

Esofagitis Eosinofílica

Debate Sobre Tratamiento

Dr. Eduardo Hebel Weiss, Moderador

Decano de la Facultad de Medicina
Universidad de la Frontera
Presidente, SLAGNHP

Samuel Nurko, MD, MPH

Director of Center for Motility and Functional GI Disorders
Director, Functional Abdominal Pain Program
Associate professor of Pediatrics
Harvard Medical School

Richard J. Noel, MD, PhD

Section Chief
Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Associate Professor of Pediatrics
Duke University



Declaración de Consenso

- Diagnóstico clínico y patológico
- Enfermedad crónica
- Mediada por reacciones inmunes
- Cantidad mínima de 15 eosinófilos por campo microscópico de alto poder (400X)
- Falta de evidencia de reflujo con ...
 - Estudio con sonda de pH/impedancia normal
 - Persistencia de inflamación con inhibidores de bomba de protones (omeprazol)

Furuta et al., Gastroenterology 133, 2007

Liacouras et al., JACI, 2011

Es imperativo controlar le inflamación eosinofílica , y no tratar únicamente los síntomas, ya que hay que prevenir complicaciones

...pero con cual tratamiento?



Richard:

- ¿En tu opinión cual es el mejor tratamiento para la esofagitis eosinofílica?

"Cuando la dieta está mal, la medicina no sirve de nada. Cuando la dieta es correcta, la medicina no tiene ninguna necesidad. "

Proverbio Ayurvédico

"El que toma la medicina y descuida la dieta, pierde la habilidad del médico."

Proverbio Chino

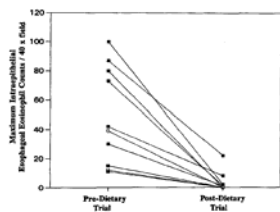
EoE comenzó con tratamiento dietético en 1995

Eosinophilic Esophagitis Attributed to Gastroesophageal Reflux: Improvement With an Amino Acid–Based Formula

KEVIN J. KELLY,^{1*} AUDREY J. LAZENBY,² PETER C. ROWE,³ JOHN H. YARDLEY,¹ JAY A. PERMAN,^{4,*} and HUGH A. SAMPSON^{4,*}

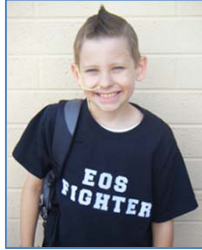
Divisions of ¹Pediatric Gastroenterology/Nutrition and ²Pediatric Allergy/Immunology and Departments of ³Pediatrics and ⁴Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; and ⁵Department of Pathology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

10 niños con esofagitis no susceptible a medicamentos o cirugía



Tratamiento dietético ha demostrado ser casi 100% eficaz

- 51 niños fueron tratados con fórmula elemental
- Numero de eosinófilos fue reducido de > 30, a 1 por campo microscópico
- Alimentación por sonda fue requerida
- Introducción progresiva de alimentos requirió varias endoscopias



Markowitz et al, Am J Gastro, 2003

Dieta de eliminación empírica puede ser eficaz y mucho más fácil de implementar

- Kagalwalla, 2006
 - Eliminación de 6 alimentos más alergénicos
 - lácteos, soya, huevo, trigo, todas las nueces, mariscos
 - no requirió sonda nasogástrica o excesivo número de endoscopias

Reference	n	Population	Design	Mean age, years	Diet	Clinical response	Histologic response	Residual eosinophil count
Kagalwalla et al ¹²	35	Children	Retrospective	6.2	SFED	34/35 (97%)	≤10 eos/hpf 26/35 (74%)	80.2 → 9.4 (P<0.0001)
Gonzales et al ¹³	50	Adults	Prospective	40 (19-76)	SFED	94%	≤10 eos/hpf 70%	44 → 13 (P<0.0001)
Kagalwalla et al ¹⁴	17	Children	Retrospective	5.5±3.2	Milk only	17/17 (100%)	<15 eos/hpf 11/17 (65%)	76 → 2* (P<0.01)
Henderson et al ¹⁵	26	Children	Retrospective	6.6	SFED	Not available	<15 eos/hpf 21/26 (81%)	76.5 → 2.5 (P<0.005)
Lucendo et al ¹⁶	67	Adults	Prospective	33.4±11.0	SFED + legumes, rice and corn	Significant Improvement	<15 eos/hpf 49/67 (73%)	47.9 → 3.5* (P<0.001)

