

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica

Carolina Gutiérrez Junquera^{a,*}, Sonia Fernández Fernández^b,
Gloria Domínguez-Ortega^c, Víctor Vila Miravet^d, Roger García Puig^e,
Ruth García Romero^f, Ana Fernández de Valderrama^g, Rebeca Andradas Rivas^h
y Grupo de Trabajo de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos de la Sociedad
Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHNP)[◇]

^a Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^b Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid), España

^c Gastroenterología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^d Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Materno-infantil San Joan de Deu, Barcelona, España

^e Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Mutua Terrassa, Barcelona, España

^f Gastroenterología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^g Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^h Asociación Española de Esofagitis Eosinofílica (AEDESEO)

Recibido el 16 de marzo de 2020; aceptado el 6 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Esofagitis
eosinofílica;
Recomendaciones;
Diagnóstico;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Dieta;
Corticoides

Resumen La esofagitis eosinofílica es una enfermedad emergente, crónica, mediada por el sistema inmune y caracterizada por síntomas de disfunción esofágica e inflamación con infiltración eosinofílica aislada en el esófago. Es más frecuente en varones y en sujetos atópicos y los síntomas varían con la edad: en niños pequeños se manifiesta con vómitos, dolor abdominal y problemas con la alimentación y en niños mayores y adolescentes con disfagia e impactación alimentaria. El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas e inflamación esofágica con ≥ 15 eosinófilos/campo de gran aumento, tras descartar otras causas de eosinofilia esofágica. Sin tratamiento, la enfermedad suele persistir y puede evolucionar a formas fibroestenóticas más frecuentes en el adulto. Las opciones terapéuticas incluyen inhibidores de la bomba de protones, dieta de eliminación empírica y corticoides deglutidos. Tras el tratamiento de inducción

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolinagjunquera@gmail.com (C. Gutiérrez Junquera).

◇ Los miembros del Grupo de Trabajo de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHNP) se presentan en [Anexo 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.007>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Gutiérrez Junquera C, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.007>

es aconsejable la terapia de mantenimiento. La dieta es el único tratamiento que se dirige a la causa de la enfermedad, al identificar los alimentos desencadenantes. La respuesta a los tratamientos requiere la evaluación histológica, por la escasa concordancia entre los síntomas y la inflamación esofágica.

El manejo práctico de la esofagitis eosinofílica presenta desafíos debido, entre otras causas, a la falta de disponibilidad actual de fármacos específicos y a su abordaje con tratamientos dietéticos, en ocasiones, complejos. El presente documento, elaborado por el Grupo de Trabajo de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, tiene como objetivo facilitar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la esofagitis eosinofílica pediátrica, con base en las recientes guías de consenso basadas en la evidencia.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Eosinophilic oesophagitis;
Recommendations;
Diagnosis;
Proton pump inhibitors;
Diet;
Corticosteroids

Recommendations for the diagnosis and practical management of paediatric eosinophilic oesophagitis

Abstract Eosinophilic oesophagitis is an emerging and chronic disorder mediated by the immune system, and is characterised by symptoms of oesophageal dysfunction and inflammation with isolated eosinophil infiltration in the oesophagus. It is more common in males and in atopic subjects, and the symptoms vary with age. In younger children, there is vomiting, abdominal pain and dietary problems, with dysphagia and food impaction in older children and adolescents. The diagnosis is based on the presence of symptoms and oesophageal inflammation with ≥ 15 eosinophils / high power field, and after ruling out other causes of oesophageal eosinophilia. Without treatment, the disease usually persists and can progress to fibrostenotic forms more common in adults. The treatment options included proton pump inhibitors, empirical elimination diets, and oral corticosteroids. Maintenance therapy is advisable after the induction treatment. Diet is the only treatment that is directed at the cause of the disease, on identifying the triggering food or foods. The response to the treatments requires a histological assessment due to the poor agreement between the symptoms and the oesophageal inflammation.

The practical management of Eosinophilic oesophagitis presents with challenges, due to, among other causes, the current lack of availability of specific drugs, and to its approach with, occasionally complex, diet treatments. The present document, prepared by the Working Group on Eosinophilic Gastrointestinal Disorders of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, has as its objective to help in the diagnostic and therapeutic approach to paediatric eosinophilic oesophagitis, based on the recent evidence-based consensus guidelines.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una entidad emergente. Descrita como entidad clínico-patológica en los primeros años 90¹ su incidencia ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas. En nuestro país, en edad pediátrica, se ha observado un aumento de incidencia anual del 19% entre los años 2002 y 2013² con una tasa de incidencia en 2017 de 10,6 casos por cada 100.000 habitantes/año y de prevalencia de 111 casos por cada 100.000 habitantes³.

