

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES
TÓPICOS EN ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**MARIA CRISTINA NAVARRO ESCUDERO
MARIA ISABEL SÁNCHEZ MONTOYA
ESTUDIANTES**

ASESOR DANIEL JARAMILLO ARROYAVE

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
GRUPO DE INVESTIGACION OBSERVATORIO DE SALUD PUBLICA**

**MEDELLÍN
OCTUBRE 2018**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES
TÓPICOS EN ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**MARIA CRISTINA NAVARRO ESCUDERO
MARIA ISABEL SÁNCHEZ MONTOYA
ESTUDIANTES**

**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTAS EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA**

**MEDELLÍN
OCTUBRE 2018**

CONTENIDO

RESUMEN	5
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.2 JUSTIFICACIÓN	9
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
2 MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 DEFINICIÓN ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA	11
2.2 FISIOPATOLOGÍA.....	12
2.3 DIAGNÓSTICO	13
2.4 TRATAMIENTO	14
2.4.1 Cambios dietarios.....	14
2.4.2 Inhibidores de bomba de protones (IBPs).....	17
2.4.3 Esteroides tópicos	18
2.5 COMPLICACIONES.....	19
2.6 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ACTUAL	20
3 HIPOTESIS	23
4 OBJETIVOS	24
5 METODOLOGÍA	25
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	25
5.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	25
5.3 POBLACIÓN	25
5.4 INTERVENCIÓN EVALUADA	25
5.5 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	25
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	26
5.6.1 Fuentes de información	26
5.6.2 Instrumento de recolección de la información.....	26
5.6.3 Proceso de obtención de la información	27
5.6.4 Prueba piloto	27

5.6.5	Control de errores y sesgos	27
6	RESULTADOS.....	30
7	DISCUSIÓN.....	40
8	LIMITACIONES.....	43
9	CONCLUSIONES.....	44
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
	ANEXOS	47

RESUMEN

Introducción: En la actualidad el tratamiento para la esofagitis eosinofílica tiene como alternativas el manejo con inhibidores de la bomba de protones, dieta y esteroides tópicos, con una tendencia al aumento en los últimos años en el número de estudios que comparan estas terapias entre sí. Los esteroides tópicos han demostrado ser una buena alternativa, aunque con vacíos en el conocimiento referente al momento óptimo para su uso, y a la seguridad de estos, por lo cual es necesario mantener actualizada la información en estos aspectos.

Objetivo General: Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia con esteroides tópicos como tratamiento de primera línea en el manejo de los pacientes con esofagitis eosinofílica.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de las bases de datos PubMed, EMBASE, Cochrane Central, Clinical Trials, y Lilacs, la búsqueda incluyó ensayos clínicos que compararon la terapia con esteroides tópicos contra placebo, inhibidores de la bomba de protones, o dieta, en pacientes de todas las edades con esofagitis eosinofílica. Los desenlaces de efectividad fueron disminución en el recuento de eosinófilos por campo de alto poder y mejoría en los síntomas iniciales. En seguridad se evaluaron los efectos secundarios. Se utilizó el software RevMan 5.3, para la evaluación de los artículos incluidos. Con la información recolectada se realizó un análisis cualitativo de los datos.

Resultados: De 213 artículos encontrados inicialmente en las bases de datos, se eligieron 19 para lectura en texto completo y de estos se incluyeron 3 para la síntesis cualitativa. En cuanto a la evaluación de efectividad, dada por la respuesta histológica, Dellon reportó un 39% de pacientes con respuesta histológica en el grupo de intervención, y 3% en el grupo control con un valor de P de $<0,001$. Por otro lado en el estudio de Kruszewski, se encontró en el grupo de intervención un promedio de 16(80%) pacientes y en el grupo control de 9(64%) con un valor de P de 0,4. Finalmente en el estudio de Gupta, se observó en el grupo de intervención 2(11,8%) pacientes con un valor P de 0,4597 para el grupo de dosis baja, 8(42,1%) con un valor P de 0,004 en dosis moderada y en dosis alta 13(76,5%) pacientes con un valor P $<0,001$. En cuanto a la evaluación de seguridad de los esteroides tópicos, solo el estudio de Dellon, realiza una descripción detallada de los efectos adversos encontrados tanto en el grupo de intervención como en el grupo control.

Conclusión: El uso de budesonida en suspensión oral durante 12 semanas, demuestra efectividad en cuanto al recuento de eosinófilos, respuesta histológica y mejoría de los síntomas, al momento de administrarlo en pacientes con esofagitis eosinofílica, principalmente en población caucásica, de sexo masculino, y procedente de países desarrollados.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica, tratamiento farmacológico, efectividad, corticoesteroides.

ABSTRACT

Introduction: At present, the treatment of eosinophilic esophagitis has some alternatives like proton pump inhibitors, diet and topical steroids, with a tendency to increase in recent years the number of studies comparing these therapies. Topical steroids have proven to be a good alternative, although with gaps in knowledge regarding the optimal time for their use and the safety of these strategies it is necessary to keep the information updated in these topic to make the best choice.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of topical steroid therapy as a first-line treatment in the management of patients with eosinophilic esophagitis.

Methods: A systematic review of the literature was made from the PubMed, EMBASE, Cochrane Central, Clinical Trials, and Lilacs databases, the search included clinical trials comparing topical steroid therapy against placebo, proton pump inhibitors or diet, in patients of all ages with eosinophilic esophagitis. The outcomes of effectiveness were defined as a decrease in the eosinophil count by high power field and improvement in symptoms. To assess safety, side effects were evaluated. The RevMan 5.3 software was used for the evaluation of the included articles. With the collected information, a qualitative summary of the data was done.

Results: Of 213 articles found initially in the databases, 19 were chosen for full text reading and of these 3 were included for the qualitative synthesis. Regarding the evaluation of effectiveness by the histological response, Dellon reported 39% of patients with the histological outcome in the intervention group, and 3% in the control group with a P value of <0.001. In Kruszewski's study, 16 (80%) patients were found in the intervention group and in the control group 9 (64%) with a P value of 0.4. Finally, in the Gupta study, two patients (11.8%) in the intervention group showed histological response in the low dose group, 8 (42.1%) in moderate dose group P value of 0.004 and 13 (76.5%) patients in high dose group with a P value <0.001. Regarding the assessment of safety of topical steroids, only the Dellon study makes a detailed description of the adverse effects found both in the intervention and in the control group.

Conclusion: The use of budesonide in oral suspension for 12 weeks, shows effectiveness in terms of eosinophil count, histological response and improvement of symptoms, when administered in patients with eosinophilic esophagitis, mainly in the Caucasian population, male, and from developed countries.

Key words: Eosinophilic esophagitis, pharmacological treatment, effectiveness, corticosteroids.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad inmune mediada por alérgenos, la cual se caracteriza por presentar infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica, su diagnóstico se realiza por medio de la endoscopia del tracto digestivo superior con la toma de biopsias de la mucosa del esófago, donde se encontrará en la histología más de 15 eosinófilos por campo de alto poder (1).

El primer caso de EE fue reportado en 1977, desde entonces se observa como en la última década ha ganado un amplio reconocimiento (2), demostrando la imperiosa necesidad de profundizar no solo en su diagnóstico sino también en el tratamiento gracias al incremento de la prevalencia en los últimos años, llegando a ocupar el puesto como una de las causas más altas de morbilidad gastrointestinal, además del incremento de los costos en la atención médica de esta (1).

Es una enfermedad que afecta principalmente niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 50 años, igualmente se puede observar cómo afecta tres a cuatro veces más a los hombres que a las mujeres, y su prevalencia es mayor en pacientes de raza blanca (3); con un amplio espectro clínico, donde en etapas tempranas su presentación es inespecífica encontrando: disfagia, síntomas que se mimetizan como un cuadro de reflujo gastroesofágico, vómito, anorexia, dolor abdominal y dolor en región del pecho (4), al no evidenciar un patrón claro, generalmente lleva a un retraso en el diagnóstico lo cual se traduce en una disminución de la calidad de vida para los pacientes al no iniciar de manera temprana y a tiempo un tratamiento adecuado, ya que al presentar un progreso de dicha inflamación podría llevar a un grado de estenosis que no solo produzca disfagia si no impactación de bolo alimenticio, con repercusiones a nivel nutricional.