Note: *Study reported the residual counts of responders only, not all subjects. Abbreviations: SFED, six-food elimination diet; eos/hpf, eosinophils per high-powered field. *Journal of Allergy and Asthma, 2014*

- Kagalwalla, 2012
 - Eliminación de productos lácteos resolvió esofagitis en 65%

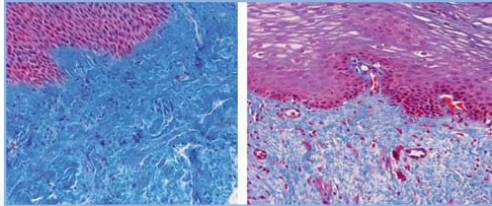
The diagram illustrates the progression of Eosinophilic Esophagitis (EoE) through four stages: Normal, EoE Inflammation, EoE Inflammation + Fibrosis, and EoE Fibrosis. Each stage is shown with an Endoscopic Gastroscopy (EGD) image and a corresponding histology (Histo) image. The progression is shown for both Children and Adults. The diagram is attributed to Hirano and Aceves, Gastro Clin N Am, 2014.

Sabiendo que esta es una enfermedad crónica, es mejor conseguir un tratamiento que un paciente pueda hacer por toda la vida

Tratamiento revierte el desarrollo de fibrosis

El tratamiento dietético revierte la fibrosis

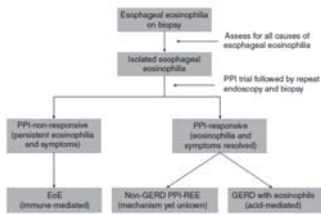
- Lieberman et al, *Allergy*, 2012





Samuel:

- ¿Que crees tu?



- Estudios sugieren que en pacientes con características de EoE la administración de IBP responden inicialmente 30–60% (30% es lo más aceptado).
- EE-rIBP

EE –r IBP

- Estudios retrospectivos y prospectivos tanto en niños y adultos han mostrado que por lo menos 1/3 de los pacientes en los que se sospecha EoE en realidad tienen EE-irIBP
- EE-rIBP no se puede distinguir de EoE basado en hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos, estudios de pH, o estudios de marcadores, mRNA, o citoquinas en el esófago
- Se ha mostrado que los IBP revierten las citoquinas y los marcadores mRNA, de la misma manera que los esteroides lo hacen en EoE

EE –r IBP

- Estudios retrospectivos y prospectivos tanto en niños y adultos han mostrado que por lo menos 1/3 de los pacientes en los que se sospecha EoE en realidad tienen EE-irIBP
- EE-rIBP no se puede distinguir de EoE basado en hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos, estudios de pH, o estudios de marcadores, mRNA, o citoquinas en el esófago
- Se ha mostrado que los IBP revierten las citoquinas y los marcadores mRNA, de la misma manera que los esteroides lo hacen en EoE

– Entonces lo primero que debe considerarse es la utilización de IBP

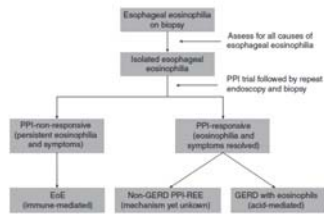
– Am J Gastroenterol. 2013; 108(5): 679–92; Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(2): 110–7.

