



Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastrointestinal

G. Domínguez-Ortega, N. Puente Ubierna

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios son un conjunto de patologías crónicas que se caracterizan por un aumento del infiltrado eosinofílico, excluida una causa secundaria. Ocasionan síntomas variables según la localización del infiltrado. El más frecuente es la esofagitis eosinofílica, aunque la prevalencia de todos ellos está en aumento. Para el control de los síntomas y evitar sus posibles complicaciones es importante que el pediatra de Atención Primaria los conozca e incluya en el diagnóstico diferencial de patología digestiva. Dado que el diagnóstico incluye criterios histológicos, siempre va a ser necesaria la realización de una endoscopia con toma de biopsias. El tratamiento es variable e individualizado.

Abstract

Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) are a set of conditions with an increased number of eosinophils in any segment of the gastrointestinal tract without a known etiology. Clinical manifestations are based on the location and depth of the tissue eosinophilia. Eosinophilic Esophagitis is the most common one, although all EGIDs have an increasing prevalence. General Pediatrician should keep a high index of suspicion of these disorders and it is important to control symptoms and avoid complications. Diagnosis includes histologic criteria, so endoscopies and biopsies are always needed. Variable and individualized treatment is used.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica; Gastritis eosinofílica; Enteritis eosinofílica; Colitis eosinofílica; Trastornos gastrointestinales eosinofílicos.

Key words: *Eosinophilic esophagitis; Eosinophilic gastritis; Eosinophilic enteritis; Eosinophilic colitis; Eosinophilic gastrointestinal disorders.*

OBJETIVOS

- Actualizar los conocimientos sobre la etiopatogenia de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios.
- Identificar los síntomas clínicos de estas entidades para su diagnóstico precoz.
- Conocer los criterios diagnósticos de estas patologías y su diagnóstico diferencial.
- Conocer las distintas opciones de tratamiento disponibles en estas patologías.

Introducción

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP) se caracterizan por una infiltración eosinofílica en el esófago, estómago, intestino delgado o colon, en ausencia de otras causas de eosinofilia tisular.

La infiltración de eosinófilos en la mucosa digestiva es habitual, salvo en el esófago, y su incremento se ha asociado a distintas patologías inflamatorias del tracto digestivo que producen disfunción y síntomas digestivos. Estas entidades incluyen: esofagitis eosinofílica (EoE), gastritis eosinofílica (EoG), enteritis eosinofílica (EoN) y colitis eosinofílica (EoC)⁽¹⁾.

En la primera parte de esta revisión nos centraremos en la EoE, la entidad más prevalente de todos los TGEP. En la segunda parte nos centraremos en el resto de enfermedades eosinofílicas primarias del tracto digestivo: la EoG, la EoN y la EoC.

Los TGEP forman parte del grupo de alergias gastrointestinales (AGI). Otros tipos de AGI han sido abordadas en otros números de esta revista:

nº 3 de 2020. Asimismo, otros tipos de esofagitis, más allá de la EoE, han sido descritas en el nº 8 de 2019 de esta revista.

Esofagitis eosinofílica (EoE)

La EoE es una enfermedad crónica, inmunomediada, que se caracteriza por una inflamación predominante de eosinófilos de forma exclusiva a nivel esofágico y por clínica de disfunción esofágica.

Epidemiología

Es una enfermedad emergente y, actualmente, constituye la causa más frecuente de esofagitis por detrás de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la causa más frecuente de disfagia e impactación en niños y jóvenes.

Tabla I. Clínica de esofagitis eosinofílica según la edad

Lactantes y niños pequeños	<ul style="list-style-type: none"> - Reflujo - Vómitos - Náuseas - Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Rechazo de la ingesta - Tos con la alimentación - Estancamiento ponderal
Niños mayores y adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> - Disfagia - Impactaciones - Dolor retroesternal - Carraspera 	<ul style="list-style-type: none"> - Tos con la ingesta - Pirosis - Dolor abdominal

Los primeros casos fueron descritos a finales de 1970 y fue definida como entidad a principios de 1990. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios sobre la misma, y su incidencia y prevalencia han aumentado exponencialmente⁽²⁾. La prevalencia de EoE pediátrica en España en 2017 fue de 111,9 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia de 10,6 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año. Predomina en varones, con una proporción 3:1^(3,4).

Los pacientes con EoE tienen una alta incidencia de enfermedades atópicas, tales como: asma, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica o alergias alimentarias.

Fisiopatología

La EoE es una alergia gastrointestinal no mediada por IgE. Se han identificado variantes genéticas predisponentes que, junto a interacciones ambientales, pueden desencadenar la enfermedad.

La EoE tiene un carácter hereditario alto, con un riesgo 64 veces mayor de desarrollarlo entre hermanos⁽⁵⁾. La asociación entre gemelos monocigóticos es del 58 %, lo que implica un determinante genético⁽⁶⁾. Algunos estudios han identificado algunos genes que contribuyen al desarrollo de la EoE (*TSLP*, *CAPN14*, *EMSY*, *LRRC32*, *STAT6* y *ANKRD27*); sin embargo, es importante resaltar que los gemelos dicigóticos tienen una asociación del 36 %, mientras que la de los hermanos no gemelos es del 2,4 %. Esta diferencia tan significativa implicaría que los factores ambientales y los mecanismos epigenéticos influyen en su etiopatología⁽⁶⁾.