En el momento de hablar de tratamiento y realizar una búsqueda en la literatura no es claro cuál es la terapia óptima para realizar el manejo de la EE, esta es una gran problemática debido al desarrollo de remodelación esofágica que se presenta entre el 16 % al 40% de los adultos al no iniciar un manejo adecuado, dichos cambios inician con la presencia de fibrosis en la lámina propia mediada por la presencia de factor de crecimiento transformante $\beta 1$ y Smad2/3 fosforilada (5).

Es posible observar como el manejo inicial para la EE incluye múltiples estrategias, entre ellas se evidencia como predomina la farmacoterapia, e igualmente se cuenta con cambios en la dieta y en una pequeña proporción requerirán manejos invasivos con dilataciones endoscópicas (6).

Una de las opciones del manejo de esta patología se ha descrito desde 1995 consiste en generar cambios a nivel de la alimentación, donde encontramos desde el uso de fórmulas nutricionales, e incremento de alimentos de consistencia líquida para el manejo de pacientes que cuenten con estadios avanzados de obstrucción, entre otros. Debido a la baja precisión de pruebas de alergia en piel para identificar los alérgenos específicos de la comida, se decide realizar un manejo de restricción de algunos alimentos que generalmente se han relacionado con alergia, encontrando que este solo es uno de los pasos necesarios para lograr una adecuada remisión de la enfermedad, por lo cual se deberá acompañar de otras terapias complementarias (7).

Dentro del manejo farmacológico el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) induce la remisión a nivel histológico de la enfermedad entre un 50% a 57% de los pacientes, y mejoría de sus síntomas en un 60,8% tanto en adultos como en niños, donde presenta un mejor rendimiento al dividir la dosis, pese a este pronóstico no se cuenta con suficiente literatura publicada sobre la seguridad de IBP a largo plazo. Igualmente se observa para el manejo de la EE como los esteroides tópicos son considerados una terapia de referencia, la cual presenta una gran eficacia, pese a que todavía no se ha aprobado ni comercializado ninguna fórmula específica para esta patología, ya que al realizar una revisión de la literatura se encuentra como los principales esteroides más utilizados son fluticasona o budesónida, los cuales están disponibles en diferentes concentraciones y diversos vehículos para su administración entre ellos se encuentran: la inhalación, suspensiones con viscosidad variable, y tabletas orodispersables, y por ende se cuenta múltiples esquemas; es allí donde se observa lo esencial que es contar con un adecuado vehículo o sistema para administrar el medicamento a lo largo del esófago y contar con una cobertura prolongada a nivel de la mucosa para así evitar que el esteroide sea depositado en otros tejidos, el manejo con estos medicamentos logran mantener la remisión de la enfermedad a largo plazo (8).

Con base en la práctica clínica y opinión de expertos, se han encontrado múltiples dificultades en nuestro medio para el inicio y continuación del manejo con esteroides tópicos en la EE, ya que estos medicamentos son costosos y de difícil acceso por parte de las aseguradoras al argumentar que no existe suficiente soporte científico para su uso, esto sumado a la ausencia de guías propias para el manejo de esta enfermedad, y a pesar de la documentación de mejoría sintomática e histológica en la evolución de los pacientes; lo anterior se convierte en un incentivo para el desarrollo de estudios que aclaren y evidencien la efectividad del tratamiento.

1.2 Justificación

A partir del presente proyecto se busca ampliar el conocimiento acerca de la esofagitis eosinofílica, patología poco conocida y sospechada principalmente en la práctica de la medicina general tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, haciendo énfasis en la evidencia acerca del uso de esteroides tópicos.

Este proyecto se desarrolló sin ninguna limitación debido a que se cuenta con la disponibilidad de múltiples recursos electrónicos, aportados por la universidad CES, además del apoyo académico ofrecido por los docentes y el asesor asignado para llevarlo a cabo.

Actualmente no se cuenta con un esquema estructurado para el uso de las terapias disponibles en el manejo de la EE, a esto se suma que, aunque los IBP, son una de las terapias que se propone en la literatura mundial como de gran ayuda en el manejo de esta patología, y son de los medicamentos más utilizados en la práctica clínica, se observa como al realizar una monoterapia no se logra una mejoría significativa en la sintomatología de los pacientes. A partir de esto se deben buscar otras ayudas farmacológicas para el apoyo en el manejo de la EE, ya que como se mencionó previamente no solo los cambios en la dieta son suficientes para el control, mejoría sintomática y prevención de complicaciones en los pacientes, de aquí se deriva la pertinencia del presente proyecto, buscando definir la opción terapéutica farmacológica que se pueda utilizar como primera línea en la EE, de lo cual se podrán beneficiar los pacientes con este diagnóstico que compartan características similares a los evaluados en los diferentes estudios que se incluyan en esta revisión, se ha observado en la práctica clínica como los pacientes se ven enfrentados a dificultades en el acceso a los tratamientos, que pudieran mejorar su sintomatología, calidad de vida y posibles complicaciones, por la falta de evidencia de los mismos principalmente a nivel local.

De igual manera por medio de esta investigación se busca incentivar y tener una base para futuros proyectos relacionados con esta temática.

1.3 Pregunta de investigación

¿Según la literatura de los últimos 10 años, con respecto a la esofagitis eosinofílica, el tratamiento con esteroides tópicos como primera línea, demuestra mayor seguridad y efectividad en comparación con el manejo de cambios en la dieta, inhibidores de la bomba de protones o placebo?

P: Pacientes de todos los grupos etarios con esofagitis eosinofílica diagnosticada histológicamente.

I: Tratamiento con esteroides tópicos disponibles para administración vía oral (fluticasona, budesonida) en el tratamiento de la EE.

C: Tratamiento con dieta (Dieta elemental, dieta de eliminación de alimentos empírica o basada en pruebas de alergia, y método de aumento 2-4-6), inhibidores de la bomba de protones (Pantoprazol, Lansoprazol y Esomeprazol), o placebo.

O: Mejor respuesta terapéutica en términos de eficacia evidenciados como disminución en los síntomas de disfagia y cambios histológicos, además seguridad (evaluados como menores efectos adversos medicamentosos).

T: Ensayos clínicos fase II que evalúen la efectividad y seguridad de los esteroides tópicos como intervención terapéutica en el manejo de esofagitis eosinofílica.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Definición esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad inflamatoria crónica inmune la cual fue descrita por primera vez en 1978 por Landres *et al*(9). Se caracteriza por presentar disfunción esofágica secundario a la infiltración de eosinófilos en la mucosa lo cual se traducirá en múltiples síntomas donde predominará la disfagia, además de síntomas principalmente de reflujo, vomito, dolor abdominal, rechazo a la comida, en la población pediátrica presentarán retraso en el desarrollo mientras que en jóvenes y adultos predominara la impactación de alimentos en estadios tardíos de la enfermedad(10), esto se presenta gracias al fenotipo que se presenta en niños es de tipo inflamatorio mientras que en adultos se evidencia como la fibrosis será el componente principal (3).

La prevalencia a incrementado bruscamente llegando a el punto de que al menos 1 persona por cada 2000 habitantes en Europa y Norte América presentarán EE, llevando a ser la segunda causa de esofagitis crónica luego de el reflujo gastroesofágico, sin embargo no se asocia a mortalidad ni riesgo de malignidad solo su curso crónico llevara a impactos negativos en calidad de vida de los pacientes (8).

La prevalencia tiene marcada diferencia depende de su distribución geográfica presentando mayor número de casos específicamente en Europa occidental, Estados Unidos y Australia al compararlos con Japón o China donde se presentan pocos casos. Igualmente se resalta como no se han presentado reportes de casos en África Subsahariana o India. Presentándose una estimación general de la prevalencia entre 0,5 a 1 caso por 1000 personas, sin embargo, se detecta 2.4 a 6.6 % casos de EE en pacientes que fueron sometidos a estudio con endoscopias seriadas ordenas por cualquier indicación mientras que en Japón y China se presentaron menos 0.4% de los casos, al realizar una estimación vemos como el rango en de presentación de EE en Estados Unidos oscila entre 40 a 90 casos por cada 100,000 personas, se ha estimado recientemente la prevalencia en Australia con 89/100,000 personas, Suiza 43/100,000 personas, España 45/100,000 personas y Canadá 34/100,000 personas, Sin embargo se evidencia como es mayor la presentación de casos al realizar diagnostico por medio de endoscopia realizada por síntomas como disfagia donde se presentó una prevalencia de EE del 12 al 22% pese a este resultado llama la atención como no todos los pacientes que se encontraron el hallazgos compatibles con EE cumplirían las pautas diagnósticas para dicha enfermedad (3).

