



Viernes 15 de febrero de 2019

Seminario:

Patología digestiva eosinofílica

Moderador:

Ángel José Carbajo Ferreira

Pediatra. CS Reyes Magos. Alcalá de Henares. Madrid. Comité Organizador del Congreso Actualización en Pediatría AEPap. Miembro del Grupo de Gastroenterología y Nutrición de la AEPap.

Ponente/monitora:

■ **Beatriz Espín Jaime**

Gastroenteróloga Pediátrica. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Espín Jaime B. Patología digestiva eosinofílica. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 165-176.



Comisión de Formación Continua
de los Profesores Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

Patología digestiva eosinofílica

Beatriz Espín Jaime

Gastroenteróloga Pediátrica. Hospital Universitario Infantil

Virgen del Rocío. Sevilla.

beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

Los trastornos eosinofílicos gastrointestinales primarios son un grupo de entidades crónicas que se caracterizan desde el punto de vista histológico por la existencia de un infiltrado de predominio eosinofílico en uno o varios tramos del tubo digestivo. Siempre es necesario excluir otras entidades que pueden ocasionar eosinofilia tisular. Desde el punto de vista clínico ocasionan una sintomatología variable relacionada fundamentalmente con la edad, la localización del segmento afectado y la profundidad del infiltrado. Todos ellos han incrementado su incidencia y prevalencia en la última década, siendo especialmente llamativo en el caso de la esofagitis eosinofílica, que hoy en día se ha convertido en la causa más importante de esofagitis crónica en el niño. El pediatra de Atención Primaria debe conocer cómo puede expresarse desde el punto de vista clínico e incluirla en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes con sintomatología digestiva alta que asocien antecedentes de atopia o historia familiar de otro trastorno eosinofílico gastrointestinal primario y saber cuáles son las opciones terapéuticas más empleadas en la actualidad encaminadas no solo a controlar la sintomatología sino también a prevenir futuras complicaciones.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos eosinofílicos gastrointestinales primarios (TEGP) son un grupo de enfermedades emergentes que se caracterizan por la existencia de un infiltrado de predominio eosinofílico que

afecta a uno o varios tramos del tracto digestivo en ausencia de otras causas de eosinofilia tisular.

La esofagitis eosinofílica (EEO) es el trastorno más prevalente de todos ellos y el único en el que se han establecido criterios diagnósticos y recomendaciones sobre su tratamiento¹⁻⁵.

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE LA EEO?

La EEO es una enfermedad fundamentalmente de países desarrollados, que aparece con más frecuencia en áreas urbanizadas en comparación con áreas rurales. Predomina en varones (3:1) y la edad media al diagnóstico en niños oscila entre los 5,4 y 9,6 años. Su incidencia y prevalencia han experimentado un notable incremento desde el año 2008, probablemente favorecido por un mayor reconocimiento de la enfermedad, la realización de cada vez más procedimientos endoscópicos en la edad pediátrica y a un aumento global de todas las enfermedades atópicas⁶⁻⁸. En España recientemente se ha publicado un estudio sobre su incidencia que recoge de forma retrospectiva los casos diagnosticados de EEO en niños menores de 15 años en 11 hospitales de Madrid entre los años 2002 y 2013, encontrando que, en dicho periodo de tiempo, la incidencia de EEO se ha incrementado anualmente como media en un 19%, habiendo pasado de una incidencia en torno a 0,39 en 2002 a 9,68/100 000 niños menores de 15 años/año en 2013⁹.

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA EEO?

La EEO se considera en la actualidad una entidad inmunológica mediada por la actividad de las células T helper 2 (Th2) inducida fundamentalmente, aunque no en su totalidad, por antígenos presentes en los alimentos^{10,11}.

Un elemento importante para su desarrollo va ligado al deterioro de la función de barrera. Pacientes con EEO muestran una permeabilidad epitelial alterada debido a la existencia de espacios interepiteliales dilatados y la alteración en proteínas asociadas a la función de barrera (filagrina y zonulina-1) y moléculas de adhesión (desmogleína-1). La consecuencia es la entrada de alérgenos por vía digestiva a través de esa barrera

dañada, ocasionando una respuesta inflamatoria en individuos predispuestos^{10,11}.