La EoE está causada por una respuesta inmune no mediada por IgE a antígenos alimentarios, de forma principal, aunque no exclusiva. En algunos pacientes, la alergia ambiental estacional puede jugar un papel importante⁽⁷⁾. Se produce una alteración de la barrera

epitelial con un aumento de permeabilidad, lo que facilita la penetración de antígenos alimentarios o de neumoaérgenos. Los linfocitos Th2, junto con las citoquinas proinflamatorias, la interleucina 5 (IL-5) y 13 (IL-13), inducen infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica⁽⁸⁾.

Un metaanálisis reciente indica que el 3 % de los pacientes sometidos a una inducción de tolerancia oral (ITO) a un alimento tiene biopsias esofágicas compatibles con EoE⁽⁹⁾. Estos pacientes podrían tener la enfermedad sin diagnosticar o subclínica, y podría haberse exacerbado por la inmunoterapia.

De la misma forma que en otras enfermedades atópicas, la disbiosis

digestiva puede jugar un papel en la patogenia de la EoE. Varios estudios han indicado diferencias entre la microbiota esofágica de pacientes con EoE en comparación con pacientes sanos⁽¹⁰⁾. Más estudios sobre microbiota son necesarios para conocer las implicaciones y sus potenciales aplicaciones prácticas.

Clínica

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la disfunción esofágica y varían según la edad del paciente (Tabla I).

Estos pacientes desarrollan conductas compensatorias de la disfagia, tales como trocear minuciosamente la comida antes de ingerirla, comer con lentitud, beber agua tras cada deglución y evitar alimentos con ciertas texturas⁽¹¹⁾.

Diagnóstico

La presencia de síntomas clínicos compatibles (Tabla I) debe hacernos sospechar esta entidad. El diagnóstico de confirmación es histológico. La comorbilidad atópica y los antecedentes familiares apoyan la sospecha.

CLASIFICACIÓN ENDOSCÓPICA DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

ASPECTOS MAYORES	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Edema (disminución del patrón vascular) Grado 0: ausente Grado 1: presente				
Anillos fijos (traquealización) Grado 0: ausentes Grado 1: leve (crestas) Grado 2: moderado (definidos) Grado 3: grave (no pasa el endoscopio)				
Exudados (placas o puntos blanquecinos) Grado 0: ausentes Grado 1: leve (<10 % superficie) Grado 2: grave (>10 % superficie)				
Surcos longitudinales Grado 0: ausentes Grado 1: presentes				
Estenosis Grado 0: ausente Grado 1: presente				
ASPECTO MENOR				
Mucosa papel crepé (fragilidad/laceración) Grado 0: ausente Grado 1: presente				

Modificada de: Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489-95.

Figura 1. Sistema de puntuación de la esofagitis eosinofílica: EoE Endoscopic Reference Score (ERFS).

Tabla II. Causas de eosinofilia tisular⁽¹⁵⁾

- Enfermedad inflamatoria intestinal	- Infecciones (herpes, cándida, parasitosis)
- Síndrome hipereosinofílico	- Determinadas neoplasias
- Celiaquía	- Vasculitis
- Reacciones farmacológicas	- Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias
- Reflujo gastroesofágico*	

*La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede inducir infiltración eosinofílica, pero generalmente por debajo de 5 eos/campo de gran aumento (CGA).

Los criterios diagnósticos de EoE son:

- Presencia de síntomas de disfunción esofágica.
- Inflamación esofágica eosinofílica, con ≥ 15 eos/campo de gran aumento (CGA) (o ≥ 15 eosinófilos/0,3 mm² o ≥ 60 eosinófilos/mm²).
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica.

La guía británica de consenso en EoE, publicada en 2022, propone expresar la infiltración eosinofílica como número de eosinófilos por 0,3 mm², adaptándose así al uso actual de la microscopía digital óptica que está sustituyendo a la analógica⁽¹²⁾.

El diagnóstico precisa realizar una gastroscopia con toma de biopsias. La gastroscopia permite visualizar el estado de la mucosa esofágica y la presencia de características sugerentes de EoE, tales como: exudados, surcos, edema, estenosis, anillos o el signo de mucosa en papel crepé. El sistema de puntuación *EoE Endoscopic Reference Score* (EREFs) valora estas características endoscópicas (Fig. 1)⁽¹³⁾.

Aunque la mucosa esofágica impresione de normal, se han de realizar biopsias. La afectación puede ser parcheada, por lo que se recomienda tomar 6 biopsias de, al menos, 2 localizaciones del esófago, generalmente distal y medio-proximal. Las guías de consenso establecen un valor umbral de igual o más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA)

en, al menos, una de las biopsias esofágicas para confirmar el diagnóstico⁽²⁾.

Además del conteo del pico de eosinófilos, existen otros marcadores histológicos sugestivos de esta entidad. El sistema de puntuación histológico *EoE Histology Scoring System* reúne 8 características histológicas que permiten evaluar la mucosa esofágica de manera más extensa⁽¹⁴⁾: número de eosinófilos, abscesos de eosinófilos, hiperplasia de la zona basal, espacios intercelulares dilatados, eosinófilos en la capa superficial, disqueratosis, alteración del epitelio superficial y fibrosis de la lámina propia.

Actualmente, no existen biomarcadores no invasivos que se hayan validado para el diagnóstico y/o seguimiento de la EoE, aunque es un campo en continuo desarrollo⁽²⁾.

Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico de EoE, es obligatorio descartar otras patologías que pueden cursar con eosinofilia tisular (Tabla II).

Tratamiento

Existen 3 alternativas de tratamiento, todas ellas consideradas actualmente de primera línea: inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides tópicos deglutidos (CTD) y dieta empírica.

La EoE es una enfermedad crónica. Su evolución natural, sin tratamiento,

está asociada con síntomas persistentes. Además, la inflamación esofágica persistente provoca un remodelamiento esofágico que puede derivar en un patrón fibroestenotante. Es fundamental instaurar un tratamiento precoz para controlar los síntomas, la inflamación esofágica y evitar esta progresión.

Las guías de consenso actuales establecen tres alternativas de tratamiento: los IBP, los corticoides deglutidos y la dieta empírica, considerándose todas ellas de primera elección⁽²⁾. La opción elegida debe ser individualizada y consensuada con el paciente.

A las 8-12 semanas del inicio del tratamiento, se deberá realizar una nueva gastroscopia con toma de biopsias. Esto permitirá evaluar la eficacia del tratamiento y ajustarlo en cada paciente. Los síntomas clínicos no son suficientes para valorar la respuesta histológica; ya que, a veces, no hay una buena correlación entre los síntomas y la histología.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los IBP presentan una acción antiinflamatoria a nivel esofágico y se ha observado una remisión histológica del 50 % tras el tratamiento en niños y adultos⁽¹⁶⁾. No se han visto diferencias entre los distintos tipos de IBP (Tabla III). Si son eficaces, se reducirá progresivamente la dosis hasta encontrar la mínima eficaz que mantenga la remisión histológica.

Corticoides tópicos deglutidos

La tasa de remisión histológica es superior a las otras alternativas de tratamiento. Los estudios indican tasas de remisión de hasta el 85 % a las 12 semanas del tratamiento⁽¹⁷⁾. El tratamiento con corticoides sistémicos solo se debe usar en estenosis o disfagia graves, por el aumento de efectos secundarios en comparación con los tratamientos tópicos.

En España todavía no está comercializado ningún fármaco especialmente diseñado para la EoE en niños. Actualmente, los corticoides más utilizados son la budesonida oral viscosa en fórmula magistral y la fluticasona líquida, comercializada para la rinitis (Flixonase[®] solución nasal) (Tabla IV).

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético es el único que se dirige a la causa de la enfermedad.

Tabla III. Inhibidores de la bomba de protones más utilizados en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Fármaco	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Omeprazol/ 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)

Tabla IV. Corticoides tópicos deglutidos utilizados en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Fármaco	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Budesonida oral viscosa (BOV)*	< 10 años: 0,5 mg/12 h	< 10 años: 0,5 mg/24 h
	≥ 10 años: 1 mg/12 h	≥ 10 años: 1 mg/24 h
Fluticasona líquida	< 10 años: 400 µg/12 h	< 10 años: 400 µg/24 h
	≥ 10 años: 800 µg/12 h	≥ 10 años: 800 µg/24 h

*BOV en fórmula magistral preparada en farmacia a una concentración 0,2 mg/ml o 0,5 mg/ml o preparación por el propio paciente utilizando budesonida 0,25 mg/mL suspensión para inhalación por nebulizador, mezclada con 4-5 g de maltodextrina⁽¹¹⁾.

– Dosis de 0,5 mg: 1 ampolla (2 ml) de budesonida 0,25 mg/mL.

– Dosis de 1 mg: 1 ampolla (2 ml) de budesonida 0,5 mg/mL.

Elimina de la dieta el alimento o los alimentos desencadenantes, de forma que se consiga la remisión clínica e histológica a largo plazo. Evita el uso de tratamientos farmacológicos. El tratamiento dietético requiere motivación por parte de los pacientes y de sus familias, existiendo en general una peor adherencia a la dieta en adolescentes.

- La **dieta elemental** basada en la administración exclusiva de fórmulas de aminoácidos libres, induce la remisión histológica en el 90 % de los pacientes. En muchos casos es necesario la administración mediante sonda nasogástrica. Dado el deterioro en la calidad de vida del paciente, solo se debe recomendar en casos graves y de manera transitoria tras la ausencia de respuesta a un tratamiento farmacológico adecuado o a una dieta de eliminación empírica. Las **dietas dirigidas según las pruebas de alergia** no se recomiendan en la EoE. La utilidad de las pruebas de alergia alimentaria para identificar alimentos desencadenantes de EoE es baja⁽²⁾.
- La **dieta empírica** elimina los alimentos que con más frecuencia se han relacionado con la EoE, independientemente de las pruebas alérgicas. Requiere siempre la realización de endoscopias digestivas altas con tomas de biopsias tras cada intervención dietética, para evaluar el efecto a nivel histológico. Inicialmente, se ensayó una dieta de eliminación de 6 alimentos (leche de vaca, gluten, huevo, soja, frutos secos, pescado y marisco), con reintroducción secuencial progresiva. Dada la dificultad para seguir estas dietas y el gran número de endoscopias que se requería, se probaron dietas

de eliminación de 4 alimentos (leche-gluten-huevo-legumbres) y luego de 2 alimentos (leche de vaca y gluten). Más recientemente, se propuso un abordaje escalonado, empezando por la de 2 alimentos, si no hay respuesta, ascendiendo a la de 4 y, finalmente, a la de 6. Actualmente, en Pediatría, se recomienda como tratamiento inicial en esta modalidad, la dieta empírica de eliminación de un solo alimento (leche), ya que es mucho más fácil de implementar. Consigue tasas de remisión histológica de hasta un 50 % en los pacientes pediátricos, además de una mejoría clínica y endoscópica. En ausencia de respuesta, se podría continuar según la pauta tradicional de eliminación empírica de alimentos (2-4-6)⁽¹⁸⁾.