La EoE constituye la causa más prevalente de esofagitis en pediatría y la etiología más frecuente de disfagia e impacción alimentaria en niños y adolescentes. Se trata de una enfermedad crónica que conlleva importante morbilidad y que puede incidir negativamente en la calidad de vida.

Desde el primer documento de consenso de diagnóstico y tratamiento de EoE publicado en el año 2007⁴ se han elaborado nuevas guías, incorporando los avances en el diagnóstico y el tratamiento. La guía más reciente, publicada en 2017, ha sido elaborada con metodología basada en la evidencia y consensuada por sociedades científicas europeas del ámbito pediátrico y de adultos⁵.

La EoE es una enfermedad en evolución, cuyo manejo presenta desafíos debido, entre otras causas, a la falta de disponibilidad actual de fármacos específicos y a su abordaje con tratamientos dietéticos, en ocasiones, complejos.

El presente documento, elaborado por el Grupo de Trabajo de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, tiene como objetivo facilitar el

abordaje diagnóstico y terapéutico de la EoE pediátrica, con base en las recientes guías de consenso basadas en la evidencia.

Definición

La EoE se define como una enfermedad local esofágica, crónica, mediada por el sistema inmune, caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por una inflamación predominante por eosinófilos. Se entiende como una entidad clínico-patológica, en la que los síntomas y la histología deben considerarse de forma conjunta^{5,6}.

Fisiopatología

La EoE está causada por una respuesta inmune no mediada por IgE a antígenos alimentarios, de forma principal, aunque no exclusiva. Un elemento esencial es la alteración de la barrera epitelial esofágica, que facilitaría la penetración de los alérgenos alimentarios, con estimulación de los linfocitos T *helper* 2 promovida por la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP). Se producen citocinas proinflamatorias tales como la interleucina-13 (IL-13) y la eotaxina 3, que promueven el reclutamiento de los eosinófilos hacia el epitelio esofágico. Los eosinófilos se degranulan y liberan proteínas tóxicas, que favorecen la inflamación y, por último, la fibrosis a través de mediadores como el factor de crecimiento transformador β (TGF- β).

Se ha observado asociación familiar: entre un 5 y un 7% de los pacientes pediátricos tienen familiares de primer grado con EoE. Se han identificado variantes genéticas predisponentes, algunas ya reconocidas en otras formas de atopia (gen *TSLP* y gen *CAPN14*, calpaína 14) que podrían contribuir sinérgicamente con otras variantes más específicas (*IL-4/KIF3A*, interleucina 4/quinesina 3 A) para la aparición de EoE. Sin embargo, los estudios epidemiológicos avalan que dicha asociación familiar se deriva sobre todo de la exposición a los mismos factores ambientales, con mucho menor peso de los factores genéticos. Estudios recientes han señalado que factores tempranos en la vida, como la fiebre materna, el parto prematuro, el parto por cesárea y el uso de antibióticos o supresores de ácido en la infancia, se asocian con mayor riesgo de EoE pediátrica.

Diagnóstico

La EoE se ha descrito en todas las razas y continentes, pero existe un ligero predominio entre los caucásicos. Es más frecuente en hombres que en mujeres (2,45: 1).

Síntomas

La presentación clínica de EoE puede variar según la edad de los niños y su capacidad para comunicar los síntomas. Se requiere un alto índice de sospecha de EoE porque los pacientes pueden desarrollar estrategias de adaptación en torno a la alimentación (tabla 1).

En niños mayores y adolescentes los síntomas son más específicos (tabla 1). La impactación alimentaria puede ser

Tabla 1 Síntomas de sospecha de esofagitis eosinofílica

Lactantes y preescolares	Niños y adolescentes	Mecanismos compensatorios de la disfagia
Síntomas de reflujo gastroesofágico	Disfagia	Comer con trozos muy pequeños
Náuseas	Impactación alimentaria	Comer lento, ayudándose con agua tras cada deglución
Regurgitaciones	Dolor retroesternal/torácico	Evitar alimentos con ciertas texturas
Vómitos	Vómitos	En niños más pequeños: saltar tras la deglución para ayudar al paso del bolo
Rechazo y aversión a alimentos	Pirosis	
Fallo de medro	Dolor abdominal	
Dolor abdominal	Carraspera	
Tos con la alimentación	Tos con la alimentación	

Aumentan la sospecha diagnóstica de EoE: antecedentes personales de asma, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica, sensibilización a aeroalérgenos, alergia alimentaria IgE mediada; antecedentes en familiares de primer grado de atopia o esofagitis eosinofílica; eosinofilia en sangre periférica.

el primer síntoma de presentación, puesto que la disfagia a sólidos puede ser intermitente.