Aproximadamente un 10% de los pacientes tienen otros familiares con EEO, lo cual unido a cifras de concordancia en gemelos monocigóticos en torno al 58% ha llevado a pensar que ciertos genes reguladores de la respuesta inmune están implicados, favoreciendo el desarrollo de sensibilización a alérgenos y alteraciones en el funcionamiento de las células epiteliales esofágicas¹²⁻¹⁵. Además, el nacimiento por cesárea, el parto prematuro, la exposición a los antibióticos durante la infancia, la alergia alimentaria, la falta de lactancia materna y la residencia en una zona de menor densidad de población han sido asociados a la EEO, lo que podría significar que la alteración de la estimulación del sistema inmunológico a una edad temprana crearía una firma epigenética que aumentaría la probabilidad de desarrollar la enfermedad¹⁶. En este sentido se ha visto que pacientes con EEO presentan:

- Variantes genéticas que producen disminución de la filagrina en el epitelio, lo que favorece la pérdida de integridad del mismo^{10,11}.
- Sobreexpresión del gen de la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) que es una proteína que estimula la activación de los linfocitos Th2 y que está localizado en la región autosómica de los cromosomas sexuales, lo cual explicaría en parte el predominio en varones^{14,15,17,18}.
- Niveles elevados de interleucina 13 (IL-13), la cual es capaz de estimular por un lado la expresión de genes responsables de la producción de eotaxina 3 y periostina (sustancias que promueven el reclutamiento y la adhesión de los eosinófilos) y por otro, de disminuir la expresión de proteínas como la desmogleína, cuya función es contribuir a mantener intacta la barrera del epitelio esofágico^{14,15,17,18}.

Uniendo todos estos datos, la teoría más aceptada actualmente afirma que determinados estímulos antigénicos, alimentarios o ambientales, penetrarían en el esófago a través de un epitelio alterado. Los antígenos

serían captados por células presentadoras de antígeno que pondrían en marcha una cascada inflamatoria al segregar determinadas sustancias como la TSLP. La activación de los linfocitos Th2 por parte de esta, generaría sustancias proinflamatorias como la IL-5, IL-13 o la eotaxina eosinófila, responsables del reclutamiento de los eosinófilos hacia el epitelio del esófago. La inflamación resultante estimularía la producción de fibrina y colágeno dando lugar al desarrollo de fibrosis subepitelial^{10,11}.

¿CÓMO SE MANIFIESTA DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO LA EEO?

Los síntomas son dependientes de la edad. Mientras que los lactantes presentan irritabilidad, problemas de alimentación, vómitos, reflujo gastroesofágico (RGE) y fallo de medro, en los niños en edad preescolar predominan el dolor abdominal y los vómitos. Los mayores (escolares y adolescentes) suelen experimentar una clínica similar a los adultos, caracterizada sobre todo por disfagia al comer alimentos duros y secos, dolor retroesternal, pirosis en el 20-30% de los casos y episodios de impactación esofágica^{19,20}. Un tercio de todos los pacientes con EEO no tratados experimentan sensación de bolo al tragar, pero desarrollan ciertas estrategias adaptativas, como comer lentamente, masticar alimentos durante mucho tiempo, diluir los alimentos con líquidos y evitar el pan y la carne, lo cual les facilita el paso del bolo alimentario. Esta circunstancia muchas veces dificulta la valoración clínica ya que hace que el síntoma tienda a pasar desapercibido⁴.

Más allá de las manifestaciones gastrointestinales, la EEO está fuertemente asociada con la atopía. En torno al 26-50% de los pacientes con EEO tiene asma concomitante, el 30-90% tiene rinitis alérgica asociada, el 19-55% dermatitis atópica y el 9-24% presenta una alergia alimentaria mediada por IgE^{4,5,21}.

Especialmente en los lactantes y preescolares, la clínica puede ser atribuida inicialmente a trastornos funcionales, de conducta alimentaria o RGE. En ellos, la presencia de antecedentes de atopía y la mala respuesta al tratamiento habitual deben hacer considerar la posibilidad de EEO.

¿QUÉ PRUEBAS SON NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EEO?

La EEO se caracteriza desde el punto de vista clínico por síntomas causados por disfunción esofágica y desde el punto de vista histológico por la existencia de un infiltrado de predominio eosinofílico en esófago. Para realizar su diagnóstico es necesario atender a ambos apartados por lo que ante un paciente en el que por la anamnesis se sospeche su existencia es obligatorio efectuar una endoscopia digestiva alta que valore la existencia del infiltrado esofágico⁵. Aunque en torno al 7-32% de los pacientes con EEO tienen una apariencia macroscópica del esófago normal, en la mayoría de los casos se pueden ver hallazgos típicos, aunque no patognomónicos de EEO, tales como: edema con mucosa granular y pérdida del patrón vascular, erosiones lineales longitudinales con aspecto de surcos, exudados blanquecinos, estructuras similares a anillos que ofrecen una apariencia similar a la tráquea y una friabilidad extrema de la mucosa, con sangrado ante el menor trauma (mucosa en papel crepé). Debido a que la inflamación no afecta a todo el esófago, es importante tomar biopsias de diferentes tramos, estimándose que con la obtención de al menos 6 en total se consigue la mayor rentabilidad diagnóstica. Junto a ello, es importante valorar el estado de la mucosa gástrica y duodenal para descartar la existencia de otros TEGP^{5,22}.

