

# **“Perfil clínico de pacientes con esofagitis eosinofílica. Comparación de niños y adultos”.**

Dra. Ana Agulló García. MIR Alergología HCU Lozano Blesa (Zaragoza).

## **1. Introducción**

La esofagitis eosinofílica (EEo) es un trastorno clínico-patológico crónico, de base inmunológica, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica y una infiltración predominante de eosinófilos en la pared del esófago. Hoy en día se considera la causa más frecuente de disfagia por alimentos sólidos y de perforación espontánea de esófago.

Fue descrita por primera vez en 1977 en adultos [1] y dos décadas después en niños [2]. Un meta-análisis reciente ha estimado que la tasa de incidencia acumulada de EEo es alrededor de 7 casos por 100.000 habitantes-año, mientras que las tasas de prevalencia oscilan entre 13 y 56 casos por 100.000 habitantes [3]. Durante los últimos años ha habido un aumento de reconocimiento de la enfermedad, junto con avances en el diagnóstico (como el Endoscopic Reference Score), mejorando la identificación de casos por parte de médicos y endoscopistas [4,5]. El Endoscopic Reference Score (EREFS) consiste en clasificar los hallazgos endoscópicos de edema, anillos esofágicos, exudados, surcos y estenosis en diferentes grados de severidad para conseguir una puntuación que ayudará a los profesionales en el diagnóstico inicial y seguimiento posterior de esta patología.

La EEo es más frecuente en varones (3:1) con una edad media en el momento del diagnóstico de entre 30 y 50 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad [6,7].

La mayoría presentan antecedentes personales y/o familiares de atopia. Hasta el 80% de los casos se asocian con alergia respiratoria o alimentaria. También se observan variaciones estacionales, siendo más frecuente en la época polínica que en invierno.

La EEo es una enfermedad predominantemente alérgica, pero no exclusivamente, desencadenada por alérgenos alimentarios. Su patogénesis, sin embargo, parece depender en gran medida de la hipersensibilidad mediada por células [8]. Estas características hacen de la EEo una forma única y distinta de alergia alimentaria, en la cual las pruebas

actuales para su diagnóstico (prick-test e IgE específica) son subóptimas para predecir los alimentos causantes de EEO, especialmente en pacientes adultos [9].

Se cree que la EEO se produce por una respuesta inmune mediada por células Th2 (que implica IL-4, IL-5 e IL-13) a alérgenos alimentarios y/o ambientales. IL-5 promueve la expansión selectiva de los eosinófilos en la médula ósea y su liberación en la sangre circulante, mientras que IL-13 estimula el epitelio esofágico para producir eotaxina-3 (una potente quimioquina que recluta eosinófilos en el esófago) [8,10]. Los eosinófilos activados liberan múltiples factores que promueven la inflamación local y la lesión tisular. Además de los eosinófilos, también están implicadas otras células inflamatorias como células T, mastocitos, basófilos y células NK [8,10,11].

A pesar de que la sensibilización mediada por IgE a alérgenos alimentarios o inhalantes es más alta en los pacientes con EEO [11, 12] y los mecanismos mediados por IgE fueron estudiados inicialmente, la inducción y propagación de la enfermedad no están mediadas por IgE, como propuso recientemente un grupo internacional de alergólogos e inmunólogos [10].

En un estudio reciente, el tejido esofágico de dos pacientes con EEO con esofagectomía mostró depósitos granulares de IgG4 y abundantes células plasmáticas que contenían IgG4 [13]. Los autores sugirieron que la EEO en adultos podría estar mediada por IgG4 en lugar de alergia inducida por IgE. Pero, sin embargo, los protocolos actuales y el consenso sobre las pruebas de alergia no recomiendan la determinación de anticuerpos IgG4 [3,10].

Además, la EEO suele desarrollarse después de la resolución de una alergia mediada por IgE a un alimento específico o tras inmunoterapia oral con aeroalérgenos [14,15]. Esto sugiere la posibilidad de desarrollar EEO después de un cambio de una alergia mediada por IgE a una alergia mediada por IgG4. El primer meta-análisis realizado sobre este tema ha demostrado que el inicio temprano de EEO se produce en el 2,7% de los pacientes sometidos a inmunoterapia oral o sublingual para la alergia alimentaria [16].

Existen diferencias en la patogenia y en la clínica entre los casos de EEO en niños y adultos, lo que ha planteado la cuestión de si representan entidades distintas de la enfermedad [17,18].

Ha sido demostrado previamente que los eosinófilos en la sangre de adultos con EEO tienen un patrón molecular distinto, que no se observa en los individuos con alergia, enfermedad inflamatoria intestinal o en sujetos sanos [19]. Este patrón se caracteriza por niveles aumentados de los marcadores de superficie CD11c, CD18, CD23, CD54 y CRTH2 y niveles disminuidos de CD44 y CCR3 [19, 20]. Un estudio de la EEO pediátrica reveló que los eosinófilos de la sangre de pacientes no tratados tenían aumentados los niveles de CD66b superficial y los niveles intracelulares de los factores de transcripción STAT-1 y STAT-6, ambos fosforilados [21]. Recientemente se ha demostrado también que los eosinófilos en la circulación de los pacientes adultos con EEO no tratados han aumentado los niveles de mRNA y la proteína del factor de transcripción FOXP3 [22].