Al realizar una prevalencia acumulada se estima como se presenta en 22.7/100,000 personas, con una cifra mayor de compromiso en adultos teniendo un 43.4/100,000 en comparación con los niños donde se evidencio 29.5/100,000 personas(1).

Al hablar de incidencia de EE vemos que en la mayoría de los reportes se presenta entre 6 a 13 casos por 1000,000 personas la cual varía de acuerdo de la localidad, tiempo de seguimiento, llama la atención como ha incrementado rápidamente la incidencia de EE, pudiéndose observar en algunos estados de Estados Unidos como Ohio el cual pasa de 9 a 12.8/100,000 durante un periodo de 3 años, en Minnesota paso de un 0.35 a 9.5/100,000 en un periodo de 15 años; además este incremento se vio a nivel mundial donde a nivel de Suiza pasó de 1.2 a 7.4/1000,000 en un periodo de 20 años y en Países Bajos pasa de 0.01 a 1.3/100,000 en un periodo de 14 años. Aun no es claro el mecanismo por el cual se ha incrementado tanto su incidencia por lo cual se cuenta con múltiples hipótesis que buscan responder estos vacíos una de estas es que se ha incrementa la búsqueda activa y el reconocimiento de esta enfermedad, al presentar mayor interés clínico se tomarán más biopsias en el momento de realizar endoscopias de tracto digestivo superior y poder así realizar el diagnostico lo cual se traducirá en incremento de toma de endoscopias, entro otras hipótesis se cuenta con la edad ya que a medida de que se alcanza 40 a 50 años llevara a mayor presentación(3).

2.2 Fisiopatología

Los eosinófilos fueron descritos hace más de un siglo los cuales fueron nombrados célula mediadora de trastornos alérgicos y parasitarios en animales vertebrados. Nacerán a nivel de la medula ósea donde realizarán su diferenciación celular a partir de células madre hematopoyéticas requiriendo de un gran número de citoquinas y factores de crecimiento como interleuquina 1(IL1), IL3 y factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos para así llegar a convertirse en mieloblastos, los cuales son precursores de eosinófilos, pero es allí donde es indispensable la presencia de IL5 para realizar la diferenciación terminal, posteriormente permanecerán a nivel de la medula ósea durante aproximadamente 8 días en los cuales se realizará la maduración de los mismos, posteriormente saldrán a nivel de circulación periférica durante 8 a 12 horas, para finalmente migrar a diferentes tejidos teniendo una mayor afinidad por superficies epiteliales que interactúan con el entorno externo por ejemplo: piel, pulmones y tracto gastrointestinal en donde se quedarán durante al menos 1 semana. Además, residen de forma consanguínea en el tejido hematopoyético a nivel de la lámina propia del tracto gastrointestinal excepto a nivel de esófago, Cabe resaltar que estos eosinófilos no producirán un efecto deletéreo si no han sido activados, ya que si se presenta activación inducirá a producir un fenómeno de granulación y quimiotaxis de agentes citotóxicos lo que se llevará a producir una difusión a nivel endotelial.

Los eosinófilos responderán a un gran número de estímulos para su activación dentro de ellos encontramos injuria tisular, alérgenos e infecciones, este estímulo desarrollara la activación por medio de diversas citoquinas dentro de las cuales encontramos IL5, IL13, IL4 además de factor de necrosis tumoral producidas por los linfocitos T Helper 2 y mastocitos. Todo llevará a producir la liberación por parte de

los eosinófilos de sus gránulos preformados con proteínas citotóxicas como: eosinófilo peroxidasa, proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina derivada de eosinófilos y proteína básica mayor. Además, generarán una gran cantidad de leucotrienos y diversas citoquinas que potenciarán una respuesta inflamatoria actuando no solo como células efectoras, sino también como inmunoregulatoras.

Los desórdenes eosinofílicos en el tracto gastrointestinal pueden ser divididos en dos enfermedades de tipo primario y secundario; siendo las patologías de origen primario las que no se evidencia causa inicial mientras que las secundarias se evidencian como gracias a otras patologías llevarán a producir la eosinofilia. Igualmente se puede ver como un factor común que comparten es la presencia de atopía y algunas alergias alimentarias específicas mediadas por IgE sin inducción de anafilaxia.

Cabe resaltar que particularmente el desarrollo de la EE no se encuentra claramente establecido ya que a diferencia del resto del tracto gastrointestinal los eosinófilos no se encuentran comúnmente a nivel de esófago lo cual solo ocurre posterior una respuesta secundaria a injuria tisular, infecciones o alérgenos activando así migración de eosinófilos; lo cual llevará a producir una inflamación crónica la cual desarrollara engrosamiento de varias capas entre ellas mucosa, submucosa y muscular propia traduciéndose en fibrosis y remodelación. Se puede evidenciar una acumulación de colágeno a nivel de la mucosa y la lámina propia del esófago lo cual llevara a presentar uno de los hallazgos más comunes como lo es las anomalías a nivel del peristaltismo (desórdenes de motilidad) (2).

2.3 Diagnóstico

Las primeras guías publicadas alrededor del año 2007 consideran como criterios diagnósticos para EE: la disfunción esofágica, infiltración eosinofílica del esófago definido por histología en toma de biopsia, los cuales deben presentarse con la ausencia de respuesta a prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP), o igualmente con exposición normal del esófago a ácido gástrico determinado por monitorización de PH normal. Llevando a realizar un diagnóstico por medio de criterios mutuamente excluyentes de EE y enfermedad por reflujo gastroesofágico; siendo la (ERGE) la única patología esofágica capaz de responder IBP, pese a esto se evidencia con el tiempo como estas dos patologías cuentan con una gran coexistencia, lo cual fue respaldado por algunas revisiones sistemáticas en año 2011 donde pacientes con eosinofilia esofágica y síntomas sugestivos de EE responden hasta un 50% a los IBP. Por lo cual a partir de 2011 se define un nuevo fenotipo denominado “esofagitis eosinofílica respondedora a inhibidores de bomba de protones” entrando en esta clasificación todos aquellos pacientes que alcanzaron la remisión completa luego del uso IBP lo cual lleva a manejar la enfermedad por reflujo gastroesofágico como su principal diagnóstico diferencial sino como entidades que pueden coexistir de forma independiente o igualmente interactuando.

En el momento de realizar un enfoque diagnóstico se iniciara a partir de las principales manifestaciones clínicas que se presentan tanto en niños como en adultos: disfagia, impactación de alimentos y dolor en el tórax, vemos como principalmente en niños se presentan síntomas que pueden ser superpuestos con los presentados en enfermedad por reflujo gastroesofágico como dolor abdominal, inapetencia, vomito y retraso en el crecimiento, llevando a realizar una sospecha diagnostica para así ordenar la endoscopia de tracto digestivo superior con toma de biopsias de esófago las cuales deberán ser como mínimo 6 muestras que generalmente se tomaran de la mitad proximal y distal debido a la presentación irregular de la inflamación en EE, al realizar la toma de varias biopsias incrementara la sensibilidad de la prueba. Siempre se deberá tomar muestras ya que se puede presentar una mucosa a nivel macroscópico normal hasta en un 10 % de los adultos.

Para realizar el diagnostico se deberá contar en la histología con >15 eosinófilos por campo de alto poder (sensibilidad del 100%, especificidad del 96%), lo cual realizará la diferencia entre ERGE y EE ya que al contar con bajos recuentos <5 eosinófilos por campo de alto poder nos direccionan a un posible ERGE. Sin embargo, este punto de corte es cuestionado ya que el campo de alto poder varia de cuerdo a cada fabricante de microscopios por lo cual debe ser tomado en cuenta el criterio clínico, pero si los resultados no son conclusos deberá ser nuevamente evaluado por un patólogo el cual deberá reportar la densidad de eosinófilos por mm² y se evaluará otros marcadores histológicos típicos de EE como: elongación de papilas, dilatación de espacios intercelulares, microabscesos entre otros.