La mucosa del esófago en condiciones normales está desprovista de eosinófilos por lo que su presencia en el epitelio esofágico se considera patológica. Como regla general ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA) son diagnósticos de EEO, aunque hay que tener en cuenta que el nivel de corte es arbitrario y no específico; se recomienda valorar también datos como el aumento de los espacios intercelulares, la hiperplasia de células basales, la disqueratosis de las células epiteliales, infiltrados linfoplasmocitarios y la presencia de fibrosis^{22,23}. Así mismo es obligatorio descartar otras patologías que pueden ocasionar un infiltrado de eosinófilos en el esófago⁵ y que aparecen reseñadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Enfermedades locales y sistémicas que deben excluirse antes de efectuar un diagnóstico de esofagitis eosinofílica⁵

| |
|--|
| Enfermedad inflamatoria intestinal |
| Infecciones (especialmente herpes, cándida, parasitosis) |
| Acalasia |
| Hipersensibilidad a fármacos (especialmente antiinflamatorios no esteroideos, enalapril, carbamacepina, rifampicina) |
| Enfermedad injerto contra huésped |
| Vasculitis (especialmente el síndrome de Churg-Strauss) |
| Conectivopatías |
| Pénfigo |
| Síndrome hipereosinofílico |

Aunque la valoración clínica e histológica son los únicos elementos imprescindibles para el diagnóstico de la EEO, otras pruebas pueden ser de utilidad:

- Estudio de alergia. Los mecanismos inmunológicos ligados al desarrollo de la EEO habitualmente son no mediados por IgE, por lo que las pruebas cutáneas (*prick test*) y la determinación de IgE específica a los alimentos no se consideran útiles para identificar desencadenantes de EEO. Sin embargo, pueden emplearse para investigar enfermedades alérgicas concomitantes.
- La pHmetría/impedanciometría esofágica. Si bien inicialmente se consideraba que la existencia de un RGE excluía la EEO, en la actualidad se sabe que pueden coexistir ambas patologías. Por ello, no es obligatoria su realización en todos los pacientes y solo deben indicarse en aquellos casos en los que presenten una clínica sugestiva de RGE, en los que exista una esofagitis distal sin afectación de tramos proximales y en los que se evidencie una esofagitis erosiva^{4,5}.
- Tránsito esofagogastroduodenal. Es la prueba que mejor detecta la presencia de estenosis y valora la anatomía esofagogástrica. Especialmente indicada en pacientes con clínica de disfagia y ausencia de datos de inflamación en las biopsias⁵.

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE EEO Y EL RGE?

Los primeros criterios diagnósticos de EEO en 2007 incluían, junto a las características clínicas e histológicas, que solo los pacientes que no mejoraban tras un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o que tenían una pHmetría normal podían tener una EEO. Este criterio se basaba en la creencia de que solo el RGE podía responder al tratamiento con un antisecreto y que la EEO y el RGE eran dos entidades excluyentes e independientes¹.

En el año 2011 se describe la eosinofilia esofágica respondedora a IBP (EER-IBP) como una entidad diferente a la EEO con la que compartía clínica y características histológicas, pero cuya principal característica diferenciadora era la respuesta favorable al tratamiento con IBP a pesar de no tener asociado un RGE^{2,3}. En los años posteriores han surgido cada vez más evidencias que resaltan el hecho de que la EEO y la EER-IBP son indistinguibles desde el punto de vista clínico, endoscópico, histológico, molecular e incluso genético y muy diferentes a su vez al RGE. Los últimos criterios diagnósticos de la EEO publicados en 2017 inciden en esta idea y remarcan que en realidad la EER-IBP no es más que un subtipo dentro de la EEO y que los IBP deben incluirse en el arsenal terapéutico de los pacientes con EEO ya que junto al efecto antisecreto pueden tener un efecto antiinflamatorio a dosis elevadas. Además,

considera que el RGE y la EEO pueden coexistir en un mismo paciente e interferir en la evolución, de manera que una mucosa esofágica inflamada podría favorecer la existencia de reflujo gastroesofágico y este, a su vez, empeorar la EEO⁵.