Las diferencias en la presentación clínica en función de la edad podrían estar relacionadas con el tiempo de evolución de la enfermedad, con las fases evolutivas del trastorno inflamatorio de la mucosa esofágica y las alteraciones manométricas de la enfermedad.

Los lactantes y niños pequeños presentan con frecuencia dificultades de alimentación (rechazo de los alimentos, pérdida ponderal, retraso del crecimiento...), mientras que los niños en edad escolar tienen más probabilidades de presentar vómitos o dolor abdominal [23,24]. La disfagia es un síntoma predominante en los adolescentes. Los síntomas en pacientes adultos con EEO son algo estereotipados e incluyen disfagia, dolor torácico, dolor abdominal e impactación de alimentos (precisando la extracción endoscópica del bolo en el 33-54% de los casos [25]). La disfagia de alimentos sólidos sigue siendo el síntoma de presentación más común [26-28].

Las complicaciones más frecuentes son déficits nutricionales en niños y estenosis esofágica y perforación esofágica en adultos.

Cualquier paciente con síntomas sugestivos de EEO debe someterse a una historia cuidadosa, con un enfoque particular en los hábitos de comer y de tragar. Tanto los niños como los adultos con EEO adaptan rápidamente los hábitos alimenticios para controlar su función esofágica alterada.

Se ha identificado un subgrupo emergente de pacientes que tienen una presentación típica de los síntomas de EEO, diagnosticados de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y que han demostrado una respuesta clinicopatológica a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) [29-31]. Los términos utilizados para estos pacientes incluyen la eosinofilia esofágica sensible a IBP y EEO sensible a IBP. El último término es controvertido ya que existen pruebas limitadas para apoyar el efecto de los IBP en una respuesta inflamatoria inmune mediada por antígeno. Podría explicarse por la curación de la barrera epitelial interrumpida para prevenir una mayor activación inmune, la disminución de la longevidad de los eosinófilos, las propiedades antiinflamatorias inherentes de los IBP o la poca fiabilidad de las pruebas diagnósticas [32].

Por todo ello se debe considerar cuidadosamente el juicio clínico, así como evaluar la respuesta terapéutica al IBP, la monitorización del pH o ambos, para distinguir la esofagitis relacionada con la ERGE de la causada por EEO [26].

Las pruebas complementarias que se realizan para un correcto diagnóstico son:

- **Endoscopia digestiva alta:** El 10-25% de los pacientes tienen esófago macroscópicamente normal. Es obligatoria la toma de biopsias para poder establecer el diagnóstico, aumentando la sensibilidad proporcionalmente al número de biopsias realizadas.

Las alteraciones endoscópicas típicas en pacientes con EEO incluyen anillos esofágicos fijos (traquealización) o transitorios (felinización), exudados blanquecinos, disminución del calibre del esófago, estenosis esofágicas focales, surcos lineales, exudados blanquecinos, disminución de la vascularización y mucosa en papel cre-

pé (manifestación de fragilidad mucosa severa) (Ver figura 2). Sin embargo, debido a que todas estas características endoscópicas se han descrito en otros trastornos esofágicos, ninguno puede considerarse patognomónico de EEO [26].

- **Biopsia:** el umbral para el diagnóstico es la presencia de >15 eosinófilos por campo de gran aumento en, al menos, una biopsia esofágica. Un estudio identificó una sensibilidad diagnóstica del 84%, 97% y 100% para la obtención de 2, 3 y 6 muestras biológicas, respectivamente [33]. El hallazgo de eosinofilia esofágica aislada sin asociar síntomas compatibles y descartar otras causas de eosinofilia esofágica es insuficiente para hacer el diagnóstico [26].
- **Pruebas alérgicas:** es importante realizar una anamnesis dirigida para valorar la posible implicación de los alimentos en la enfermedad. Se deberán realizar pruebas cutáneas (prick-test) con aeroalérgenos y alimentos, la determinación de IgE total y específica séricas y las pruebas epicutáneas con alimentos (VPN 90%), aunque éstas últimas no están estandarizadas y no se realizan en España. Es importante interpretar bien los resultados para evitar dietas de evitación innecesarias.
- **Marcadores biológicos:** hasta la fecha no se dispone de ningún marcador biológico que haya demostrado su utilidad para seguir la actividad de la EEO. Entre los distintos marcadores estudiados destacan la eosinofilia periférica, la determinación de la IgE sérica total y de mediadores del eosinófilo, pero ninguno de ellos ha mostrado suficiente especificidad y sensibilidad por lo que no se recomiendan como herramienta para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Los criterios diagnósticos de la EEO son los siguientes:

- Presencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica.
- Inflamación con predominio de eosinófilos en la biopsia esofágica (>15 eosinófilos intraepiteliales/campo de gran aumento)
- Afectación limitada al esófago.
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica (ERGE, respuesta a IBP...).
- Respuesta al tratamiento con dietas de eliminación y/o corticoides (no es imprescindible).