EoE-rIBP

Table 3. Reported prevalences of PPI-REE in the literature

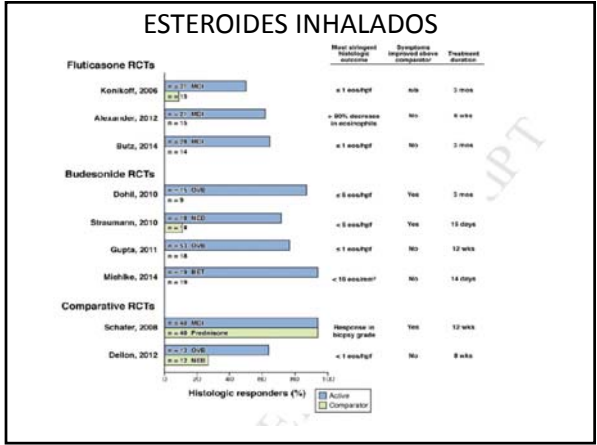
Author	Year	Population	Design	Esophageal eosinophilia (n treated with PPI)	PPI-REE (n, %)
Dranow et al. (10)	2009	Children	Retrospective	43	17 (40)
Sajaj et al. (11)	2009	Children	Retrospective	36	14 (39)
Peterson et al. (22)	2010	Adults	RCT*	12	4 (33)
Molina-Infante et al. (12)	2011	Adults	Prospective	35	26 (74)
Abel et al. (13)	2011	Adults	Retrospective	7	3 (43)
Francis et al. (14)	2012	Adults	Prospective	18	11 (61)
Fujisawa et al. (25)	2012	Adults	Prospective	5	3 (60)
Schroeder et al. (15)	2013	Children	Retrospective	7	5 (71)
Maswood et al. (23)	2013	Adults	RCT*	20	7 (35)
Vazquez-Elizondo et al. (24)	2013	Adults	Retrospective	54	29 (54)
Mangis et al. (25)	2013	Adults	Retrospective	146	80 (55)

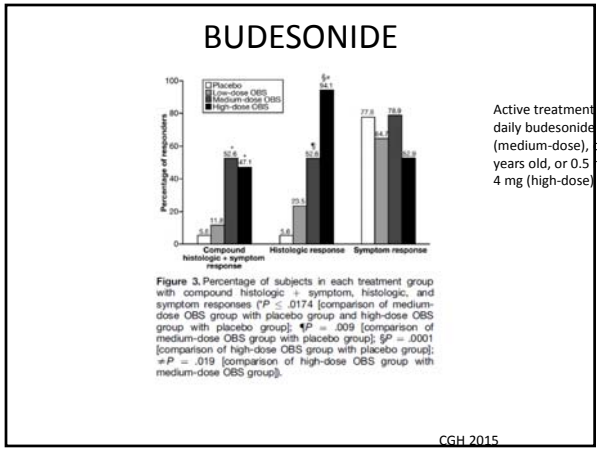
PPI, proton-pump inhibitor; RCT, randomized clinical trial; REE, responsive esophageal eosinophilia.
*RCT of esomeprazole vs. rabeprazole in patients with esophageal eosinophilia; data only presented for the PPI arms in these trials.
*Abstract data only.



Farmacológico Esteroides inhalados

- Ha habido 3 estudios randomizados controlados (RCT) de fluticasona vs placebo (1 en niños, 1 adultos, 1 niños y adultos jóvenes)
- 1 RCT de fluticasona vs prednisona en niños
- 2 RCTs de fluticasona vs esomeprazol en adultos





Efectos de esteroides
CAMBIO EN BIOMARCADORES

- El número de eosinófilos, y los marcadores inflamatorios y de mRNA disminuyen significativamente después de esteroides inalados.
- La integridad de la mucosa esofágica mejoró significativamente con esteroides

Am J Gastro 2015 5; 110:1289–1297;

Fibrosis

- El tratamiento con esteroides se correlaciona con respuesta epitelial, mejora de síntomas y resolución de la fibrosis
- Allergy 2010;65:109–16.

ACG

Pharmacologic treatments

10. Topical steroids (i.e., fluticasone or budesonide, swallowed rather than inhaled, for an initial duration of 8 weeks) are a first-line pharmacologic therapy for treatment of EoE. (Recommendation strong, evidence high)

Dietary treatments

13. Dietary elimination can be considered as an initial therapy in the treatment of EoE in both children and adults. (Strong recommendation, evidence moderate)

14. The decision to use a specific dietary approach (elemental, empiric, or targeted elimination diet) should be tailored to individual patient needs and available resources. (Recommendation conditional, evidence moderate)

ACG

- Recomienda a los esteroides como el tratamiento inicial
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013;108:679–692.