La comorbilidad alérgica (dermatitis atópica, asma, rinoconjuntivitis, alergia alimentaria mediada por IgE) es más frecuente en pacientes con EoE que en la población general, lo que aumenta la sospecha diagnóstica.

Endoscopia

La endoscopia digestiva alta es la primera prueba diagnóstica cuando se sospecha una EoE. Pueden observarse hallazgos endoscópicos característicos, pero no son patognomónicos.

Los hallazgos pueden ser de tipo inflamatorio: edema (con atenuación o pérdida de patrón vascular), exudados o placas blanquecinas, surcos longitudinales; y de tipo fibroestenótico: anillos concéntricos (traquealización) y estenosis. Los hallazgos fibroestenóticos son más frecuentes en adolescentes y adultos, que reflejan la progresión de la enfermedad hacia el remodelado esofágico. También se puede observar mucosa muy frágil con aspecto de papel crepe o esófago de calibre muy reducido⁷. El sistema de puntuación denominado *endoscopic reference score* (EREFS) sistematiza la descripción de los hallazgos endoscópicos, aunque los estudios sobre la concordancia con los datos histológicos han obtenido resultados conflictivos⁸.

La mucosa puede tener apariencia normal en un 10-30% de los casos, por lo que es imprescindible tomar biopsias esofágicas en todos los pacientes con sospecha diagnóstica.

Histología

El *gold standard* para el diagnóstico son los hallazgos de la biopsia esofágica que demuestran un aumento de eosinófilos intramucosos en el esófago. Las guías de consenso

Tabla 2 Enfermedades asociadas a eosinofilia esofágica

- Gastritis, gastroenteritis o colitis eosinofílica con afectación esofágica
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Acalasia y otros trastornos de dismotilidad esofágica
- Síndrome hipereosinofílico
- Enfermedad de Crohn con afectación esofágica
- Infecciones (hongos, virus, parásitos)
- Trastornos del tejido conectivo
- Trastornos autoinmunes y vasculitis
- Patologías dermatológicas con afectación esofágica (ejemplo: pénfigo)
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
- Esofagitis inducida por fármacos (antibióticos...)
- Enfermedad de injerto contra huésped

establecen un valor umbral (pico) de ≥ 15 eosinófilos/campo de gran aumento (eos/CGA) para diagnosticar la EoE. Otros hallazgos histológicos son: eosinófilos en sábana, microabscesos de eosinófilos, hiperplasia de la capa basal, edema intercelular o espongirosis, degranulación de los eosinófilos y elongación de las papilas del epitelio escamoso.

La infiltración eosinofílica del esófago puede ser parcheada, por lo que deben obtenerse biopsias del esófago proximal y distal (al menos 6 en total) para obtener un mayor rendimiento diagnóstico^{5,6}. Al diagnóstico, se debe excluir la infiltración eosinofílica en estómago y duodeno mediante biopsias.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico se requiere la presencia de todos los criterios siguientes:

- Síntomas de disfunción esofágica.
- Inflamación esofágica eosinofílica, con ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA), que afecta solo al esófago.
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica (tabla 2).

En los recientes documentos de consenso, se establece que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) corresponden a uno de los posibles tratamientos^{5,6}. Por tanto, han dejado de considerarse como parte del proceso diagnóstico, y se elimina el término *eosinofilia esofágica respondedora a IBP*, ya que estos pacientes tienen las mismas características clínicas, endoscópicas, histológicas y genéticas que los no respondedores.

Historia natural

La enfermedad no tratada suele asociarse a inflamación persistente y puede progresar a remodelación esofágica con desarrollo de estenosis, más frecuente en el adulto⁹. Aunque

podrían existir diferentes fenotipos con distinta evolución, no se han identificado por el momento criterios clínicos, endoscópicos ni histológicos que los identifiquen.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento incluyen la mejoría o resolución de los síntomas y la remisión de la actividad histológica para prevenir las complicaciones fibroestenóticas. Las últimas guías de consenso indican que tanto los IBP como las dietas de eliminación y los corticoides deglutidos pueden ser considerados como tratamiento de primera línea⁵ (fig. 1). La elección debe hacerse de modo individualizado para cada paciente. Tras el tratamiento de inducción de entre 8 a 12 semanas se debe hacer evaluación endoscópica e histológica, ya que los síntomas no presentan buena correlación con la actividad histológica.

Tras el tratamiento inicial, suele ser necesaria una terapia de mantenimiento, que es recomendable sobre todo en pacientes que presentan síntomas de recidiva rápidamente, con historia de impactación alimentaria o estenosis.