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y con la eosinofilia esofágica que responde a IBP (EEO-IBP). Para esta última el paciente deberá realizar tratamiento con IBP a dosis altas durante 8 semanas antes de repetir la endoscopia. (Ver Figura 1)

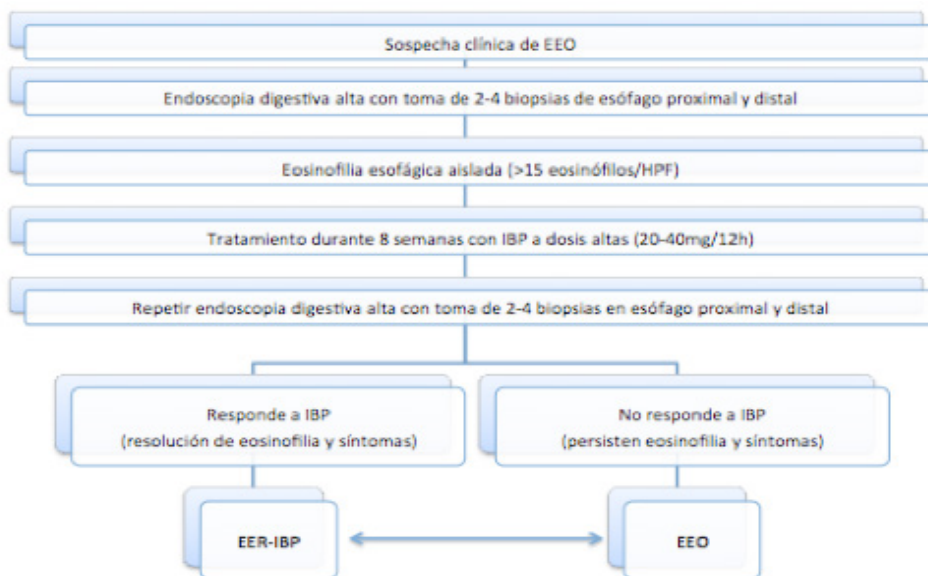


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico de eosinofilia esofágica y EEO.  
(Tomado de *Tratado de Alergología SEAIC*, 2ª edición)

Entre las diversas modalidades de tratamiento para la EEO podemos encontrar el farmacológico, las dietas de evitación de alimentos y las dilataciones esofágicas.

#### Tratamiento farmacológico:

- *Inhibidores de la bomba de protones (IBP)*: son importantes para el diagnóstico diferencial con ERGE y EER-IBP. Ante toda sospecha de EEO primero debe iniciarse tratamiento con IBP a dosis altas y repetir endoscopia a las 6-8 semanas para comprobar respuesta.
- *Corticoesteroides (CE)*: potentes antiinflamatorios que ayudan a disminuir los síntomas de EEO. Pueden administrarse de dos formas:
  - Deglutidos: para revertir la fibrosis y el remodelamiento esofágico. Ej.: Budesonida viscosa o Propionato de fluticasona: 440-880ug/12h (adultos) o 88-440 ug/6-12h (niños).
  - Sistémicos: en casos con disfagia grave, pérdida de peso, síntomas refractarios u hospitalización.
- *Otros*: anti-leucotrienos, cromoglicato disódico, azatioprina, reslizumab, infliximab, mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL5, únicamente presentan respuesta a nivel histológico), omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE, aunque no ha demostrado beneficio para el tratamiento de los pacientes EEO pediátricos y adultos [34, 35]).

### Tratamiento dietético:

Actualmente, existen tres modalidades principales de terapia dietética para EEO:

1) *Dieta elemental*: consiste en la alimentación exclusivamente con una fórmula elemental en la que todas las proteínas se eliminan y la fuente de nitrógeno se proporciona exclusivamente por aminoácidos individuales, por lo tanto está desprovista de capacidad antigénica. Esta dieta ha demostrado inducir mejoría clínica después de  $8,5 \pm 3,8$  días [36], mientras que la remisión histológica en alrededor de 2 semanas [37]. En general, la eficacia en un meta-análisis reciente fue consistentemente cercana al 90% tanto en niños como en adultos [12]. Sin embargo, esta estrategia dietética parece inviable en la práctica clínica debido a su pobre palatabilidad (requiere tubos nasogástricos en la mayoría de los niños), falta de adherencia, deterioro social y de calidad de vida y su alto costo.

2) *Dieta de eliminación guiada por pruebas de alergia alimentaria*: consiste en eliminar los alimentos con resultados positivos en las pruebas de alergia. Un primer estudio sobre la eficacia de esta estrategia mostró remisión clínica e histológica en el 49% de los pacientes pediátricos [38]. El mismo grupo de investigación de Filadelfia actualizó sus resultados en 2012 con una eficiencia general del 53% [39]. Cuando la leche de vaca fue sistemáticamente eliminada, independientemente de los resultados de las pruebas, y la dieta elemental se instituyó en pacientes con dietas que se consideraban demasiado restrictivas la eficacia aumentó hasta el 72% [39].