En el momento de realizar la endoscopia de tracto digestivo superior se ha identificado una serie de anomalías en pacientes con EE gracias a esto se utiliza una clasificación EREFS la cual clasificara en criterios mayores encontrando: 1) anillos fijos o también llamados concéntricos, 2) esófago anillado o traquelación, 3) exudados dentro de los cuales encontramos presencia de placas blanquecinas, 4) surcos longitudinales, 5) edema y grado constricción, y criterios menores como 1) esófago en papel crepe presentando fragilidad de la mucosa al pasar el endoscopio. Los cuales ayudaran a realizar un diagnóstico de la actividad de EE, sin embargo, su uso es muy limitado por lo cual se debe apoyar siempre en el resultado de la patología(8).

2.4 Tratamiento

2.4.1 Cambios dietarios

Al hablar del manejo de la EE es importante determinar uno de los grandes pilares como coadyuvante en el manejo de esta patología los cuales se basan en cambios a nivel de alimentación dentro de ellos se cuentan con 3 estrategias: dieta elemental, eliminación empírica de los alimentos y eliminación de alimentos guiada por las pruebas de alergia a algunos alimentos.

- Dieta elemental: fue instaurada hace más de 25 años siendo una intervención de gran ayuda para los pacientes con EE, la cual inicio gracias a el estudio en 10 niños con síntomas refractarios de EE los cuales se alimentaron exclusivamente con formula nutricional por un mínimo de 6 semanas las cuales eliminaron todas las proteínas y la única fuente de nitrógeno es a partir de aminoácidos individuales, posteriormente se evidencio como todos los pacientes al realizar la histología se habría normalizado y 8 de los 10 pacientes presentaron completa remisión clínica. En metanálisis reciente se encontró que cuenta con una efectividad alrededor de 90%, sin embargo, en la práctica clínica no es un método practico ya que para realizarlo debería contar tanto en adultos como en niños sondas nasogástricas lo cual resta adherencia al manejo. Además, se evidencia como se presenta un impacto negativo a la calidad de vida, igualmente a nivel psicología y social, además es una medida de alto costo para el sistema de salud. Por lo tanto, se ve como cobra importancia esta intervención al momento del fracaso de terapias convencionales y óptimamente realizadas como manejo con esteroides tópicos y uso de dietas de eliminación empírica para lograr así una remisión de los síntomas mientras se realiza una búsqueda de alimentos y aeroalérgenos.
- Dieta de eliminación basada en pruebas de alergia a alimentos: en este manejo es fundamental el realizar pruebas de punción cutánea y test de parches con diferentes alérgenos para detectar alergias alimentarias, para luego excluir de la dieta todos aquellos alimentos los cuales fueron positivos, uno de los primeros reportes de esta prueba demostró que se presenta una remisión clínica e histológica en el 49% de los pacientes pediátricos que fue realizado en un grupo de niños con una edad promedio de 5 años y fueron retirados en promedio 5 grupos de alimentos, posteriormente en 2012 este mismo grupo actualizo sus resultados mostrando una efectividad de 53%. Mientras que los pacientes a los que se eliminó de manera sistemática la leche independiente del resultado de pruebas por ser uno de los principales desencadenantes y fue instaurada la dieta elemental alcanzo una efectividad del 77% esta intervención solo se ha replicado en 1 estudio retrospectivo. Vemos como en adultos se logra una remisión histológica entre 22 y 35%.

Es importante nombrar como en los últimos años se ha implementado la búsqueda de EE al implementar nuevas pruebas de alergia ya que en general los datos que acumulativos respaldan que la EE no será mediada por IgE sino que se presenta la posibilidad de que cambie de esta a ser mediada por IgG4 a medida de que los pacientes crecen igualmente faltan múltiples estudios para profundizar en esta aproximación diagnostica, igualmente se ha realizado una prueba de inyección a nivel de la mucosa esofágica con alérgenos exógenos los cuales presentaron una

obstrucción luminal posterior a la inyección de soja, plátano, manzana, avena y avellana dicha obstrucción mejoro partiendo el paso de endoscopio y se resolvió en su totalidad al día siguiente sin embargo falta realizar más estudios para complementar la evaluación estos nuevos métodos.

- Dieta de eliminación empírica de alimentos: la base para la implementación de esta dieta fue tomada a partir de los alimentos que más comúnmente presentan algún tipo de hipersensibilidad o alergia. Esta dieta fue inicialmente probada en el año de 2006 en Chicago por pacientes pediátricos donde se excluyó durante 6 semanas: la leche, trigo, huevo, soja, nueces y mariscos, se evidencio una remisión histológica del 74%, pero en estudios posteriores no se evidencio diferencias al realizarlo en población adulta. Posteriormente se realizan múltiples estudios donde un metanálisis realizado en España evidencio como las legumbres toman gran importancia ya que se presenta mayor consumo de lentejas, garbanzos o guisantes por lo cual variara algún tipo de alimento de acuerdo con la cultura en la cual se realice.

Igualmente vemos como en base a la dieta previamente nombrada para optimizar la restricción nace la dieta de eliminación de 4 grupos de alimentos dentro de los cuales se tienen en cuenta lácteos cereales que contienen gluten, huevos y legumbres. El primer estudio prospectivo multicéntrico realizado en España mostro una remisión del 54% en pacientes con EE. Además, se encontró como la mitad de los pacientes responden en su mayoría a la restricción de leche y gluten por lo cual pueden beneficiarse de la dieta de eliminación de 2 grupos de alimentos sin requerir eliminación de huevo ni legumbres. Recientemente se realiza un estudio multicéntrico en Estados unidos con 78 pacientes de población pediátrica donde alcanzo una tasa de remisión histológica incluso mayor que en adultos con un 64%, siendo los principales detonantes de enfermedad lácteos 85%, huevo 35%, trigo 33% y soja 19%.

- Método de aumento 2-4-6: vemos como los adultos que respondieron a la terapia de eliminación de 4 grupos de alimentos pudieron ser identificados con la terapia simplificada de restricción de 2 grupos de alimentos y un 56% de los niños presentaran mejoría con eliminación de los lácteos en la dieta, por lo cual vemos como al realizar un enfoque escalonado la restricción de alimentos iniciando con 1 o 2 grupos que principalmente sean los principales desencadenantes y posteriormente a los pacientes que no se evidencio adecuada respuesta incrementar el nivel de restricción, podría presentar múltiples ventajas como disminución de restricciones, disminución de procedimientos endoscópicos, costos y acortamiento del proceso de diagnóstico. Este enfoque fue validado por primera vez en un estudio metacéntrico desarrollado en 14 centros, la mayoría en España con 130

pacientes de los cuales eran 25 niños, a los cuales se inició manejo con restricción de 2 grupos de alimentos (lácteos y gluten), a los pacientes que no presentaron respuesta se escaló a restricción de 4 grupos de alimentos y posteriormente 6 grupos. Al realizar una restricción de 2 grupos se logró una remisión de 43%, al escalar a 4 presento la remisión del 60% y de 6 del 79% las cuales fueron similares tanto en el grupo pediátrico como en el de adultos. Esta estrategia demostró una reducción en el número de procedimientos endoscópicos y reducción en el tiempo de diagnóstico en un 20%.

Llevando no solo a mejoría clínica esta estrategia sino presentar una mayor adherencia por parte de los pacientes al realizar una restricción gradual de los alimentos según su respuesta clínica(10).

2.4.2 Inhibidores de bomba de protones (IBPs)

La evidencia de que los IBPs inducen tanto la remisión histológica como clínica en pacientes con EE fue inicialmente reportada en una serie de casos y tres estudios retrospectivos publicados entre 2005-2009. Desde el 2006, en los últimos consensos acerca de la EE, se ha descrito un nuevo fenotipo, la esofagitis eosinofílica respondedora a los IBP (aproximadamente un tercio de los pacientes), lo cual se refiere a un grupo de pacientes que logran la remisión clínica e histológica con este tratamiento, sin embargo, esto también lleva a pensar que existe un grupo de pacientes con esta enfermedad que no responderá a la terapia solo con IBP, y por lo tanto requerirán otras medidas terapéuticas (11).