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP, además de su papel como inhibidores de la secreción ácida, han demostrado tener un efecto antiinflamatorio, reduciendo los niveles de citocinas tras la activación Th2. Se ha observado que los IBP bloquean la unión del transductor de señal y activador de la transcripción *STAT6* al gen promotor de la eotaxina-3, disminuyen la traducción de dicha proteína¹⁰, restablecen la integridad de la mucosa esofágica dañada en estos pacientes¹¹ y revierten el transcriptoma inflamatorio¹².

En una revisión sistemática se observó una tasa de remisión histológica del 50% tras tratamiento con IBP en niños y adultos, sin apreciarse diferencias con relación al tipo de IBP¹³. En el primer estudio prospectivo de respuesta a IBP en población pediátrica (tras tratamiento con esomeprazol a 1 mg/kg dosis 2 veces al día durante 8 semanas) se obtuvo una tasa de remisión del 68,6% con una respuesta clínica del 80%¹⁴. En cuanto al mantenimiento de respuesta a largo plazo, tras un año de seguimiento, se ha demostrado en la población pediátrica hasta un 70% de remisión clínica e histológica con esomeprazol a 1 mg/kg al día¹⁵.

Aunque la dosis óptima depende del fármaco (tabla 3), en general, se recomienda entre 1 y 2 mg/kg al día en 2 dosis para la inducción. Las dosis altas pueden asociarse a mayor tasa de respuesta. En el mantenimiento, dosis de 1 mg/kg al día han demostrado ser eficaces, aunque deben intentar reducirse a la mínima dosis eficaz. Por el momento, no es posible predecir la respuesta a IBP, aunque recientemente se ha observado que podría estar relacionada con algunos polimorfismos del citocromo CYP2C19 y de *STAT6*¹⁶.

En cuanto a la seguridad a largo plazo, aunque los estudios en adultos muestran una alta seguridad de su uso entre 5 y 12 años¹⁷, en la población pediátrica son escasos. No obstante, los efectos secundarios suelen ser leves, poco frecuentes y transitorios relacionados sobre todo con cefalea, diarrea y, en ocasiones, urticaria. Se ha descrito que podría aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales y respiratorias y de ferropenia con el uso prolongado.

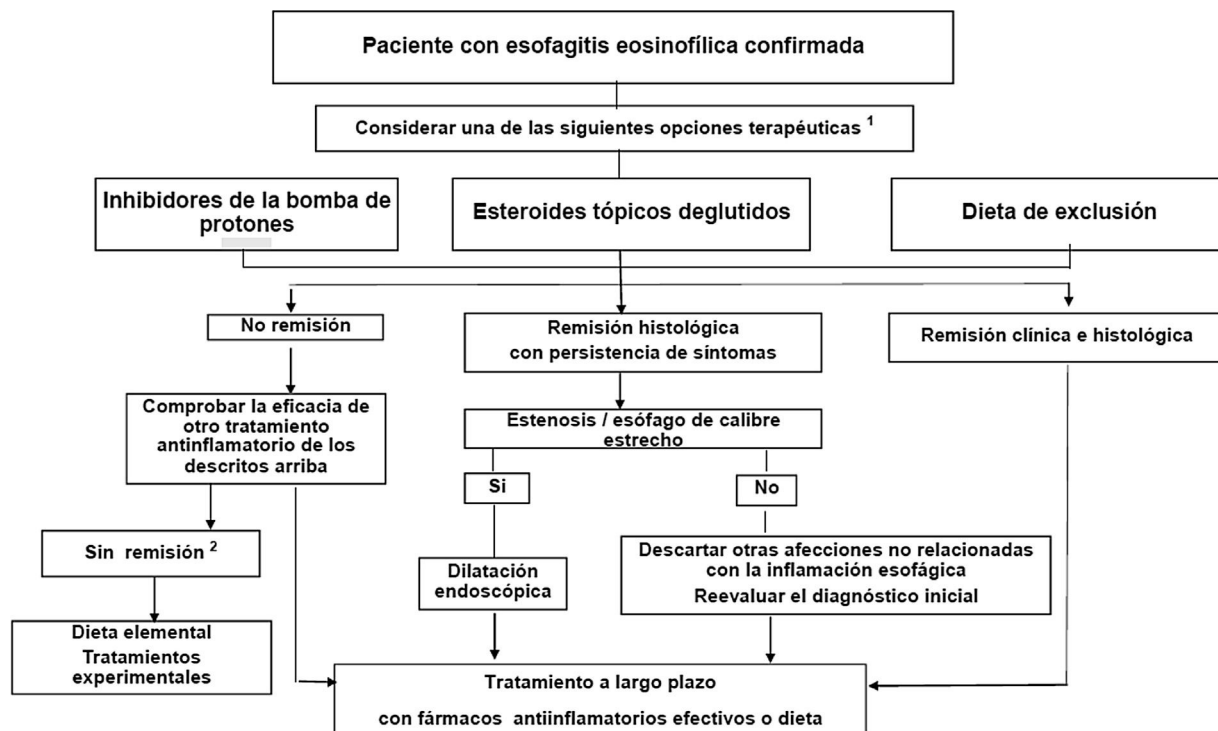


Figura 1 Algoritmo terapéutico propuesto para la esofagitis eosinofílica.