Un reciente meta-análisis reveló que este enfoque dietético condujo a una remisión histológica en el 45,5% de los pacientes con una heterogeneidad amplia, lo que indica una baja reproducibilidad [12]. Cabe destacar que su efectividad fue significativamente menor en los adultos (32,2%) comparada con la de los niños (47,9%) [12].

En cuanto a la precisión de las pruebas para detectar los alimentos causales más comunes de EEO (leche de vaca, trigo y huevo) en niños, los valores predictivos negativos (VPN) para las pruebas de alergia cutánea son generalmente superiores a los valores predictivos positivos (VPP) en pacientes con EEO. En los adultos, se ha encontrado una concordancia muy baja entre los resultados de las pruebas cutáneas a alimentos y los alimentos desencadenantes de la EEO identificados por biopsia.

### 3) *Dietas de eliminación empírica*:

3.1 *Dieta de eliminación de seis alimentos (SFED)*: consiste en eliminar los seis grupos de alimentos más comúnmente asociados con la alergia alimentaria en la población pediátrica (proteínas de leche de vaca, trigo, huevo, soja, frutos secos y pescados/mariscos). Se probó por primera vez en pacientes pediátricos con EEO de Chicago en 2006 [40]. Esta dieta llevó a la remisión clínica e histológica al 74% de los niños. Se han obtenido resultados similares en pacientes de todas las edades [12]. Algunos inconvenientes de esta dieta son el alto nivel de restricción dietética y el gran número de endoscopias necesarias tras la reintroducción individual de los alimentos. Cabe señalar que hasta en tres cuartas partes de los pacientes que respondieron a SFED sólo uno o dos alimentos eran causantes de la EEO [41-43].

3.2 Dieta de eliminación de cuatro alimentos (FFED): consiste en evitar los cuatro desencadenantes alimentarios más comunes en EEO (leche, trigo, huevo y leguminosas). Un primer estudio multicéntrico prospectivo en pacientes adultos mostró un 54% de remisión en adultos [42], mientras que uno en población pediátrica reveló un 71% de eficacia [44]. En ambos estudios la leche de vaca fue el alimento más frecuentemente implicado (especialmente en los niños).

Los adultos tienen con más frecuencia varios alimentos desencadenantes mientras que los pacientes pediátricos suelen tener un único alimento [42, 44].

3.3 Enfoque gradual: consiste en eliminar primero uno o dos de los alimentos más comunes y, posteriormente, aumentar el nivel de restricción en los pacientes no respondedores. Un estudio reciente ha evaluado la eficacia de una dieta inicial de eliminación de dos alimentos (TFED) (leche de vaca y cereales con gluten), intensificándola posteriormente a cuatro (FFED) y seis alimentos (SFED) en los no respondedores [45]. Un TFED alcanzó la remisión de EEO en 38 pacientes (40%), mientras que las tasas de remisión aumentaron a tasas previamente conocidas con FFED y SFED, respectivamente. En comparación con iniciar una dieta de seis alimentos, esta estrategia de escalonado permitió reducir los procedimientos endoscópicos y el tiempo del proceso diagnóstico hasta en un 35%.

3.4 Dieta de eliminación de leche de vaca: dado que la leche de vaca ha demostrado ser el alimento desencadenante más común tanto en niños como en adultos, la dieta de eliminación de leche de vaca sería la primera manera más fácil de comprobar la eficacia de la intervención dietética. La dieta de eliminación de leche de vaca en niños ha sido recientemente reportada en dos estudios [46, 47]. A pesar de los resultados alentadores (65% y 61%), ambos estudios pueden estar alterados por cuestiones metodológicas, ya que en el primero se incluían pacientes que habían realizado desensibilización oral a leche de vaca y el segundo incluía pacientes en tratamiento con IBP, por lo que era difícil de valorar la remisión.

Todas las estrategias de tratamiento dietético están destinadas a inducir la remisión de EEO como punto de partida para la identificación posterior de posibles desencadenantes alimentarios. El objetivo final es excluir de la dieta sólo los alimentos responsables de desencadenar y mantener la enfermedad en cada paciente. Por ello, una vez que se logra con una dieta empírica la remisión de la eosinofilia en la biopsia, la reintroducción individual del alimento o de los grupos de alimentos uno a uno, debe realizarse durante un mínimo de 6 semanas. [8] El consumo de un alimento previamente excluido después de obtener la remisión histológica de EEO constituye una prueba de provocación, que representa el gold standard para el diagnóstico de las alergias alimentarias [48]. La identificación de los desencadenantes alimentarios requiere un procedimiento endoscópico después de la reintroducción de cada alimento. Una vez que se han reintroducido individualmente todos los grupos de alimentos, los desencadenantes identificados deben eliminarse indefinidamente de la dieta, mientras que los alimentos que son bien tolerados pueden consumirse regularmente. La disociación entre los síntomas clínicos y la histología en EEO se ha documentado en repetidas ocasiones en niños y adultos [49, 50], lo que implica que la ausencia

de síntomas después de la reintroducción de los alimentos no significa necesariamente remisión de la enfermedad [49]. Debido a la falta de biomarcadores no invasivos que puedan predecir adecuadamente la presencia o ausencia de eosinófilos en el esófago [51], actualmente es obligatorio la realización de endoscopias múltiples con biopsias sistemáticas para identificar con precisión los alimentos desencadenantes.