¿CUÁLES SON LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EEO?

El tratamiento de la EEO debe tener como objetivos la resolución de los síntomas, el control de la inflamación, la mejora de la calidad de vida y la prevención del daño estructural y funcional a largo plazo. Para ello, disponemos de tres opciones terapéuticas de primera línea: dietas de exclusión, corticoides tópicos e IBP. Todas ellas se consideran adecuadas y eficaces, debiendo el facultativo exponer a la familia los pros y contras de cada una y elegir de forma consensuada cuál indica inicialmente en base a las características clínicas de cada paciente. Entre los principales parámetros a valorar, a la hora de decidir el tratamiento, destacan la adherencia al mismo, el impacto en la calidad de vida, la edad, la existencia concomitante de RGE o de alergias alimentarias que obliguen a dietas restrictivas muy amplias y antecedentes de tratamientos de inducción de tolerancia que puedan haber desencadenado la EEO.

Todas las medidas terapéuticas constan de una primera fase de inducción a la remisión que suele durar entre 8-12 semanas. No existe correlación clínica e histológica por lo que la valoración de la respuesta histológica solo podrá efectuarse mediante una endoscopia digestiva con toma de biopsias, siendo esencial el contaje de eos/CGA en las mismas. Se considera que existe respuesta cuando el infiltrado disminuye a menos de 15-20 eos/CGA y se reserva el término de remisión completa cuando es menor a 5 eos/CGA. Cifras en torno a 20-30 eos/CGA (respuesta parcial) pueden ser aceptables si reflejan un descenso en la densidad del infiltrado y se acompañan de normalización clínica. Una vez conseguido el control de la EEO debe continuarse habitualmente con un tratamiento de mantenimiento (dietético o farmacológico), ya que su suspensión se acompaña de recaída en la mayoría de los casos⁵.

Es importante destacar que la elección terapéutica puede ser modificada de manera evolutiva, bien por decisión del paciente, bien por pérdida de respuesta al tratamiento inicial o por falta de adhesión.

¿QUÉ TIPOS DE DIETAS SE EMPLEAN EN LA EEO?

El objetivo del tratamiento dietético es identificar alimentos responsables de la inflamación eosinofílica de modo que su eliminación permanente de la dieta permita la curación de la enfermedad. Debe ser considerada como una terapia de primera línea en todos los niños diagnosticados de EEO, ya que puede abordar directamente el mecanismo alérgico subyacente.

Se describen diferentes modalidades:

1. Dieta dirigida por pruebas de alergia. En base a los resultados del *prick test*, se retiran los alimentos para los que se detecta sensibilización. No se considera una buena aproximación terapéutica debido a que los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la EEO obedecen a reacciones no mediadas por IgE. El porcentaje de niños que responden a la misma se estima que es de un 48% frente a menos de un 25% en adultos^{24,25}.
2. Dieta elemental. El uso exclusivo de una fórmula que contiene aminoácidos libres consigue la remisión clínica e histológica en el 96% de los casos^{24,25}. No obstante, a pesar de su alta eficacia es difícil de llevar a cabo, pues implica una alteración en la calidad de vida importante y requiere una alta tasa de endoscopias en la reintroducción posterior de los diferentes alimentos. Debe quedar relegada solo a aquellos casos en los que no se consigue el control de la enfermedad con otras dietas o tratamientos⁵.
3. Dieta eliminación de los seis alimentos o *six-food elimination diet* (SFED). Los pacientes evitan empíricamente los seis alimentos alergénicos más comunes (leche, trigo, huevo, legumbres, frutos secos y pescados), consiguiendo cifras de remisión del 81%. Una variante de la SFED, la denomi-

nada "pauta 2-4-6", está considerada como el mejor enfoque dietético para el tratamiento de niños con EEO^{5,24,25}. Consiste en la exclusión de los alimentos de dos en dos, comenzando con los que con más frecuencia están implicados en el desarrollo de EEO y ampliando la exclusión a otros dos alimentos en aquellos casos en los que no hay respuesta.