Fuente: Tomado de Lucendo et al.⁵.

1 En pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento antiinflamatorio la dilatación endoscópica debe ser considerada.

2 Remitir al paciente a un centro especializado en EoE.

Tabla 3 Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en la esofagitis eosinofílica

	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento ^a	Preparados	Forma de administración
Omeprazol / esomeprazol	1 mg/kg por dosis, 2 dosis al día (máx 40 mg/12 h)	1 mg/kg al día (máx 40 mg/día)	Comprimidos cápsulas ^b 20-40 mg Sobres 10 mg	De 15 a 20 minutos antes de desayuno o cena
Lansoprazol	0,75 mg/kg por dosis, 2 dosis al día (máx 30 mg/12 h)	0,75 mg/kg al día (máx 30 mg/día)	Comprimidos ^c 15-30 mg	

^a Dosis recomendadas para iniciar mantenimiento. Posteriormente disminuir a la mínima dosis eficaz.

^b Existe una forma de esomeprazol mups preparada para disolverse en agua.

^c Existe una forma bucodispersable.

Los IBP suelen mostrarse menos eficaces que los corticoides deglutidos, pero, dada su facilidad de administración y buen perfil de seguridad, constituyen una buena opción de tratamiento en la EoE pediátrica.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético es el único que se dirige a la causa de la enfermedad. El objetivo final es identificar qué alimento o alimentos desencadenan la inflamación esofágica y eliminarlos de la dieta a largo plazo. La estrategia incluye inducir la remisión clínica e histológica con una dieta más

restrictiva inicial, seguida de una introducción secuencial de alimentos con controles clínicos y endoscópicos para identificar los alimentos causantes. La ventaja del tratamiento dietético radica en la posibilidad de mantener la remisión a largo plazo y evitar los posibles efectos adversos de los fármacos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que podría conllevar un deterioro en la calidad de vida¹⁸, aunque no se dispone de ningún estudio cuyo objetivo primario haya sido evaluar el efecto en la calidad de vida a lo largo de un tratamiento dietético.

Es necesario valorar la viabilidad de la terapia dietética en pacientes que ya siguen dietas restrictivas por alergia a alimentos mediada por IgE. El tratamiento dietético

requiere motivación por parte de los pacientes y sus familias; en general hay una peor adherencia a las dietas en los adolescentes.

Dieta elemental

Consiste en evitar cualquier alimento y sustituirlo por una fórmula nutricionalmente completa con aminoácidos libres. Induce la remisión histológica en hasta 90% de los pacientes con EoE¹⁹. Su reducida palatabilidad, que obliga con frecuencia al uso de sonda nasogástrica, la escasa adhesión al tratamiento, la gran dificultad para el proceso de reintroducción de alimentos (con múltiples endoscopias), los efectos psicológicos y sociales y su alto coste limitan de forma importante su indicación.

Se recomienda solo durante periodos de tiempo limitados, en niños pequeños con EoE con gran afectación nutricional o con síntomas muy graves que imposibilitan la alimentación natural.

Dieta dirigida por pruebas de alergia

Consiste en excluir de la dieta aquellos alimentos con resultados positivos en las pruebas de alergia (PRICK, CAP/RAST o test del parche). Es la que menos eficacia global ha demostrado, solo alrededor del 45% de los pacientes responden, con resultados muy variables de unos centros a otros¹⁹. Las pruebas alérgicas disponibles presentan muy baja concordancia con los alimentos identificados tras eliminación y reintroducción con evaluación histológica²⁰, tal y como ha sido recogido en un documento elaborado por miembros de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica²¹. Por ello, las dietas de eliminación dirigidas por pruebas alérgicas no se recomiendan en el tratamiento de la EoE pediátrica.

Dietas empíricas

En esta modalidad se eliminan los alimentos con más frecuencia relacionados con la EoE, de forma independiente a las pruebas alérgicas. Al principio, un grupo de investigadores americano ensayó la dieta de eliminación empírica de 6 grupos de alimentos (leche de vaca, huevo, trigo, soja, pescado-marisco y frutos secos), con una tasa de remisión histológica del 74% (tabla 4)²². Estos resultados han sido corroborados en estudios en nuestro país^{19,23}.