Dilatación endoscópica

Se utiliza en casos de estenosis esofágica grave. En la EoE pediátrica este procedimiento es excepcional, ya que en la mayoría de los casos se puede revertir con el tratamiento convencional.

Dupilumab

Se han estudiado muchos fármacos biológicos; sin embargo, el único aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) en EE.UU. para la EoE es el Dupilumab. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad del receptor α de la interleucina 4 (IL-4R α) que bloquea la señalización, tanto de la IL-4 como de la IL-13 y no es inmunosupresor. Es un fármaco aprobado previamente para otras patologías como dermatitis atópica y asma, y desde 2022 para EoE pediátrica en niños mayores de

12 años con un peso a partir de 40 kg. Se prevé que se apruebe próximamente por la Agencia Europea del Medicamento.

Otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP) distintos de la EoE

Los TGEP, más allá de la EoE, son también trastornos crónicos inmunomediados, caracterizados clínicamente por síntomas gastrointestinales (GI) e histológicamente por un aumento patológico de eosinófilos en regiones específicas del tracto GI, en ausencia de causas secundarias de eosinofilia. Se denominan según la localización del infiltrado eosinofílico. Un consenso reciente ha establecido la nomenclatura adecuada para referirse a estos trastornos: gastritis eosinofílica (EoG), enteritis eosinofílica (EoN) y colitis eosinofílica (EoC). El término “gastroenteritis eosinofílica” (EGE), que involucra generalmente estómago e intestino delgado, se ha utilizado ampliamente en la literatura, aunque actualmente se recomienda evitar su uso⁽¹⁾.

Epidemiología

La prevalencia de los TGEP distintos de la EoE es baja y predomina en mujeres.

La prevalencia de EoG en niños es de 4,4, de EGE de 10,7 y de EoC de 4,3/100.000. La prevalencia de EoG aumenta con la edad, mientras que la prevalencia de EGE es mayor en niños menores de 5 años. La prevalencia de EoC no difiere según la edad⁽¹⁹⁾.

En general, los TGEP distintos de la EoE son más frecuentes en mujeres que en hombres, a diferencia de la EoE, con una prevalencia de EoG en mujeres de 7,9/100.000 vs. 5,4/100.000 casos en hombres⁽²⁰⁾. Puede coexistir con otras comorbilidades atópicas y con EoE. La asociación con EoE es del 10,6 % en EoG, del 12 % en EGE y del 10,9 % en EoC⁽²⁰⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de los TGEP solo se conoce de manera parcial. La combinación de una predisposición genética, de la existencia de disbiosis y de otros desencadenantes ambientales (alérgenos ingeridos o inhalados) pueden provocar la inflamación eosinofílica en los pacientes con TGEP.

Tabla V. Clínica de trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP), excluida la esofagitis eosinofílica (EoE), según localización⁽²⁰⁾ y según la profundidad de la infiltración eosinofílica^(21,22)

Según localización	Síntomas
Gastritis eosinofílica (EoG)	Epigastralgia, vómitos o pérdida de peso
Enteritis eosinofílica (EoN)	Dolor abdominal, vómitos, hematemesis o diarrea
Colitis eosinofílica (EoC)	Dolor abdominal, diarrea o estreñimiento y rectorragia
Según profundidad de la infiltración	
Mucosa	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, rectorragia, anemia, malabsorción, pérdida de peso, enteropatía pierde proteínas e hipoalbuminemia
Muscular de la mucosa	Dismotilidad y obstrucción
Serosa	Meteorismo y ascitis

Los eosinófilos inducen mediadores inflamatorios bioactivos que pueden desencadenar la degranulación de mastocitos y liberar citoquinas, mediadores lipídicos y neuromediadores. Estos producen una respuesta inmune Th2 y una inflamación intestinal. Estudios recientes parecen implicar a las citoquinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y la eotaxina-3 en la patogenia de la mayoría de estas enfermedades⁽²¹⁾, aunque la EoC parece tener un transcriptoma diferente al resto de TGEP.

Clínica

Los TGEP distintos de la EoE, presentan una gran diversidad de síntomas que dependen de la localización en el tracto gastrointestinal y de la capa afectada por la eosinofilia tisular (Tabla V).

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos se basan en una clínica compatible, en un aumento del conteo de eosinófilos en las biopsias y en la exclusión de causas secundarias de eosinofilia gastrointestinal.

El diagnóstico puede ser un reto, dada la variabilidad de la clínica, la afectación, a veces parcheada, el difícil acceso en algunas ocasiones mediante procedimientos endoscópicos, o la posibilidad de que el infiltrado eosinofílico solo afecte a las capas profundas, donde no alcanzan las biopsias⁽²³⁾.

El 20-50 % de los pacientes con TGEP presentan niveles normales de eosinófilos en sangre periférica, por lo que un conteo normal no es suficiente para

excluir el diagnóstico. Recientemente, se ha publicado un sistema de puntuación endoscópico para evaluar la afectación en la EoG con una fuerte correlación con los resultados histológicos. Los hallazgos endoscópicos evaluados son: erosiones/ulceraciones, nodularidad, granularidad, eritema, friabilidad, engrosamiento de pliegues y estenosis pilórica⁽²⁴⁾.

