



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Revisión bibliográfica sobre os aspectos clínicos, diagnósticos e tratamento da esofaxite eosinofílica na idade pediátrica.**

**Revisión bibliográfica sobre los aspectos clínicos, diagnósticos y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en la edad pediátrica.**

**Literature review on the clinical aspects, diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in pediatric patients.**

**Autor/a:** Sara Vázquez Pérez

**Titor/a:** María Rosaura Leis Trabazo

**Cotitor/a:** Santiago Andrés Fernández Cebrián

**Departamento:** Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecología e Obstetricia e Pediatría

Xuño 2025

# ÍNDICE

- 1. Resumen**
  - 1.1 Resumen
  - 1.2 Resumo
  - 1.3 Abstract
- 2. Introducción**
  - 2.1 Epidemiología
  - 2.2 Fisiopatología/Etiopatogenia
    - 2.2.1 Factores genéticos
    - 2.2.2 Factores ambientales
- 3. Justificación y objetivos**
  - 3.1 Justificación
  - 3.2 Objetivos
- 4. Material y métodos**
- 5. Discusión**
  - 5.1 Clínica
  - 5.2 Diagnóstico
    - 5.2.1 Endoscopia
    - 5.2.2 Biopsia
    - 5.2.3 Nuevos métodos diagnósticos: Biomarcadores y técnicas mínimamente invasivas
    - 5.2.4 Índice de Gravedad para la Esofagitis Eosinofílica
  - 5.3 Tratamiento
    - 5.3.1 Tratamiento dietético
      - 5.3.1.1 Dieta elemental
      - 5.3.1.2 Dietas empíricas
      - 5.3.1.3 Dieta dirigida por pruebas de alergia
      - 5.3.1.4 Seguridad de las dietas de eliminación
    - 5.3.2 Tratamiento farmacológico
      - 5.3.2.1 Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)
      - 5.3.2.2 Corticoides tópicos deglutidos
    - 5.3.3 Terapias emergentes
      - 5.3.3.1 Agentes biológicos
      - 5.3.3.2 Otras alternativas terapéuticas
    - 5.3.4 Tratamiento endoscópico
  - 5.4 Seguimiento
- 6. Conclusiones**
- 7. Referencias bibliográficas**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ATB: Antibiótico

Células NK: Células natural killer

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ED: Dilatación endoscópica

EDA: Endoscopia digestiva alta

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EndoFLIP: Sonda de imagen funcional endoluminal

EoE: Esofagitis eosinofílica

EoE-HSS: *Eosinophilic Esophagitis Histological Scoring System*

Eos/CGA: Eosinófilos por campo de gran aumento

EREFS: *Endoscopic Reference Score*

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

EUS: Ecografía endoscópica

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FED: Dieta empírica

2-FED: Dieta de 2 alimentos

4-FED: Dieta de 4 alimentos

6-FED: Dieta de 6 alimentos

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo

I-SEE: Índice de Gravedad para la Esofagitis Eosinofílica

IBP: Inhibidor de la bomba de protones

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleukina

Linfocitos Th: Linfocitos T-helper

PLV: Proteínas leche de vaca

SPINK: Inhibidor de la serina proteasa Kazal

STAT6: Transductor de señales y activador de la transcripción 6

TFG-B: Factor de crecimiento transformante beta

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular 1

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Sintomatología característica de la EoE pediátrica.

**Tabla 2.** EREFS (*Endoscopic Reference Score*).

**Tabla 3.** Parámetros evaluados en el EoE-HSS (*Histological Scoring System*).

**Tabla 4.** Enfermedades que cursan con eosinofilia esofágica.

**Tabla 5.** I-SEE (Índice de Gravedad para la Esofagitis Eosinofílica).

**Tabla 6.** Eficacia de las dietas empíricas, según estudios prospectivos, para el tratamiento de la EoE en pediatría.

**Tabla 7.** Dosis óptimas de IBPs para el tratamiento de la EoE pediátrica.

**Tabla 8.** Dosis óptimas de corticoides tópicos deglutidos según la edad para el tratamiento de la EoE pediátrica.

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Respuesta inflamatoria Th2.
- Figura 2.** Diagrama de flujo PRISMA.
- Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de la EoE.
- Figura 4.** Algoritmo terapéutico de la EoE.
- Figura 5.** Indicaciones aprobadas de Dupilumab.

# 1. RESUMEN

## 1.1 RESUMEN

**Introducción:** La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica inmunomediada, asociada a una respuesta Th2. Este mecanismo inmunológico, junto con factores ambientales, causa esta entidad clínico-patológica caracterizada por una infiltración mucosa de eosinófilos y síntomas de disfunción esofágica.

**Justificación y objetivos:** Este TFG tiene como objetivo revisar la bibliografía reciente sobre la EoE pediátrica enfocándose en su presentación clínica, métodos diagnósticos y manejo terapéutico. Secundariamente, exploramos nuevas herramientas diagnósticas y terapias emergentes que se encuentran en investigación.

**Materiales y métodos:** Para esta revisión realizamos una búsqueda en PubMed y Dialnet con los términos “*Eosinophilic Esophagitis*” AND “*Children*”, obteniendo 2099 artículos. Aplicamos filtros por fecha (2020-2025), idioma (inglés y español) y tipo de estudio, y establecemos criterios de exclusión específicos, resultando al final en 19 artículos. Se revisan también los artículos referenciados en los seleccionados anteriormente, incluyendo algunos de ellos como parte de la bibliografía de esta revisión.

**Discusión:** La EoE en pediatría supone un reto diagnóstico y terapéutico dada su variabilidad en la presentación clínica según la edad. El *gold standard* para el diagnóstico continúa siendo la EDA con biopsias, aunque técnicas menos invasivas como los biomarcadores se encuentran en estudio. El tratamiento de primera línea está formado por IBPs, dietas de exclusión y corticoides tópicos, todos eficaces, pero sin alcanzar la remisión completa. Las terapias biológicas se encuentran en investigación, aunque el uso de Dupilumab ya está implementado en la práctica clínica. Comprender integralmente la EoE es fundamental para optimizar su abordaje clínico y prevenir complicaciones futuras.

**Conclusiones:** La EoE pediátrica presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos debido a su variabilidad clínica. El tratamiento incluye IBPs, dietas y corticoides tópicos, pero las terapias biológicas emergen como una opción prometedora.

**Palabras clave:** *esofagitis eosinofílica, niños, endoscopia, biopsia, dietas de exclusión, inhibidores de la bomba de protones, corticoides tópicos deglutidos, dupilumab.*

## 1.2 RESUMO

**Introdución:** A esofaxite eosinofílica é unha enfermidade crónica inmunomediada, asociada a unha resposta Th2. Este mecanismo inmunolóxico, xunto con factores ambientais, causa esta entidade clínico-patolóxica caracterizada por unha infiltración mucosa de eosinófilos e síntomas de disfunción esofáxica.

**Xustificación e obxetivos:** Este TFG ten como obxectivo principal revisar a bibliografía recente sobre a EoE pediátrica enfocándose na súa presentación clínica, métodos diagnósticos e manexo terapéutico. Secundariamente, exploramos novas ferramentas diagnósticas e terapias emerxentes que se atopan en investigación.

**Materiais e métodos:** Para esta revisión realizamos unha búsqueda bibliográfica en PubMed e Dialnet utilizando os termos “*Eosinophilic Esophagitis*” AND “*Children*”, obtendo 2099 artigos. Aplicamos filtros por data (2020-2025), idioma (inglés e español) e tipo de estudio, e establecemos criterios de exclusión específicos, resultando ao final en 19 artigos. Revisanse tamén os artigos referenciados nos seleccionados anteriormente, incluíndo algúns deles como parte da bibliografía desta revisión.

**Discusión:** A EoE en pediatría supón un reto diagnóstico e terapéutico dada a súa variabilidade na presentación clínica según a idade. O *gold standard* para o diagnóstico continúa sendo a EDA con biopsias, aínda que técnicas menos invasivas como os biomarcadores atópanse en estudo. O tratamento de primeira liña está formado por IBPs, dietas de exclusión e corticoides tópicos, todos eficaces, pero sen alcanzar a remisión completa. As terapias biolóxicas atópanse en investigación, aínda que o uso de Dupilumab xa está implementado na práctica clínica. Comprender integralmente a EoE é fundamental para optimizar o seu abordaxe clínico e previr complicacións futuras.

**Conclusións:** A EoE pediátrica presenta desafíos diagnósticos e terapéuticos debido á súa variabilidade clínica. O tratamento inclúe IBPs, dietas e corticoides tópicos, pero as terapias biolóxicas emerxen como unha opción prometedora.

**Palabras clave:** *esofaxite eosinofílica, nenos, endoscopia, biopsia, dietas de exclusión, inhibidores da bomba de protóns, corticoides tópicos deglutidos, dupilumab.*

### 1.3 ABSTRACT

**Introduction:** Eosinophilic esophagitis is a chronic immune-mediated disease, associated with a Th2-type immune response. This immunological mechanism, along with environmental factors, causes this clinicopathological entity characterized by mucosal infiltration of eosinophils and symptoms of esophageal dysfunction.

**Justification and objectives:** The aim of this thesis is to review recent literature on pediatric EoE, focusing on its clinical presentation, diagnostic methods and therapeutic management. Secondly, we explore new diagnostic tools and emerging therapies, currently under investigation.

**Materials and methods:** For this review, we conducted a search in PubMed and Dialnet using the terms “*Eosinophilic esophagitis*” AND “*Children*”, resulting in 2099 articles. Filters were applied for date (2020-2025), language (English and Spanish) and study type, and specific exclusion criteria were set, ultimately selecting 19 articles. Articles referenced in the selected studies were also reviewed, and some of them were included as part of the bibliography of this review.

**Discussion:** Pediatric EoE presents both diagnostic and therapeutic challenges due to its age-dependent clinical variability. The gold standard for diagnosis remains endoscopy with biopsy, although less invasive methods, such as biomarkers, are under investigation. First-line treatment includes PPIs, elimination diets and topical corticosteroids, all of which have shown efficacy, but do not achieve full remission. Biological therapies are being studied, and Dupilumab is already implemented in clinical practice. A complete understanding of EoE is essential for optimizing its clinical management and preventing future complications.

**Conclusions:** Pediatric EoE presents diagnostic and therapeutic challenges due to its clinical variability. Treatment includes PPIs, exclusion diets and topical corticosteroids, but biological therapies emerge as a promising option.

**Keywords:** *Eosinophilic Esophagitis, children, endoscopy, biopsy, exclusion diets, proton pump inhibitors, swallowed topical corticosteroids, Dupilumab.*

## 2. INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad local crónica inmunológicamente mediada por linfocitos T-helper tipo 2, cuyas dos características principales son los síntomas de disfunción esofágica y la infiltración del epitelio esofágico por eosinófilos. Es, por lo tanto, una entidad clínico-patológica en la que los síntomas y la histología deben considerarse de forma conjunta. (1,2)

En los últimos años su incidencia y prevalencia han ido en aumento hasta convertirse en la enfermedad gastrointestinal eosinofílica más frecuente. Los síntomas varían dependiendo de la edad y su presentación clínica es muy variable, desde síntomas inespecíficos como dispepsia, hasta formas más graves como el fallo en el medro. (1,2,3,4)

El *gold standard* para el diagnóstico continúa siendo la biopsia esofágica a través de endoscopia digestiva alta (EDA), aunque se siguen estudiando métodos no invasivos. En cuanto al tratamiento, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), los corticoesteroides y las dietas de eliminación son considerados de primera línea. Debe individualizarse con cada paciente y puede cambiarse en cualquier momento si fuese necesario. (3)

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La EoE fue descrita como entidad clínico-patológica al principio de los años 90 (2). A pesar de ser relativamente emergente en la edad pediátrica, se encuentra en ascenso a nivel global (1,2,3,4). De hecho, es el trastorno gastrointestinal eosinofílico más frecuente, la esofagitis más prevalente en la edad pediátrica y una de las causas más comunes de disfagia (1,2,5).

En una revisión sistemática con metanálisis realizada por *Navarro et al.* (6) en 2019 se ha descrito una incidencia agrupada de 6.6/100.000/año en niños frente a 7.7/100,000/año en adultos (7,8). La prevalencia varía dependiendo del país y del continente, pero de forma global es 34.4 casos/100,000 habitantes, siendo para los niños de 34 casos/100,000 habitantes (7,9).

En nuestro país y en concreto en la población pediátrica, que es el objeto de nuestra revisión, la incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas, observándose un aumento anual del 19% en el período entre 2002 y 2013. Siendo la tasa de incidencia del año 2017 de 10,6 casos por cada 100,000 habitantes/año y la prevalencia de 111 casos por cada 100.000 habitantes. (2)

La distribución en cuanto a sexo y raza también es algo a destacar. Tiene mayor prevalencia en el sexo masculino que en el femenino (3-4:1), siendo también más prevalente en individuos caucásicos que en otros grupos raciales. (4)

### 2.2 FISIOPATOLOGÍA/ETIOPATOGENIA

La EoE es una enfermedad inflamatoria crónica no mediada por IgE cuya fisiopatología todavía no se conoce completamente, pero se cree que es de carácter multifactorial. (4,9)

El desarrollo económico sumado a la mayor disponibilidad alimentaria y a unas mejores condiciones higiénicas han contribuido a la patogenia de la EoE la cual es multifactorial. Esto no es más que otra demostración de que, aunque existen características genéticas que aumentan el riesgo de padecer esta entidad, los factores ambientales son fundamentales para el desarrollo de la misma. (9)

El mecanismo fisiopatológico consiste en una actividad anormal de los linfocitos T-helper tipo 2 y la falta de integridad de la barrera epitelial esofágica que interactúan con alérgenos ambientales, sobre todo de la dieta, y desencadenan una respuesta inflamatoria que provoca la lesión y disfunción del esófago, y secundariamente fibrosis. (3,4)

### 2.2.1 Factores genéticos

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido la identificación de diversos loci genéticos implicados en la fisiopatología de la EoE. Por una parte, están aquellos que se relacionan con la disfunción de la barrera epitelial esofágica, como pueden ser las alteraciones de la desmogleína-1, la filagrina o la alteración en la expresión de calpain-14. Por otra parte, nos encontramos con polimorfismos que se relacionan con la parte inmunológica de la enfermedad como puede ser la quimiotaxis de los eosinófilos o la respuesta mediada por los linfocitos Th2. (3,4,9,10)

Se establece así el papel de la genética en dos de los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: la disfunción de la barrera epitelial esofágica y el mecanismo inmunológico mediado por Th2.

La desmogleína-1 es una proteína de adhesión que forma parte de las uniones del epitelio esofágico. Está codificada por el gen DSG1 cuya expresión se ve alterada en la EoE. La disfunción de dicha proteína se produce mediante la vía de la IL-13, que induce la activación de calpain-14, una enzima proteolítica que se expresa únicamente en el esófago, lo que provoca la pérdida de expresión de DSG1 y con ello contribuye al daño de la barrera epitelial. Asimismo, la filagrina y la zonulina-1 son otras dos proteínas que participan en la función de barrera del epitelio esofágico y cuya función también se ve mermada en la EoE. Participan también los inhibidores de la serina proteasa Kazal-tipo 5 y 7 (SPINK5 y SPINK7) cuya actividad se encuentra alterada. (3,4,9)

Las distintas alteraciones producidas en el epitelio esofágico que se mencionan previamente son las responsables de que la función de barrera del epitelio esofágico se vea deteriorada lo que radica en un aumento de la permeabilidad epitelial en el esófago. Esta es la causa de que los antígenos ambientales, especialmente aquellos provenientes de la dieta, penetren más fácilmente. La entrada de estos antígenos, junto con la barrera dañada, estimula la liberación de alarminas, como la linfopoyetina estromal tímica y la IL-33, encargadas de la diferenciación de los linfocitos Th2. (3,4,9)

Los linfocitos Th2 liberan citoquinas que perpetúan la respuesta inflamatoria. La IL-4 (secretada por los linfocitos Th2, las células natural-killers (NK) y basófilos) promueve la diferenciación de los linfocitos T en Th2 y la activación de los linfocitos B. La IL-5 (linfocitos Th2, mastocitos, eosinófilos) se encarga de la proliferación y quimiotaxis de los eosinófilos. La IL-13 (linfocitos Th2) es la responsable de que actúe la eotaxina-3 que juega, quizás, el papel más importante en la patogénesis de la EoE, ya que se trata de una quimiocina encargada de la quimiotaxis de los eosinófilos, cuyo gen CCL-26 se encuentra desregulado en esta enfermedad. Además, IL-13 aumenta la adhesión de los eosinófilos al activar la periostina y transformar el factor de crecimiento TFG-B. Esto explica el papel de esta última interleukina en el desarrollo de la fibrosis, ya que el TFG-B participa en la expresión de genes profibróticos y ella misma se encarga del remodelado tisular. Los cambios que se producen en el tejido son la fibrosis, la hiperplasia epitelial y un aumento de la angiogénesis, lo que explicaría porque hay factores angiogénicos que se ven aumentados en la EoE como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1). (3,8,9)

Esta cascada inflamatoria es la que produce todos los cambios tisulares que posteriormente se visualizarán en la endoscopia. (4)

La Figura 1 representa la diferenciación de los linfocitos a Th2 y su correspondiente producción de interleukinas.

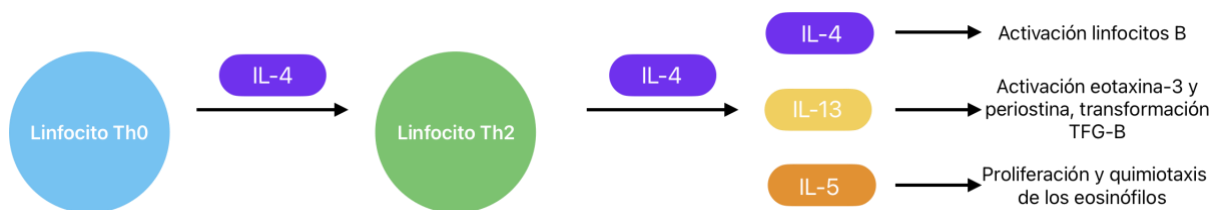


Figura 1: Respuesta inflamatoria Th2. (3)

### 2.2.2 Factores ambientales

El ambiente juega un papel muy relevante tanto en la patogénesis de la EoE como en las exacerbaciones de la misma. (3)

Las exposiciones ambientales que se producen en los primeros meses de vida son cruciales, ya que es en este período donde se produce el desarrollo del sistema inmunológico y de la microbiota del tubo digestivo, lo que determina la posibilidad de padecer EoE en el futuro (3,9). Encontramos como factores de riesgo establecidos de esta etapa: la alimentación con lactancia artificial, la cesárea, la prematuridad, la estancia en UCI neonatal, fiebre materna o el tratamiento temprano con ATB o IBP (2,4). Sin embargo, aunque algunos de estos factores son evitables la evidencia actual no demuestra que se deba tener en cuenta la prevención frente a ellos (10). Por ejemplo, en el caso del tratamiento con ATB e IBPs se recomienda reducir lo máximo posible su uso y solo cuando sea estrictamente necesario, como es habitual en la práctica clínica. Cabe destacar que la presencia de animales domésticos es considerada factor protector. En cuanto a la lactancia materna, no hay evidencia suficiente para calificarla como protectora a pesar de sus múltiples beneficios en otros ámbitos (4). En cambio, la lactancia artificial sí es un factor de riesgo relativo, como ya se ha mencionado anteriormente, sobre todo en aquellos niños con alergia a las proteínas de leche de vaca no-IgE mediada, vomitadores o que han presentado previamente alteraciones en el aparato digestivo (4).

Entre el 5% y el 7% de los pacientes tienen familiares afectos, lo que convierte a la historia familiar de enfermedad en un factor de riesgo para el desarrollo de la EoE y, aunque se piensa que esto se debe únicamente a la genética, en realidad, también influye el hecho de compartir el mismo ambiente y estilo de vida. Además, los estudios con gemelos muestran que los gemelos monocigóticos tienen más probabilidad de compartir la enfermedad que los gemelos dicigóticos (41% vs 24%), lo que indica que la genética influye en la fisiopatología, aunque no lo es todo. (2,3,7,9)

La atopia se asocia con frecuencia a la EoE y se estima que aproximadamente el 75% de los pacientes con esta enfermedad presentan alguna forma de atopia (3,10). Concretamente, las comorbilidades alérgicas más comunes en los pacientes con EoE son dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria mediada por IgE (1,2,4,9).

La infección por *Helicobacter pylori* se cree que juega un papel protector en la EoE, podría ser por el hecho de que la infección conduce a una respuesta inmune mediada por Th1, alterando el equilibrio Th1-Th2 y protegiendo frente a la respuesta Th2, pero todavía no está demostrado. (3,10)

El papel de la microbiota del esófago no ha sido esclarecido y continúa siendo objeto de estudio (4,7).

### **3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

#### **3.1 JUSTIFICACIÓN**

La EoE es una enfermedad crónica mediada por el sistema inmune, cuya característica principal es la infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica no mediada por IgE. Su incidencia en la edad pediátrica ha ido en aumento en las últimas décadas, hasta llegar a convertirse en una de las causas más frecuentes de disfagia e impactación alimentaria en los niños.

La clínica de la enfermedad varía con la edad, ya que se trata de una enfermedad progresiva. En los primeros años de vida prevalecen síntomas de carácter inespecífico como pueden ser los vómitos y el dolor abdominal. Con el paso del tiempo y el mantenimiento de la inflamación, la enfermedad evoluciona a fenotipos más fibróticos apareciendo así, en adultos y adolescentes, síntomas característicos de disfunción esofágica, como la disfagia.

El *gold standard* para el diagnóstico continúa siendo la EDA con toma de biopsias en la que se observa la infiltración de eosinófilos en el esófago, que debe ser de al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA). Se deben excluir otras entidades que puedan ser responsables de eosinofilia esofágica.

La primera línea de tratamiento incluye IBPs, tratamiento dietético y corticoides tópicos, siendo las dietas el único tratamiento que se dirige realmente a la causa de la enfermedad. Aunque estas tres terapias han demostrado ser eficaces, ninguna ha alcanzado una remisión completa por lo que la búsqueda de nuevos tratamientos continúa en vías de desarrollo. Un agente biológico, dupilumab, ya se emplea en la práctica clínica como tratamiento de segunda línea para los casos refractarios al tratamiento habitual.

El carácter progresivo de la enfermedad, su impacto en la calidad de vida de los pacientes y la necesidad de un manejo adecuado, hacen que sea fundamental profundizar en el conocimiento de esta enfermedad para mejorar su diagnóstico y tratamiento en la edad pediátrica.

#### **3.2 OBJETIVOS**

El objetivo principal es realizar una revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre la EoE, con el fin de lograr una comprensión integral de la misma, conociendo más acerca de su presentación clínica, métodos diagnósticos y opciones terapéuticas en la edad pediátrica.

Para llegar al objetivo principal, se llevarán a cabo una serie de propósitos más específicos: identificar y clasificar los síntomas en función de la edad del paciente, analizar los métodos diagnósticos incluyendo criterios endoscópicos e histológicos, revisar las distintas opciones terapéuticas centrándose especialmente en los tratamientos farmacológicos y dietéticos, evaluar la eficacia, seguridad y adherencia de la población pediátrica a las distintas medidas terapéuticas y discutir las posibles complicaciones a largo plazo, así como las medidas para su prevención y resolución.

Además, a la hora de realizar este trabajo se buscará de forma secundaria ahondar en las nuevas herramientas diagnósticas, así como en las terapias emergentes, que actualmente se

encuentran en investigación pero que podrían suponer el futuro para el manejo de la EoE pediátrica.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se realiza una primera búsqueda el día 21/01/2025 en la base de datos PubMed empleando los términos “*Eosinophilic Esophagitis*” AND “*Children*” encontrándose un total de 2099 artículos. Dado que se busca realizar una revisión de la bibliografía de los últimos 5 años, se aplica el primer filtro para limitar las publicaciones a este periodo de tiempo (2020-2025) obteniendo un total de 831 artículos, que posteriormente se reducen a 825 ya que solo se utilizarán aquellos cuyo idioma sea inglés o español.

Para obtener una búsqueda más específica, se aplica otro filtro en cuanto al tipo de publicación limitándose a: ensayos clínicos, estudios clínicos, guías de práctica clínica, metaanálisis y revisiones sistemáticas. De esta manera el número de publicaciones se reduce a 266.

El resto del cribado se realizará en base a la lectura de los títulos y abstracts de esta forma se seleccionan un total de 58 artículos. Se realiza una lectura completa de los 58 artículos, estableciendo nuestros propios criterios de exclusión más específicos:

- Se excluyen todos los artículos que traten de manera exclusiva de la patología en adultos, excepto aquellos que provengan de revistas con un alto factor de impacto dada su relevancia para esta revisión, como por ejemplo JAMA con un factor de impacto de 63.5.
- Se excluyen aquellas publicaciones sobre otras enfermedades eosinofílicas a nivel gastrointestinal, así como de otras esofagitis no eosinofílicas.
- Se excluyen aquellos artículos en los que la esofagitis eosinofílica no sea el principal tema de estudio o en los que esta aparezca como consecuencia de otras patologías o procesos.
- Se excluyen las publicaciones sobre tratamientos que no han sido todavía aprobados, que no son empleados en la práctica clínica o que sí se usan en adultos, pero no en población pediátrica.
- Se excluyen todas las publicaciones que sean *case reports* o que se basen en estudios de un solo centro.
- Se excluyen los artículos que traten de la enfermedad en una determinada área geográfica.

Finalmente, tras la aplicación de los criterios anteriores el número de publicaciones procedentes de PubMed y que serán empleadas en esta revisión se queda en 19.

Se emplea también la base de datos Dialnet, por su relevancia en cuanto a publicaciones en español. Los términos empleados fueron iguales a los que se usaron en PubMed (“*Eosinophilic Esophagitis*” AND “*Children*”) con un resultado de 50 artículos. Para limitar el número de publicaciones se aplican los mismos filtros en cuanto a años de publicación (2020-2025) e idiomas (inglés y español) obteniendo un total de 18 artículos. Se acota todavía más la búsqueda al realizar la lectura de títulos y abstracts con la correspondiente aplicación de los criterios de exclusión previamente descritos con un resultado final de 1 artículo.

El número de artículos obtenido en ambas bases de datos es de 20 artículos. Por último, se introducen estos 20 artículos en el gestor bibliográfico de Mendeley con el objetivo de detectar duplicidades, quedándonos finalmente 19 artículos para realizar la revisión.

Aquellos artículos que cumplieran todos los criterios fueron evaluados en su totalidad realizando una lectura completa de los mismos con el objetivo de identificar los aspectos

clínicos más relevantes de la esofagitis eosinofílica en la edad pediátrica, así como su diagnóstico, manejo y las distintas opciones terapéuticas que se encuentran disponibles en la actualidad.

Para la selección de las distintas fuentes se empleó la estrategia PRISMA que queda reflejada en el diagrama de flujo de la Figura 2.

Asimismo, se revisaron manualmente las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, incluyendo algunas de ellas como parte de la bibliografía de esta revisión.

No es necesaria aprobación ética ya que se trata de una revisión de bibliografía ya publicada.

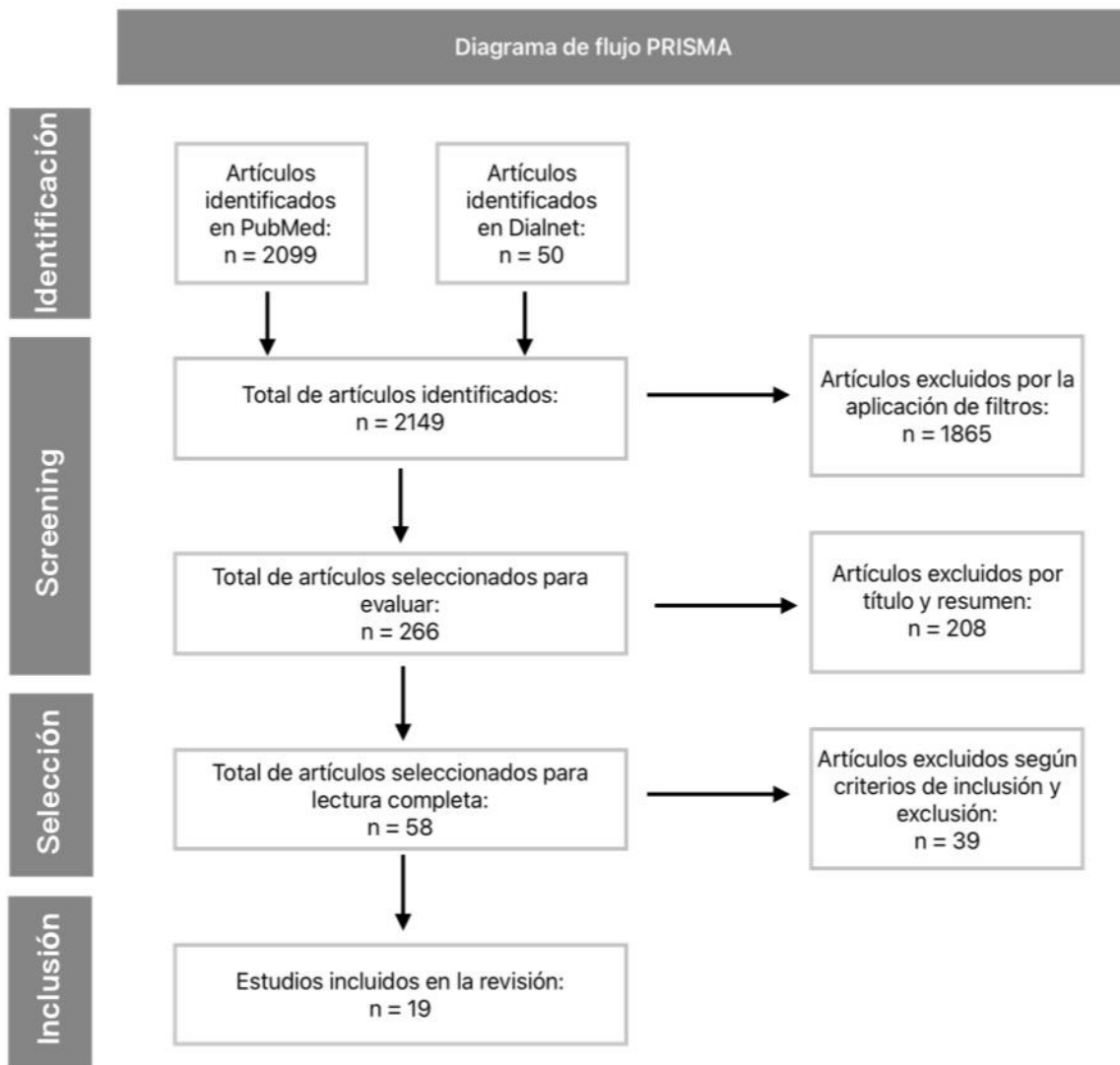


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 CLÍNICA

La clínica de la EoE varía con la edad. En lactantes y preescolares, predominan síntomas de carácter inespecífico como rechazo de las tomas, vómitos de repetición o reflujo gastroesofágico. En niños mayores, es característico el dolor abdominal crónico, la epigastralgia y la ERGE refractaria. Por último, en adolescentes y adultos ya nos encontramos con una sintomatología mucho más específica y característica de la enfermedad como son las impactaciones alimentarias y la disfagia, aunque también pueden aparecer a edades más tempranas. Además, a cualquier edad pueden aparecer síntomas atípicos como el dolor torácico, más común en adolescentes, o la tos recurrente, en niños más pequeños. Entre la clínica posible en la edad pediátrica, hay que tener en cuenta el retraso del crecimiento que puede ser una forma de debut de numerosas enfermedades que ocurren a estas edades. (1,2,3,4,5,7,9,10)

Estas diferencias edad-dependientes se deben principalmente a dos causas. Por un lado, los niños más pequeños son incapaces de definir y expresar de manera adecuada la sintomatología que sufren. Por otro lado, la EoE es una enfermedad dinámica que progresa en el tiempo en la que se va produciendo un remodelado tisular. Por ello, dependiendo de la edad los hallazgos en la endoscopia difieren, teniendo un carácter más inflamatorio en niños y más fibrótico en adolescentes y adultos. (3)

A la hora de evaluar la sintomatología y orientarnos a una posible sospecha diagnóstica, se debe tener en cuenta que muchos niños desarrollan conductas compensatorias que enmascaran la sintomatología (1,3,5,7,9). Algunas de ellas son comer muy despacio, beber mucho durante las comidas, masticación excesiva (2) (Tabla 1). Además, también hacen cambios en sus hábitos dietéticos puesto que tienen preferencia por alimentos que sean más fáciles de tragar evitando otros como por ejemplo la carne y el pan que facilitan la disfagia (1,3,7). Este cambio de conducta lo que pretende es evitar la aparición de los síntomas o en su defecto minimizar estos todo lo posible.

Este enmascaramiento de los síntomas obliga muchas veces a incorporar una serie de preguntas para tratar de revelar estas conductas compensatorias que guíen la anamnesis y permitan hacer un diagnóstico diferencial hacia la EoE u otra patología. Algunos ejemplos serían: “¿Eres el último en acabar de comer?”, “¿Cortas la comida en pedazos muy pequeños?”, “¿Evitas alimentos como el pan, el arroz o la carne?” “¿Bebes agua para que te baje la comida?”. A pesar de esto, el retraso diagnóstico de la EoE pediátrica es entre 3 y 5 años, lo que aumenta el riesgo de fibrosis. (3)

En ocasiones, la EoE también se manifiesta con síntomas extraesofágicos, especialmente aquellos que afectan al aparato respiratorio, siendo necesario distinguir aquellos producidos por la EoE de los que se manifiestan en relación con las comorbilidades alérgicas tan típicas en esta entidad. Las teorías en cuanto al origen de la clínica respiratoria son múltiples. Algunos autores defienden que las citoquinas inflamatorias producidas por los eosinófilos en el esófago son las responsables de los cuadros respiratorios. Sin embargo, otra teoría defiende que mediante las microaspiraciones los antígenos alimentarios interaccionan con el sistema inmune en el pulmón desencadenando la inflamación ahí en lugar de en el esófago. A pesar de estas hipótesis, la relación de la clínica esofágica y respiratoria en los pacientes con EoE está por determinar. (3)

La EoE se relaciona fuertemente con la atopia, por lo que es frecuente que esta entidad se asocie a otras comorbilidades propias de la dermatitis atópica. De hecho, un 50-60% de los

pacientes tienen historia de atopia previa al diagnóstico de EoE. En concreto, un 30-50% de los pacientes presentan asma concomitante, un 19-55% rinitis alérgica y un 9.8-68% alergia alimentaria mediada por IgE. Además de las comorbilidades atópicas, la EoE también se relaciona con otras patologías no atópicas. Existe asociación entre EoE y enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Marfan o el de Ehlers-Danlos. También se ha relacionado con enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca, concretamente un 1-4 % de los pacientes con EoE padecen también esta última. Al contrario que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, no existe evidencia de que la EoE sea una condición premaligna (3,4).

En la Tabla 1 podemos observar los síntomas según la edad de los pacientes, así como algunos ejemplos de mecanismos de compensación.

<b>Lactantes y preescolares</b>	<b>Niños y adolescentes</b>	<b>Mecanismos de compensación</b>
Síntomas de reflujo gastroesofágico	Disfagia	Comer trozos muy pequeños
Náuseas	Impactación alimentaria	Comer muy despacio
Regurgitaciones	Vómitos	Abundante ingesta de agua para facilitar la deglución
Vómitos	Pirosis	Evitar ciertas texturas en los alimentos
Dolor abdominal	Dolor abdominal	
Tos	Dolor torácico	
Rechazo y aversión a los alimentos	Tos	
Alteraciones en el crecimiento		

Tabla 1. Sintomatología característica de la EoE.

## 5.2 DIAGNÓSTICO

La EoE se debe sospechar en niños con síntomas gastrointestinales que no responden a tratamientos convencionales y que, en ocasiones, asocian desórdenes y alteraciones en la conducta alimentaria (9). El diagnóstico de confirmación se realizará con una biopsia mediante endoscopia, que demuestre inflamación esofágica eosinofílica, siendo importante descartar otras patologías que puedan causar eosinofilia a nivel del esófago (3). El algoritmo diagnóstico de la EoE aparece representado en la Figura 3.

Los anales españoles de pediatría (2) establecen 3 criterios para el diagnóstico de la EoE:

- Síntomas de disfunción esofágica.
- Inflamación esofágica eosinofílica, con  $\geq 15$  eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA), que afecta de manera exclusiva al esófago.
- Exclusión de otras causas de eosinofilia.

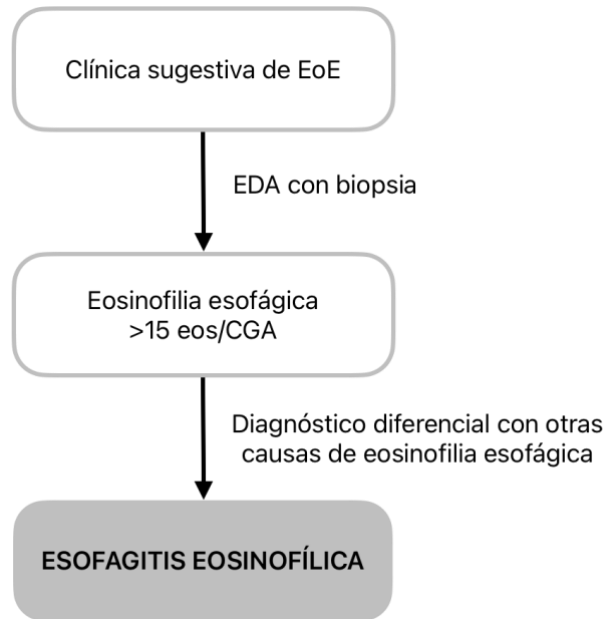


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la EoE. (3)

### 5.2.1 Endoscopia

La endoscopia digestiva alta (EDA) es la primera prueba diagnóstica a realizar cuando se sospecha de EoE, en el caso de la edad pediátrica debe realizarse en el ámbito hospitalario y bajo sedación, o incluso anestesia general. Los hallazgos endoscópicos que se encuentran en esta entidad son muy característicos de la misma, pero no son patognomónicos. Los distintos hallazgos que podemos encontrar en la EDA se clasifican en dos tipos (1,2,9,10):

- Inflamatorio: edema, exudado, placas blanquecinas y surcos longitudinales.
- Fibroestenótico: anillos concéntricos (traquealización) y estenosis

Estos dos posibles fenotipos que se describen arriba reflejan el remodelado tisular que se produce como consecuencia de la inflamación crónica. Por ello, el tipo inflamatorio es más frecuente en niños pequeños cuya inflamación es más inicial y todavía no se ha producido tanta fibrosis y el fibroestenótico es más común en adolescentes y adultos que llevan más tiempo de progresión de la enfermedad. Cabe destacar que también se puede observar una mucosa muy friable conocida como mucosa en papel de crepé. (1,2,10)

Con el objetivo de estandarizar los distintos resultados que podemos encontrar en la realización de la EDA y facilitar el diagnóstico, en 2012, *Hirano et al.* (11) crearon un sistema llamado *Endoscopic Reference Score* (EREFS) que se muestra en la Tabla 2. Este sistema se basa en el empleo de 5 criterios mayores EREFS (Edema, *Rings* (anillos), Exudados, *Furrows* (surcos) y *Stenosis* (estenosis)), aunque también tiene en cuenta una serie de criterios menores (esófago en papel crepé) (1,9).

<b>Criterios</b>	<b>Hallazgos endoscópicos</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Mayores</b>	Edema	0- Vascularización presente 1- Pérdida de marcas vasculares
	<i>Rings</i> (Anillos)	0- Ausentes
		1- Crestas circunferenciales sutiles
		2- Los anillos no impiden el paso del endoscopio estándar para adultos
		3- Los anillos no permiten el paso del endoscopio estándar para adultos
	Exudados	0- Ausentes
		1- Afectación de <10% del esófago
		2- Afectación de >10% del esófago
	<i>Furrows</i> (Surcos)	0- Ausentes
		1- Presentes
<i>Stenosis</i> (Estenosis)	0- Ausentes	
	1- Presentes	
<b>Menor</b>	Esófago en papel crepé	0- Ausente 1- Presente

Tabla 2. EREFS (*Endoscopic Reference Score*). (1)

El EREFS no solo se usa para el diagnóstico de la EoE, sino también para evaluar la actividad de la misma y la evolución. Según las distintas puntuaciones que obtenemos en el EREFS podemos establecer la respuesta al tratamiento. EREFS <2 es el umbral de respuesta endoscópica a la terapia e indica que la enfermedad se encuentra bien controlada. EREFS 3-4 indica una respuesta parcial y >5 no respondedor. (10)

En adultos, el recuento máximo de eosinófilos se correlaciona con el EREFS, pero su valor predictivo, tanto para el diagnóstico como para el control de respuesta al tratamiento, no es suficiente como para excluir la biopsia. En niños, la sensibilidad y especificidad de este sistema todavía no se conocen. Lo que sí se sabe es que las puntuaciones en niños mayores de 10 años tienen mayor valor predictivo positivo, mayor sensibilidad y mayor valor predictivo negativo que en niños más pequeños. Además, entre un 10-30% de los pacientes pediátricos no van a tener alteraciones en la mucosa visibles en la EDA. Esto demuestra que es fundamental la toma de biopsias en la realización de la EDA, para confirmar el diagnóstico de EoE. (1,2,7,10)

### 5.2.2 Biopsia

El *gold standard* para el diagnóstico de la EoE continúa siendo la biopsia esofágica que demuestra el infiltrado de eosinófilos en la mucosa del esófago (1,2,3). Las distintas guías de consenso establecen el umbral en  $\geq 15$  eos/CGA como diagnóstico de la EoE (1,2,3,7,9,10), con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% (1,7). De hecho, uno de los objetivos del tratamiento de la EoE es reducir el recuento de eosinófilos por debajo de 15 eos/CGA (7,10).

El infiltrado eosinofílico en el esófago no se produce de manera uniforme, sino que muestra un patrón parcheado (1,2,3,10). Por ende, se recomienda la toma de entre 6 y 9 muestras para biopsia y así aumentar el rendimiento diagnóstico (1,2,7). Con el mismo fin de conseguir la mayor rentabilidad diagnóstica, es preferible la obtención de muestras para la biopsia en aquellas zonas donde se observe afectación endoscópica, puesto que se correlacionan el recuento de eosinófilos y la puntuación en el sistema EREFS (1,3). En aquellos casos en los que hay clínica de EoE, pero no se muestren anomalías en la EDA, se recomienda tomar muestras a nivel proximal, medio y distal del esófago, cogiendo 2-3 muestras a cada nivel (1,3). Además, es necesario la toma de biopsias en estómago y duodeno para descartar la infiltración eosinofílica y realizar el diagnóstico diferencial con la gastroenteritis eosinofílica (2).

Aunque lo más típico es la infiltración intraepitelial eosinofílica, esto no es lo único que encontramos en la anatomía patológica de la EoE. Otros hallazgos histológicos de esta enfermedad son: eosinófilos en sábana, microabscesos de eosinófilos, hiperplasia de la capa basal, edema intercelular, degranulación de eosinófilos y elongación de las papilas del epitelio escamoso. (1,2,3,9)

Recientemente, *Collins et al.* (12) han desarrollado un sistema que evalúa el grado y la extensión los distintos hallazgos que se encuentran en las biopsias y que se conoce como *Histological Scoring System* (EoE-HSS). Este sistema no solo se basa en el número de eos/CGA, sino que va más allá y evalúa 8 parámetros que aparecen reflejados en la Tabla 3 (3,9,10). Aunque este sistema permite el análisis y evaluación de todos los componentes de mucosa y podría ser útil en el diagnóstico y seguimiento de la EoE, su uso y difusión en la práctica clínica pediátrica es limitado ya que todavía no se ha reevaluado para ello (9,10).

Dado que la presencia de eosinófilos a nivel esofágico no es patognomónica de la EoE, es necesaria la exclusión de otras causas que puedan cursar con este tipo de afectación y que descartarían el diagnóstico de esta entidad (2). Algunas enfermedades que cursan con eosinofilia esofágica se pueden ver en la tabla 4.

Un estudio multicéntrico realizado en el año 2016 por *Safroneeva E et al.* (13) mostró que los síntomas no son unos buenos indicadores de la actividad de la enfermedad, puesto que existe una discrepancia entre la presencia de síntomas y la respuesta histológica y endoscópica al tratamiento farmacológico. Por ello, la endoscopia con toma de biopsias está indicada para el seguimiento de la evolución de la EoE tras el inicio del tratamiento, ya que uno de los objetivos de este es la reducción en el recuento de eosinófilos (1,7,10). La biopsia se debe repetir a las 8-12 semanas después de empezar con las medidas terapéuticas para comprobar si existe remisión histológica (1). Existe controversia en torno al concepto de remisión histológica que es estudio-dependiente (10). El consenso COREOS, formado por 69 expertos, trató de abarcar este tema (10). Estos se basaron en estudios observacionales y ensayos clínicos en los que consideraban la remisión como <15 eos/CGA y <6 eos/CGA, respectivamente (10). Sin embargo, en la práctica clínica el criterio considerado como remisión histológica es <15 eos/CGA.

<b>HALLAZGO HISTOLÓGICO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>Inflamación Eosinofílica</b>	Basada en el recuento de eosinófilos
<b>Hiperplasia de la capa basal</b>	La capa basal ocupa un 15% del grosor del epitelio
<b>Abscesos eosinofílicos</b>	Agregados de eosinófilos que interrumpen la arquitectura epitelial subyacente
<b>Estratificación superficial de eosinófilos</b>	Los eosinófilos se alinean en una o más capas ocupando el tercio superior del epitelio
<b>Dilatación de los espacios intercelulares</b>	Los puentes intercelulares son visibles en los espacios paracelulares
<b>Alteración del epitelio superficial</b>	Las células de la superficie epitelial se tiñen de manera más oscura y se pueden encontrar eosinófilos entre las células epiteliales alteradas
<b>Células epiteliales disqueratóicas</b>	Células epiteliales con un citoplasma que capta más tinción y núcleos hiper cromáticos encogidos que se pueden encontrar en cualquier parte del epitelio
<b>Fibrosis de la lámina propia</b>	Las fibrillas se fusionan y forman fibras de diámetros variados

Tabla 3. Parámetros evaluados en el EoE-HSS (*Histological Scoring System*). (3,9,10)

<b>Enfermedades que cursan con eosinofilia esofágica</b>
Gastritis, gastroenteritis o colitis eosinofílica con afectación esofágica
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Acalasia y otros trastornos de motilidad esofágica
Síndrome hipereosinofílico
Enfermedad de Crohn con afectación esofágica
Infecciones
Trastornos del tejido conectivo
Trastornos autoinmunes y vasculitis
Patologías dermatológicas con afectación esofágica (ejemplo: pénfigo)
Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos y esofagitis por fármacos
Enfermedad de injerto contra el huésped

Tabla 4. Enfermedades que cursan con eosinofilia esofágica. (2)

### **5.2.3 Nuevos métodos diagnósticos: Biomarcadores y técnicas mínimamente invasivas**

En la última década, se han investigado numerosas técnicas mínimamente invasivas, así como biomarcadores que puedan ser útiles en el diagnóstico de la EoE. Estos podrían suponer un gran avance para el manejo de esta patología, evitando así la realización de múltiples endoscopias tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la EoE. Resulta especialmente relevante la posible utilización de estos nuevos métodos en el ámbito pediátrico, donde las EDAs se realizan bajo anestesia general, con la que existe controversia por los posibles efectos adversos de su uso continuado. (10)

Se ha demostrado que los niños con EoE activa tienen un recuento absoluto de eosinófilos periféricos superior a los que se encuentran en una fase inactiva, pero no se ha

establecido que dicho recuento sea una herramienta sensible para la detección de EoE activa. (10)

Algunos de los marcadores que se han estudiado estos últimos años son proteínas del plasma e interleukinas, moléculas de superficie celular, hisopos de garganta y orina o muestras de heces. Algunos mostraron diferencias significativas entre los casos y los controles y entre sujetos tratados y no tratados, pero la mayoría mostraron solapamientos entre los grupos lo que impide su uso como marcadores precisos. Muchos de los marcadores se han investigado de forma aislada y otros en forma de paneles. Un ejemplo, es el panel diagnóstico de la EoE, una herramienta molecular que incluye 96 genes que se encuentran desregulados en los pacientes con EoE y ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta patología. Estos paneles al usarlos en combinación pueden aportar resultados más exactos que usados en solitario. Algunos ejemplos de estos incluyen IL-10, células progenitoras eosinofílicas o la proteína catiónica eosinofílica entre otros. Cabe destacar la 3-bromotirosina urinaria como una de las técnicas no invasivas prometedoras. (10)

Hay que tener en cuenta que muchos de estos marcadores se asocian con el sistema inmune y muchos de estos pacientes presentan comorbilidades asociadas, por lo que el impacto de estas comorbilidades debe ser considerado. (10)

Las técnicas mínimamente invasivas se encuentran en periodo de prueba y muchas ya se están usando para evaluar su eficacia como posibles nuevas herramientas diagnósticas de la EoE. (10)

En el *string test*, el paciente debe tragar una cápsula de gelatina que se encuentra atada a un hilo de nylon, mientras el otro extremo se pega en la nariz. Después de una 1 hora, el hilo se retira y las proteínas asociadas a eosinófilos obtenidas de la luz esofágica se analizan mediante técnicas ELISA. Los estudios han demostrado que existe una buena correlación entre las muestras obtenidas mediante biopsia y las que se obtienen por este nuevo método. La *Cytosponge* es una herramienta que lleva un tiempo realizándose en pacientes con esófago de Barrett de larga evolución. El método es similar al *string test*. Se traga una cápsula en la que se encuentra la *Cytosponge* y se va retirando lentamente del esófago mientras se toman muestras. Al igual que en el *string test* las muestras obtenidas con la *Cytosponge* son muy similares a las de las biopsias. No obstante, esos métodos no están exentos de desventajas, ya que no permiten la toma de muestras en localizaciones específicas y puede suponer una dificultad para los niños tragar las cápsulas. (3,4)

La sonda de imagen funcional endoluminal (endoFLIP) permite medir la distensibilidad esofágica mediante el uso de planimetría por impedancia. Proporciona información acerca de de la fibrosis de la mucosa y de la lámina propia y de la hipertrofia del músculo liso y permite determinar la contractilidad esofágica en tiempo real mientras se realiza la endoscopia. Todo esto permite detectar la existencia de fibrosis y remodelado esofágico y con ello agilizar la toma de decisiones terapéuticas y mejorar los resultados en la EoE pediátrica. No obstante, hoy en día su uso en práctica clínica continúa siendo limitado. (3,4)

Otra prueba diagnóstica cuyo uso se está extendiendo en la EoE es la endoscopia transnasal. Esta técnica consiste en la introducción de un endoscopio de pequeño diámetro a través de los orificios nasales, pasando por la orofaringe hasta llegar al esófago donde se realizaría la toma de muestras. La principal ventaja de este método es la menor necesidad de anestesia o sedación. Los pacientes y sus familias tienen opiniones satisfactorias tras la realización de este método. Además, su realización es más barata y rápida que la de una EDA

estándar. Por lo tanto, la endoscopia transnasal puede ser una alternativa más costo-efectiva y con menor iatrogenia a la utilización de la EDA. (4,14)

Otra técnica que se encuentra en auge es la ecografía endoscópica (EUS) que permite conocer el espesor de la pared esofágica. Algunos estudios han demostrado que el grosor de la pared esofágica se encuentra aumentado en niños con EoE, mientras que en adultos con EoE respondedores al tratamiento ese grosor disminuye. Por lo tanto, los posibles usos de la EUS en la EoE son múltiples. Permite el diagnóstico de la EoE mediante la evaluación del grosor de las paredes del esófago, la monitorización del tratamiento y la posibilidad de individualizar la duración de las terapias, valorar la existencia de trastornos de la motilidad en el curso de la EoE, definir el pronóstico de las complicaciones de la EoE e incluso intensificar mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la EoE. (14,15)

A pesar de que aun queda mucho camino por recorrer en el ámbito de los biomarcadores, las técnicas mínimamente invasivas están mostrando resultados muy prometedores. De todos modos, todas estas técnicas necesitan ser evaluadas no solo por su eficacia sino también por su tolerabilidad tanto en general como en el ámbito de la pediatría, puesto que muchas técnicas que en adultos son no invasivas en niños causan una ansiedad importante, al paciente y a su familia. (10)

#### **5.2.4 Índice de Gravedad para la Esofagitis Eosinofílica (I-SEE) (Tabla 5)**

La actividad y gravedad de la EoE son determinantes para guiar el manejo clínico y las opciones de tratamiento. Sin embargo, la evaluación de la gravedad varía mucho entre los profesionales, lo que origina variabilidad en los patrones clínicos. Con el fin de reducir esta variabilidad y ayudar en la monitorización clínica en las consultas de rutina, un grupo de expertos desarrollaron un índice de puntuación de gravedad consensuado internacionalmente para la EoE. (16)

El Índice de Gravedad para la Esofagitis Eosinofílica (I-SEE), no solo tiene en cuenta los síntomas, sino también las características inflamatorias y fibroestenóticas observadas en los estudios endoscópicos e histológicos. Este sistema emplea una escala de puntuación para clasificar la gravedad: 0-6 puntos leve, 7-14 puntos moderada,  $\geq 15$  puntos grave. (16)

El I-SEE pretende estandarizar los componentes de la enfermedad que reflejan su gravedad, más allá del recuento de eosinófilos. Proporciona una herramienta accesible y objetiva, para guiar de manera coherente el manejo de la EoE en la práctica clínica. No obstante, es fundamental que el I-SEE sea validado mediante estudios y su aplicación en la práctica clínica diaria para mejorar su utilidad y funcionalidad a largo plazo. (16)

Puntos	1 punto	2 puntos	4 puntos	15 puntos
<b>Síntomas</b>	Semanal	Diario	Muchas veces al día	
<b>Complicaciones</b>		Impactación que requiere visita a urgencias o endoscopia (>18 años)	Impactación que requiere visita a urgencias o endoscopia (<18 años)  Ingreso por la EoE	Perforación esofágica  Malnutrición/ Retraso en el crecimiento  Inflamación persistente que requiere dieta elemental, corticoides sistémicos, inmunomodulador o biológico
<b>Endoscopia (Signos de inflamación)</b>	Localizado	Difusos		
<b>Histología (Signos de inflamación)</b>	15-60 eos/CGA	>60 eos/CGA		
<b>Endoscopia (Signos de estenosis)</b>	Presente pero el endoscopio pasa bien	Presente con dificultad al paso del endoscopio o requiere dilatación		No pasa endoscopio estándar Múltiples dilataciones (> 18 años) Cualquier dilatación (< 18 años)
<b>Histología (Signos de estenosis)</b>		Fibrosis lámina propia		

Tabla 5. I-SEE (Índice de Gravedad para la Esofagitis Eosinofílica) (16)

### 5.3 TRATAMIENTO

El tratamiento de la EoE es multidisciplinar e incluye medidas dietéticas, tratamiento farmacológico e incluso la realización de dilataciones endoscópicas, si fuera necesario en caso de estenosis (4). Los objetivos del tratamiento son la mejoría sintomática, la remisión histológica y prevenir las posibles complicaciones fibróticas (2,3). Dado que no existe una terapia con la que se logre un 100% de remisión histológica ni clínica, el tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta las características del paciente, así como sus preferencias (1,2). Se deben valorar por lo tanto las ventajas y desventajas de todas las opciones disponibles, tanto farmacológicas como dietéticas (5).

Las dietas de eliminación, los IBPs y los corticoides se consideran actualmente los tratamientos de primera línea. El esquema terapéutico se compone de dos fases: inducción y mantenimiento, esta última es especialmente relevante en pacientes con historia de recidivas. (2)

Dado que, como ya se ha comentado anteriormente, la clínica no presenta una buena correlación con la actividad histológica, debe realizarse una evaluación de la respuesta al tratamiento realizando una EDA con toma de biopsias a las 8-12 semanas. (2). El algoritmo de tratamiento de la EoE se encuentra resumido en la Figura 4.

Cabe destacar que al tratarse de tratamientos de carácter crónico es fundamental prevenir la posible iatrogenia y los efectos adversos de los tratamientos farmacológicos y las dietas de eliminación. (3)

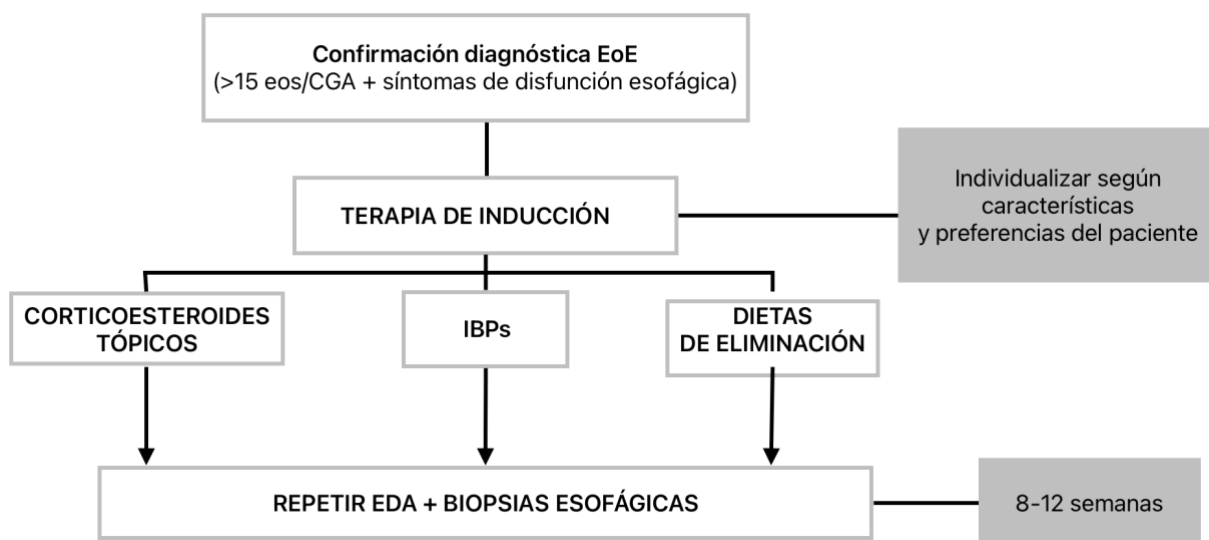


Figura 4. Algoritmo terapéutico de la EoE. (2)

### 5.3.1 Tratamiento Dietético

Los antígenos de la dieta están implicados en la patogénesis de la EoE. El objetivo de las intervenciones dietéticas es identificar qué alimentos desencadenan la inflamación esofágica y así poder evitarlos en la alimentación. Todo esto indica que el tratamiento dietético es realmente el único que se dirige a la causa de la enfermedad. (1)

El objetivo es comenzar con una dieta más restrictiva para inducir la remisión clínica e histológica y, posteriormente, se irán reintroduciendo los alimentos de forma secuencial con controles endoscópicos, para identificar una posible recaída y el alimento causante de la misma. (2)

Este tipo de tratamiento permite mantener la remisión a largo plazo, sin los posibles efectos adversos que podrían causar las terapias farmacológicas (5). Sin embargo, no están exentas de desventajas puesto que este tipo de dietas pueden tener efecto sobre la calidad de vida de los pacientes lo que podría interferir con la adherencia a las mismas (5). Por lo tanto, a la hora de prescribir un tratamiento dietético de este tipo, es fundamental tener en cuenta el estilo de vida de los pacientes, los recursos familiares y, sobre todo, la motivación de estos y sus familias (3). La elección del tipo de dieta debe ser por lo tanto una decisión conjunta entre el médico, el

paciente y su familia para optimizar lo máximo posible el tratamiento y minimizar los posibles efectos adversos. (10)

### **5.3.1.1 Dieta elemental**

Esta dieta fue implementada por primera vez en 1995 por *Kelly et al.* (17) a un grupo de niños con EoE activa, convirtiéndose en el primer tratamiento propuesto para esta patología.

Esta dieta consiste en la alimentación con fórmulas nutricionalmente completas que contienen aminoácidos libres, carbohidratos y ácidos grasos de cadena media. Con esta composición se pretende una alimentación carente de capacidad antigénica. Está considerada como la terapia dietética más eficaz, ya que produce una notable mejoría de la sintomatología, además, logra una remisión histológica en el 90% de los pacientes. (1,2,5,9,18)

Los pacientes deben seguir esta pauta dietética durante un periodo mínimo de 4 semanas y se debe confirmar la remisión histológica con la realización de una biopsia mediante EDA. Posteriormente, se reintroducirán los alimentos de manera secuencial cada 5-7 días empezando desde los menos alergénicos hasta los que más lo son. En el caso de que los síntomas no reaparezcan, se debe realizar una EDA para confirmar que se mantiene la remisión histológica. En cambio, si los síntomas reaparecen se debe eliminar el último alimento reintroducido y una vez la clínica haya remitido de nuevo se continúa con el siguiente alimento previsto. (1,10)

La dieta elemental es un método muy efectivo y rápido para conseguir la remisión clínica e histológica, pero presenta múltiples desventajas. Su baja palatabilidad obliga al uso de sonda nasogástrica en muchos pacientes pediátricos (1,2,9,18). Los lactantes toleran mejor la fórmula que los niños más mayores, sin embargo, al tratarse de fórmulas líquidas pueden desarrollar atrofia o retraso en el desarrollo de las habilidades motoras orales ya que los músculos faciales no están participando en la masticación, por eso en este grupo de edad se plantea el uso de preparados semisólidos (9,10,18). Todo esto sumado a la necesidad de realización de numerosas EDAs cada vez que se reintroduce un alimento, su carácter restrictivo, su alto coste y sus múltiples efectos psicológicos y sociales explican su baja adhesión (1,2,9,18).

A pesar de su gran eficacia, los efectos adversos y desventajas de esta dieta impiden su implantación como tratamiento de primera línea. La dieta elemental se reserva para aquellos niños con gran afectación nutricional, en los que la sintomatología impide una alimentación natural y se busca una remisión lo más temprana posible. Además, la duración de esta dieta no debe ser prolongada. (2)

### **5.3.1.2 Dietas empíricas**

Las dietas empíricas (FED) son la modalidad dietética que más se prescribe como tratamiento de la EoE y consisten en la eliminación de aquellos alimentos que más frecuentemente se asocian al desarrollo de la enfermedad, pero de manera independiente a las pruebas de la alergia. (2,5,9)

Las estrategias a seguir son múltiples en este tipo de dietas, pero todas comparten el mismo objetivo que se trata de conseguir la remisión histológica mediante la supresión únicamente de aquellos alimentos que actúan como desencadenantes de manera individualizada y específica para cada paciente. (5)

La base de las dietas empíricas es eliminar los alimentos que se consideran *triggers* y una vez que se consiga la remisión histológica, cada alimento se reintroduce secuencialmente de

manera individual, posteriormente se repite la EDA con toma de biopsia a las 8-12 semanas para cada alimento con el fin de confirmar/excluir remisión. (1)

Este tipo de dieta tiene como principal ventaja que es más permisiva que la dieta elemental ya que, aunque elimina algunos alimentos, se permiten muchos otros. De todos modos, se recomienda que los pacientes y los pediatras trabajen de manera conjunta con un nutricionista. La implicación del nutricionista permite asegurar los requerimientos nutricionales, plantear distintas opciones sustitutivas de los alimentos restringidos y resolver las dudas sobre la dieta. (5)

### **Dieta de 6 alimentos (6-FED)**

Esta dieta se basa en la eliminación de 6 alimentos: leche de vaca, huevo, trigo, soja, pescado-marisco y frutos secos (1,2,5,9,10,18). Su tasa de remisión histológica es de 74%, según un estudio realizado por *Kagalwalla et al.* (19) siendo la leche (74%) y el trigo/gluten (26%) los mayores desencadenantes. Además, se ha demostrado que el pescado-marisco y los frutos secos son menos antigénicos de lo que se pensaba inicialmente para el desarrollo de la inflamación esofágica (5). Cabe destacar, la existencia de diferencias geográficas de los alimentos desencadenantes, por ejemplo, en España la soja y las legumbres son desencadenantes muy poco comunes (9).

Después de la reintroducción de cada alimento es obligatorio la toma de biopsias mediante EDA a las 8-12 semanas (2). Esto hace que la 6-FED no sea la opción ideal ya que, además de ser la que presenta mayores restricciones dietéticas, la cantidad de EDAs que hay que realizar dificultan la adherencia al tratamiento (5,10,18).

Las desventajas de este tipo de dieta han derivado en el planteamiento de modalidades menos restrictivas o escalonadas para el tratamiento de la EoE pediátrica.

### **Dieta de 4 alimentos (4-FED)**

Esta dieta surge como una alternativa menos restrictiva en la que se excluyen cuatro grupos de alimentos (leche, trigo, huevo y soja). Se ha demostrado que el pescado-marisco y los frutos secos son los alimentos menos desencadenantes por ello, con el fin de ser menos restrictivos, sí están permitidos en esta modalidad. (5)

La dieta de eliminación de 4 alimentos logra una eficacia del 54% en un estudio realizado por *Molina-Infante et al.* (20) en niños y adultos y del 64% en un estudio realizado por *Kagalwalla et al.* (21) en niños. La leche continúa siendo el alimento con mayor capacidad desencadenante (85%), seguido por el trigo (33%). (20,21)

### **Dieta de 2 alimentos (2-FED)**

La dieta de dos alimentos fue diseñada basada en el hecho de que la mitad de los respondedores de la 4-FED y un 75% de los de la 6-FED solo presentaban uno o dos *triggers* alimentarios (18). Los alimentos excluidos en esta dieta solamente son la leche y el trigo, logrando una remisión del 43% según un estudio realizado por *Molina-Infante et al.* (22)

Los resultados sobre la eficacia en la remisión histológica en la EoE pediátrica, de las distintas modalidades de dietas empíricas en estudios prospectivos, así como de los alimentos implicados en ellas, se resume en la Tabla 5.

### Estrategia *STEP-UP*

*Molina-Infante et al.* (22) plantearon y evaluaron la eficacia de un abordaje escalonado *STEP-UP* frente a una estrategia más restrictiva inicial de tipo *TOP-DOWN* (Figura 5). La estrategia *STEP-UP* consiste en el inicio con la dieta de 2 alimentos, si no se logra respuesta se pasa a la de 4 alimentos y si continúa la inflamación activa a la de 6 alimentos, las tasas de remisión obtenidas fueron de 40, 57 y 76%, respectivamente (22).

La principal ventaja de este abordaje terapéutico es la reducción del número de procedimientos endoscópicos. (2,18)

El tratamiento dietético a largo plazo no se debe de descartar como posibilidad terapéutica, especialmente en aquellos pacientes que tienen solamente uno o dos alimentos desencadenantes (situación que presentan el 90% de los respondedores a las dietas de 2 y 4 alimentos). En estos casos, no existen tantos inconvenientes para el mantenimiento de las dietas como en aquellos en los que es necesario escalar a terapias más restrictivas como la dieta de exclusión de 6 alimentos. (2,18)

El alimento más implicado en el desarrollo de EoE pediátrica ha sido la leche. De hecho, algunos estudios como el de *Kliwer et al.* (23) han evaluado la eficacia de la eliminación exclusiva de la leche de vaca, consiguiendo una remisión del 44%.

Las dietas empíricas han demostrado lograr un mantenimiento de la remisión histológica a largo plazo, lo cual es beneficioso porque evita el uso de fármacos, pero su carácter restrictivo y su complejidad provocan el abandono del tratamiento en un 50% de los casos. (2)

Por lo tanto, a día de hoy, la estrategia *STEP-UP* es el método de elección para las dietas empíricas, empezando por las más permisivas y aumentando a otras de mayor restricción en caso de que no se obtenga respuesta. (10)

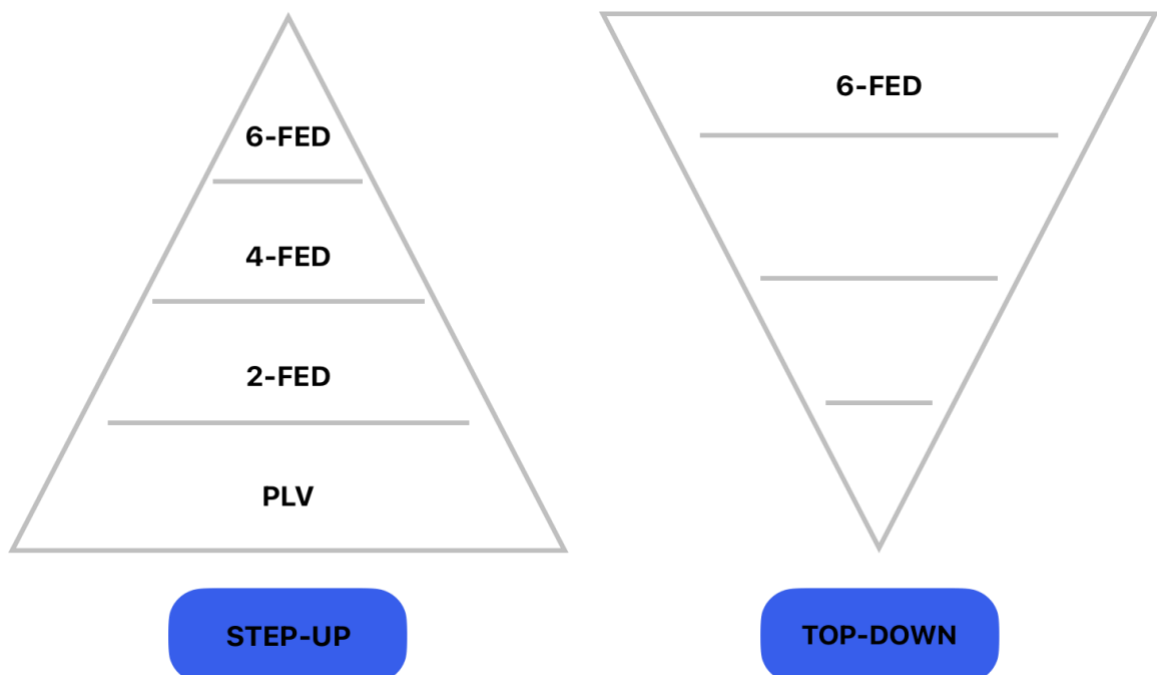


Figura 5. Estrategias de tratamiento dietético *STEP-UP* y *TOP-DOWN*

6-FED: Dieta de 6 alimentos; 4-FED: Dieta de 4 alimentos; 2-FED: Dieta de 2 alimentos; PLV: Proteínas leche de vaca.

Tipo de dieta	Tasa de remisión histológica en %	Alimentos desencadenantes en %			
<b>Dieta de 6 alimentos</b> <i>Kawalgalla et al.</i> (19) (2011, EE UU)	74	Leche 74	Trigo/ gluten 26	Huevo 17	Legumbres 10 (soja)
<b>Dieta de 4 alimentos</b> <i>Kawalgalla et al.</i> (21) (2017, EE UU)	64	85	33	35	
<b>Dieta de 2 alimentos</b> <i>Molina-Infante et al.</i> (22) (2018, España)	43	60	44		
<b>Dieta sin leche</b> <i>Kliwer et al.</i> (24) (2019, EE UU)	44				

Tabla 6. Eficacia de las dietas empíricas, según estudios prospectivos, para el tratamiento de la EoE en pediatría. (2)

### 5.3.1.3 Dietas dirigidas por pruebas de alergia

Este tipo de dieta consiste en la realización de distintas pruebas de alergia para identificar alérgenos potenciales y eliminarlos de la dieta, suprimiendo así su posible papel en la patogénesis de la EoE (3). Entre los tests de la alergia encontramos, el *prick test*, que estudia las reacciones alérgicas mediadas por IgE (1). Como la EoE es una enfermedad no mediada por IgE se añadieron también otras pruebas como el test del parche que se usa para el estudio de reacciones mediadas por células. (1)

Según un metaanálisis realizado por *Arias et al.* (24), el 45% de los pacientes sometidos a esta dieta alcanzaron la remisión histológica, siendo esta dieta la que menos eficacia global ha demostrado. Debido a la heterogeneidad de las muestras, los resultados del citado metaanálisis tuvieron una baja reproductibilidad (10). No obstante, se demostró que combinando el *prick test* y la prueba del parche atópico la remisión clínica e histológica era del 78%, mostrando así mejores resultados (10). Además, los niños presentaban mejor respuesta a este tipo de dietas que los adultos, se cree que es porque en los adultos la implicación de la IgE en la patogénesis de la EoE desciende cobrando mayor importancia la IgG4, pero esto no ha sido del todo demostrado (1). Sin embargo, este tipo de dieta presenta baja concordancia entre los resultados de los tests y los alimentos identificados tras la eliminación y reintroducción con evaluación histológica (1,2,18).

Por todo ello, la dieta dirigida por pruebas de la alergia no está recomendada en la EoE pediátrica ni por las guías europeas ni por las americanas (1,2,18).

#### **5.3.1.4 Seguridad de las dietas de eliminación**

Los pacientes sometidos a dietas de exclusión, especialmente a las más restrictivas, deben hacer un seguimiento nutricional que asegure el aporte adecuado de macro y micronutrientes. En ocasiones, se recomienda la toma de suplementos en estos pacientes con el objetivo de alcanzar los requerimientos nutricionales diarios. (2)

Algunos niños con dietas de exclusión excesivas o durante un tiempo prolongado, pueden llegar a generar un trastorno de evitación de la ingesta de alimentos tras la finalización de la dieta. Es por eso por lo que los pediatras y asociaciones como la ESPGHAN (10) recomiendan llevar a cabo un enfoque escalonado en el tratamiento dietético de la EoE, para tratar de eliminar el menor número de alimentos posibles. Además, se aconseja que estos pacientes estén controlados también por un psicólogo y un nutricionista con el fin de mantener un adecuado estado nutricional y una buena calidad de vida. (10)

### **5.3.2 Tratamiento farmacológico**

#### **5.3.2.1 Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)**

La esofagitis con respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) era considerada hasta hace poco una entidad independiente y distinta a la EoE clásica. No obstante, estudios recientes demostraron que no había diferencias histológicas, genéticas o endoscópicas entre los respondedores a IBP y los que no lo eran (5). Por este motivo, desde 2017, la esofagitis con respuesta a IBP se incluye dentro del espectro de la EoE y no se considera una enfermedad independiente. Todo esto supuso el cambio del uso de IBPs de criterios diagnósticos a modalidad terapéutica. (1,4,5)

Los IBPs se consideran parte de la primera línea de tratamiento de la EoE presentando efecto a dos niveles. Por un lado, se conoce su efecto clásico como antiácido inhibiendo la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa de las células parietales gástricas. La disminución del reflujo ácido permite la restauración de la barrera de la mucosa esofágica, limitando de este modo la exposición a alérgenos ambientales. Por otro lado, los IBPs han demostrado presentar también efecto antiinflamatorio. Estos fármacos bloquean la unión del STAT6 (transductor de señal y activador de la transcripción) al gen promotor de la eotaxina-3 (implicada en la quimiotaxis de los eosinófilos), de esta manera disminuye la traducción de la eotaxina-3 y con ella la migración y diferenciación de los eosinófilos, reduciendo así la inflamación esofágica. (2,9)

Una revisión sistemática llevada a cabo por *Lucendo et al.* (25) en 2016 demostró una remisión histológica del 50% tanto en niños como en adultos y una respuesta clínica del 60.8%. El tratamiento con esomeprazol 1 mg/kg dos veces al día durante 8 semanas logró una tasa de remisión histológica del 68.6% y una respuesta clínica del 80%, según el primer estudio prospectivo sobre la respuesta a IBPs en la EoE pediátrica (1,2,4,5,10). Los autores de dicho estudio no encontraron diferencia en la historia de atopia, test de alergia, resultado de pruebas de pH o los scores endoscópicos entre individuos respondedores y no respondedores (10). A largo plazo, el tratamiento con esomeprazol 1 mg/kg durante un año ha logrado una remisión clínica e histológica del 70% (1,2,5). Además, se ha demostrado en estudios observacionales que la discontinuidad en el tratamiento con IBPs origina recaídas a los 3-6 meses (1,4).

Las guías recomiendan para omeprazol y esomeprazol una dosis de inducción de entre 1 mg/kg/dosis en dos dosis al día y para lansoprazol 0.75 mg/kg/dosis en dos dosis al día, aunque la dosis óptima depende del fármaco y una mayor dosis puede estar relacionada con mayor respuesta (Tabla 7) (2). La duración del tratamiento de inducción se ha establecido en 8 semanas (2). La respuesta a los IBPs no se puede predecir del todo, aunque se ha observado que polimorfismos del citocromo CYP2C19\*17 y en STAT6 podrían estar relacionados con una respuesta más pobre (10). Algunos autores han planteado la posibilidad de realizar la dosificación de manera individualizada basándose en el genotipo para mejorar la respuesta (10).

En el tratamiento de mantenimiento, las dosis no se han establecido del todo, pero la que ha demostrado ser más eficaz es la de 1 mg/kg/día para omeprazol y esomeprazol y 0.75 mg/kg/día para lansoprazol, siempre con el objetivo de disminuir a la dosis mínima eficaz (Tabla 7) (2).

En adultos, su uso a largo plazo cuenta con gran seguridad, pero en niños todavía se desconocen sus posibles efectos adversos en tratamientos de duración prolongada y es algo que ha generado preocupación (2,5,9). Los efectos adversos más comunes, aunque infrecuentes, son leves y transitorios, predominando la diarrea y la cefalea (2,10). Existen otros efectos adversos más graves que pueden ser de interés en niños, aunque muchos de ellos han sido descritos en estudios de adultos (2,10). Los IBPs pueden alterar la microbiota intestinal, lo que debilita la barrera y permite la entrada de patógenos y genera mayor riesgo de desarrollo de infecciones (10). Del mismo modo, la alteración en la barrera provoca alteraciones en la absorción de minerales y vitaminas y se han llegado a describir casos de ferropenia causada por IBPs (10). Sin embargo, como ya se ha comentado, los efectos adversos más comunes son leves, poca duración y ocurren de manera muy infrecuente.

Los IBPs resultan una buena alternativa como tratamiento de primera línea tanto para inducción como para mantenimiento dada su eficacia, buen perfil de seguridad, bajo coste y facilidad de administración. Su uso en segunda línea también está indicado en aquellos casos tratados con corticoides tópicos o dietas en los que no se consigue remisión. Además, pueden coexistir EoE y ERGE, por lo que la asociación de dosis estándar de IBPs a otros tratamientos de la EoE, como las dietas y los corticoides tópicos, pueden optimizar el tratamiento de ambas entidades. (10)

	<b>Dosis de inducción</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>
<b>Omeprazol/ Esopezol</b>	1 mg/kg/dosis (2 dosis al día)	1 mg/kg (1 dosis/día)
<b>Lansoprazol</b>	0.75 mg/kg (1 dosis al día)	0.75 mg/kg (1 dosis al día)

Tabla 7. Dosis óptimas de IBPs para el tratamiento de la EoE pediátrica. (2)

### 5.3.2.2 Corticoides tópicos deglutidos

Los corticoides forman parte de la primera línea de tratamiento de la EoE. La vía de elección es la tópica, puesto que los efectos adversos son considerablemente menores y se ha demostrado que el propionato de fluticasona deglutido presenta una eficacia similar a la prednisona oral (2,26). Dada la necesidad de un tratamiento a largo plazo por el carácter crónico de la enfermedad, se prefieren las formulaciones tópicas, mientras que los corticoides sistémicos quedan relegados a situaciones de urgencia por su rápida actuación (3).

Según un metaanálisis llevado a cabo por *Muñoz-Osores et al.* (26) en el año 2020, los corticoides son el tratamiento de elección para lograr una remisión histológica, aunque los resultados no fueron tan claros con la remisión clínica. La media de tasas de remisión histológica obtenidas según diversos estudios es de 68% para la fluticasona y 76% para la budesonida (2). La fluticasona nebulizada y la budesonida líquida son los dos agentes más empleados en ensayos clínicos y se ha demostrado que las formas viscosas consiguen mayores tasas de remisión puesto que el tiempo de contacto con la mucosa es mayor, aunque no hay estudios que comparen la eficacia de ambos fármacos (fluticasona vs budesonida) (27). La correcta administración de la medicación es fundamental para que su eficacia sea máxima. Una vez se haya administrado el corticoide, los pacientes deben permanecer sin comer, beber, ni lavarse los dientes en un mínimo de entre 30 y 60 minutos para evitar el aclaramiento esofágico del fármaco (3). Además, en las formas inhaladas, deben dispersar la medicación directamente en la boca mientras aguantan la respiración y después tragar (10). En aquellos casos en los que esté prescrita una única dosis diaria, es recomendable administrarla mientras el niño está en la cama para permitir un mayor contacto con la mucosa esofágica y, con ello, una mayor eficacia (10).

En la práctica clínica, los corticoides tópicos empleados presentan indicaciones para otras entidades (como el asma) y su uso en la EoE se encuentra fuera de ficha técnica, siendo los más usados la fluticasona líquida y la budesonida oral viscosa (1,3). Hace unos años, la EMA aprobó un corticoide tópico especialmente diseñado para la EoE en adultos, Jorveza®, se trata budesonida en comprimidos orodispersables de 1 mg (1). Un EC aleatorizado comprobó su eficacia y seguridad, obteniendo unas tasas de remisión histológica del 90% a nivel proximal y distal (2). Recientemente, la FDA aprobó la budesonida en suspensión oral para pacientes mayores de 11 años (10). El uso de corticoides tópicos en niños menores de esa edad se realiza fuera de ficha técnica, aunque se encuentran en marcha numerosos estudios de formulaciones específicas para niños (10).

Las dosis recomendadas de inducción de budesonida oral viscosa son de 1mg/día para menores de 10 años y 2 mg/día para mayores de 10 años y de fluticasona líquida 800 µg/día para menores de 10 años y 1600 µg/día para mayores de 10 años, todas ellas repartidas en dos dosis diarias (Tabla 8) (2). La duración del tratamiento de inducción recomendada es de 8-12 semanas, con la posterior realización de una EDA con biopsia para evaluar la respuesta histológica (2). En cuanto al mantenimiento, la evidencia sobre la remisión a largo plazo es escasa, aunque un estudio prospectivo mostró que, tras dos años de seguimiento de pacientes con dosis de fluticasona nebulizada similares a las de inducción, en el 63% se mantenía la remisión (2). Por ende, tras comprobar la respuesta histológica obtenida con la terapia de inducción, en los pacientes respondedores se recomienda seguir con una terapia de mantenimiento con la mitad de la dosis inicial y repetir la EDA al año (2,3). La realización de controles endoscópicos periódicos, para detectar aquellos casos que se han vuelto corticorresistentes, es recomendable en aquellos pacientes cuyo tratamiento con corticoides tópicos es de larga duración (3).

Los corticoides tópicos, al contrario que los sistémicos, parecen tener un buen perfil de seguridad sin efectos adversos. El más común de los efectos secundarios es la candidiasis esofágica que aparece entre un 5-26% de los pacientes, pero se trata de una entidad asintomática cuyo hallazgo suele ser incidental al realizar EDAs de control y que se trata con nistatina o fluconazol oral (10). En cuanto al riesgo de insuficiencia suprarrenal en niños a tratamiento prolongado con corticoides tópicos, la evidencia es escasa y hay algunos estudios que la

consideran un potencial efecto secundario con unas tasas de aparición de el 4.7-10%. En ningún estudio se han dado casos de crisis suprarrenal (28). Numerosos estudios se han llevado a cabo para ver qué parámetros controlar con el fin de prevenir la supresión suprarrenal obteniéndose resultados muy heterogéneos (10). Finalmente, se ha establecido que es recomendable monitorizar los niveles de cortisol en aquellos niños que reciben dosis de corticoides tópicos muy altas o en aquellos que tomen corticoides por otras vías (3,10). La evidencia sobre los efectos de los corticoides tópicos en el crecimiento de los niños es mínima, un estudio sí ha reportado diferencias en la altura si los corticoides tópicos se administran de manera concomitante a la dieta elemental pero no se observaron diferencias en el tratamiento con estos en monoterapia (28).

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

Tabla 8. Dosis óptimas de corticoides tópicos deglutidos según la edad para el tratamiento de la EoE pediátrica. (2)

### 5.3.3 Terapias emergentes

El tratamiento de la EoE continúa siendo objeto de investigaciones, con el fin de encontrar nuevas dianas terapéuticas sobre las que actuar. Algunos de los tratamientos alternativos que se han estudiado son inmunomoduladores, antagonistas de los receptores de leucotrienos, agentes biológicos o estabilizadores de mastocitos entre otros. (3)

#### 5.3.3.1 Agentes biológicos

##### Dupilumab

El Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que actúa contra el receptor alfa de IL-4 e inhibe la señalización de IL-4 e IL-13. Este tratamiento ya ha demostrado ser eficaz y cuenta con varias indicaciones aprobadas como se puede ver en la Figura 6. En cuanto a la EoE, en un estudio aleatorizado con doble ciego se estudiaron a 47 pacientes que recibieron Dupilumab durante 12 semanas. El grupo tratado mostró una mejoría en la sintomatología, así como una disminución en el recuento de eosinófilos, alcanzando la remisión histológica un 82% de los pacientes tratados. Se observaron también mejorías en la distensibilidad y en algunos de los componentes del EREFS y del EoE-HSS. Asimismo, Dupilumab mejoró la expresión de genes implicados en la patogénesis de la EoE, incluyendo a los relacionados con la hiperplasia y el remodelado, entre otros. (1,10)

La fase 3 de un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego en adultos y niños mayores de 12 años fue llevado a cabo en 2022 por *Dellon et al.* (29). El ensayo contaba con dos grupos ambos con una duración de 24 semanas: uno en el que los pacientes recibían aleatoriamente

300 mg de Dupilumab o placebo (Parte A) y otra en el que los pacientes podían recibir 300 mg de Dupilumab semanales, 300 mg de Dupilumab cada dos semanas o placebo (Parte B). En la Parte A, alcanzaron la remisión un 60% de los pacientes que recibieron Dupilumab y un 5% de los que recibieron placebo. En la parte B, la remisión histológica se logró en el 59% de los que recibieron Dupilumab semanal, 60% de los que recibieron Dupilumab cada dos semanas y un 6% de los que recibieron placebo. (29)

La EMA y la FDA incluyeron, en 2022, la EoE como indicación de tratamiento con Dupilumab en pacientes mayores de 12 años con más de 40 kg de peso. Para niños menores de 11 años, *M Chehade et al.* (30) realizaron el ensayo clínico EoE KIDS, cuya fase 3 obtuvo una remisión del 68% en los pacientes que recibieron una dosis elevada de Dupilumab, 58% en los que recibieron una dosis baja y 3 % los que recibieron placebo, por lo que la FDA también aprobó el uso de Dupilumab como tratamiento de la EoE en este grupo de edad. (10,29,30)

Actualmente, el Dupilumab es el único agente biológico con indicación aprobada para el tratamiento de la EoE en la edad pediátrica, constituyendo la segunda línea de tratamiento en casos refractarios a las terapias habituales. (10,29)

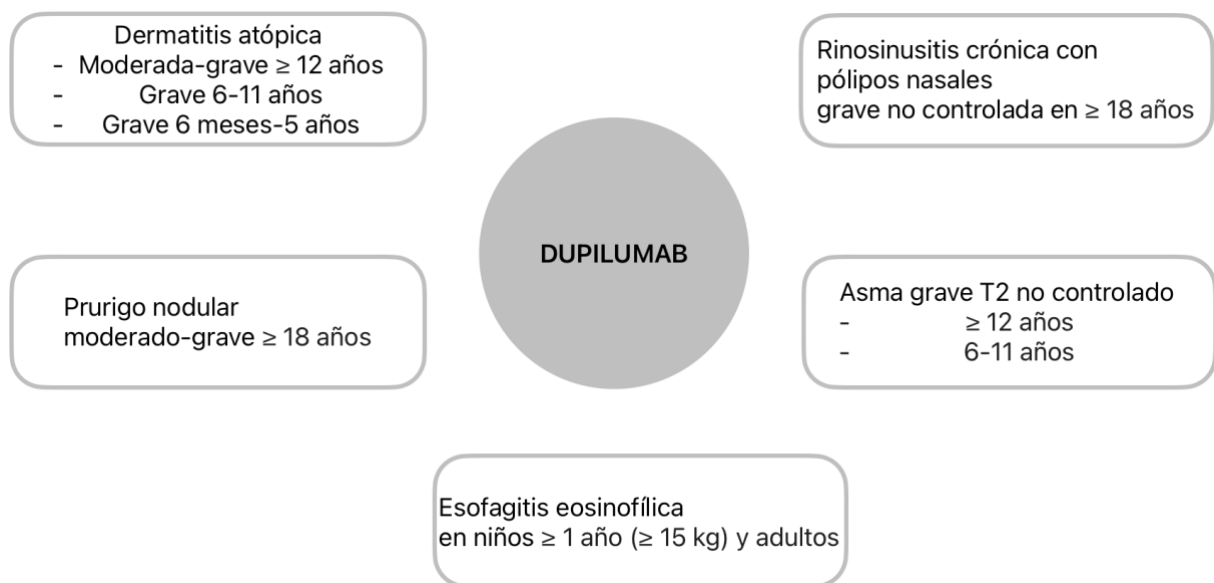


Figura 6. Indicaciones aprobadas de Dupilumab. (30)

### Otros agentes biológicos

La IL-5 participa muy activamente en la patogénesis de la EoE, encargándose de la quimiotaxis de los eosinófilos, por lo que también se han estudiado varios anticuerpos contra ella con los que frenan la progresión de la enfermedad: Reslizumab, Mepolizumab, Benralizumab. (1)

Un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego con una muestra de 226 niños comparó tres dosis diferentes de Reslizumab con placebo. Todos los grupos experimentaron una mejoría clínica, incluido el grupo placebo, y se produjo una disminución en el recuento de eosinófilos en los pacientes que recibieron Reslizumab. No obstante, los valores de remisión histológica

no fueron alcanzados por ninguno de los grupos, aunque se cree que quizá la corta duración del estudio pueda influir en estos resultados. (1,10)

La remisión histológica fue alcanzada por el 92% de los niños que participaron en un estudio observacional retrospectivo. En este estudio con una muestra de 12 niños no aparecieron efectos adversos y sí se observó una remisión. Sin embargo, hay que tener en cuenta que durante el estudio se le indicó a los pacientes que evitaran aquellos alimentos que les causaban exacerbación de los síntomas mientras estaban siendo tratados con Reslizumab. Por lo tanto, las restricciones dietéticas podrían haber actuado como factor de confusión, ya que la remisión podría haberse producido por las medidas en la dieta y no por el Reslizumab, o por la combinación de ambas y no solamente por el anticuerpo monoclonal. (10)

Mepolizumab es otro de los anticuerpos monoclonales que actúan contra IL-5. Los estudios llevados a cabo con este biológico, tanto en niños como en adultos, concluyeron que no produce cambios en la sintomatología y que, a pesar de reducir el recuento de eosinófilos, no se alcanza la remisión histológica. Concretamente, en un estudio realizado en 59 niños que recibieron tres dosis distintas de Mepolizumab, solo un 8.8% logró llegar a los valores de eosinófilos correspondientes a la remisión. (1,10,31)

Otra opción terapéutica que actúa en la vía de la IL-5 es el Benralizumab, en específico este anticuerpo se dirige contra la cadena alfa del receptor de IL-5. Este agente biológico ya ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento en niños mayores de 12 años y adultos con asma eosinofílica grave y actualmente se está llevando a cabo un ECA en pacientes con gastritis eosinofílica. En cuanto a la EoE, un estudio controlado por placebo no demostró mejorías clínicas en el grupo tratado con el fármaco con respecto al que recibió placebo, a pesar de que se había observado que Benralizumab era efectivo para la reducción de eosinófilos a nivel tisular. (1,10)

El hecho de que los fármacos sean efectivos reduciendo el número de eosinófilos, pero no se observen mejorías clínicas con ellos, nos indica que existen otros mecanismos de inflamación no mediada por eosinófilos y que esta juega un papel importante en la patogénesis de la EoE y en el desarrollo de la sintomatología. (10)

La IL-13 juega un papel muy importante en la patogénesis de la EoE, ya que aumenta la eotaxina-3 y produce la producción de periostina por los fibroblastos, lo que favorece la quimiotaxis de los eosinófilos. Todo esto convierte a esta molécula en posible una diana terapéutica. (1)

QAX576 (Dectrekumab) es uno de los anticuerpos que se dirigen contra la vía de la IL-13. En un ECA con doble ciego en 15 adultos se observó una reducción del 60 % en el recuento de eosinófilos y la normalización en la expresión de genes de factores implicados en la función de barrera del epitelio esofágico. La duración del efecto se prolongó durante 6 meses, pero no hubo mejoras en la clínica. (10,31)

En esta misma vía, también nos encontramos a RPC4046 (Cendakimab), un nuevo anticuerpo anti-IL13 cuya acción se basa en el bloqueo de la unión de IL-13 a sus receptores IL-13Ra1 e IL-13Ra2. Un ensayo clínico en fase 2 se llevó a cabo con 99 pacientes que recibieron de manera aleatoria dos dosis diferentes de medicamento o placebo durante 16 semanas. Todos los pacientes que recibieron Cendakimab mostraron una disminución significativa en el número de eosinófilos, aunque solo el 50% de estos logró llegar a la remisión histológica. Aquellos pacientes que recibieron la dosis más alta de Cendakimab lograron una

bajada en los *scores* histológicos y endoscópicos, así como una reducción de los síntomas. Además, este anticuerpo monoclonal a dosis altas redujo de manera significativa los marcadores de transición epitelio-mesenquimales, lo que podría ser un avance para prevenir el riesgo de desarrollo de complicaciones fibroestenóticas. Actualmente se encuentran en marcha ensayos clínicos en fase 3 en adolescentes y adultos. (10,31)

A pesar de que la IgE no parece estar implicada en la patogenia de la EoE, también se han estudiado anticuerpos monoclonales contra esta molécula como posibles alternativas terapéuticas. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya acción es impedir la unión de IgE a los mastocitos, evitando así la activación de estas células. Un estudio observacional realizado en niños y adultos que recibieron Omalizumab durante 12 semanas mostró mejoría sintomática, pero solo un 33% de remisión histológica. En un ECA con 30 adultos en los que la mitad recibieron placebo y la otra mitad Omalizumab por vía subcutánea cada 2-4 semanas durante 16 semanas, no se observaron cambios en el recuento de eosinófilos ni tampoco mejoras a nivel clínico entre ambos grupos. La única diferencia con el grupo placebo fue que en los sujetos a los que se les administró el tratamiento se objetivó una disminución en el número de mastocitos. (1,10)

Ninguno de estos agentes biológicos, excepto el Dupilumab, está aprobado actualmente para el tratamiento de la EoE pediátrica, aunque se siguen investigando nuevas moléculas que puedan actuar como dianas terapéuticas.

### **5.3.3.2 Otras alternativas terapéuticas**

CRTH2 es un marcador de superficie celular, se trata de una prostaglandina D2 que se expresa en los linfocitos Th2, eosinófilos y basófilos y se encarga de mediar la quimiotaxis. OC000459 es un antagonista selectivo de CRTH2 que fue estudiado en un estudio controlado por placebo en 26 adultos con EoE refractaria a corticoides. Después de 8 semanas de tratamiento se obtuvo mejoría clínica y disminución en el recuento de eosinófilos, pero no se logró la remisión histológica. (10)

Montelukast, antagonista el receptor de leucotrienos, y los estabilizadores de mastocitos, como el cromoglicato de sodio, han demostrado respuestas pobres en cuanto a remisión clínica y no se han evaluado histológicamente. (3,10)

Dado que la EoE es una enfermedad autoinmune, los inmunomoduladores también se han planteado como posibles tratamientos y se han llevado a cabo estudios para demostrar su eficacia. La aziatropina obtuvo respuesta clínica e histológica bastante duradera en alguna serie de casos. Los pacientes con EoE grave refractaria a corticoides que recibieron aziatropina y 6-mercaptopurina consiguieron remisión clínica e histológica. En cuanto a la EoE pediátrica, se conoce el caso de un niño de 6 años no respondedor a corticoides tópicos que mostró un largo periodo de remisión al ser tratado con aziatropina. (3,10)

Los agentes biológicos y todas estas nuevas terapias deben ser consideradas en aquellos pacientes que no responden a los tratamientos habituales o en los que el cumplimiento terapéutico puede verse mermado. Sin embargo, la mayoría de estos tratamientos emergentes no están aprobados, encontrándose todavía en vías de investigación y siendo necesario evaluar su tolerancia y su seguridad en la población pediátrica, teniendo en cuenta sus posibles efectos adversos. (4)

### 5.3.4 Tratamiento Endoscópico

El tratamiento endoscópico queda reservado para aquellos casos en los que surgen complicaciones fibroestenóticas que no se pueden resolver con los tratamientos habituales o que son refractarias a estos. (4)

La estenosis esofágica es la complicación que surge como mantenimiento de la inflamación continuada a nivel del esófago. En los niños, como esa inflamación tiene un tiempo de evolución más corto predomina un fenotipo inflamatorio. Al contrario, en los adultos la inflamación presenta mayor tiempo de evolución dando lugar a un fenotipo de carácter más fibrótico. Aunque realmente no existen datos que comparen los tratamientos de las estenosis en niños y adultos, las diferencias en las características repercuten a la hora de decidir que medidas tomar, ya que en niños muchas de las estenosis se resuelven con tratamiento médico mientras que en los adultos es más habitual tener que recurrir a métodos de dilatación endoscópica. (10)

Podemos clasificar las estenosis en tres tipos según su gravedad (14):

- Leve: permite el paso de un endoscopio estándar (9 mm), aunque con resistencia.
- Moderada: permite el paso de un endoscopio pediátrico (6 mm), pero no de un endoscopio estándar (9 mm).
- Grave: no permite el paso de un endoscopio pediátrico (6 mm).

A la hora de diagnosticar las estenosis, las pruebas de elección recomendadas por la ESPGHAN (10) son la EDA y el esofagrama de contraste. La EDA permite valorar los aspectos inflamatorios de la EoE, mientras que el esofagrama es útil para informar sobre la longitud, la gravedad y la localización de la estenosis. Además, el esofagrama con bario permite evaluar la anatomía del esófago cuando la estenosis no permite el paso del endoscopio. Nuevas modalidades, como la ecografía pediátrica, se encuentran en investigación, aunque están mostrando resultados prometedores, no se realizan en la práctica clínica habitual y se reservan para investigación o para su uso en centros altamente especializados. (10,14)

Como ya se ha comentado, las estenosis en los niños tienen un carácter inflamatorio por lo que es frecuente conseguir su resolución con tratamiento médico. Las estenosis graves en la edad pediátrica cuentan con una alta tasa de respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos. Un estudio retrospectivo realizado en 20 niños con estenosis graves que recibieron corticoides sistémicos durante 2-4 semanas, mostró una gran mejoría clínica y un 95% de resolución endoscópica de la estenosis. De esos 20 niños, solamente en 3 casos hubo que recurrir a la realización de una dilatación endoscópica. (10)

Por lo tanto, la ED se reserva para aquellos casos de refractariedad al tratamiento médico o en los que, a pesar de lograr una mejoría de los síntomas, siguen presentes y favorecen el desarrollo de disfagia e impactaciones alimentarias. (2, 10)

Las dilataciones son de tipo neumático, se introduce un balón que se hincha con líquido o aire a una presión controlada en la zona de la estenosis, se recomienda realizarlas de manera progresiva en 3-4 sesiones con un máximo de dilatación de 3 mm por sesión. Cabe destacar que las laceraciones en la mucosa no se consideran complicaciones puesto que un resultado esperado y una consecuencia directa del procedimiento. (1)

Un metaanálisis llevado a cabo por *Moawad JF et al.* (32) concluyó que la tasa de complicaciones graves era menor al 1%, con una tasa de perforaciones del 0.3%. El efecto secundario más frecuente era el dolor torácico persistente varios días tras la intervención con una tasa del 75% (33). Un estudio retrospectivo realizado por *Menard-Katcher et al.* (34) se

encargó de evaluar la seguridad y eficacia de la ED en la edad pediátrica. Los resultados de este estudio concluyeron que un 4% de los pacientes presentaban dolor torácico y solo un 0.4% necesitó ingreso hospitalario para el manejo de ese dolor (33). Por lo tanto, la ED se considera un procedimiento seguro en la edad pediátrica (4).

En resumen, la ED tiene un perfil de seguridad aceptable en pediatría, pero no deja de tratarse de un método invasivo, es por eso por lo que no está considerado como primera línea de tratamiento para las estenosis esofágicas (4,14). Las medidas iniciales para el manejo de las complicaciones de la EoE deben ser el tratamiento médico estándar, quedando la ED reservada para aquellos casos en los que los tratamientos médicos habituales no son suficientes (2,14). Además, la ESPGHAN (10) recomienda que la ED debe realizarse siempre en combinación con los tratamientos habituales de inducción y mantenimiento, para optimizar sus resultados, y no como tratamiento único ya que no trata la inflamación subyacente.

Aunque es muy infrecuente llegar a ese nivel, hay que mencionar la esofagectomía radical. Se trata de un método quirúrgico al que solo se recurre como tratamiento extremo en casos de complicaciones muy graves o cuando todas las otras opciones terapéuticas fracasan. (3)

#### **5.4 SEGUIMIENTO**

El seguimiento de la EoE en la edad pediátrica es esencial para garantizar un control adecuado de la enfermedad y prevenir complicaciones a largo plazo. Este seguimiento debe ser continuo y multidisciplinar en el que se impliquen gastroenterólogos, alergólogos, endocrinos, nutricionistas y, si fuera necesario, psicólogos. Tras el inicio del tratamiento se recomienda realizar una EDA con biopsias a las 8-12 semanas para comprobar la remisión tanto sintomática como histológica y, una vez alcanzada la remisión, es recomendable llevar a cabo una EDA anual para llevar a cabo la monitorización de la adherencia al tratamiento, la evolución de los síntomas y el estado nutricional del paciente, para que, en caso de recurrencia, se pueda reconsiderar el enfoque terapéutico. (9)

La educación a las familias resulta importante puesto que se trata de una enfermedad crónica. Además, se debe promover la adherencia a las dietas de eliminación cuando se realicen y valorar periódicamente el impacto psicosocial de las mismas. Por lo tanto, un seguimiento estructurado y regular permite una mejor calidad de vida y un manejo más efectivo de la EoE pediátrica a largo plazo. (9)

## 6. CONCLUSIONES

- La EoE es una enfermedad crónica inmunomediada caracterizada por una inflamación esofágica persistente con infiltración eosinofílica que, en la población pediátrica, ha mostrado un aumento significativo de su incidencia en las últimas décadas, lo que exige un abordaje multidisciplinar para su adecuado diagnóstico y tratamiento.
- La EoE en la población pediátrica supone un reto diagnóstico debido a su variabilidad clínica en función de la edad. Los síntomas, en ocasiones, inespecíficos (vómitos, dolor abdominal, rechazo de los alimentos...) obligan a hacer diagnóstico diferencial con otras patologías gastrointestinales.
- El diagnóstico de la EoE en la edad pediátrica requiere un alto índice de sospecha clínica debido a la inespecificidad de los síntomas. La confirmación diagnóstica se basa en la EDA con toma de biopsias esofágicas, evidenciando una infiltración  $\geq 15$  eos/CGA, excluyendo otras causas de eosinofilia esofágica.
- Nuevas líneas de investigación se están abriendo para el uso biomarcadores y técnicas mínimamente invasiva para el diagnóstico de la EoE, aunque se requieren más estudios que evalúen su uso y seguridad en la población pediátrica.
- El abordaje dietético forma parte de la primera línea de tratamiento en la EoE en pediatría. Las dietas de eliminación permiten identificar desencadenantes alimentarios específicos, reduciendo la inflamación esofágica y evitando el uso prolongado de fármacos.
- Los IBPs se incluyen en el tratamiento de primera línea de la EoE pediátrica, ya que han demostrado lograr una remisión clínica, endoscópica e histológica. Se ha demostrado que poseen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras que justifican su uso en esta patología. Además, su perfil de seguridad y buena tolerancia en niños refuerzan su utilidad.
- Los corticoides tópicos deglutidos, como la budesonida oral viscosa y la fluticasona líquida, representan una terapia de primera línea eficaz y segura en el tratamiento de la EoE en la edad pediátrica. Estos fármacos actúan localmente en la mucosa esofágica reduciendo significativamente la inflamación eosinofílica y logrando una mejoría clínica y endoscópica. Su escasa absorción sistémica los convierte en una buena alternativa.
- Los tratamientos de primera línea deben instaurarse de manera individualizada y según las preferencias del paciente y su familia, siendo especialmente relevante la motivación de los mismos a la hora de llevar a cabo un tratamiento dietético. Asimismo, es necesario llevar a cabo un seguimiento periódico de estos tratamientos para evaluar la respuesta y ajustar el manejo terapéutico.
- El Dupilumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL 4, ya tiene entre sus indicaciones el tratamiento de la EoE, aunque se reserva como segunda línea de tratamiento para casos refractarios a la terapia habitual. Otras terapias biológicas y alternativas terapéuticas se encuentran en investigación y necesitan más estudios para su uso en pediatría.
- El carácter crónico de la enfermedad y el riesgo de desarrollo de estenosis esofágica, obligan a llevar a cabo un seguimiento a largo plazo por parte de un equipo multidisciplinar para monitorizar la evolución clínica y prevenir complicaciones.
- La EoE produce un impacto en la calidad de vida de los niños y sus familias, tanto por la clínica como por los tratamientos, lo que podría requerir la participación de psicólogos como parte del manejo integral.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio TD, Bronzini F, Tolone S, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Jan 31;14:1756284820980860. doi: 10.1177/1756284820980860. PMID: 33613690; PMCID: PMC7871287.
2. Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puig R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2020 Jun;92(6):376.e1–376.e10. doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.007.
3. Barni S, Arasi S, Mastroilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr*. 2021 Nov 22;47(1):230. doi: 10.1186/s13052-021-01178-2. PMID: 34809686; PMCID: PMC8609874.
4. Bhesania N, Selvakumar PKC, Patel S. Eosinophilic esophagitis: a review of the pediatric population and consideration of upcoming therapies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;37(3):420–7. doi: 10.1111/jgh.15706. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34655451.
5. Ruffner MA, Juste L, Muir AB. Medical Management of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients. *Pediatr Clin North Am*. 2021 Dec;68(6):1191–204. doi: 10.1016/j.pcl.2021.07.014. PMID: 34736584.
6. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1116–25.
7. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA*. 2021 Oct 5;326(13):1310–8. doi: 10.1001/jama.2021.14920. PMID: 34609446; PMCID: PMC9045493.
8. Ahmed M, Mansoor N, Mansoor T. Review of eosinophilic oesophagitis in children and young people. *Eur J Pediatr*. 2021 Dec;180(12):3471–5. doi: 10.1007/s00431-021-04174-0. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34173043.
9. Votto M, De Filippo M, Caimmi S, Indolfi C, Raffaele A, Tosca MA, et al. A practical update on pediatric eosinophilic esophagitis. *Children (Basel)*. 2023 Sep 28;10(10):1620. doi: 10.3390/children10101620. PMID: 37892285; PMCID: PMC10605219.
10. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez-Junquera C, Kalach N, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: an update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Aug;79(2):394–437. doi: 10.1002/jpn3.12188. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38923067.
11. 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(4):489–95.
12. 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. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–8.

13. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):581–90.e4.
14. Sabe R, Hiremath G, Ng K. Endoscopy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2023 Apr;33(2):323–39. doi: 10.1016/j.giec.2022.10.003. PMID: 36948749.
15. Pytrus T, Akutko K, Kofla-Dłubacz A, Stawarski A. Endoscopic ultrasonography in children with eosinophilic esophagitis—a review. *Pediatr Rep*. 2022 Jan 4;14(1):13–19. doi: 10.3390/pediatric14010003. PMID: 35076585; PMCID: PMC8788551.
16. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, et al. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2022;163(1):59–76. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.025.
17. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503–12.
18. Gutiérrez-Junquera C, Zevit N. Dietary treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 May;23(3):210–6. doi: 10.1097/MCO.0000000000000643. PMID: 32068545.
19. 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.
20. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sánchez-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.
21. 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.
22. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia 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.
23. Kliewer K. Efficacy of 1-food and 4-food elimination diets for pediatric eosinophilic esophagitis in a randomized multi-site study. *Gastroenterology*. 2019;156(6 Suppl 1):S172–3.
24. 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(7):1639–48.
25. 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(1):13–22.
26. Muñoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbé MT, Villarroel L, Gana JC. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020 Nov;146(5):e20200874. doi: 10.1542/peds.2020-0874. PMID: 33115796.
27. Tukan A, Biank VF. Eosinophilic esophagitis for the general pediatrician. *Pediatr Ann*. 2021 Aug;50(8):e325–e329. doi: 10.3928/19382359-20210721-01. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34398712.

28. Sharlin CS, Mukkada VA, Putnam PE, Bolton SM. Treatment of pediatric eosinophilic esophagitis: traditional and novel therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023 Nov;25(11):289–98. doi: 10.1007/s11894-023-00893-6. Epub 2023 Sep 2. PMID: 37658151.
29. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2022 Dec 22;387(25):2317–30. doi: 10.1056/NEJMoa2205982. PMID: 36546624.
30. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. Dupilumab for eosinophilic esophagitis in patients 1 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2024 Jun 27;390(24):2239–51. doi: 10.1056/NEJMoa2312282. PMID: 38924731.
31. Rossetti D, Isoldi S, Oliva S. Eosinophilic Esophagitis: Update on Diagnosis and Treatment in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs.* 2020 Aug;22(4):343–56. doi: 10.1007/s40272-020-00398-z. PMID: 32519266.
32. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):96–105.
33. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of pediatric eosinophilic esophagitis: adverse events and short-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):701–6.