ESTEROIDES INHALADOS

- Eficaces
- La gente acepta medicina



Richard:

- *¿Cuáles son los problemas que ves con lo que Samuel dijo?*



• **Sam:**

• *¿Si los esteroides son tan malos, por que cree que se deben usar?*

Supresión de la Glándula Adrenal

- Ningún estudio ha msotrado supresión del eje adrenal después de un curso de 8 a12 semanas con esteroides tópicos
- Ultimo estudio budesonida (12 semanas) CGH 2015.- No diferencia en cortisol
 - 2.8 mg en 2–9 a y 4 mg en 10–18 a

- Se midieron niveles de corisol sérico antes y despuáés del tratamiento .
- 14 niños
- Edad media: 10.1 años (rango 2-17) 71% masc v 29%

CONCLUSIONES

La terapia con esteroides locales no parece tener un efectivo significativo en el eje adrenal de niños y parece ser una terapia segura

- μg día) y budesonida 0.8 mg día (rango 0.5-1 mg día). Tratamiento medio 17 semanas (rango 8-43).
- No hubo diferencia significativa en el cortisol sérico (cambio medio de 1.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$).

J Pediatr Endocrinol Metab 2015 Sep 1;28(9-10):1101-6

Hay 2 estudios que mostraron no efecto en el cortisol de la am en pacientes con esteroides inhalados.

- 8. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, et al. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271–9.
- 9. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418–29.

Por que no dieta?

- La dieta es una aproximación aparentemente lógica, pero tiene problemas

PROBLEMAS DIETA ELEMENTAL

Elemental muy efectiva

No se encuentra fácilmente

Difícil de tomar

Gastrostomía, NG

Calidad de vida

Problems psicológicos

- Efectos psicológicos y sociales de no poder comer, el sabor horrendo de las dietas elementales (hay estudios que 80% de pacientes requieren NG/G-tube)
 - En pequeños aversión y falta de desarrollo oromotor
- Requiere 9 meses para reitnroducir una dieta variada
- Costo alto que no es cubierto por seguros
- No esta disponible

Allergy Clin Immunol. 2013; 131(3): 797–804.
Am J Gastroenterol. 2003;98(4):777–782.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(12):1198–1206
Am J Gastroenterol. 2013;108(5):759–766.

PROBLEMAS DIETA

Terapia dirigida

Necesita un alergólogo

Pruebas de diagnóstico poco sensibles y específicas

- En algunos estudios predictivo únicamente en 13 %
 - No útiles
 - Falsas negativas y positivas

Difícil de seguir

Gastrostomía

Calidad de vida

Problemas psicológicos

Endoscopias múltiples (hasta 10)

Costo

Allergy Clin Immunol. 2013; 131(3): 797-804.
Journal of Asthma and Allergy 2014;7 85-94

ELIMINACIÓN EMPÍRICA

- Eliminaron los 6 alérgenos más comunes (Leche, soya, trigo, huevo, pescado, mariscos, cacahuates, diferentes tipos de nueces)

Allergy Clin Immunol. 2013; 131(3): 797-804.
Journal of Asthma and Allergy 2014;7 85-94

PROBLEMAS DIETA

Eliminación de 6 alimentos

Riesgo de problemas nutricionales

Desnutrición

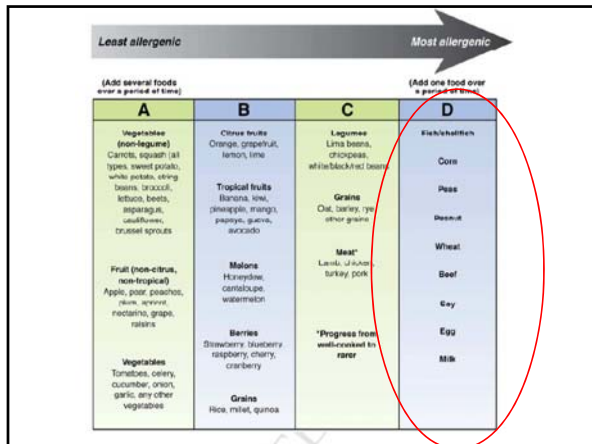
Deficiencias vitaminas y micronutrientes

Se necesita una nutricionista

Quitar alimentos parte de la cultura

Contaminación

Journal of Asthma and Allergy 2014;7 85-94
Allergy Clin Immunol. 2013; 131(3): 797-804.



PROBLEMAS DIETA

Eliminación de 6 alimentos

Riesgo de problemas nutricionales
 Quitar alimentos parte de la cultura

Calidad de vida
 Problemas psicológicos

Endoscopías múltiples (hasta 10)

Costo



Table 1. Comparative advantages and drawbacks of the major available food treatment alternatives for EoE.