La presencia de eosinófilos es habitual en el sistema digestivo salvo en el esófago. El número de eosinófilos del resto de tramos del aparato gastrointestinal aumenta de proximal a distal, salvo en el colon, donde es mayor en el ascendente que en el descendente⁽²³⁾. El criterio diagnóstico para los TGEP incluye el hallazgo de una infiltración eosinofílica tisular superior a la habitual para cada región del tracto gastrointestinal según unos criterios establecidos recientemente (Tabla VI)⁽²⁵⁾.

Un estudio reciente estableció un alto nivel de concordancia entre los hallazgos histológicos y endoscópicos de pacientes con EoG y un panel basado en el

transcriptoma de biopsias gástricas y de marcadores en sangre (eotaxina-3, IL-5 y linfopoyetina estromal tímica, entre otros). No sustituyen el estudio histológico de las muestras, pero los marcadores en sangre podrían servir como un marcador no invasivo inicial, y el estudio del transcriptoma usarse para confirmar el diagnóstico⁽²⁶⁾. De momento, estos marcadores no están disponibles en la práctica clínica habitual.

Diagnóstico diferencial

Se deben descartar otras causas de eosinofilia tisular (Tabla II), principalmente la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Tanto en la EoC como en la EII, se puede encontrar eosinofilia en la lámina propia del colon; sin embargo, la EII presenta otras alteraciones histológicas agudas y crónicas, que la diferencian de la EoC. La clínica y los hallazgos endoscópicos e histológicos deben considerarse para realizar el diagnóstico diferencial.

Tratamiento

La baja prevalencia de los TGEP más allá de la EoE y una patogenia poco conocida, dificulta el consenso sobre su tratamiento.

No se ha publicado ningún estudio controlado aleatorizado sobre el tratamiento de los TGEP, por lo que no hay suficiente evidencia disponible para el establecimiento de protocolos efectivos.

Más de un tercio de los pacientes logran una remisión espontánea, pero la mayoría requerirá tratamiento dietético y/o intervención farmacológica. La mayoría de los pacientes tratados con dietas son pediátricos, bien mediante fórmulas elementales o extensamente hidrolizadas o mediante dietas empíricas de eliminación de un solo alimento

Tabla VI. Criterios diagnósticos de infiltración eosinofílica en los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP), excluida esofagitis eosinofílica (EoE)⁽²⁵⁾

Localización	Infiltrado eosinofílico
Gastritis eosinofílica (EoG)	≥ 30 eos/campo de gran aumento (CGA)
Enteritis eosinofílica (EoN)	≥ 52 eos/CGA en duodeno ≥ 56 eos/CGA en íleon
Colitis eosinofílica (EoC)	≥ 100/CGA en el ciego y colon derecho ≥ 84 eos/CGA en el colon transverso y descendente ≥ 64 eos/CGA en el rectosigma

(leche o trigo) o combinaciones de alimentos considerados de alto riesgo de desencadenar una respuesta alérgica, como en la EoE, excluyendo en algunos estudios además las carnes rojas⁽²⁷⁾.

El tratamiento farmacológico más utilizado son los glucocorticoides sistémicos. Se han descrito varias estrategias de tratamiento con corticoesteroides: prednisona oral y budesonida tópica. El tratamiento con prednisona oral se inicia a una dosis de inducción de 0,5-1 mg/kg/día hasta alcanzar la remisión clínica. Posteriormente, la dosis se disminuye progresivamente hasta suspenderlo o hasta conseguir una mínima dosis de mantenimiento que mantenga la remisión clínica. Respecto al tratamiento con budesonida tópica, la dosis de inducción es de 9 mg/día con posterior descenso de la dosis⁽²¹⁾. Se han publicado tasas de hasta un 42 % de resistencia o recaídas en una cohorte de pacientes con EGE⁽²⁸⁾. El tratamiento tópico es menos eficaz que en la EoE y el tratamiento sistémico tiene efectos secundarios a largo plazo.

Entre los fármacos biológicos se han estudiado el cendakimab (anti-IL-13) y el dupilumab (anti-IL-4R α), observando que ambos disminuyen el conteo de eosinófilos y mejoran los síntomas. El vedolizumab (se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$) ha sido también utilizado con éxito en algunos pacientes. El mepolizumab (anti-IL-5) y reslizumab (anti-IL-5) han demostrado una reducción en el número de eosinófilos, pero sin mejoría clínica. Para EoG y EGE, tanto benralizumab (anti-IL-5) como lircatelimab o AK002 (anti-Siglec 8) han producido mejoría clínica e histológica⁽²⁹⁾.

Prevención de los TGEP

No hay suficiente evidencia para recomendar ninguna medida de prevención eficaz de TGEP.