- a. Primer paso: exclusión de leche de vaca y gluten. Con ello se estima que responden aproximadamente el 45-50% de los niños con EEO.
 - b. Segundo paso: exclusión de leche de vaca y gluten más huevo y legumbres. El porcentaje que responden a dicha dieta ronda el 70%.
 - c. Tercer paso: exclusión de leche de vaca, gluten, huevo y legumbres más pescados y frutos secos. Con la ampliación de la exclusión a estos 6 alimentos el porcentaje de respuesta es de aproximadamente el 75%.
4. Dieta según antecedentes e historia clínica. Se excluyen los alimentos que en base a la anamnesis muestran una alta sospecha de estar implicados en el desarrollo de la EEO. Su planteamiento es claro en los pacientes en los que la EEO aparece como una complicación ligada a la inducción de tolerancia oral específica a un alimento, pero no existen datos sobre la eficacia de dietas en las que se excluyen alimentos cuya ingesta el niño rechaza o la relaciona con sintomatología inespecífica.
 5. Dieta exenta de leche de vaca. Dado que la leche de vaca es el alimento que más frecuentemente provoca la enfermedad, algunos autores postulan valorar la eficacia de su exclusión, especialmente en lactantes y preescolares²⁶.

La duración mínima del periodo de exclusión debe ser al menos de 8 semanas y tras el mismo es conveniente no solo la valoración clínica sino también la histológica. Una vez conseguida la remisión, deberá testarse

cuales de los alimentos excluidos están implicados en la EEO, por lo que se efectuará la reintroducción de uno en uno, con control endoscópico.

El tratamiento dietético es el único abordaje terapéutico que incide en el mecanismo fisiopatológico de la EEO, pero no está exento de complicaciones que deben tenerse en cuenta:

1. Debido a que la endoscopia con biopsia es actualmente el único método fiable para la evaluación de la respuesta histológica, los pacientes pueden someterse a exámenes endoscópicos múltiples en un intento de identificar los alimentos que desencadenan la EEO.
2. Con frecuencia hay dificultades para mantener la dieta de exclusión de forma adecuada debido al coste de los alimentos sustitutivos y la repercusión en la calidad de vida que ocasiona.
3. Deben controlarse las posibles deficiencias nutricionales derivadas de la eliminación de varios grupos de alimentos. Algunos de ellos son fuentes importantes de nutrientes esenciales en el crecimiento (especialmente calcio y ácidos grasos esenciales). La evaluación por un dietista es obligatoria en casos de dietas de exclusión amplias.
4. En las EEO desencadenadas tras la realización de la inducción de tolerancia oral específica a un alimento, la eliminación nuevamente del mismo se puede acompañar de reaparición de reacciones anafilácticas con las transgresiones.

¿CUÁNDO Y CÓMO SE EMPLEAN LOS IBP EN LA EEO?

Su eficacia se basa en sus posibles efectos antiinflamatorios y no en su efecto antisecretor. A dosis altas (Tabla 2) consiguen en el 68% de los casos la remisión histológica y en el 47% una respuesta completa, tras 8 semanas de tratamiento. La reducción posterior de la dosis a la mitad consigue mantener la remisión a los 12 meses en el 50% de los que habían obtenido remi-

Tabla 2. Medicación de primera línea en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

| Fármaco | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento |
|---------------------|--|--|
| Omeprazol | 1 mg/kg/12 h (máximo 40 mg/12 h) | 1 mg/kg/día (máximo 40 mg/día) |
| Esomeprazol | 1 mg/kg/12 h (máximo 40 mg/12 h) | 1 mg/kg/día (máximo 40 mg/día) |
| Lansoprazol | 0,75 mg/kg/12 h (máximo 30 mg/12 h) | 0,75 mg/kg/día (máximo 30 mg/día) |
| Budesonida viscosa* | <10 años o talla <150 cm: 0,5 mg/12 h ≥10 años o talla >150 cm: 1 mg/12 h | <10 años o talla <150 cm: 0,5 mg/día ≥10 años o talla ≥150 cm: 1 mg/día |
| Fluticasona | <10 años o talla <150 cm: 400 µg/12 h ≥10 años o talla ≥150 cm: 800 µg/12 h | <10 años o talla <150 cm: 400 µg/día ≥10 años o talla ≥150 cm: 800 µg/día |

*Se debe mezclar la cantidad indicada con maltodextrina a razón de 5 g/ml.

sión histológica y en el 81% de los que conseguían remisión completa²⁷⁻²⁹.

Se consideran fármacos seguros con bajo perfil de efectos adversos y en aquellos casos en los que se decida no llevar a cabo un tratamiento dietético, se prima su uso frente al de los corticoides tópicos. No obstante, hay que tener en cuenta que se emplean a dosis elevadas en la fase de inducción y luego se requiere tratamiento de mantenimiento a largo plazo, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento, que con el tiempo suele disminuir. Los principales efectos adversos a corto plazo son: molestias digestivas (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento), cefaleas, urticaria, prurito, trastornos hepatobiliares. A largo plazo se describen pólipos gástricos, hiperplasia de células parietales, mayor incidencia de infecciones y aumento del riesgo de fracturas (en ancianos)^{5,29}.