El mecanismo de acción de los IBP consiste en bloquear la secreción de ácido, sin embargo, no previenen el reflujo de material no ácido, y por lo tanto hasta el 20% de los pacientes son refractarios a este manejo. También se han asociado acciones antiinflamatorias, que pueden contribuir al tratamiento de la esofagitis, e igualmente tienen propiedades antioxidantes, inhiben las funciones de las células inmunes, disminuyen la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y reducen la expresión de citoquinas inflamatorias por las células epiteliales, lo cual justifica su utilización en el tratamiento de la EE(12).

Los IBPs se han propuesto como terapias de primera línea por su perfil de seguridad, la simplicidad de administración, en comparación con las demás terapias y las altas tasas de respuesta, adicionalmente su administración pudiera identificar como prueba terapéutica en los pacientes diagnosticados con EE quienes son respondedores a los mismos y quienes necesitaran manejo con esteroides tópicos o terapia dietética.

En cuanto a dosificación y duración del tratamiento se ha propuesto un ciclo de 8 semanas con cualquiera de los IBPs disponibles, a una dosis alta diaria, por ej. Pantoprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg o Esomeprazol 40 mg, será suficiente para

evaluar una respuesta al tratamiento. En los niños la dosis deberá ajustarse según el peso.

Se ha propuesto la combinación del manejo de IBPs con los esteroides tópicos, ya que, al combinar sus efectos a nivel inmunológico, se podría obtener una mejor respuesta clínica e histológica, principalmente en los pacientes refractarios.

Se han descritos efectos adversos a corto plazo como la elevación de las transaminasas y la candidiasis oral principalmente en los pacientes con dosis altas; actualmente se recomienda que como terapia de mantenimiento se utilicen las dosis efectivas más bajas posibles para mantener la remisión de la enfermedad(11).

2.4.3 Esteroides tópicos

Los esteroides tópicos han demostrado ser efectivos para el tratamiento de la EE tanto en niños como en adultos y son considerados como otra opción de terapia de primera línea. El primer reporte de la terapia con esteroides tópicos para EE fue realizado en el 2003(13).

Actualmente, no hay medicamentos disponibles diseñados específicamente para el tratamiento de EE, y no hay medicamentos aprobados por las entidades reguladoras para el tratamiento de esta.

Con base en los estudios reportados hasta el momento los medicamentos más comúnmente utilizados en la práctica clínica son la fluticasona y la budesonida. Tanto la fluticasona como la budesonida son esteroides tópicos muy potentes con afinidad para unirse al receptor de glucocorticoides, la afinidad de la fluticasona es aproximadamente tres veces mayor que la de la budesonida, pero se ha encontrado un mayor contacto con la mucosa esofágica de la Budesonida, al tratarse de una suspensión viscosa, que con la Fluticasona como inhalador oral(11).

La Fluticasona en su preparación en aerosol se usa sin espaciador, y debe ser deglutido, los estudios hasta la fecha han utilizado dosis de 440 mg dos veces al día y 880 mg dos veces al día, esta última se ha recomendado como dosis de elección para esta patología, se desconoce el beneficio de dosis más altas.

La Budesonida tiene varias presentaciones, se puede nebulizar y deglutir, o tomar en forma líquida o en gel, también puede utilizarse en forma de tabletas, trituradas y por lo general mezclados con alguna sustancia azucarada (ej. Miel) para contrarrestar su sabor amargo. En los estudios realizados hasta la fecha, la dosis de 1 mg dos veces al día han sido el estándar para el tratamiento, y al igual que la fluticasona, las dosis más altas no se han evaluado adecuadamente.

Las tasas de respuesta histológica completa se han reportado entre el rango de 60% a 70% y las tasas de respuesta histológica parcial en el 90%, con la terapia con esteroides tópicos a dosis altas. La reducción de síntomas se ha reportado en el 60% a 75% de los pacientes.

El papel de la terapia de mantenimiento es controversial, puede estar indicada para prevenir la recurrencia de los síntomas, que es muy común en esta enfermedad después de suspender el tratamiento con esteroides. También puede estar indicada para prevenir complicaciones a largo plazo, la EE es una enfermedad crónica asociada con la fibrosis de la pared esofágica, lo cual conlleva a la disminución de la distensibilidad, la estenosis esofágica y la impactación alimentaria recurrente(14).

Ya que los riesgos a largo plazo de la terapia con esteroides tópicos no han sido evaluados, lo recomendado hasta el momento es ofrecer terapia de mantenimiento a todos los pacientes con síntomas recurrentes, estenosis esofágicas apreciadas endoscópicamente y aquellos con esófago de pequeño calibre dado por un diámetro máximo esofágico menor a 18 mm.

Se ha observado que a corto plazo la toxicidad por la terapia con esteroides tópicos ha sido mínima, principalmente se ha presentado candidiasis esofágica asintomática en aproximadamente el 20% de los pacientes en ensayos clínicos, con una adecuada respuesta terapéutica al fluconazol oral.

Una de las grandes preocupaciones asociadas al uso crónico de esteroides, es su absorción sistémica y las complicaciones a largo plazo que se pudieran presentar. Hasta el momento contamos con un excelente historial de seguridad a largo plazo con la terapia con esteroides tópicos, con base en su uso para el manejo del asma; la insuficiencia suprarrenal es un evento extremadamente raro, y no se ha encontrado una afectación específica de la densidad ósea dada por el tratamiento tópico con esteroides(7).

2.5 Complicaciones

En la EE el diagnóstico precoz es particularmente importante, ya que se ha evidenciado que se trata de una enfermedad crónica con un curso progresivo, más de un tercio de los pacientes adultos que fueron diagnosticados cuando eran niños tienen dificultades en la deglución y necesitan atención médica continua.

Hasta el momento los estudios han indicado que esta patología no representa una enfermedad premaligna y no disminuye la esperanza de vida; los pacientes pueden cursar con periodos de remisión sintomática prolongados dado espontáneamente o inducido posterior al requerimiento de dilataciones, sin necesidad de cambios en el manejo médico. Sin embargo, se ha observado, como en la mayoría de los pacientes al interrumpir los tratamientos se presenta nuevamente inflamación y reaparecen los síntomas con la referencia de una disminución en la calidad de vida, y se pueden desarrollar complicaciones como la estenosis(15).

Las características fibro-estenóticas, como los anillos y las estenosis, que se consideran características de la progresión de la enfermedad es más prominente en