Función del pediatra de Atención Primaria

El papel del pediatra de Atención Primaria es fundamental en el reconocimiento de los síntomas de los TGEP, especialmente en pacientes atópicos. La EoE es la entidad más frecuente y se debe sospechar ante un paciente con una clínica compatible. Siempre se ha

de derivar al gastroenterólogo pediátrico, dado que es necesario realizar una gastroscopia para su diagnóstico. En el caso de los TGEP más allá de la EoE, es frecuente un retraso diagnóstico dado lo inespecífico de la clínica; sin embargo, ante síntomas de alarma se debe derivar al gastroenterólogo pediátrico para agilizar el proceso diagnóstico y terapéutico.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

- Dellon E, Gonsalves N, Abonia JP, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022; 20: 2474-84.
- *** Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann Ch, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology Journal. 2017; 5: 335-58.
- Arias A, Lucendo A. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. Digestive and Liver Disease. 2019; 51: 55-62.
- Barrio A, Botija Arcos G, Recio Linares A, García Rodríguez C. Esofagitis y gastritis. Pediatr Integral. 2019; XXIII: 377-85.
- Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology Clinics of North America. 2014; 43: 257-68.
- Alexander ES, Martin 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.
- Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, Sonnenberg A, Genta RM, Dellon ES. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42: 461-9.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018; 154: 333-45.
- 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: 624-9.
- Mennini M, Tambucci R, Riccardi C, Rea F, De Angelis P, Fiocchi A, et al. Eosinophilic Esophagitis and Microbiota: State of the Art. Front. Immunol. 2021; 12: 595762.
- *** Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puige R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. An Pediatr (Barc). 2020; 92: 376.e1-376.e10.
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut. 2022; 71: 1459-87.
- 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.
- Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Diseases of the Esophagus. 2017; 30: 1-8.
- Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67: 318-21.
- 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.
- Lucendo AJ, Miehle S, Schlag Ch, 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.e15.
- Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, Kim KYA, Chen L, Makhija M, et al. A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; 20: 1748-56.e11.
- Jensen ET, Martin 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.
- 20.*** Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 318-21.
- 21.*** Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews.* 2020; 16: 106-14.
22. Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29: 109-17, x-xi.
23. Espín Jaime B. Patología digestiva eosinofílica. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones. 3.0; 2019. p. 165-76.
24. Hirano I, Collins MH, King E, Sun Q, Chehade M, Abonia JP, et al. Prospective Endoscopic Activity Assessment for Eosinophilic Gastritis in a Multisite Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117: 413-23.
25. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014; 43: 257-68.
26. Shoda T, Wen T, Caldwell JM, Collins MH, Besse JA, Osswald GA, et al. Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: Multi-site study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 255-69.
27. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Olga Redondo O, Tenias JM. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 56-64.
28. 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.
29. Dellon E, Spergel J. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130: 21-7.
- Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puige R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92: 376.e1-376.e10. Guía actualizada del manejo de EoE en España, elaborado por el Grupo de Trabajo de trastornos gastrointestinales eosinofílicos de la SEGHNIP.
- Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 318-21. Artículo de revisión sobre los TGEP excluida la EoE, que aborda desde la fisiopatología, hasta la clínica y el manejo diagnóstico y terapéutico. Promueve la creación y el impulso de plataformas de pacientes y profesionales, como CEGIR en EE.UU.
- Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews.* 2020; 16: 106-14. Artículo actualizado que resume el conocimiento y el manejo de los TGEP en Pediatría. Describe las características clínicas y los criterios diagnósticos, y aborda el diagnóstico diferencial.

Bibliografía recomendada

- Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann Ch, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal.* 2017; 5: 335-58. Artículo de consenso entre las principales sociedades y grupos de trabajo de Digestivo y Alergología europeos sobre el manejo de EoE.

Caso clínico

Niño de 12 años que consulta por síntomas de disfagia intermitente en los últimos 2 años, tras el inicio de la inducción de tolerancia oral (ITO) a la leche por el servicio de Alergología. El paciente nos cuenta que los episodios de disfagia han sido muy puntuales en los últimos años y refiere encontrarse “muy bien”. Niega impactaciones.

Antecedentes personales

Dermatitis atópica, alergia a la proteína de leche de vaca (PLV) y al huevo IgE mediadas. La alergia a PLV debutó en los primeros meses de vida, con clínica de eritema peribucal tras la ingesta de una fórmula adaptada de PLV. *Prick test* y CAP positivos para la PLV. Se inició dieta de eliminación de la PLV, con buena evolución, salvo un episodio de anafilaxia a los 2 años tras ingesta accidental de la misma. A partir de los 10 años inició ITO en seguimiento por Alergología con buena respuesta, tomando en la actualidad 200 ml de leche al día.

Exploración física

Exploración normal y antropometría adecuada.