Un número de pacientes con EEO presentan un RGE asociado que puede precisar tratamiento con IBP a dosis estándar independientemente de las medidas terapéuticas frente a la EEO.

¿CUÁNDO Y CÓMO SE EMPLEAN LOS CORTICOIDES EN LA EEO?

Existen estudios en niños en los que se constata la eficacia de dos corticoides tópicos (budesonida y propionato de fluticasona) en el tratamiento de la EEO con cifras de éxito elevadas: en torno a 75-100%, de-

pendiendo de la dosis, tipo y preparado. Tras el tratamiento de inducción durante 8-12 semanas, la fase de mantenimiento consigue prolongar la remisión a los 12 y 24 meses en el 60-70% de los casos. No hay evidencias de que la administración del fármaco en la fase de mantenimiento cada 48 horas reporte ningún beneficio y su cese se acompaña de una elevada tasa de recidiva^{4,5}.

La dosis deberá tener en cuenta la edad o la talla del paciente, la cual está en relación con la longitud del esófago (**Tabla 2**). En cuanto a su forma de administración, no se dispone de corticoides diseñados para el esófago, por lo que se adaptan medicamentos empleados en la rinitis o el asma. Tras su ingesta se recomienda efectuar enjuague bucal y no tomar ningún alimento o bebida durante los 30-60 minutos posteriores.

Junto a los IBP, los corticoides tópicos se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la EEO. Sin embargo, el empleo de estos últimos suele reservarse a casos en los que el tratamiento dietético no es factible y los IBP han fracasado. Entre los posibles efectos secundarios que pueden ocasionar a largo plazo, destaca el mayor riesgo de infecciones fúngicas. En torno al 15-20% de los pacientes que reciben esteroides tópicos desarrollan candidiasis esofágica, que responde fácilmente al tratamiento médico con nistatina oral⁵.

Existen pocos datos concluyentes sobre los efectos que pueden ejercer en el eje suprarrenal y hoy en día no hay evidencia de que el tratamiento con corticoides tópicos ocasione afectación en la velocidad de crecimiento o en la mineralización ósea a largo plazo. No obstante, la ausencia de datos obliga a ser cautos y a relegar su uso a situaciones en las que no es posible el control de la EEO con las otras alternativas terapéuticas.

¿QUÉ OTROS TRATAMIENTOS PUEDEN EMPLEARSE EN LA EEO?

Las dilataciones esofágicas son especialmente útiles en pacientes que han desarrollado un estrechamiento funcionalmente relevante del esófago y tienen una respuesta inadecuada a la terapia farmacológica o medidas dietéticas. Es importante señalar que la dilatación es una intervención mecánica y no tiene efecto sobre la inflamación eosinofílica, por lo que el grupo que mejor responde es aquel en el que persisten los síntomas de disfunción esofágica en ausencia de infiltrado eosinofílico. En pacientes con disfagia grave o historia de impactación alimentaria la dilatación debe plantearse precozmente. Sin embargo, en los que la disfagia es menos intensa y la estenosis no crítica, se puede posponer tras un ciclo de tratamiento médico⁵.

Los corticoides sistémicos son muy eficaces para el control de síntomas y la remisión histológica de la EEO; sin embargo, su uso presenta importantes efectos adversos por lo que se reserva para pacientes que presentan disfagia grave con intolerancia a la vía oral. Su suspensión se acompaña de recidiva. Nunca deben emplearse como terapia de mantenimiento⁵.

El tratamiento adecuado de la rinitis alérgica debe ser también un apartado importante a considerar para prevenir y tratar los brotes de EEO. Evidencias en estudios animales muestran que la exposición de la vía respiratoria a aeroalérgenos puede inducir inflamación eosinofílica esofágica, lo cual conduce a pensar que es posible que algunas exacerbaciones clínicas estacionales se relacionen con la exposición a neumalérgenos.

Otras alternativas terapéuticas han sido evaluadas, tales como: montelukast, cromoglicato, ketotifeno, 6-mercaptopurina y azatioprina, pero no existen hasta la fecha estudios controlados o evidencia suficiente que permitan hacer recomendaciones formales en relación con el uso de estos fármacos en pacientes con EEO. Algunos estudios han valorado la eficacia de fármacos biológicos anti-interleucina 5 (reslizumab, mepolizumab), anti-IL-13 (QAX576), anti-factor necrosis tumoral-alfa (infliximab), anti-IgE (omalizumab) y anticuerpos anti-etotaxina, pero igualmente ninguno ha demostrado tener una eficacia superior a las terapias convencionales⁵.

¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA EEO?

Pocos estudios han examinado la historia natural de la EEO y el beneficio a largo plazo de la dieta o el tratamiento farmacológico, aunque la evidencia hasta la fecha indica que la enfermedad no es premaligna ni parece reducir la expectativa de vida. Pueden existir periodos prolongados de remisión, espontáneos o inducidos por la dilatación; sin embargo, en la mayoría de los pacientes la EEO es una enfermedad crónica y, si el tratamiento dietético o farmacológico se interrumpe, la inflamación y los síntomas reaparecen.

Estudios retrospectivos relacionan un mayor riesgo de estenosis con el retraso en el diagnóstico y edades más avanzadas, lo que sugiere que la inflamación mantenida del esófago conduce en el tiempo a su remodelación, con el desarrollo de fibrosis en la capa conjuntiva. Por tanto, la historia natural de la EEO sería una progresión desde la inflamación hacia un fenotipo fibroestenosante^{30,31}. Esta situación podría ser reversible mediante el tratamiento, fundamentalmente en la infancia y en las fases iniciales de la enfermedad, incidiendo en la necesidad de conseguir y mantener una remisión histológica como uno de los principales objetivos de este.

Existe variabilidad no solo en la respuesta a los diferentes tratamientos sino también en la forma de evolucionar de los pacientes, con algunos más propensos a desarrollar grados de fibrosis mayores y en menor tiempo³⁰.

¿QUÉ OTROS TEGP EXISTEN ADEMÁS DE LA EEO?

Junto a la EEO existen otros TEGP definidos fundamentalmente por la localización del infiltrado eosinofílico –estómago en el caso de la gastritis eosinofílica (GEO), estómago e intestino delgado en el de la gastroenteritis eosinofílica (GEO) y el colon en la colitis eosinofílica (CEO)– y la exclusión de otras causas conocidas de eosinofilia tisular, entre las que destacan la enfermedad inflamatoria intestinal, las vasculitis, determinadas neoplasias, la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias y el síndrome hipereosinofílico³². Su prevalencia es menor frente a la estimada en países norteamericanos para la EEO de 4/2000 niños y, al contrario que esta, predominan en el sexo femenino³³. Desde el punto de vista clínico se presentan con una gran diversidad de síntomas, que van a depender de la localización y la profundidad de la eosinofilia tisular (Tabla 3). La infiltración de la capa mucosa puede cursar en casos graves con una enteropatía pierde proteínas mientras que la infiltración de la *muscularis mucosae* es la responsable de la aparición de dismotilidad y obstrucción (especialmente en los casos de afectación del antro); la infiltra-

ción de la capa serosa puede resultar en meteorismo o la aparición de un grado variable de ascitis³².

Su patogenia es desconocida y se piensa que implica factores genéticos con otros ambientales que favorecen la puesta en marcha de reacciones mediadas por IgE y no mediadas por IgE frente a diferentes estímulos.

El diagnóstico no suele ser fácil ya que, a diferencia de la EEO, no hay criterios diagnósticos definidos y si bien en el esófago se considera que la presencia de eosinófilos es siempre patológica, no ocurre lo mismo en otros tramos del tubo digestivo donde puede ser normal la existencia de un número variable de eosinófilos en la mucosa sin llegar a estar bien establecidos cuales son los puntos de corte de normalidad (Tabla 4)³⁴⁻³⁶. Además, la presentación clínica es variable, las imágenes endoscópicas son inespecíficas (eritema, edema, nodularidad, ulceraciones, lesiones polipoideas), la afectación a veces parcheada y en ocasiones de difícil acceso mediante procedimientos endoscópicos y es posible que exista un infiltrado que afecte solo a capas profundas (serosa o *muscularis mucosae*) que no es objetivable con las biopsias obtenidas mediante endoscopia.