### **Dilatación esofágica**

Está indicada en pacientes con estenosis esofágica de alto grado. Produce un alivio inmediato de la disfagia que se mantiene 3-12 meses en el 75% de los pacientes.

## **2. Objetivos**

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad cuya prevalencia está en aumento en los últimos años. Este aumento probablemente se deba al mayor conocimiento de la enfermedad y a la mejoría de los criterios diagnósticos establecidos que ayudan a reconocer y diagnosticar esta patología por parte de los médicos y endoscopistas.

Hay diversos estudios publicados que señalan que existen diferencias en la forma de presentación de la enfermedad en función de la edad del paciente [8, 18, 26].

El principal objetivo de este trabajo es describir las diferencias en las características epidemiológicas, perfiles de sensibilización, manifestaciones clínicas, hallazgos endoscópicos y manejo terapéutico entre un grupo de pacientes pediátricos y un grupo de pacientes adultos diagnosticados de EEO.

## **3. Material y Métodos**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de esofagitis eosinofílica:
  - síntomas de disfunción esofágica
  - >15 eosinófilos/campo de gran aumento en biopsia esofágica
- Diagnosticados desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016 (ambos incluidos).

Se seleccionaron aleatoriamente 80 pacientes en total 40 pacientes pediátricos procedentes del Hospital Infantil Miguel Servet (Zaragoza) y 40 pacientes adultos procedentes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

La existencia de otras patologías alérgicas y/o digestivas no fueron motivo de exclusión.



**Periodo de recolección de datos:** Diciembre 2016 – Enero 2017

**Metodología para recoger la información:**

Se disponía de una base de datos con los pacientes diagnosticados de EEO en el Hospital Infantil Miguel Servet (niños) y en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (adultos). Del total de pacientes diagnosticados desde el año 2009 hasta el año 2016, ambos incluidos, se seleccionaron de forma aleatoria 40 pacientes de cada grupo.

Una vez seleccionados los 80 pacientes del estudio se comenzó a desarrollar una base de datos con múltiples variables de cada uno de ellos.

Tras recoger todos los datos de las historias clínicas de los pacientes incluidos, se procedió a la codificación de cada una de las variables para realizar posteriormente el análisis estadístico de los datos con el programa Microsoft Excel 14.0.0 y SPSS versión 22.0.00.

## 4. Resultados

### 4.1 Epidemiología

En cuanto al sexo se observó una mayor proporción de varones en ambos grupos, con relación 3:1, tal y como indican estudios previos [18, 52].

La edad media al diagnóstico fue de 10 años en los niños y de 34 años en los adultos.

En ambos grupos había predominio de población urbana (25 niños y 31 adultos).

Como antecedentes familiares a destacar, había tres niños con antecedentes familiares de EEO.

Respecto a los antecedentes personales, el 90% de los niños y el 77% de los adultos eran atópicos (Ver figura 2), tres niños eran celíacos, dos niños habían llevado inmunoterapia oral con leche y cinco adultos inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos (pólenes) (Figura 2).

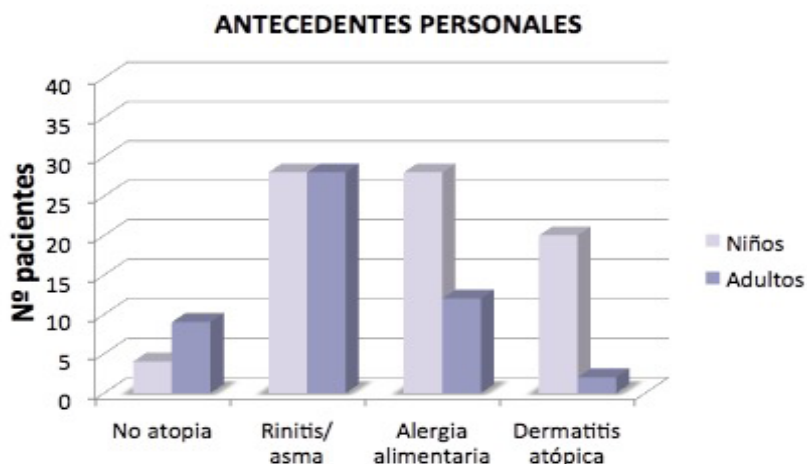


Figura 2. Antecedentes personales de atopia en ambos grupos.

## 4.2 Perfil de sensibilizaciones

El 77,5% de los niños y el 82,5% de los adultos estaban sensibilizados a uno o más aeroalérgenos, predominando en ambos grupos los pólenes (Figura 3: Sensibilización a aeroalérgenos).