La reintroducción secuencial de cada uno de los 6 grupos de alimentos excluidos, bajo control endoscópico e histológico cada 8-12 semanas, permite identificar con certeza los alimentos causantes de la EoE en cada paciente²⁴, pero obliga a dietas muy restrictivas y a un gran número de endoscopias. Además, en estos estudios se observó que hasta el 75% de los respondedores tenían solo 1 o 2 alimentos desencadenantes: los más frecuentemente implicados eran leche, seguida de gluten/huevo y, en menor medida, soja/legumbres (tabla 4). Por estos motivos la dieta empírica de 6 alimentos no se recomienda en la actualidad en el manejo dietético de la EoE.

Se han empleado dietas menos restrictivas, como la dieta de eliminación de 4 grupos de alimentos (leche, trigo, huevo y soja) con una eficacia de hasta el 64%^{25,26}. Un estudio reciente evaluó la eficacia de un abordaje escalonado iniciado con la exclusión de 2 alimentos (leche y gluten), ascendiendo a 4 (leche, gluten, huevo y legumbres) si no había respuesta y finalmente a 6 (eliminando además

pescados/mariscos y frutos secos) con unas tasas de remisión en niños de un 40, 57 y 76%, respectivamente. En comparación con la dieta de eliminación inicial de 6 grupos de alimentos, esta estrategia escalonada permitió reducir los procedimientos endoscópicos y el tiempo del proceso de diagnóstico en un 20%. Una ventaja adicional es que el 90% de los respondedores a una dieta empírica de 2 o 4 alimentos tenían solo uno o 2 alimentos causantes. Estos pacientes son buenos candidatos para tratamiento dietético a largo plazo, al contrario de los que precisaron escalar a restricción de 6 alimentos, que tenían múltiples alimentos desencadenantes²⁷.

La leche ha sido el alimento con más frecuencia implicado en la EoE pediátrica. Estudios preliminares han evaluado de manera prospectiva la eficacia de la eliminación exclusiva de la leche, con una tasa de remisión del 44% y un impacto positivo en la calidad de vida²⁸.

A largo plazo, algunos estudios han confirmado el mantenimiento de la remisión histológica durante al menos 3-4 años sin necesidad de fármacos, pero con una tasa de abandono del tratamiento en torno al 50%^{26,29}.

En resumen, las dietas empíricas menos restrictivas son las de elección en el manejo de la EoE: se recomienda empezar con la eliminación de 2 alimentos y aumentar el nivel de restricción a 4 en aquellos pacientes que no responden y siguen motivados para identificar los alérgenos responsables³⁰.

Seguridad de las dietas de eliminación

Las dietas de eliminación pueden afectar al consumo de macro y de micronutrientes. El seguimiento nutricional debe hacerse durante el proceso diagnóstico, sobre todo con las dietas más restrictivas y en pacientes con exclusión previa de múltiples alimentos por alergia mediada por IgE. Los suplementos con micronutrientes o fórmulas elementales son recomendables en estos casos para alcanzar los requerimientos nutricionales diarios^{31,32}.

Se han publicado algunos casos de reacciones alérgicas moderadas-graves mediadas por IgE tras la reintroducción de alimentos previamente eliminados. Aunque estas reacciones son infrecuentes, se debe considerar la valoración por el alergólogo y la reintroducción controlada y segura, en especial en niños con alto riesgo atópico y tras eliminación prolongada³³.

En el **anexo b (material adicional en Internet)** se detallan las dietas de eliminación de los alimentos desencadenantes más comunes, así como las estrategias de sustitución de los alimentos excluidos para mantener el equilibrio nutricional.

Corticoides tópicos deglutidos

La administración tópica de corticoides es la vía de elección frente a la sistémica. El propionato de fluticasona deglutido ha mostrado una eficacia similar a la prednisona oral en un ensayo clínico aleatorizado realizado en niños. Sin embargo, la formulación sistémica se asoció a efectos adversos significativamente más graves³⁴. El uso de corticoides sistémicos solo debería considerarse en situaciones de urgencia con disfagia grave con pérdida de peso significativa o estenosis severas.

