. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, and cols. Long-term treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids: Development and evaluation of a therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1527–1535.
33. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*. 2016 May 17;315(19):2104-12.