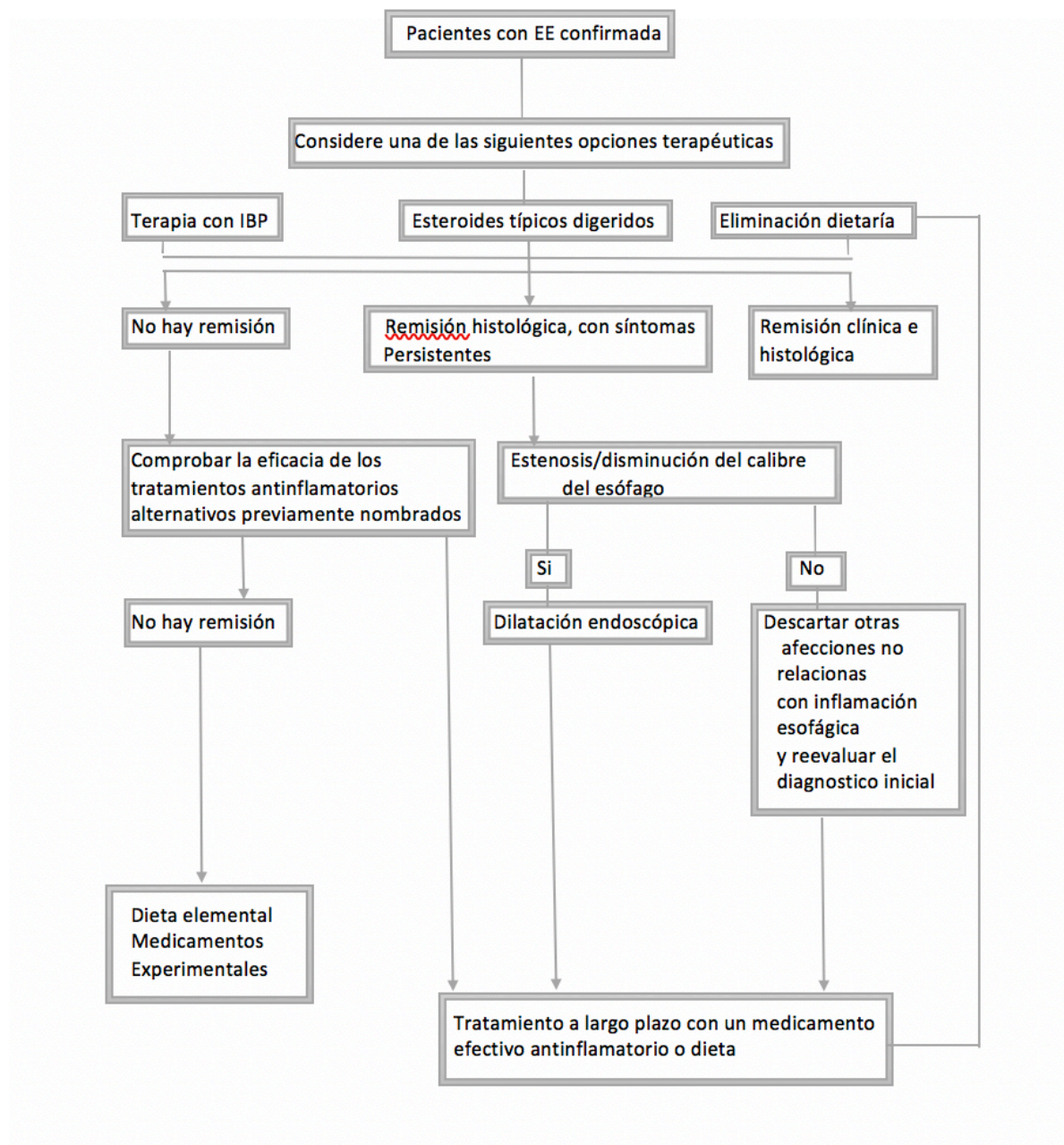
pacientes mayores, lo que sugiere que tuvieron la enfermedad durante varios años. Por lo tanto, si la enfermedad fibro-estenótica puede evitarse mediante un tratamiento oportuno, la demora en el diagnóstico puede tener consecuencias a largo plazo para los pacientes, por lo tanto, un reconocimiento oportuno de la enfermedad puede afectar su curso clínico(4).

A todos los pacientes que presentes anomalías fibro-estenóticas, principalmente cuando se reporte un calibre esofágico < 13 mm, las guías recomiendan ofrecer la dilatación endoscópica, preferiblemente posterior al manejo inicial con terapia farmacológica, y no como única intervención terapéutica, ya que no tiene ningún efecto sobre la inflamación esofágica subyacente(16).

Una mejor comprensión de la naturaleza progresiva de EE, y el impacto de las terapias disponibles en la resolución de los síntomas son cruciales para dirigir el manejo actual e impactar en la vida de los pacientes.

2.6 Esquemas de tratamiento actual

Las guías para el manejo de la EE recientemente publicadas presentan algoritmos de manejo en los que se presentan la terapia dietética, los esteroides tópicos y los IBPs en un mismo nivel, sin dar mayor importancia a un tratamiento sobre el otro, ya que, según la evidencia disponible no existen diferencias significativas entre los diferentes manejos farmacológicos, y en muchas ocasiones un solo tratamiento no es suficiente, por lo general los pacientes requieren un manejo integral que les permitan un mayor control sintomático y en lo posible remisión de la enfermedad. Solo en los pacientes diagnosticados con el fenotipo de EE respondedora a IBP podrían lograr una remisión clínica e histológica con este tratamiento como terapia única(16).



Modificado de: Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults [Internet]. Vol. 5, United European Gastroenterology Journal. 2017 [cited 2018 May 1]. p. 335–58. Available from: https://www.ncbi.nlm-nih.gov.bdigital.ces.edu.co:2443/pmc/articles/PMC5415218/pdf/10.1177_2050640616689525.pdf

Una de las recomendaciones para el inicio del tratamiento en esta patología es el inicio de cada una de las opciones terapéuticas por separado, durante un ciclo de

6-8 semanas, con posterior valoración de la evolución clínica y control endoscópico, con toma biopsias para determinar la evolución histológica. Al inicio del tratamiento debe evitarse la combinación de diversas modalidades de tratamiento de manera simultánea, dado que, en caso de respuesta, no se podría identificar cuál fue exactamente la opción terapéutica que logró el control de la enfermedad y, por lo tanto, la que deba considerarse como terapia de mantenimiento a largo plazo.

Como se ha mencionado previamente la EE es una patología con naturaleza crónica, en la cual la inflamación persistente puede llevar a una estrechez en el esófago que puede impedir una correcta deglución o provoca atascos repetidos, requiriendo combinar los tratamientos antiinflamatorios y de la dieta con un ensanchamiento mediante endoscopia hasta conseguir un calibre adecuado (>13 mm) para la deglución adecuada de alimentos sólidos, este procedimiento se realizara a necesidad y según la evolución de cada paciente(17).

3 HIPOTESIS

Hipótesis nula

No existen diferencias significativas en la efectividad y perfil de seguridad de los esteroides tópicos disponibles para el manejo de la esofagitis eosinofílica cuando se comparan con pacientes que son tratados con IBP, dieta o placebo.

Hipótesis alterna

Existen diferencias significativas en la efectividad y perfil de seguridad de los esteroides tópicos disponibles para el manejo de la esofagitis eosinofílica cuando se comparan con pacientes que son tratados con IBP, dieta o placebo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia con esteroides tópicos como tratamiento de primera línea en el manejo de los pacientes con esofagitis eosinofílica.

4.2 Objetivos específicos

- Evaluar el beneficio de la terapia con esteroides tópicos en el manejo de la esofagitis eosinofílica, en términos de mejoría sintomática y menor presentación de efectos secundarios a medicamentos.
- Identificar las dosis y tipos de esteroides que fueron utilizados para conseguir los resultados de mejoría sintomática los diferentes ensayos clínicos.
- Determinar los efectos adversos más comunes con el uso de los esteroides tópicos y la severidad de estos.

5 METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

El enfoque metodológico de esta investigación es un enfoque empírico analítico de tipo cuantitativo; cuenta una síntesis cualitativa de la información a manera de tablas de resumen.

5.2 Tipo y diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio cuantitativo tipo revisión sistemática.

5.3 Población

Se realizó una revisión de ensayos clínicos que evaluaron la efectividad y seguridad de los esteroides tópicos como tratamiento de la EE en pacientes de todas las edades con diagnóstico confirmado por histología.

5.4 Intervención evaluada

Pacientes con esofagitis eosinofílica manejados con esteroides tópicos (fluticasona, budesonida), en sus diferentes presentaciones (orodispersable, inhalado o solución viscosa), con una duración mínima del estudio de 8 semanas.

Comparador

La intervención podría estar siendo comparada con inhibidores de la bomba de protones, dieta o placebo.

Desenlaces evaluados

Se consideraron dos tipos de desenlaces, los relacionados con efectividad clínica y los asociados con seguridad derivada de la intervención:

Respuesta histología determinada como reducción en el recuento de eosinófilos por campo de alto poder, y mejoría sintomática.

Seguridad del medicamento al utilizarlo a largo plazo como menor número de efectos adversos presentados.

5.5 Criterios de elegibilidad

En el presente estudio se tomaron como criterios de inclusión en el momento de realizar la búsqueda sistemática:

- Diseño de estudios: se priorizo la selección de ensayos clínicos que evalúen la efectividad y seguridad de los esteroides tópicos (fluticasona y budesonida) para el manejo de EE comparados con IBPs, dieta o placebo.
- Estudios que incluyan pacientes humanos, en todas las edades, con diagnóstico histológico de esofagitis eosinofílica.
- Formato de publicación: estudios disponibles con publicación completa, los estudios publicados únicamente con formato resumen no fueron considerados.
- Fecha de publicación: estudios realizados entre mayo de 2014 hasta julio 2018.
- Idioma de publicación: inglés y español.