Tabla 4 Eficacia de la dietas empíricas utilizadas en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en estudios prospectivos

Tipo de dieta	Población	Tasa de remisión histológica en %	Alimentos desencadenantes en %			
			Leche	Trigo/gluten	Huevo	Legumbres
Dieta de 6 alimentos						
Kawalgalla et al. (2011, EE. UU.) ²⁴ Leche/trigo/huevo/soja/pescado y marisco/frutos secos	Niños	74	74	26	17	Soja 10
Lucendo et al. (2013, España) ²³ Leche/cereales/huevo/legumbres/pescado y marisco/frutos secos	Adultos	72	62	29	26	24
Dieta de 4 alimentos						
Molina-Infante et al. (2014, España) ²⁵ Leche de vaca/gluten/huevo/legumbres	Adultos	54	50	36	31	18
Kawalgalla et al. (2017, EE. UU.) ²⁶ Leche/trigo/huevo/soja	Niños	64	85	33	35	
Dieta de 2 alimentos						
Molina-Infante et al. (2018, España) ²⁷ Leche/gluten	Niños y adultos	43	60	44	-	-
Dieta sin leche						
Kliewer et al. (2019, EE. UU.) ²⁸	Niños	44				

Diferentes metaanálisis confirman la eficacia de la terapia con esteroides tópicos, con una tasa de remisión histológica variable entre el 68% y el 76% de media para fluticasona y budesonida, respectivamente³⁵. Los agentes más utilizados en los diferentes ensayos clínicos son la fluticasona nebulizada (en suspensión para inhalación en envase a presión) y la budesonida en suspensión viscosa. Las preparaciones viscosas ofrecen mayores tasas de remisión histológica que las nebulizadas, al conseguir un tiempo de contacto en la mucosa esofágica significativamente mayor, en especial en el esfago distal³⁶.

En la práctica clínica actual, los corticoides utilizados consisten en formulaciones diseñadas para otras enfermedades como asma o rinitis. Las más utilizadas son la budesonida oral viscosa y la fluticasona líquida (tabla 5). Ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento el primer corticoide tópico específicamente diseñado para EoE en pacientes adultos. Se trata de comprimidos orodispersables de budesonida de 1 mg. Su eficacia y seguridad quedaron demostradas en un ensayo clínico aleatorizado realizado en adultos, con unas tasas de remisión histológica superiores al 90% tanto en esfago proximal como distal³⁷. En la actualidad este fármaco está comercializado en varios países de Europa, si bien no está todavía disponible en España.

La dosis de inducción recomendada va a depender de si el niño es mayor o menor de 10 años y del corticoide utilizado (tabla 5).

En pacientes que responden a corticoides tópicos, la terapia a largo plazo es efectiva para mantener la remisión en una proporción de pacientes. Un estudio prospectivo en niños que respondieron a fluticasona nebulizada reveló que la administración a largo plazo de dosis similares a las de inducción condujo a una remisión sostenida en el 63% de los pacientes tras más de 2 años de seguimiento³⁸. En los

pacientes que han respondido al tratamiento de inducción, se recomienda seguir el mantenimiento con la mitad de la dosis inicial (tabla 5).

El tratamiento con corticoides tópicos parece tener un perfil de seguridad favorable sin efectos secundarios. La mayoría de los ensayos clínicos no mostraron diferencias respecto al placebo en cuanto a aparición de efectos adversos, a excepción de la candidiasis esofágica, observada en el 5-26% de los pacientes^{36,39}, generalmente asintomática y diagnosticada de forma incidental en endoscopias de control.

Existe poca evidencia respecto al riesgo de supresión suprarrenal en niños inducida por el tratamiento a largo plazo con corticoides tópicos. La mayoría de los estudios son observacionales, con series cortas de pacientes⁴⁰. Hasta que haya más información disponible, la monitorización de cortisol para prevenir la insuficiencia suprarrenal podría ser aconsejable para niños con EoE si reciben altas dosis de esteroides tópicos durante largos períodos o bien si reciben de forma concomitante corticoides por otras vías (oral, inhalada o nasal)⁵.

Dilatación esofágica

En edad pediátrica, la estenosis suele ser inflamatoria y responde al tratamiento médico antiinflamatorio, por lo que la dilatación se reserva para casos muy seleccionados con estenosis esofágica grave que persiste tras dicho tratamiento.

Otros tratamientos

Hay muy pocos datos sobre el tratamiento de los pacientes refractarios a los 3 tratamientos reseñados. La terapia

Tabla 5 Corticoides tópicos deglutidos en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

	Edad	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Budesonida oral	<10 años	0,5 mg/dosis (2 dosis al día)	0,5 mg/dosis (1 dosis al día)
viscosa	>10 años	1 mg/dosis (2 dosis al día)	1 mg/dosis (1 dosis al día)
Fluticasona líquida	<10 años	400 µg/dosis (2 dosis al día)	400 µg/dosis (1 dosis al día)
	>10 años	800 µg/dosis (2 dosis al día)	800 µg/dosis (1 dosis al día)

2 dosis al día: después del desayuno y antes de acostarse.