Elemental diet	Limitations
Advantages Highest effectiveness Fast response time Easy instructions Minimal risk of dietary contamination Allergy testing not needed	Unpleasant taste; table food must be avoided Often, gastric tube administration in children High cost of elemental formulae Poor adherence Long-term use in younger children may delay facial muscle development and speech
Skin allergy testing-directed elimination diet Advantages Ability to remove fewer foods from patients' diets Exclusive removal of specific foods Rapid normalization of diet Moderate efficacy Empiric elimination diets	High variability in response rates Low sensitivity and specificity of allergy testing Low standardization for atopy patch testing Possible dietary contamination
Advantages Exclusive removal of the most common antigens Allergy testing not needed Moderately high efficacy Rapid normalization of diet Favorable cost-effectiveness compared to topical steroids	Possible dietary contamination Lack of standardization of protocol The adequacy of diets to local customs should be assessed Difficulties in reading/interpreting food labeling

In addition to those presented in the table, all dietary intervention options share the common inconvenience of a need for repeated endoscopic and biopsy assessment during food reintroduction challenge in order to identify specific food triggers; they also share the common advantage of the possibility of prolonged drug-free remission of the disease.

PROBLEMAS NUTRITICIONALES DIETA

- Pacientes con dietas de eliminación están a riesgo de desnutrición u otros problemas por deficiencia de nutrientes
- Se necesita una nutrtióloga
- Implicaciones psicológicas
- Calidad de vida
- Difícil de seguir
- Necesidad de gastrostomía
- Costo y posibilidad de encontrar las fórmulas
- Elimina alimentos culturalmente aceptables

Richard:

- *Si le creamos a Sam, nadie debe usar las dietas.*
- *¿Que crees ?*

Los peligros de las dietas de eliminación se pueden evitar


Allergenic Foods	Micronutrients Provided	Appropriate Food Substitutes
Milk	vitamin A, vitamin D, riboflavin, pantothenic acid, vitamin B ₁₂ , calcium, phosphorus	meats, legumes, whole grains, nuts, fortified foods/ beverages (with B vitamins, calcium and vitamin D)
Egg	vitamin B ₁₂ , riboflavin, pantothenic acid, biotin, selenium	meats, legumes, whole grains
Soy	thiamin, riboflavin, pyridoxine, folate, calcium, phosphorus, magnesium, iron, zinc	meats, legumes
Wheat	thiamin, riboflavin, niacin, iron, folate if fortified	alternative fortified grains (barley, rice, oat, corn, rye, quinoa, sor) and potatoes
Peanut/tree nut	vitamin E, niacin, magnesium, manganese, chromium	whole grains, vegetable oils
Fish/shellfish	vitamin B ₁₂ , vitamin E, niacin, phosphorus, selenium, ω-3 fatty acids, folate, vitamin B ₆ , copper, zinc, potassium	whole grains, meats, oils, soybean, flaxseed, nuts

Adapted from Feuling MB, Ley M, Goday PS. Food allergies. In Cookins MB, ed. The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum. Silver Spring, MD: A.S.P.E.N.;2010:219.

Feuling MB and Noel RJ, NCP, 2010

Tratamiento Dietético para EoE

- Con educación,
 - Tratamiento dietético se puede usar por largo plazo y puede controlar la fibrosis que puede resultar con inflamación crónica
 - Bajo riesgo de efectos secundarios médicos
 - Costo puede ser más bajo
- Puede requerir solamente la eliminación de productos lácteos
- Las dietas de eliminación pueden proporcionar paradójicamente mejor nutrición
- La prueba de hilo resultará en menos endoscopias
- **Satisfacción que se tiene control sobre la enfermedad**



	Dieta elemental	Eliminación empírica	Eliminación guiada	Esteroides tópicos	Esteroides sistémicos	Biológicos	Dilatación
Curación de la mucosa	>98%	≈80%	Variable, Hasta 70%	>65%	≈99%	Parcial	0%
Costo	Alto	Alto	Bajo - moderado	Bajo - Medio	Bajo	Alto (?)	Alto
Efectos secundarios (psicosocial)	Altos	Altos	Variable	Bajos	Moderados - altos	Bajos	Bajos
Efectos secundarios (Médicos)	Nada	Bajos	Bajos	Raros	Altos	?	Posibles
Aceptación por pacientes "enfermos"	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Aceptación por pacientes "no enfermos"	Baja	Baja	Moderada	Alta	Baja	?	?