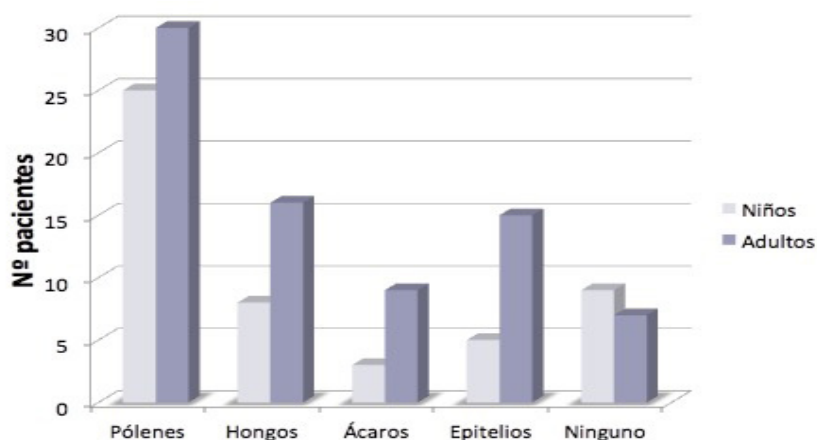


Figura 3. Sensibilización a aeroalérgenos en ambos grupos.

El 75% de los niños estaban sensibilizados a alimentos, siendo los más frecuentes frutos secos (64%), LTP (46%) y frutas (43%). Considerando positividad la IgE específica >0.35 KU/L predominaban los frutos secos (57,5%), las frutas (40%), las legumbres, el trigo (27,5%) y el huevo (25%), obteniendo unos porcentajes de sensibilización ligeramente superiores a las de las pruebas cutáneas (Figura 4).

El 82,5% de los adultos estaban sensibilizados a alimentos, siendo los más frecuentes frutas (70%), cereales (57,5%), frutos secos (54,5%) y LTP (45,4%). Cabe destacar el alto porcentaje de adultos sensibilizados a cereales, de éstos el 57,5% lo estaban a maíz, el 53% a trigo y cebada, el 26% a arroz y el 21% a avena y centeno. Considerando positividad la IgE específica  $>0.35$  KU/L predominaban los cereales (45%), frutos secos (40%), frutas (37,5%), LTP (20%) y legumbres (12,5%), obteniendo unos porcentajes de sensibilización ligeramente inferiores a las de las pruebas cutáneas, al contrario que en los niños. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilización a frutas ( $p=0,007$ ) y cereales ( $p<0,001$ ) (Figura 4).

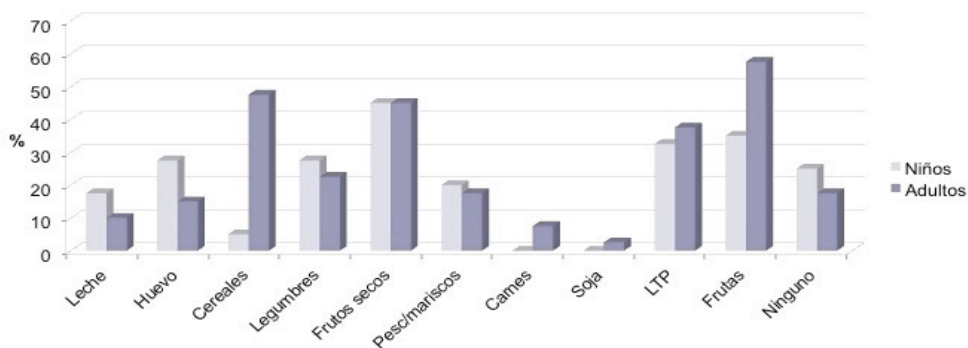


Figura 4. Sensibilización a alimentos en ambos grupos.

### 4.3 Clínica

La forma de presentación más frecuente en los niños fue la disfagia (42,5%) y el dolor abdominal (25%). Estudios previos también refieren la disfagia como el síntoma más frecuente en niños [18]. Por el contrario, la clínica más presentada en adultos fue la impactación (82,5%) y la disfagia (77,5%) (Figura 5).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la impactación ( $p<0.001$ ), disfagia ( $p<0.001$ ) y dolor abdominal (0.034).

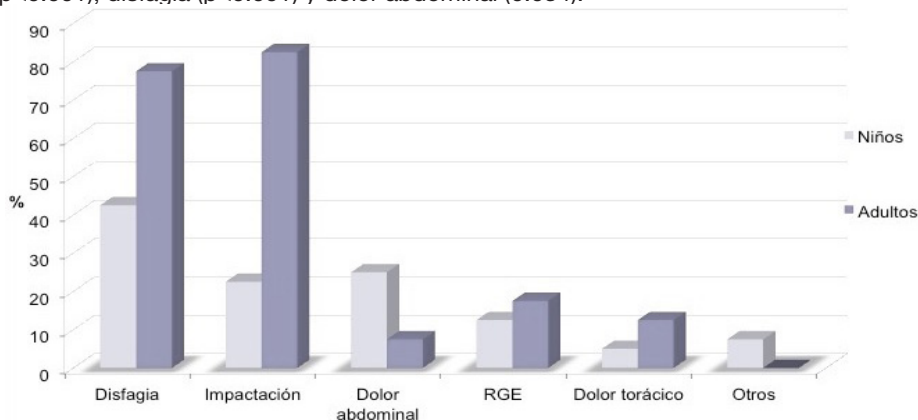


Figura 5. Formas de presentación clínica en ambos grupos.