Pruebas complementarias

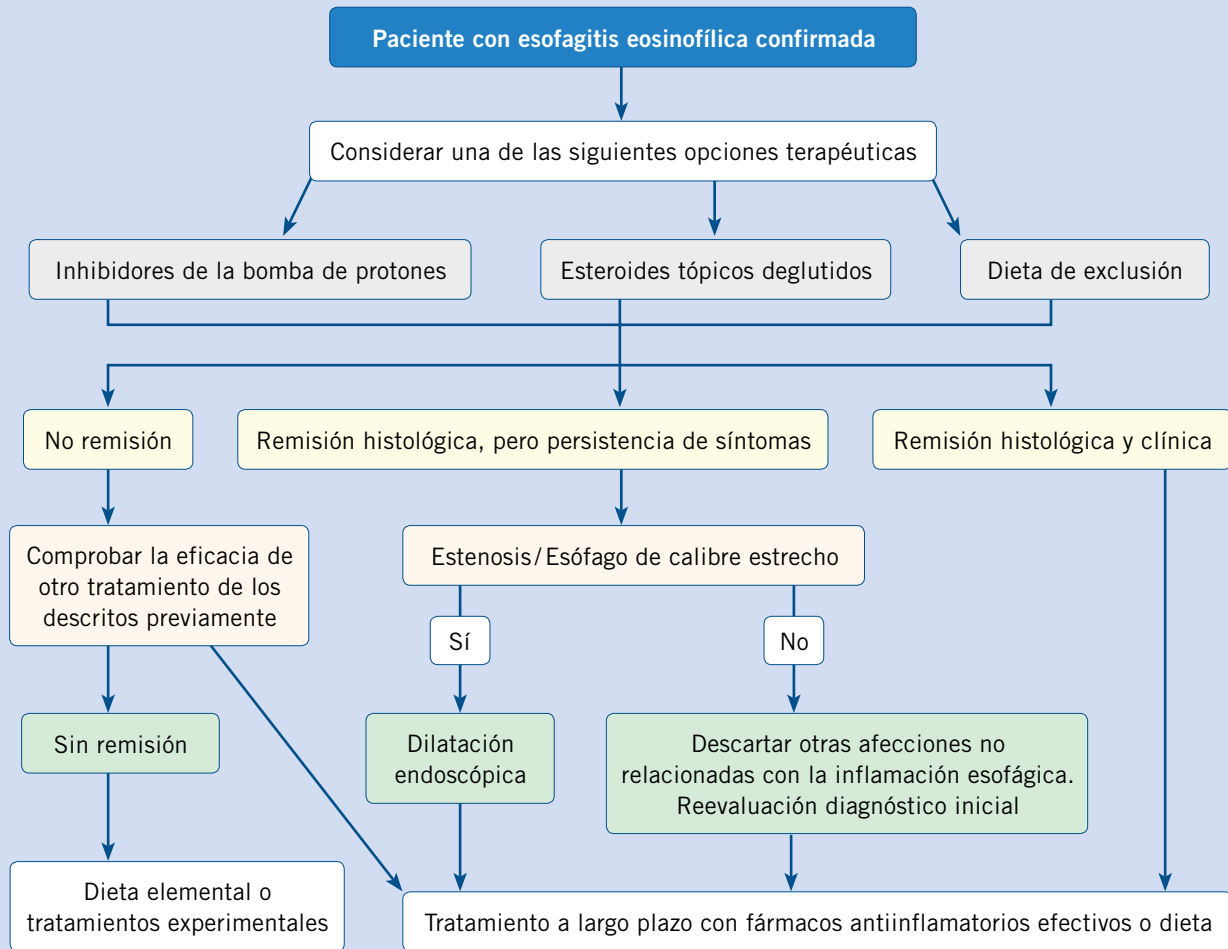
Endoscopia digestiva alta: Hirano (*EoE Endoscopic Reference Score: EoE-EREFs*) 2 puntos, con exudados < 10 % y edema en los 3 tercios. Microscópicamente: esófago proximal: 3 eos/CGA; esófago medio: 7 eos/CGA; esófago distal: 10 eos/CGA. Hiperplasia de células basales y disqueratosis leve en el tercio medio y distal. Mucosa gástrica y duodenal normales.

Evolución

Dada la clínica compatible, la comorbilidad alérgica y los hallazgos macroscópicos endoscópicos, la sospecha de esofagitis eosinofílica (EoE) es alta; sin embargo, no cumple el criterio histológico del hallazgo de ≥ 15 eos/CGA en, al menos, una de las biopsias esofágicas. Dado que la afectación de la mucosa esofágica en EoE puede ser parcheada, podemos estar ante estadios iniciales de la enfermedad. Decidimos seguimiento clínico y citamos una nueva gastroscopia en 4 meses; sin embargo, a los 3 meses acude al servicio de urgencias por una impactación esofágica con un trozo de ternera que precisa de una gastroscopia para su resolución. Se toman biopsias esofágicas. Macroscópicamente, presenta: Hirano 3 puntos, con exudados < 10 %, edema y surcos en los 3 tercios esofágicos. Microscópicamente: esófago proximal: 12 eos/CGA; esófago medio: 45 eos/CGA; esófago distal: > 60 eos/CGA. Abscesos eosinofílicos, hiperplasia de células basales y disqueratosis en los 3 tercios. Biopsias gástricas y duodenales sin hallazgos patológicos. Con estos hallazgos y un adecuado despistaje de otras causas de eosinofilia tisular, se diagnostica de EoE y se plantea el inicio del tratamiento con omeprazol a 1 mg/kg/12 h durante 8-12 semanas seguido de gastroscopia con buena respuesta, bajando la dosis de omeprazol a la de mantenimiento (1 mg/kg/día).

En pacientes donde el *score* endoscópico está alterado, pero el pico máximo de eosinófilos es < 15, el *score* histológico EoEHSS (*Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*) podría ayudar a detectar la existencia de actividad inflamatoria eosinofílica.

Algoritmo terapéutico propuesto para la esofagitis eosinofílica



Modificado de: Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, et al⁽²⁾.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastrointestinal

33. Señale la respuesta **INCORRECTA** sobre la etiopatogenia de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP):

- Están implicados factores genéticos y una respuesta inmunitaria anómala.
- Actualmente, todavía se desconocen muchos factores implicados en la misma.
- Factores epigenéticos pueden participar en el desarrollo.
- La disbiosis no parece implicada en la etiopatogenia.
- Estudios actuales sugieren la activación de mecanismos de la inmunidad Th2.