1 dosis al día: antes de acostarse.

No beber ni ingerir nada, no lavarse los dientes ni enjuagarse la boca 30-60 minutos tras la administración.

Budesonida: no ingerir pomelo ni zumo de pomelo porque inhibe el citocromo CYP3A, responsable del primer paso hepático.

Preparación de budesonida oral viscosa:

Fórmula preparada por el paciente antes de cada administración: budesonida suspensión para inhalación por nebulizador.

Dosis de 0,5 mg: 1 ampolla (2 ml) de budesonida 0,25 mg/ml mezclada con 4-5 g de maltodextrina.

Dosis de 1 mg: 1 ampolla (2 ml) de budesonida 0,5 mg/ml mezclada con 4-5 g de maltodextrina.

Fórmula magistral preparada en la farmacia: concentración 0,2 mg/ml o 0,5 mg/ml.

Fluticasona líquida oral:

Ampollas nasales de 400 microgramos de fluticasona ingeridas directamente por vía oral (preferiblemente liberar el contenido en la base de la lengua para garantizar mejor distribución del fármaco en esófago).

combinada con IBP y corticoides podría ser útil en algunos casos, aunque la evidencia científica es escasa. Se ha estudiado la eficacia de anticuerpos monoclonales anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab), anti-IL13 y anti-IL-4 receptor α (dupilumab) en niños y adultos con EoE, de los que el dupilumab es el que ha mostrado mayor eficacia. El tratamiento biológico puede considerarse en casos de EoE refractaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo a. Miembros del Grupo de Trabajo de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHP):

Carmen Alonso Vicente, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Marina Álvarez Beltrán, Hospital Universitario Maternoinfantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Josefa Barrio Torres, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Patricia Barros García, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres.

Gemma Colomé Rivero, Hospital de Nens de Barcelona, Barcelona.

Francisco Javier Eizaguirre Arocena, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Beatriz Fernández Caamaño, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo.

Enrique la Orden Izquierdo, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid.

Rosaura Leis Trabazo, Hospital Clínico Universitario de Santiago-USC, Santiago de Compostela.

Helena Lorenzo Garrido, Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

Enrique Medina Benítez, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

Montserrat Montraveta Querol, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Raquel Vecino López, Hospital Clínico Universitario, Madrid.

Anexo b. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.007>.

Bibliografía

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:109-16.
2. La Orden Izquierdo E, Gutiérrez Junquera C, Mahillo-Fernández I, Subiza Garrido-Lestache J, Román Riechmann E. Increasing incidence of pediatric eosinophilic esophagitis in the Southwest of Madrid, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29:24-9.
3. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. *Dig Liver Dis.* 2019;51:55-62.
4. Furuta GT, Liacouras 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.
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, 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. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155:1022-33.

- Bolton SM, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Eosinophilic esophagitis in children: Endoscopic findings at diagnosis and post-intervention. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:4.
- Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62:489–95.
- Warners MJ, Nijhuis RABO, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:836–44.
- Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS ONE*. 2012;7:e50037.
- Van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RMJGJ, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1815–23.
- Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:187–97.
- Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13–22.
- 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.
- 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.
- Mougey EB, Williams A, Coyne AJK, Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. CYP2C19 and STAT6 variants influence the outcome of proton pump inhibitor therapy in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69:581–7.
- Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1162–74.
- Klennert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:308–16.
- Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639–48.
- Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:223–33.
- Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71:611–20.
- Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1097–102.
- Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:797–804.
- Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, 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;53:145–9.
- Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1093–9.
- Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1698–707.
- Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-García A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1365–72.
- Kliwer K. Efficacy of 1-food and 4-food elimination diets for pediatric eosinophilic esophagitis in a randomized multi-site study. *Gastroenterology*. 2019;156 6 Suppl1:S172–3.
- Reed CC, Fan C, Koutlas NT, Shaheen NJ, Dellon ES. Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:836–44.
- Gutiérrez-Junquera C, Zevit N. Dietary treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23:210–6.
- Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:312–24.
- Kliwer KL, Cassin AM, Venter C. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: Elimination and reintroduction. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:70–87.
- Gottlieb SJ, Markowitz JE, Dellon ES. New IgE immediate hypersensitivity reactions on reintroduction of food restricted for treatment of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:419–20.
- Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfeifferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: A randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165–73.
- Cotton CC, Eluri S, Wolf WA, Dellon ES. Six-food elimination diet and topical steroids are effective for eosinophilic esophagitis: A meta-regression. *Dig Dis Sci*. 2017;62:2408–20.
- Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143:321–4.
- Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:74–86.

38. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andrae MH, Bagiella E, et al. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1187–97.
39. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2006;131:1381–91.
40. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: Adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1071–8.