Tabla 3. Características de los trastornos eosinofílicos gastrointestinales primarios, excluida la esofagitis eosinofílica³²

| | Gastritis | Gastroenteritis | Colitis |
|-------------------------|--|---|--|
| Prevalencia | 4,4/100 000 Predominio en >70 años | 10,7/100 000 Predominio en <5 años | 4,3/100 000 Similar en todas las edades |
| Sexo | Predominio en mujeres | Predominio en mujeres | Predominio en mujeres |
| Síntomas más frecuentes | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hematemesis ■ Vómitos ■ Saciedad precoz ■ Epigastralgia ■ Aversión oral ■ Pérdida de peso | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hematemesis ■ Vómitos ■ Dispepsia ■ Meteorismo ■ Distensión abdominal ■ Diarrea ■ Dolor abdominal | <ul style="list-style-type: none"> ■ Dolor abdominal ■ Diarrea o estreñimiento ■ Tenesmo ■ Rectorragia |
| Infiltrado eosinofílico | ≥30 eos/CGA en ≥5 CGA o ≥70 eos/CGA en ≥3 CGA | Duodeno: ≥52 eos/CGA Íleon: ≥56 eos/CGA | Colon derecho: ≥100 eos/CGA Colon transverso y descendente: ≥84 eos/CGA Recto: ≥64 eos/CGA |

CGA: campo de gran aumento; eos: eosinófilos.

Tabla 4. Rango de normalidad de eosinófilos en el tubo digestivo^{32,34}

| Localización | Eosinófilos/campo de gran aumento |
|--------------|-----------------------------------|
| Esófago | 0 |
| Antro | 2-10 |
| Duodeno | 10-20 |
| Íleon | 8-20 |
| Colon | 15-30 |

No existen muchos datos en relación con la historia natural y a cómo deben manejarse desde el punto de vista terapéutico, siendo lo habitual que se empleen dietas de exclusión o corticoides sistémicos. La eficacia de los IBP o los agentes biológicos en estos TEGP está por determinar³⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furuta GT, Liancouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
2. Liancouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3-20.e6.
3. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:107-18.
4. Pierre R, Guisande A, Sifontes L, Sosa P, Ninomiya I, González L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2015;45:263-71.
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:335-58.
6. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:72-80.
7. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:3-15.
8. Molina-Infante J, González-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J*. 2018;6:29-37.
9. La Orden E, Gutiérrez C, Mahillo-Fernández I, Subiza J, Román E. Increasing incidence of paediatric eosinophilic esophagitis in the southwestern of the region of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; Jun 13:0. doi:10.18176/jiaci0280. [Epub ahead of print].
10. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:333-45.

11. Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of disease of eosinophilic esophagitis. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11:365-93.
12. Alexander ES, Martín LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, *et al.* Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1084-92.
13. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:23-32.
14. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, *et al.* Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet.* 2014;46:895-900.
15. Blanchard C, Stucke EM, Rodríguez-Jiménez B, Burwinkel K, Collins MH, Ahrens A, *et al.* A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:208-17, 217.e1-7.
16. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67-71.
17. Hui CC, Rusta-Sallehy S, Asher I, Heroux D, Denburg JA. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil-basophil lineage commitment: Relevance to atopic sensitization. *Immun Inflamm Dis.* 2014;2:44-55.
18. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, Porollo A, Kottyan LC, Rothenberg ME. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1762-71.e7.
19. Gómez E, Sánchez P, Palencia P, Castro A, Rodríguez J, Mendez Y, *et al.* Eosinophilic esophagitis: Demographic, clinical, endoscopic, histological and allergological characteristics of children and teenagers in a region in Central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:104-10.
20. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, *et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:30-6.
21. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, *et al.* Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1055-61.
22. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):716-21.
23. Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont AL. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:815-25.
24. Molina-Infante J, González-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11: 115-23.
25. Henderson C, Abonia JP, King E, Putnam P, Collins M, Franciosi J, *et al.* Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1570-8.
26. Gonsalves N. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N.Y).* 2015; 11:267-76.
27. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, *et al.* High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:704-10.

28. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, *et al.* Long term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:210-6.
29. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Román E. The role of proton pump inhibitors in the management of pediatric eosinophilic esophagitis. *Front Pediatr.* 2018;6:119.
30. Singla MB, Chehade M, Brizuela D, Maydonovitch CL, Chen YJ, Riffle ME, *et al.* Early comparison of inflammatory vs. fibrostenotic phenotype in eosinophilic esophagitis in a multicenter longitudinal study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e132.
31. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, *et al.* Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145:1230-6.e1-2.
32. Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:318-21.
33. Jensen ET, Martín CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis and colitis: estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:36-42.
34. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9:210-8.
35. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:257-68.
36. Kiss Z, Tel B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, *et al.* Eosinophil counts in the small intestine and colon of children without apparent gastrointestinal disease: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:6-12.
37. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, *et al.* Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18:253-60.