#### 4.4 Diagnóstico

En la endoscopia de la población pediátrica lo más frecuente fue el hallazgo de exudados (92,5%), lo que concuerda con estudios previos [18].

Sin embargo, en los adultos lo más frecuente era la traquealización (50%) y los exudados (35%), observándose diferencias estadísticamente significativas en éstos dos últimos ( $p < 0,001$ ) (figura 6).

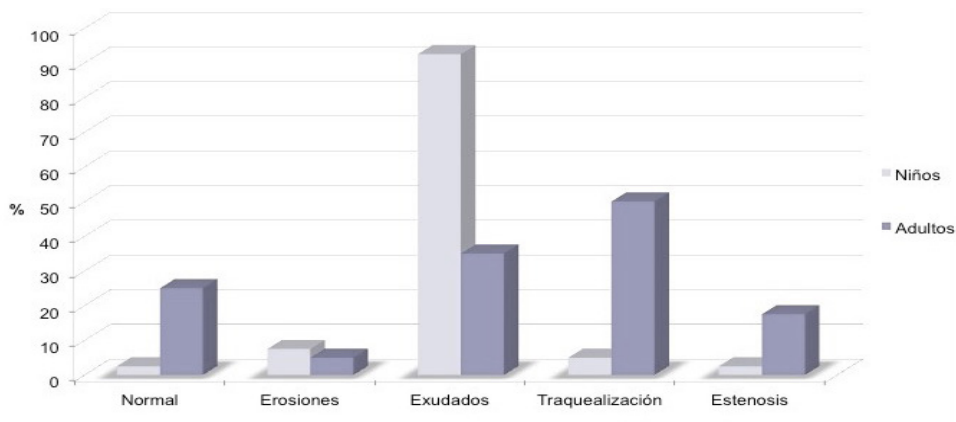


Figura 6. Hallazgos endoscópicos en ambos grupos.

#### 4.5 Tratamiento

El 62,5% de los niños y el 77,5% de los adultos llevaron tratamiento con IBP.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con corticoides tópicos ( $p < 0,001$ ), siendo su uso mucho más frecuente en adultos (90%) que en niños (30%).

Ambos fármacos se habían administrado en diferentes momentos del tiempo o, en algunos casos, simultáneamente.

El 77,5% de los niños realizó dietas de eliminación de alimentos. El 13% de los niños retiró un alimento, otro 13% retiró dos, un 19% retiró tres y el 55% retiró cuatro o más alimentos, observando como el porcentaje aumentaba directamente proporcional al número de alimentos eliminados de la dieta. Los alimentos más frecuentemente retirados fueron leche, huevo, trigo, frutos secos y pescados (Figura 7).

El 75% de los adultos realizó dietas de eliminación de alimentos. El 10% de los mismos retiró un alimento de su dieta, un 23% retiró dos, un 33% retiró tres y otro 33% retiró cuatro o más alimentos. Los alimentos más frecuentemente retirados fueron los frutos secos (50%), seguidos de las frutas y los cereales (47%), la mostaza y la leche (23%) y el huevo (17%).

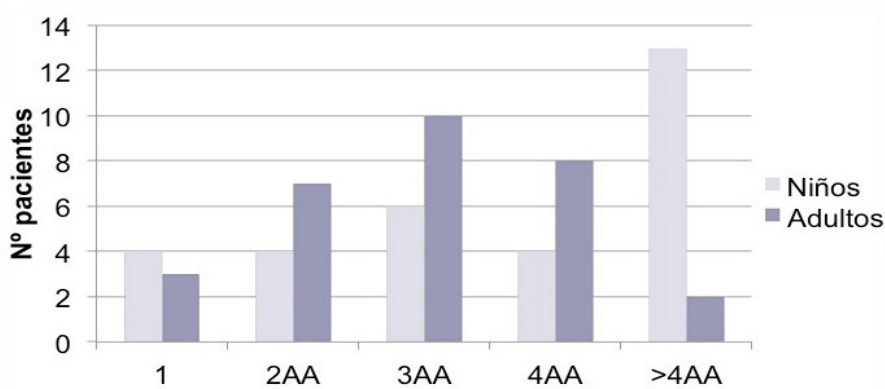


Figura 7. Dietas de eliminación de alimentos en ambos grupos.

#### 4.6 Evolución

De los 25 niños tratados con IBP, el 28% obtuvieron buena respuesta; mientras que de los 12 tratados con CE, el 33.3% respondieron clínica y microscópicamente.

El 39% de los niños que cumplieron una dieta exenta de uno o más alimentos respondieron a la misma. De los 9 niños sin dieta exenta de alimentos, tres mejoraron tras el tratamiento con IBP.