34. Señale la respuesta **CORRECTA** sobre los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP):

- La gastritis, enteritis y colitis eosinofílicas son más frecuentes en varones.
- La gastritis eosinofílica es más frecuente en menores de 5 años y la prevalencia de enteritis eosinofílica aumenta con la edad.
- El hallazgo de infiltración eosinofílica en cualquier tramo del tracto digestivo es patológico.
- Los TGEP son más frecuentes en pacientes con comorbilidad atópica.
- Para poder realizar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica, no debe coexistir en un paciente con otro TGEP.

35. Respecto al diagnóstico de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP), excluida la esofagitis eosinofílica (EoE), señale la respuesta **INCORRECTA**:

- El diagnóstico puede ser complicado, dado que los síntomas son variados, la afectación puede ser parcheada o el infiltrado eosinofílico puede afectar solo a capas profundas.
- La afectación de la serosa se caracteriza por producir dismotilidad y obstrucción.
- Los criterios diagnósticos deben incluir datos clínicos e histológicos.
- Debemos hacer el diagnóstico diferencial entre colitis eosinofílica y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Se deben descartar otras causas de eosinofilia tisular.

36. Respecto al tratamiento en la esofagitis eosinofílica (EoE), señale la respuesta **CORRECTA**:

- Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los corticoides deglutidos y la dieta de eliminación se consideran tratamientos de primera elección.
- Se recomienda empezar con el tratamiento con IBP y, si no hay respuesta histológica, cambiar a cualquiera de las otras dos opciones.
- El tratamiento con IBP consigue unas tasas de remisión histológica de hasta el 80 % en niños.
- En el caso de elegir como tratamiento la dieta de eliminación, las últimas guías recomiendan realizar una dieta de exclusión de 6 alimentos.

- A un adolescente de 14 años, con alergias IgE mediadas múltiples, que es diagnosticado de esofagitis eosinofílica (EoE), le plantearemos como primera opción la dieta de eliminación por sus antecedentes alérgicos.

37. Respecto al diagnóstico y seguimiento de la esofagitis eosinofílica (EoE), señale la respuesta **CORRECTA**:

- Las pruebas de alergia (*prick test* o CAP) son útiles para identificar los alimentos desencadenantes de esta enfermedad.
- Un paciente de 8 años en seguimiento por EoE, asintomático, con una gastroscopia de hace 2 años normal, y con una buena adherencia al tratamiento, no precisa la realización de gastroscopias de control.
- Los hallazgos macroscópicos en la realización de la gastroscopia son útiles para orientar si hay afectación de la mucosa esofágica.
- La estenosis como complicación de la EoE no se da nunca en niños.
- En el seguimiento de la EoE se pueden emplear marcadores no invasivos como la eosinofilia en sangre.

Caso clínico

38. Nuestro paciente, ¿CUMPLE CRITERIOS para ser diagnosticado de EoE en la actualidad?

- Sí. Cumple criterios clínicos e histológicos. De hecho, tras los hallazgos en la primera gastroscopia ya podía haber sido diagnosticado de esofagitis eosinofílica (EoE).

- b. Sí. Presenta ≥ 15 eos/CGA en las biopsias esofágicas, lo que es criterio suficiente para su diagnóstico.
- c. No. Pese a que la clínica es muy sugerente, en una biopsia tiene menos de 15 eos/CGA, por lo que no se puede hacer el diagnóstico de certeza en el momento actual.
- d. No. Antes de confirmar el diagnóstico deberemos darle un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Si no presenta remisión histológica, entonces sí podremos diagnosticarlo.
- e. Sí. Presenta ≥ 15 eos/CGA, tiene síntomas clínicos y no presenta otra enfermedad que justifique la infiltración eosinofílica.
39. ¿Qué tratamiento sería el más indicado en este paciente? Señale el tratamiento **MÁS RECOMENDABLE**:
- a. Dado que la leche de vaca ha sido el desencadenante de la esofagitis eosinofílica (EoE), el tratamiento más indicado es una dieta de eliminación sin proteínas de leche de vaca (PLV) que actúa frente a la causa de la enfermedad.
- b. Dado que es un paciente con antecedentes de anafilaxia a la PLV, el tratamiento ha de ser consensuado con Alergología. Se podría valorar bajar la dosis de leche de vaca hasta una cantidad que prevenga la anafilaxia, y pautar tratamiento farmacológico.
- c. Dado que es un paciente que ha sufrido una impactación, el tratamiento inicial es el uso de corticoides sistémicos para revertir la posible estenosis.
- d. Dado que es un paciente con alergia IgE mediada, se deberán realizar pruebas de alergia alimentaria para descartar posibles desencadenantes alimentarios.
- e. Dado que es un paciente con alergias alimentarias, lo más conveniente es mantener la ingesta de 200 mL de leche al día y pautar tratamiento farmacológico.
40. ¿Cómo se ha de hacer el **SEGUIMIENTO** en este paciente?
- a. Realizaremos una endoscopia de control según la clínica.
- b. Realizaremos una endoscopia de control a las 8-12 semanas.
- c. Si responde clínicamente al tratamiento, se puede suspender el tratamiento y repetir la endoscopia si nuevos síntomas.
- d. Si responde clínicamente al tratamiento, se puede desescalar el mismo, sin suspender, y repetir la endoscopia si nuevos síntomas.
- e. Si hubiera dejado de tomar todo tipo de lácteos, no será necesario suplementar con calcio y vitamina D de forma empírica.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria