

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**Revisión sistemática de la relación entre esofagitis eosinofílica y el
tratamiento con inmunoterapia oral en niños con alergias
alimentarias.**

Autor: Lucía Maciá Alarcón.

Tutor: Dr. Francisco José Canals Candela.

Departamento o Área: Farmacología, Pediatría y Química Orgánica.

Curso académico: 2023-2024.

Convocatoria de: mayo 2024.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA	7
INMUNOTERAPIA ORAL PARA ALERGIAS ALIMENTARIAS.....	9
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	9
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
PREGUNTA PICO.....	11
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	12
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD INTERNA DE LOS ARTÍCULOS.....	13
RESULTADOS	13
PREVALENCIA DE EEO	15
PREVALENCIA DE ANAFILAXIA	17
ALIMENTOS IMPLICADOS MÁS FRECUENTES	18
TIEMPO MEDIO DE DEBUT DE LA EEO	18
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
LIMITACIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXO	26

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.....	14
---	----

TABLAS

Tabla 1. Tasa de EEO.....	16
Tabla 2. Tasa de síntomas y biopsia confirmada de EEO durante la ITO.....	16
Tabla 3. Programa de Habilidades de Lectura Crítica CASPe ⁷	26
Tabla 4. Grado de cumplimentación del Programa de Habilidades de Lectura Crítica CASPe.	30
Tabla 5. Características y resultados de los diferentes estudios revisados.	31



LISTADO DE ABREVIATURAS

EEo – Esofagitis eosinofílica.

EOS/CGA – Eosinófilos por campo de gran aumento.

IL – Interleucina.

ITO – Inmunoterapia oral.

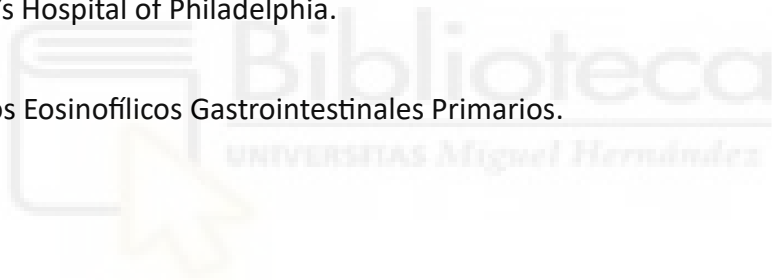
EE. UU. – Estados Unidos.

MBE – Medicina basada en la evidencia.

CEEP – Centro de Enfermedades Eosinofílicas Pediátricas.

CHOP – Children’s Hospital of Philadelphia.

TEGP – Trastornos Eosinofílicos Gastrointestinales Primarios.



RESUMEN

Introducción: La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad en aumento, cuya etiopatogenia no está clara, pero se relaciona principalmente con ciertos alérgenos alimentarios que desencadenan una reacción inflamatoria en pacientes genéticamente predispuestos. Por otro lado, las alergias alimentarias también son un problema frecuente y grave en la población pediátrica. La inmunoterapia oral (ITO) es una terapia con antígenos alérgicos específicos que ofrece resultados prometedores. No obstante, dada la relación entre los alérgenos alimentarios y la EEO, surge la hipótesis de que el tratamiento con ITO pueda contribuir al desarrollo de esta enfermedad.

Objetivos: Determinar la prevalencia de esofagitis eosinofílica, la prevalencia de anafilaxia y el tiempo de desarrollo de EEO en niños con alergia alimentaria sometidos a tratamiento con inmunoterapia oral, así como cuáles son los alimentos más frecuentemente implicados.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la evidencia publicada en los últimos diez años, mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus y Cochrane, empleando como descriptores “Eosinophilic Esophagitis”, “Desensitization, Immunologic”, “Food Hypersensitivity”.

Resultados: Se seleccionaron un total de 5 artículos. La prevalencia de EEO en los niños sometidos a ITO oscila entre un 2,8% y un 7,3%.

Conclusiones: La prevalencia de EEO en niños con alergias alimentarias sometidos a ITO es superior a la de la población general.

Palabras clave: *prevalencia, esofagitis eosinofílica, inmunoterapia oral, niños, alergia alimentaria.*

ABSTRACT

Background: Eosinophilic esophagitis (EoE) is a growing disease, whose etiopathogenesis is unclear, but is mainly related to certain food allergens that trigger an inflammatory reaction in genetically predisposed patients. On the other hand, food allergies are also a frequent and serious problem in the pediatric population. Oral immunotherapy (OIT) is a therapy with specific allergenic antigens that offers promising results. However, given the relationship between food allergens and EoE, the hypothesis arises that treatment with OIT may contribute to the development of this disease.

Objectives: To determine the prevalence of eosinophilic esophagitis, the prevalence of anaphylaxis and the time of development of EoE in children with food allergy undergoing treatment with oral immunotherapy, as well as which foods are most frequently involved.

Methods: A systematic review of the evidence published in the last ten years was carried out by means of a bibliographic search in Pubmed, Web of Science, Scopus and Cochrane databases, using the descriptors "Eosinophilic Esophagitis", "Desensitization, Immunologic", "Food Hypersensitivity".

Results: A total of 5 articles were selected. The prevalence of EoE in children undergoing ITO ranged from 2.8% to 7.3%.

Conclusions: The prevalence of EoE in children with food allergy undergoing ITO is higher than in general population.

Key words: *prevalence, eosinophilic esophagitis, oral immunotherapy, children, food allergy.*

INTRODUCCIÓN

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad local esofágica, de curso crónico, mediada por el sistema inmunológico. Se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por infiltración eosinofílica de la mucosa del esófago, en ausencia de otras causas de eosinofilia^{1,2}. Se describió por primera vez a finales de la década de los 70, aunque no fue reconocida como entidad propia hasta 1993, cuando se publicó por Attwood et al³.

En 2007 se publicó la primera guía de consenso de diagnóstico y tratamiento de la EEO^{2,3}. En ella se estableció como umbral histológico para el diagnóstico de esofagitis eosinofílica la presencia de 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento (EOS/CGA). Posteriormente, en 2011, la guía se actualizó y se atribuyó a la enfermedad la definición formal actual. Desde entonces, se han publicado una gran cantidad de estudios sobre la misma, observándose que su prevalencia e incidencia han aumentado de manera exponencial en las últimas décadas²⁻⁴. La prevalencia de EEO pediátrica en España en 2017 fue de 111,9 casos por cada 100.000 habitantes al año y la incidencia de 10,6 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año. Afecta más comúnmente a hombres que a mujeres.⁴

En la actualidad, la esofagitis eosinofílica constituye la causa más frecuente de disfagia e impactación alimentaria en la población pediátrica¹. Su carácter crónico y progresivo conlleva una importante morbilidad, afectando de forma negativa a la calidad de vida de los niños y sus familiares.

Etiopatogenia

Aunque la patogenia de la esofagitis eosinofílica no está clara, se conoce que están implicados una serie de factores ambientales, genéticos y alérgicos, cuya interacción desencadena una reacción alérgica inflamatoria en el paciente predispuesto a desarrollar la enfermedad. La atopia es la reacción anormal de hipersensibilidad frente a diversos alérgenos y está considerada el factor predisponente más importante en el desarrollo de EEO.⁵

Se piensa que los alérgenos ingeridos, principalmente alimentarios, como también aéreos y microbianos, cuando entran en contacto con la mucosa esofágica de estos pacientes, interaccionan con las células epiteliales activando una respuesta inmune mediada por linfocitos Th2. El estímulo linfocitario desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas, incluyendo interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-13, eotaxina-3 y linfopoyetina estromal tímica, que provocan la alteración de la barrera epitelial, que da lugar a un aumento de la permeabilidad antigénica y la consecuente infiltración eosinofílica de la mucosa del esófago.^{1,5} Como consecuencia, se produce un fenómeno de inflamación crónica, que sin tratamiento puede dar lugar a una remodelación esofágica, resultando en estenosis y alteraciones funcionales^{1,2}.

Se ha descrito una asociación familiar, pues entre un 5-7% de los niños tienen familiares de primer grado afectados de la enfermedad. En relación con esto, han sido identificados algunos genes predisponentes, algunos ya relacionados con la atopia (gen TSLP, gen CPN14, calpaína 14), y otras variantes más específicas (IL-4/KIF3A, interleucina 4/quinesina 3A), que podrían contribuir a la aparición de EEO. Sin embargo, la mayoría de los estudios avalan que dicha asociación familiar está en relación con la exposición a los mismos factores ambientales, con una influencia considerablemente menor de los factores genéticos.¹

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la esofagitis eosinofílica, la evidencia ha demostrado que la alimentación exclusiva con dietas elementales y las dietas de evitación tienen una eficacia para inducir la remisión de la enfermedad, además del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y los corticoides tópicos, considerándose de primera línea las tres alternativas de tratamiento.^{1-3,5}

INMUNOTERAPIA ORAL PARA ALERGIAS ALIMENTARIAS

Todo lo mencionado anteriormente pone de manifiesto que la esofagitis eosinofílica puede considerarse un tipo de alergia alimentaria no mediada por IgE. Las alergias alimentarias constituyen un conjunto de enfermedades, graves y potencialmente mortales, con una prevalencia en la población general que se estima entre el 4% y el 8% en EE. UU. y Europa.⁶

Las más comunes y estudiadas son las alergias alimentarias mediadas por IgE a alimentos como la leche, el huevo, el cacahuete, las nueces, los mariscos, la soja y el trigo. El tratamiento con inmunoterapia oral (ITO) para este tipo de alergias ha sido la estrategia más estudiada en los últimos años, ofreciendo unos resultados prometedores. Se trata de una terapia con antígenos alergénicos específicos que inducen la alergia. Consiste en administrar, de manera lenta y deliberada, una cantidad de alimento cada vez mayor con el objetivo de aumentar el umbral que desencadena la reacción.⁶

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta que la inmunoterapia oral expone a los pacientes a los alérgenos alimentarios responsables de provocar la alergia; y sabiendo que la patogenia de la esofagitis eosinofílica pone a los alérgenos alimentarios como los principales responsables, sería

esperable que el tratamiento con inmunoterapia oral se asocie con el desarrollo de esofagitis eosinofílica.

HIPÓTESIS

Se plantea la hipótesis de que el tratamiento con inmunoterapia oral en niños con alergias alimentarias se asocia a un aumento de la esofagitis eosinofílica.

OBJETIVOS

Con el propósito de esclarecer esta hipótesis se establecen los siguientes objetivos:

Objetivo principal: determinar la prevalencia de esofagitis eosinofílica en niños con alergias alimentarias que reciben tratamiento con inmunoterapia oral.

Objetivos secundarios:

- Determinar la prevalencia de anafilaxia en pacientes pediátricos con alergias alimentarias que reciben tratamiento con ITO.
- Determinar cuáles son los alimentos más frecuentemente implicados en el desarrollo de esofagitis eosinofílica en los niños con alergias alimentarias mediadas por IgE.
- Comprobar el tiempo medio de debut de esofagitis eosinofílica en los pacientes pediátricos con alergia alimentaria tras recibir tratamiento con ITO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se trata de una revisión sistemática de la evidencia científica publicada en los últimos diez años, con el fin de determinar la relación existente entre esofagitis eosinofílica y el tratamiento con inmunoterapia oral en niños con alergias alimentarias, siguiendo las directrices establecidas por la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

PREGUNTA PICO

Con el fin de estructurar y centrar la búsqueda bibliográfica para realizar este trabajo, según las bases que establece la MBE, conviene partir de una pregunta clínica, formulada de manera estructurada, que permita escoger correctamente los términos de búsqueda, así como establecer los criterios de inclusión y exclusión adecuados, que permitan hallar en las bases de datos científicas la respuesta a la pregunta planteada.

La pregunta PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) para este trabajo vendría formulada de la siguiente manera: ¿El tratamiento con inmunoterapia oral en niños con alergias alimentarias tiene implicación en el desarrollo de esofagitis eosinofílica?

- P: niños con alergias alimentarias.
- I: tratamiento con inmunoterapia oral.
- C: pacientes no tratados con ITO.
- O: aparición de esofagitis eosinofílica.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica en base a los objetivos expuestos se realizó en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus y Cochrane. Los descriptores pertenecientes al tesoro DeCS/MeSH empleados fueron los siguientes: “Eosinophilic Esophagitis”, “Desensitization, Immunologic”, “Food Hypersensitivity”. La combinación de todos ellos dio como resultado la siguiente ecuación de búsqueda: (("Eosinophilic Esophagitis"[Mesh]) AND "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) AND "Food Hypersensitivity"[Mesh]).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión empleados para seleccionar los artículos a analizar una vez establecida la ecuación de búsqueda fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Disponibilidad de resumen/abstract.
- Publicación realizada en los últimos 10 años (a partir de 2014).
- Artículos publicados en inglés y español.
- Población pediátrica (nacimiento - 18 años).
- Estudios observacionales (prospectivo/retrospectivo) y de intervención (ensayo clínico).

Criterios de exclusión:

- Artículos no relacionados con los objetivos principal o secundarios planteados.
- Artículos con fecha de publicación anterior al año 2014.
- Población adulta (>18 años).
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD INTERNA DE LOS ARTÍCULOS

Para evaluar la calidad interna de los artículos revisados, se emplearon las herramientas del Programa de Habilidades de Lectura Crítica CASPe⁷ (Tabla 3 del Anexo), con el fin de realizar una lectura crítica de la evidencia científica obtenida. El grado de cumplimentación de los estudios revisados queda recogido en la Tabla 4 del Anexo.

RESULTADOS

En la estrategia de búsqueda se identificaron un total de 250 artículos. Para detallar esta búsqueda, se expone a continuación el diagrama de flujo (Figura 1), en el cual se enumeran los artículos obtenidos en cada base de datos consultada: 39 obtenidos en PubMed, 113 en Web of Science, 95 en Scopus y 3 en Cochrane Library. A estos resultados, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos, obteniéndose 49 artículos. Posteriormente, se procedió a la lectura de títulos y resumen/abstract, con la finalidad de eliminar aquellos no relacionados con el objetivo principal de la revisión. Con ello, se suprimieron un total de 40 artículos. Finalmente, se eliminaron los artículos duplicados y al resto se les aplicó el cuestionario CASPe⁷ para la evaluación de la calidad interna de los mismos, disponiendo finalmente de cinco artículos para realizar esta revisión sistemática.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

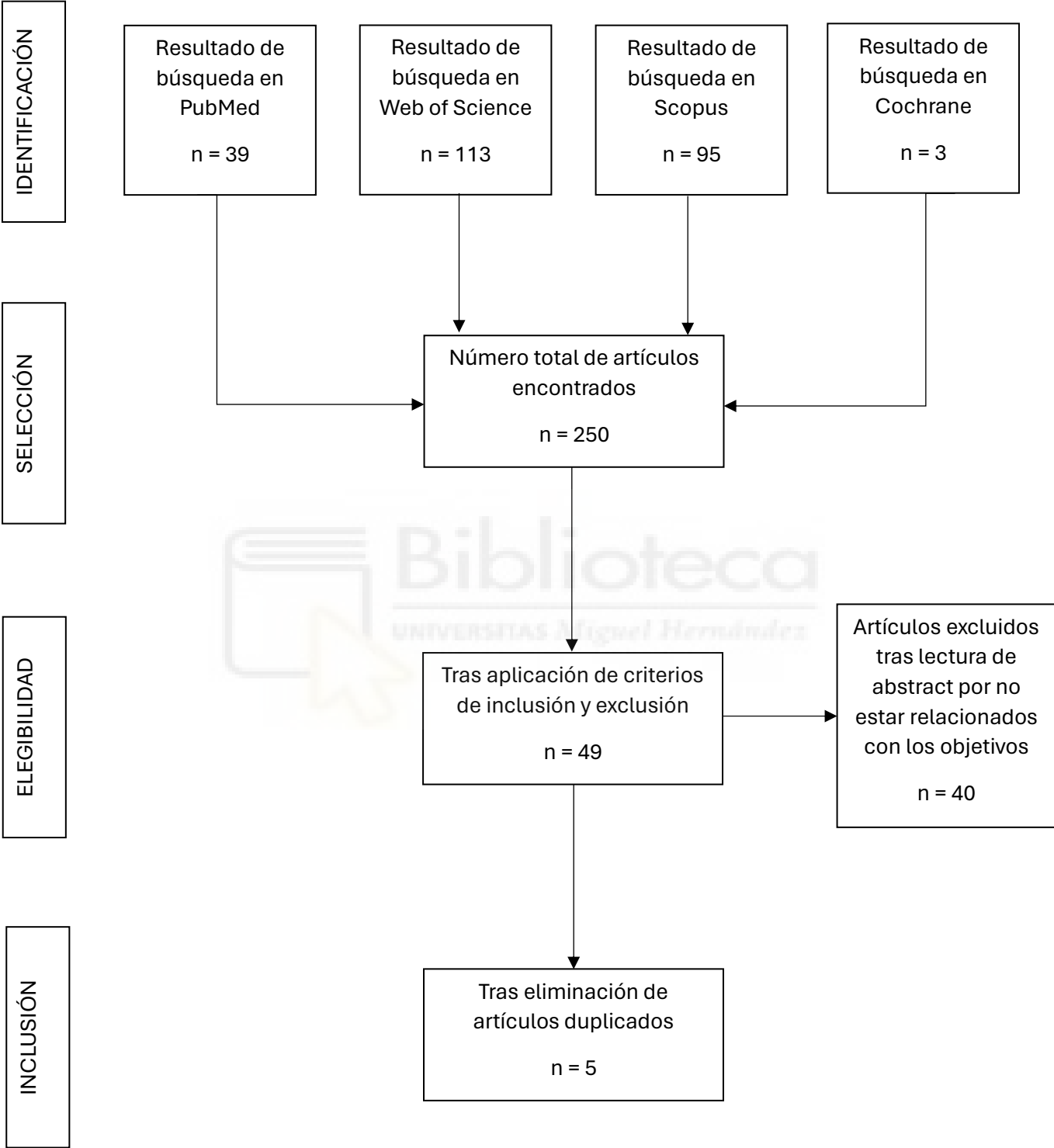


Figura 1. Se expone el diagrama de flujo seguido con el propósito de seleccionar los estudios potencialmente utilizables en esta revisión. Fuente: elaboración propia.

PREVALENCIA DE EEO

En tres de los estudios seleccionados⁸⁻¹⁰ se observó un aumento significativo de la prevalencia de esofagitis eosinofílica en pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE, especialmente en aquellos sometidos a inmunoterapia oral.

El estudio realizado por Hill et al.⁸ es un estudio de cohortes retrospectivo en el que se definieron tres cohortes de estudio: una cohorte de 11.513 niños con alergia alimentaria mediada por IgE en ausencia de esofagitis eosinofílica, 570 niños con alergia alimentaria mediada por IgE y EEO concurrentes, y 266 niños con EEO en ausencia de alergia alimentaria mediada por IgE. De los 12.083 pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE, 570 pacientes tuvieron un diagnóstico de EEO, lo que indica una prevalencia del 4,72%, frente a una prevalencia de EEO estimada en la población general del 0,04% (recogido en la Tabla 1). En cuanto a la prevalencia de EEO observada durante los ensayos con inmunoterapia oral (Tabla 2), este estudio realizó una revisión de estudios que documentaron interrupción de la ITO debido a síntomas de EEO (dolor abdominal y/o vómitos) y debido a hallazgos consistentes en la biopsia para el diagnóstico de EEO, en tres alimentos diferentes (leche, huevo y trigo). Los hallazgos muestran que la prevalencia de EEO confirmada por biopsia en ITO es similar a la de EEO en pacientes con alergia alimentaria IgE mediada, entre el 2,5% y el 7,3%. Mientras que la prevalencia de síntomas de EEO en pacientes sometidos a ITO es superior, entre el 7,9% y el 14,3%.

Población	Tasa de prevalencia
Población general	0,0004 (0,4%)
Población alérgica	0,0472 (4,7%)

Tabla 1. Tasa de EEO.

Alimento	Dolor abdominal y/o vómitos	Biopsia
Leche	14,3%	4,7%
Huevo	7,9%	2,5%
Trigo	13,4%	7,3%

Tabla 2. Tasa de síntomas y biopsia confirmada de EEO durante la ITO.

Echevarría-Zudaire et al.⁹ realizaron un estudio prospectivo durante el período de 2006-2014 de una cohorte que incluía 128 pacientes pediátricos sometidos a inmunoterapia oral con leche de vaca y/o huevo (97 casos con alergia a la leche de vaca y 31 casos al huevo). Se diagnosticaron Trastornos Eosinofílicos Gastrointestinales Primarios (TEGP) en ocho de los 128 casos sometidos a ITO, que se corresponde con el 6,25% (IC 95% 2,05 – 10,4%). Seis de los ocho casos tuvieron un diagnóstico exclusivo de esofagitis eosinofílica, correspondiéndose con una prevalencia del 4,68%. Mientras que, los dos restantes fueron diagnosticados de gastroenteritis esofágica.

En otro estudio de Morales et al.¹⁰ se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de 607 pacientes sometidos a inmunoterapia oral con leche de vaca, huevo y nueces. Del total de pacientes, 277 fueron sometidos a inmunoterapia oral con leche de vaca, de los cuales 11 (3,9%) fueron diagnosticados de EEO; 322 pacientes fueron sometidos a ITO con huevo, de los

cuales siete (2,2%) fueron diagnosticados de EEO; ocho fueron sometidos a ITO con nueces y ninguno desarrolló EEO. Uno de los pacientes que desarrolló EEO fue sometido a ITO con leche y huevo. Con lo cual, un total de 17 pacientes (2,8%) desarrollaron EEO tras el tratamiento. A pesar de que el porcentaje de EEO fue mayor para el grupo de ITO con leche de vaca, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de EEO entre ambas cohortes.

PREVALENCIA DE ANAFILAXIA

El estudio llevado a cabo por Mori et al.¹¹ realizó el análisis de 74 casos de niños con alergia a la leche de vaca que fueron sometidos a inmunoterapia oral, mediante un seguimiento prospectivo de cinco a diez años. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos en función del grado de desensibilización alcanzada (detallado en la Tabla 4 del Anexo). Posteriormente, se registraron las reacciones adversas que presentaron los pacientes en cada grupo. Respecto a la anafilaxia, se registraron dos casos durante la ITO en el grupo de desensibilización completa, que se corresponde con una prevalencia del 4,6%. En el grupo de desensibilización parcial la prevalencia fue del 9%, con un caso de anafilaxia durante la ITO. En el grupo que interrumpió el tratamiento con ITO se registraron dos casos de anafilaxia, con una prevalencia en este caso del 15,3%.

En otro estudio realizado por Virkud et al.¹², se recopilaron datos de tres estudios sobre reacciones adversas de la inmunoterapia oral con trigo¹³⁻¹⁵: el ensayo Jones et al., el estudio Varshney et al., y el estudio DEVIL. Realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de 104 pacientes. En cuanto a la prevalencia de anafilaxia, los datos del estudio reportan que el 42% de los pacientes experimentaron al menos un episodio de reacción sistémica y que, al menos,

el 38% experimentaron reacciones sistémicas graves que podían haber justificado la administración de adrenalina, que no se administró.

ALIMENTOS IMPLICADOS MÁS FRECUENTES

En el estudio Hill et al.⁸ los hallazgos revelaron que la alergia mediada por IgE al huevo ($r=2,27$; IC 95% 1,91-2,64), la leche ($r=4,19$, IC 95% 3,52-4,97) o los mariscos ($r=1,55$; IC 95% 1,24-1,92) se asoció significativamente con un diagnóstico de esofagitis eosinofílica con un valor de $p < 0,0001$. En contraposición, en el caso del trigo y la nuez los resultados no fueron estadísticamente significativos. Además, se encontró que la presencia de alergia alimentaria a más de uno de estos 5 alimentos principales se asocia de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de EEO, con un valor de $p < 0,0001$.

TIEMPO MEDIO DE DEBUT DE LA EEO

En el estudio realizado por Echevarría-Zudaire et al.⁹ el tiempo medio de desarrollo de la esofagitis eosinofílica tras el tratamiento con inmunoterapia oral fue variable: dos casos presentaron síntomas de EEO durante la inducción de la ITO y cuatro casos en un tiempo medio de 27 meses (16 – 47 meses). Mientras que en el estudio de Morales et al.¹⁰ el tiempo medio de debut de la EEO fue de 36 meses, aunque los síntomas de disfunción esofágica comenzaron a aparecer antes, en un tiempo medio de 25 meses. En ambos estudios consideraron el debut de la EEO como la fecha de confirmación de la enfermedad en la biopsia.

DISCUSIÓN

Se ha descrito de forma repetida la aparición de esofagitis eosinofílica en pacientes con alergias alimentarias mediadas por IgE que son sometidos a tratamiento con inmunoterapia oral, pero su relación no ha sido estudiada de forma clara.

Los resultados de esta revisión sistemática indican que la prevalencia de esofagitis eosinofílica es superior en los pacientes con alergia alimentaria sometidos a inmunoterapia oral que en la población general⁸⁻¹⁰. El estudio de Hill et al.⁸ documentó que la prevalencia de EEO en pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE es mayor que la tasa de EEO en la población general, y similar a las tasas de EEO confirmada por biopsia observadas durante los ensayos de ITO que revisaron. Esto permite deducir que la coexistencia de alergia alimentaria mediada por IgE y EEO es alta. En su revisión de estudios documentó tasas mayores de síntomas de EEO (dolor abdominal y vómitos) que de diagnóstico de EEO confirmado por biopsia en pacientes sometidos a ITO (Tabla 2). Si bien, teniendo en cuenta que se trata de síntomas inespecíficos, se podría pensar que las tasas de EEO son aún más altas de lo objetivado, si se hubiese realizado biopsia en todos los pacientes. En un metaanálisis de Lucendo et al.¹⁶ estiman una prevalencia de EEO durante la ITO del 2,7%, considerablemente inferior a la prevalencia obtenida en el estudio. Esto podría explicarse debido a que en el metaanálisis fueron excluidos todos los pacientes que presentaron síntomas de EEO. En el estudio de Echevarría-Zudaire et al.⁹ registraron una tasa más elevada de TEGP que de EEO exclusivamente, pero la tasa de EEO estimada también superó de forma considerable la cifra aportada por el metaanálisis mencionado anteriormente. Esto es debido probablemente a que, de nuevo, en el análisis del estudio son incluidos todos los pacientes que desarrollaron síntomas gastrointestinales, como

también, a que se realizó un seguimiento estrecho de los pacientes durante un período de tiempo de hasta nueve años, permitiendo detectar un mayor número de casos. Por último, la prevalencia de EEO estimada por Morales et al.¹⁰ es de un 2,8%, similar, en este caso, a la prevalencia observada por Lucendo et al.¹⁶ Como se menciona en la introducción, la cifra estimada sobre prevalencia de EEO en la población pediátrica según un estudio de La Orden Izquierdo et al⁴ es de 111,9 casos por cada 100.000 habitantes o, lo que es igual, 0,1119%.

La inmunoterapia oral aumenta el umbral de tolerancia de un alimento, permitiendo así reducir el riesgo de anafilaxia.¹¹ Concretamente, un estudio de metaanálisis llevado a cabo por Nurmatov y sus colegas¹⁷ reveló una disminución sustancial en la probabilidad de reacción frente a una provocación alimentaria tras la inmunoterapia oral en comparación con los sujetos del grupo control (RR: 0,21; IC 95% 0,21–0,38). En esta revisión, se ha objetivado una prevalencia variable de anafilaxia en los distintos estudios^{11,12}. Mori et al.¹¹ en su estudio observan que las reacciones agudas como anafilaxia o asma ocurren en mayor medida en aquellos que no pudieron lograr una desensibilización completa. De lo contrario, aquellos que lograron una desensibilización completa, tuvieron principalmente síntomas gastrointestinales leves. Esto pone de manifiesto que la imposibilidad de inducir la desensibilización y detener la reacción mediada por IgE es uno de los mecanismos de fracaso de la ITO, asociando una mayor prevalencia de reacciones adversas graves. Virkud et al.¹² aportan datos de prevalencia de reacciones sistémicas considerablemente mayores. Concretamente, alrededor del 42% de los pacientes experimentaron reacciones sistémicas. La diferencia observada entre los estudios podría explicarse por la definición de “reacción sistémica” en este último, pues no queda especificado de forma clara si con este término se incluyen otro tipo de reacciones, de modo que este no haría referencia exclusivamente a la anafilaxia. De igual forma, con esta revisión

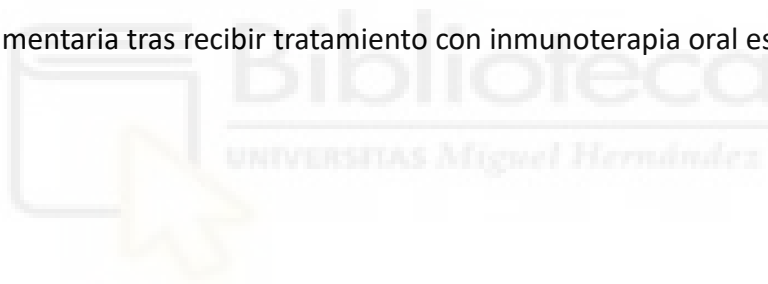
no resulta posible determinar de forma concreta la prevalencia de anafilaxia en los niños que reciben ITO.

Respecto a los alimentos más comunes implicados en el desarrollo de esofagitis eosinofílica, en esta revisión se encontró que tres de los alimentos más comúnmente responsables de alergia alimentaria mediada por IgE se relacionan altamente con el desarrollo de EEO: el huevo, la leche y los mariscos. Además, se encontró que la presencia de más de un diagnóstico de alergia mediada por IgE se asocia con un mayor riesgo de EEO.⁸ En resumen, estos hallazgos sugieren que los pacientes con alergia mediada por IgE a uno de estos alimentos específicos tienen mayor probabilidad de desarrollar esofagitis eosinofílica y que este riesgo aumenta con cada alergia alimentaria adicional.

El tiempo medio de debut de la esofagitis eosinofílica tras el tratamiento con inmunoterapia oral, como resultado de la revisión de artículos, es de 31 meses y medio. Ambos estudios^{9,10} aportan datos similares: en los dos estudios el diagnóstico de EEO supera los 2 años. Esto pone en evidencia un retraso en el diagnóstico, que puede ser explicado porque no se realizó un seguimiento estrecho de los pacientes. En el caso de Morales et al.¹⁰ el seguimiento fue anual, mientras que Echevarría-Zudaire et al.⁹ realizó un seguimiento de hasta nueve años en algunos casos. Si bien es cierto, no se detalla en el estudio con qué frecuencia se realizó el seguimiento. Todo ello resalta, una vez más, la necesidad de realizar una vigilancia más rigurosa de los pacientes sometidos a inmunoterapia oral.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de esofagitis eosinofílica en niños con alergias alimentarias que reciben tratamiento con inmunoterapia oral es superior a la prevalencia de EEO en la población general, con tasas que oscilan entre un 2,8% y un 7,3%.
- La prevalencia de anafilaxia en pacientes pediátricos con alergias alimentarias que reciben tratamiento con inmunoterapia oral es variable.
- Los alimentos más frecuentemente implicados en el desarrollo de esofagitis eosinofílica en los niños con alergias alimentarias mediadas por IgE son la leche, el huevo y los mariscos.
- El tiempo medio de debut de la esofagitis eosinofílica en los pacientes pediátricos con alergia alimentaria tras recibir tratamiento con inmunoterapia oral es de 27 meses.



LIMITACIONES

Entre las limitaciones encontradas para realizar esta revisión, la mayor limitación se halla en el tipo de estudio de los artículos seleccionados. No se encontró entre los resultados de la búsqueda bibliográfica ningún estudio de intervención (ensayo clínico) relacionado con el objetivo del trabajo, realizándose la revisión únicamente a partir de estudios observacionales. Las diferentes metodologías que unifican estos estudios dificultan la interpretación y la validez de los resultados. Además, tras realizar la búsqueda, se dispone de un número reducido de estudios, con tan solo cinco para realizar la revisión. Tampoco se ha realizado un metaanálisis, lo cual podría ser una opción para un trabajo futuro. Con todo ello, resulta difícil sacar conclusiones más firmes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(6):376.e1-376.e10.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-358.
3. Dellon ES. Red Between the Lines: Evolution of Eosinophilic Esophagitis as a Distinct Clinicopathologic Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(12):3434-3447.
4. La Orden Izquierdo E, Gutiérrez Junquera C, Mahillo-Fernández I, Subiza Garrido-Lestache J, Román Riechmann E. Increasing Incidence of Pediatric Eosinophilic Esophagitis in the Southwest of Madrid, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):24-29.
5. Fernandez-Becker NQ, Raja S, Scarpignato C, Lynch KL, Ahuja NK, Horsley-Silva JL. Eosinophilic esophagitis: updates on key unanswered questions. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481(1):30-42.
6. Cianferoni A. Eosinophilic Esophagitis as a Side Effect of Food Oral Immunotherapy. *Medicina (B Aires)*. 2020;56(11):618.
7. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.23-27.

8. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):369-375.
9. Echeverría-Zudaire LÁ, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, Muñoz-Archidona C, Checa-Rodríguez R. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(6):531-536.
10. Morales-Cabeza C, Infante S, Cabrera-Freitag P, Fuentes-Aparicio V, Zubeldia JM, Álvarez-Perea A. Oral Immunotherapy and Risk of Eosinophilic Esophagitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(1):53-58.
11. Mori F, Cianferoni A, Brambilla A, et al. Side effects and their impact on the success of milk oral immunotherapy (OIT) in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(2):182-187.
12. Virkud Y V., Burks AW, Steele PH, et al. Novel baseline predictors of adverse events during oral immunotherapy in children with peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;139(3):882-888.e5.
13. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;124(2):292-300.e97.
14. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: Clinical desensitization and modulation of the allergic response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127(3):654-660.

15. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2):468-475.e6.
16. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(6):624-629.
17. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(1):12-22.



ANEXO

Tabla 3. Programa de Habilidades de Lectura Crítica CASPe⁷.

A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas de eliminación

<p>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i></p> <p><i>La población estudiada.</i></p> <p><i>Los factores de riesgo estudiados.</i></p> <p><i>Los resultados “outcomes” considerados.</i></p> <p><i>¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?</i></p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SÍ	NO SÉ	NO
<p>2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?</p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</i></p> <p><i>¿La cohorte es representativa de una población definida?</i></p> <p><i>¿Hay algo “especial” en la cohorte?</i></p> <p><i>¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?</i></p> <p><i>¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</i></p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SÍ	NO SÉ	NO

Preguntas de detalle

3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:

¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?

¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?

¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?

¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?

¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?

¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (siesto no fue así, importa)?

4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes

- *Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.*

Lista:

<p>5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?</p> <p><i>PISTA:</i> <i>Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos.</i> <i>Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación.</i> <i>En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
---	---

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <p><i>PISTA:</i> <i>¿Cuáles son los resultados netos?</i> <i>¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/noexpuestos?</i> <i>¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?</i></p>	
<p>7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?</p>	

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

<p>8 ¿Te parecen creíbles los resultados?</p> <p><i>PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</i></p> <p><i>¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?</i></p> <p><i>Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <p><i>Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?</p>			

Tabla 4. Grado de cumplimentación del Programa de Habilidades de Lectura Crítica CASPe.

ESTUDIO	BLOQUE A	BLOQUE B	BLOQUE C	TOTAL
Hill et al, ⁸ 2017	4/5	2/2	4/4	10/11
Echevarría- Zudaire et al, ⁹ 2016	4/5	1/2	4/4	10/11
Morales et al, ¹⁰ 2023	4/5	2/2	4/4	10/11
Mori et al, ¹¹ 2017	4/5	1/2	3/4	8/11
Virkud et al, ¹² 2017	4/5	1/2	3/4	8/11



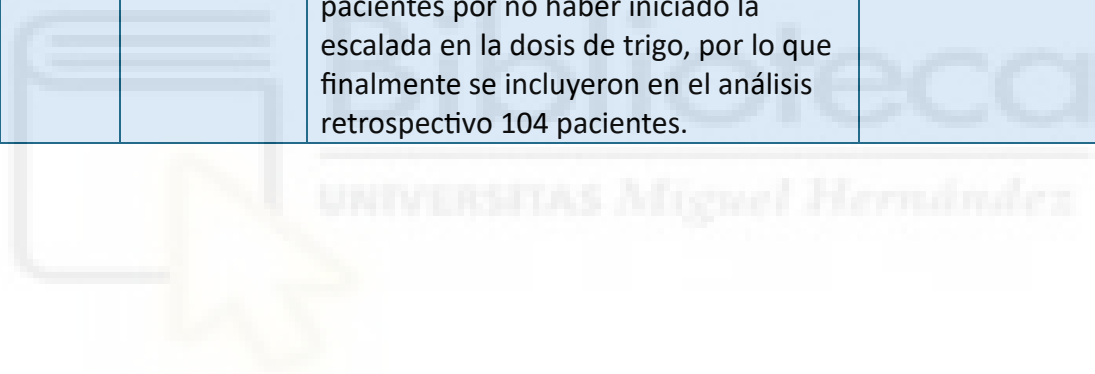
Tabla 5. Características y resultados de los diferentes estudios revisados.

ESTUDIO	DISEÑO	N	POBLACIÓN	MÉTODOS	RESULTADOS
Hill et al, ⁸ 2017	Estudio de cohortes retrospectivo	11.513	Niños	<p>Los datos se obtuvieron de registros médicos electrónicos disponibles en el Centro de Enfermedades Eosinofílicas Pediátricas (CEEP) de la Sección de Alergias del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP). Se definieron tres cohortes de estudio: una cohorte de 11.513 niños con alergia alimentaria mediada por IgE en ausencia de EEO, 570 niños con alergia alimentaria mediada por IgE y EEO concurrentes y 266 niños con EEO en ausencia de alergia alimentaria mediada por IgE. Se requirió la presencia de un código de diagnóstico CIE y un alérgeno alimentario en el módulo de alergia para su inclusión en las cohortes del estudio.</p> <p>Realizaron una revisión de estudios que documentaron interrupción de la ITO debido a síntomas de EEO (dolor abdominal) y/o hallazgos consistentes en la biopsia para tres alimentos diferentes (leche, huevo y trigo).</p>	<p>PREVALENCIA DE EEO: En pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE fue del 4,72% (1/20). En la población general a nivel nacional es de un 0,04% (1/2500).</p> <p>La prevalencia de EEO confirmada por biopsia en ITO es similar a la de EEO en pacientes con alergia alimentaria: Leche = 14,3% Huevo = 7,9% Trigo = 13,4%</p> <p>La prevalencia de síntomas de EEO en pacientes sometidos a ITO es mayor que en pacientes con alergia alimentaria: Leche = 4,7 % Huevo = 2,5 % Trigo = 7,3 %</p>

				<p>Para identificar los alimentos implicados más comunes utilizaron un análisis de regresión logística multivariante de la cohorte de registros médicos electrónicos de 12.083 pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE.</p>	<p>ALIMENTOS IMPLICADOS MÁS FRECUENTES: Trigo: $r=1,07$ (IC 95% 0,90 – 1,27); $p=ns$ Huevo: $r=2,27$ (IC 95% 1,91 – 2,64); $p<0,0001$ Nuez: $r=1,04$ (IC 95% 0,88 – 1,23); $p=ns$ Leche: $r=4,19$ (IC 95% 3,52 – 4,97); $p<0,0001$ Mariscos: $r=1,55$ (IC 95% 1,24 – 1,92); $p<0,0001$</p> <p>Número de alergias alimentarias: 2 alimentos: $r=2,93$ (IC 95% 2,16 – 4,05); $p<0,0001$ >3 alimentos: $r= 5,29$ (IC 95% 3,28 – 7,32); $p<0,0001$</p>
Echevarría-Zudaire et al,⁹ 2016	Estudio de cohortes prospectivo.	128	Niños	<p>Realizaron un estudio prospectivo durante el período 2006-2014 en pacientes pediátricos con alergia alimentaria persistente mediada por IgE sometidos a ITO con leche y/o huevo, en el que se realizó un seguimiento estricto de signos y síntomas gastrointestinales (problemas alimentarios, vómitos, pérdida de peso, dolor abdominal, dolor torácico, sensación de ardor, diarrea persistente, disfagia, impactación alimentaria). En caso de sospecharse un TEGP, los pacientes fueron remitidos a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica para su evaluación.</p>	<p>PREVALENCIA DE EEO: La prevalencia de TEGP en pacientes que han recibido ITO alimentaria es del 6,25% (IC 95%: 2,05-10,4%). Mientras que la prevalencia de EEO es del 4,68%.</p> <p>TIEMPO MEDIO DE DEBUT DE EEO: 27 meses (16 – 47 meses).</p>

<p>Morales et al,¹⁰ 2023</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo.</p>	<p>607</p>	<p>Niños</p>	<p>Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de la prevalencia de esofagitis eosinofílica en una cohorte de 607 pacientes sometidos a inmunoterapia oral en la Unidad de Alergia Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 277 pacientes fueron sometidos a ITO con leche de vaca y 332 a ITO con huevo.</p>	<p>PREVALENCIA DE EEO: La prevalencia de EEO para el grupo sometido a ITO con leche es del 2,2% (11/277) y para el grupo sometido a ITO con huevo es del 3,9% (7/332). Ningún paciente sometido a ITO con nueces desarrolló EEO. La prevalencia total es del 2,8% (17/607).</p> <p>TIEMPO MEDIO DE DEBUT DE EEO: 36 meses</p>
<p>Mori et al,¹¹ 2017</p>	<p>Estudio de cohortes prospectivo.</p>	<p>74</p>	<p>Niños</p>	<p>Se realizó un seguimiento de 5 a 10 años, mediante entrevista telefónica, a 82 niños con alergia a la leche de vaca que fueron sometidos a inmunoterapia oral. Ocho de ellos fueron excluidos del análisis por estar en curso de tratamiento, por lo que finalmente se analizaron 74 casos. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos en función del grado de desensibilización alcanzada: 43 casos de desensibilización completa (58,1%), 11 de desensibilización parcial (14,9%), 7 casos que tuvieron que reducir la dosis diaria de leche uno/dos meses tras alcanzar la desensibilización completa por la aparición de reacciones adversas graves (9,4%) y 13 casos interrumpieron la ITO por mal cumplimiento y por miedo a una reacción adversa (9,8%).</p>	<p>PREVALENCIA DE ANAFILAXIA: La prevalencia de anafilaxia durante la ITO para el grupo de desensibilización total es del 4,6% (2/43). En el grupo de desensibilización parcial la prevalencia fue del 9%, con un caso de anafilaxia durante la ITO.</p> <p>La prevalencia de anafilaxia durante el seguimiento en el grupo de interrupción de la ITO es del 15,13%, con dos casos registrados.</p>

Virkud et al,¹² 2017	Estudio de cohortes retrospectivo.	104	Niños	Se seleccionaron 111 pacientes mediante la recopilación de datos de tres estudios sobre eventos adversos de la inmunoterapia oral con trigo ¹³⁻¹⁵ : el ensayo Jones et al., un estudio piloto no controlado; el estudio Varshney et al., un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo; y el estudio DEVIL, un ensayo clínico aleatorizado todavía en curso. De la cohorte de 111 pacientes, fueron excluidos siete pacientes por no haber iniciado la escalada en la dosis de trigo, por lo que finalmente se incluyeron en el análisis retrospectivo 104 pacientes.	PREVALENCIA DE ANAFILAXIA: ≥ 1 episodio de reacciones sistémicas: 42%. Reacciones adversas que podían haber justificado la administración de adrenalina: 38%.
--	------------------------------------	-----	-------	--	--





INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 11/01/2024

Nombre del tutor/a	Francisco José Canals Candela
Nombre del alumno/a	Lucía Maciá Alarcón
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Revisión sistemática de la relación entre esofagitis eosinofílica y el tratamiento con inmunoterapia oral en niños con alergias alimentarias.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240109092940
Código de autorización COIR	TFG.GME.FJCC.LMA.240109
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Revisión sistemática de la relación entre esofagitis eosinofílica y el tratamiento con inmunoterapia oral en niños con alergias alimentarias.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