El 39% de los niños que siguieron una dieta exenta de uno o más alimentos respondieron clínica y anatomopatológicamente.

De los 31 adultos tratados con IBP, el 33% obtuvieron buena respuesta, el 19% no respondieron y en el 48% la respuesta fue desconocida ya que no pudo realizarse el protocolo de endoscopias periódicas con exactitud.

De los pacientes tratados con CE deglutidos se obtuvieron los mismos resultados ya que en el momento de realizar la biopsia muchos de ellos estaban en tratamiento con ambos fármacos o no se había comprobado previamente mediante endoscopia la respuesta al otro fármaco antes de añadir o sustituirlo por el actual, por lo que no es válida la interpretación de estos resultados.

El 38% de los adultos que excluyeron uno o más alimentos de su dieta respondieron, siendo la respuesta desconocida en el 16% de los casos ya que no se pudo realizar la endoscopia en el momento indicado.

## 5. Conclusiones

- La EEO presenta una base atópica importante en ambos grupos.
- Se observan diferencias en el patrón de sensibilización alimentaria, así como en la clínica presentada y los hallazgos endoscópicos entre la población pediátrica y la población adulta.
- La respuesta al tratamiento farmacológico es variable y un alto porcentaje llevan dietas de eliminación de alimentos.
- La EEO es una patología de difícil control que requiere un equipo multidisciplinar y precisaría nuevas técnicas no invasivas para facilitar su manejo.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72(6):1312-6.
2. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid- based formula. *Gastroenterology* 1995;109(5):1503-12.
3. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. 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.
4. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62:489-495.
5. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:31-39.
6. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:204-8.
7. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology.* 2008;134:1316-21.
8. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* 2016;71:611-620.
9. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenías JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-1648.

10. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2015;148:1143–1157.
11. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:496.
12. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:531–535.
13. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147:602–609.
14. Sánchez-García S, Del Río PR, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:155–157.
15. Miehle S, Alpan O, Schröder S, et al. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7:363–368.
16. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:624–629.
17. Lingblom C, Käppi T, Bergquist H, Bove M, Arkel R, Saalman R, Wennerås C. Differences in eosinophil molecular profiles between children and adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2017.
18. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012;67(4):477–90.
19. Johnsson M, Bove M, Bergquist H, Olsson M, Fornwall S, Hassel K, et al. Distinctive blood eosinophilic phenotypes and cytokine patterns in eosinophilic esophagitis, inflammatory bowel disease and airway allergy. *J Innate Immun*. 2011;3(6):594–604.
20. Lingblom C, Bergquist H, Johnsson M, Sundstrom P, Quiding-Jarbrink M, Bove M, et al. Topical corticosteroids do not revert the activated phenotype of eosinophils in eosinophilic esophagitis but decrease surface levels of CD18 resulting in diminished adherence to ICAM-1, ICAM-2, and endothelial cells. *Inflammation*. 2014;37(6):1932–44.
21. Nguyen T, Gernez Y, Fuentebella J, Patel A, Tirouvanziam R, Reshamwala N, et al. Immunophenotyping of peripheral eosinophils demonstrates activation in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):40–7.
22. Lingblom C, Andersson J, Ingelsten M, Bergquist H, Bove M, Saalman R, et al. Eosinophils from eosinophilic esophagitis patients have T cell suppressive capacity and express FOXP3. *Clin Exp Immunol*. 2016; Nov 5
23. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, Bastian JF, Dohil R. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:401–6.
24. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics*. 2010;126:672–7.
25. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:795–801.

26. Liacouras 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(1):3-20.
27. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia—a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1140-6.
28. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2627-32.
29. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:110-7.
30. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28-34.
31. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:393-9.
32. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2312-7.
33. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic Variability in Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:716-21.
34. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1471-1474.
35. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *Plos One*. 2015;10(3):e0113483.
36. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:777-782.
37. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:759-766.
38. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-368.
39. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:461-467.
40. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1097-1102.
41. Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy*. 2014;69:936-942.



42. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:145–149.
43. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1093–9.
44. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2015;148(4 Suppl 1):S–30.
45. Molina-Infante J, Modolell I, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;4(Suppl 1):A–126.
46. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:711–716.
47. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed uticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus.* 2016;29:377–384.
48. Lucendo AJ. Meta-analysis-based guidance for dietary management in eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17:464.
49. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Limitation of symptoms as predictors of remission in eosinophilic esophagitis: the need to go beyond endoscopy and histology. *Gastroenterology.* 2016;150:547–549.
50. Pentiu S, Putnam PE, Collins MH, et al. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:152–160.
51. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. Utility of a noninvasive serum biomarker panel for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:821–827.
52. Rothenberg ME. Biology and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2009;137(4): 1238–1249.
53. Lucendo AJ, Arias Á, Redondo-González O, Molina-Infante J. Quality assessment of clinical practice guidelines for eosinophilic esophagitis using the AGREE II instrument. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;11(4):383–390.