Criterios de exclusión

- Literatura gris
- Mujeres en estado de gestación

5.6 Técnicas de recolección de la información

5.6.1 Fuentes de información

El presente estudio utilizó una fuente de información secundaria, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando bases de datos electrónicas como PubMed, LILACS, EMBASE y la base de datos de Cochrane (The Cochrane Central Register of Controlled Trials- CENTRAL).

5.6.2 Instrumento de recolección de la información

Para realizar una adecuada recolección de la información se diseñó un formato en Excel en el cual por medio de una tabla se realizó la extracción de las variables más importantes para el análisis de cada estudio, dentro de dichas variables se tomaron título, año, nombre de los autores, país de desarrollo del estudio, muestra, fechas en las cuales se llevaron a cabo y el diseño o intervención que se realizó. Adicionalmente se da espacio a un resumen donde se presentan los resultados más relevantes de cada uno. (Anexo A)

5.6.3 Proceso de obtención de la información

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura con restricción de idioma a solo estudios en español e inglés para identificar los ensayos clínicos.

La estrategia de búsqueda que se implementó fue altamente sensible para identificar todos los artículos utilizando diferentes combinaciones de términos MESH, DeCs y Emtree como “eosinophilic esophagitis”, “steroids”, “glucocorticoids”, “fluticasone”, “budesonide”, “drug therapy”; además se utilizaron conectores booleanos como AND, OR, NOT, buscando la asociación entre los diferentes términos arrojando la mejor búsqueda (((esophagitis) and eosinophilic)) and (((((steroids) or glucocorticoids)) or fluticasone) or budesonide)) and clinical trial.

Dos investigadoras, posterior a realizar la búsqueda en las bases de datos previamente mencionadas, realizaron una selección de los estudios filtrando por título y resumen, posteriormente por medio de la implementación de los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos se llegó a la selección final, en el momento de presentar diferencias sobre la selección de algún estudio se acudió a un tercer revisor quien determinó cuáles se incluirían. Los artículos seleccionados fueron revisados por las mismas dos revisoras. No hubo discrepancias después de la revisión de texto completo.

5.6.4 Prueba piloto

A partir de una prueba piloto, que fue realizada de manera individual por cada una de las investigadoras, en dos de las bases de datos establecidas (PubMed y LILACS), con las combinaciones de términos MeSH, DeCs, Emtree y los conectores descritos, corroborando la adecuada utilización de estos con el fin de obtener iguales resultados (donde se obtuvo una diferencia de aproximadamente 5 artículos entre las investigadoras), se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para la elección de 5 artículos de cada una de las bases de datos.

Posteriormente se procedió a aplicar el instrumento de recolección de la información previamente mencionado igualmente de forma individual con el fin de determinar un consenso en la definición de cada una de las variables para la evaluación de cada uno de los artículos.

5.6.5 Control de errores y sesgos

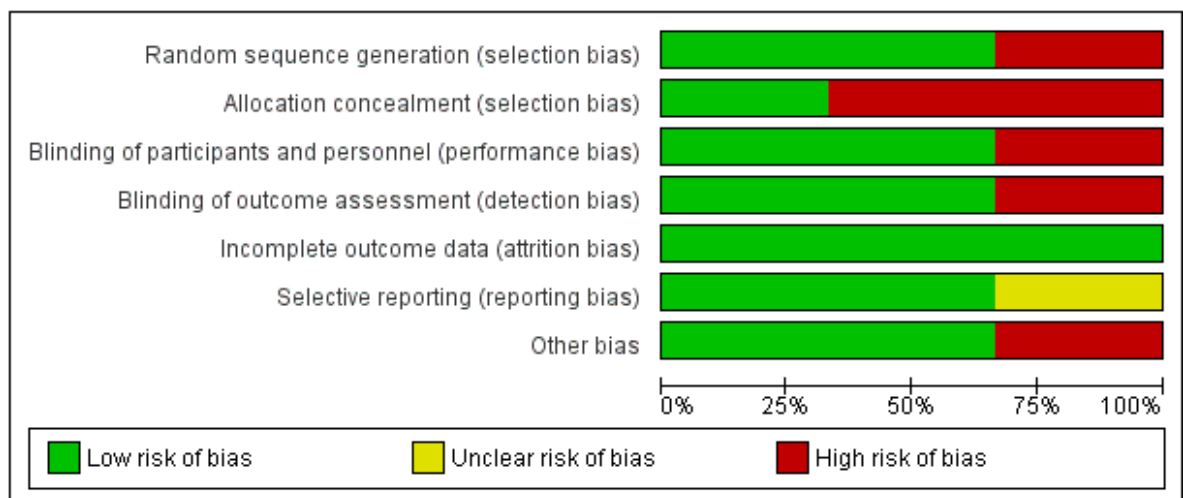
Se utilizó la metodología de la guía CONSORT y escala JADAD para evaluar cada uno de los artículos seleccionados, igualmente se realizó una estandarización para la selección de artículos entre las dos investigadoras por medio del desarrollo de un instrumento de recolección controlando así el sesgo de selección.

Se realizó una prueba piloto donde se estandarizó entre las dos investigadoras la búsqueda de los diferentes estudios; controlando así los sesgos de información.

En el momento que se encontró con duplicación de la información se tomó el artículo más nuevo, con mayor peso y evidencia científica para ser incluido, así se controló el sesgo de sesgo de información.

Se utilizó la herramienta Review Manager 5.3 para evaluar la calidad y presencia de sesgos en cada uno de los estudios seleccionados mediante seis riesgos de sesgos: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) y sesgo de informes; mediante la puntuación asignada : riesgo bajo, riesgo incierto y riesgo alto.

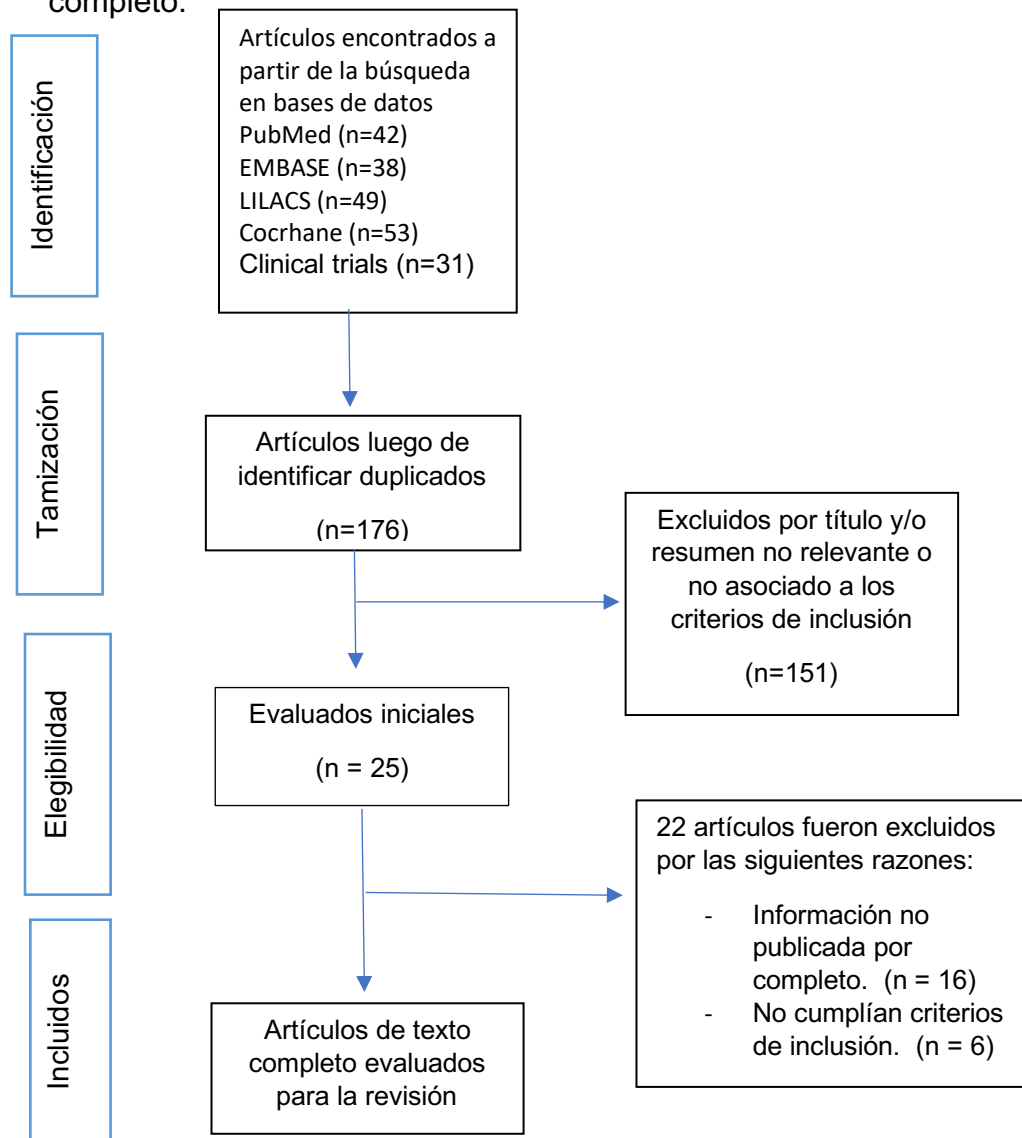
El sesgo metodológico se controló incluyendo sólo los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión definidos desde el comienzo por parte de las investigadoras. Al realizar la evaluación del riesgo de sesgo metodológico en los artículos seleccionados, se consideró que un riesgo potencialmente alto era el hecho de ser un estudio con alta influencia por parte de la industria farmacéutica, sin aclaración de conflictos de intereses por parte de los autores; en ese sentido, se calificó como alto riesgo de sesgo en el punto siete de la lista Cochrane a uno de los estudios que fue patrocinado en su desarrollo.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Evan S. Dellon, 2012-2014	+	+	+	+	+	+	-
P. G. Kruszewski, 2012-2014	-	-	-	-	+	+	+
Sandeep K. Gupta, 2008-2010	+	-	+	+	+	?	+

6 RESULTADOS

Un total de 213 artículos fueron identificados por medio de la búsqueda en las diferentes bases de datos revisadas (Figura 2); se excluyeron 37 artículos por encontrarse duplicados; de los 176 restantes se excluyeron 157 por que el título, o resumen no cumplían con los criterios de inclusión, quedando 19 artículos elegibles de los cuales se excluyeron 16 por no disponibilidad de texto completo (10 solo se encontraron resúmenes on-line y 6 estudios no publicados). Los 3 artículos restantes fueron considerados como elegibles pasando a su lectura en texto completo.



(Figura 2). Flujograma del proceso de selección de artículos para la revisión sistemática

Se seleccionaron tres estudios los cuales fueron realizados en Estados Unidos entre los años 2015 a 2017. Dos de ellos contaron con un diseño tipo ensayo clínico fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y el tercero empleó un diseño pseudo experimental prospectivo que comparó la intervención (fluticasona) contra un grupo con eliminación de leche de vaca de la dieta. (Tabla 1).

Con respecto a la edad de los pacientes incluidos en los estudios se encontró que el promedio en el grupo de intervención fue de 22,3 años y en el grupo de placebo de 20,8 años en el estudio de Dellon; en el estudio de Kruszewski para el grupo de intervención era 12 años y grupo control fue 13 años; para el estudio de Gupta se presentó una edad promedio en el grupo de intervención de 8,6, 10,2 y 7,9 años en los subgrupos de dosis baja, media y alta respectivamente por otro lado el grupo de placebo conto con edad promedio de 9,8 años.

Con respecto a las características de los pacientes incluidos en cada estudio se puede observar que el estudio de Dellon contó con 93 pacientes en los cuales predominaba el sexo masculino con un 68,8% comparado con 31,2% de mujeres, la raza predominante en este estudio fue la blanca con un 94,4%; el estudio de Kruszewski conto con una muestra de 44 pacientes en donde igualmente predomina el sexo masculino con un 63,6% mientras que las mujeres fueron representadas por un 36%; por último en el estudio de Gupta se presenta una población de 71 pacientes donde continúa primando el sexo masculino con 80,2% comparado con 19,8% de mujeres e igualmente se presenta un predominio por la raza blanca con 97,1%. (Tabla 2)

El punto de corte utilizado para realizar un diagnóstico histológico de EE fue ≥ 20 eosinófilos campos de alto poder (CPA) en el estudio de Gupta y ≥ 15 eosinófilos CPA en el estudio de Dellon y Kruszewski. Los esteroides que utilizaron como intervención fueron budesonida y fluticasona, solo en el estudio de Kruszewski los pacientes además de la intervención con el esteroide recibieron IBP.

La intervención en cada estudio conto con las siguientes concentraciones: para el estudio de Dellon suspensión oral de budesonida (BOS) 2mg(10ml) dos veces al día, en el estudio de Gupta se utilizaron diferentes concentraciones de acuerdo al rango de edad, dividiendo a los pacientes en dos grupos, de los 2 a 9 años se administraba dosis baja correspondiente a 0,35mg, media: 1,4mg, alta: 2,8mg; mientras que para el grupo de 10-18 años la dosis baja correspondía: 0.5mg, media 2mg y alta 4mg; mientras que el estudio de Kruszewski no fueron reportadas las concentraciones ni dosis de los medicamentos que recibieron los pacientes.

Los estudios de Dellon y Gupta se realizaron con un seguimiento a 12 semanas, mientras que en el de Kruszewski se siguieron a los pacientes por 8 semanas.

Tabla 1. Características generales para los estudios seleccionados para el análisis

Datos	Estudio 01	Estudio 02	Estudio 03
Autor	Evan S. Dellon	P. G. Kruszewski	Sandeep K. Gupta
Journal	Gastroenterology	Diseases of the Esophagus	Clinical Gastroenterology and Hepatology
Año	2017; 152:776–786	2016; 29:377–384.	2015; 13:66–76
País	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
Tipo de estudio	RCT 2	Prospectivo pseudoexperimental	RCT 2
Población	11- 40 años	2-18 años	2-18 años
Edad promedio en años. Media (DE)	Grupo BOS :22,3 (7,9) y placebo 20,8 (7,5)	Grupo de fluticasona 12 y grupo de dieta 13	Grupo de dosis baja de 8,6 (6,18), dosis media 10,2 (4,89), dosis alta 7,9 (4,39) y placebo 9,8 (4,3).
Número de pacientes	93	44	71
Hombres. n (%)	64 (68,8%)	28 (63,6)	57 (80,2)
Blanco. n (%)	88 (94,4%)	-	69 (97,1)
Definición de EE por número de eosinófilos/CPA*	≥ 15	≥ 15	≥ 20
Intervención	Suspensión oral de budesonida (BOS)	Fluticasona+ Inhibidor de bomba de protones (IBP)	Suspensión oral de budesonida (BOS)
Comparador	Placebo	Eliminación de leche de vaca+ IBP	Placebo
Dosis	2mg(10ml) dos veces al día	-	BOS en grupo de edad 2-9 años: dosis bajas 0,35mg, media: 1,4mg, alta:2,8mg; y 10-18 años dosis baja:0,5mg, media 2mg y alta 4mg.
Duración de la intervención	12 semanas	8 semanas	12 semanas

Patrocinio de la industria	Si		-		No	
	5		10		-	
Perdida de pacientes	Grupo BOS= 2	Grupo Placebo = 3	Grupo Fluticas ona +IBP= 4	Grupo eliminac ión de leche + IBP= 6	-	-
-No evaluado dentro del estudio DE: Desviación estándar CAP: campo de alto poder EE: Esófagitis eosinofílica.						

En cuanto a la evaluación de efectividad, se tomó en cuenta el recuento basal de eosinófilos reportado como media (desviación estándar) de eosinófilos por campo de alto poder (CAP), siendo en el estudio de Dellon de 156,3(97,6) para el grupo de intervención y 120,2(81,8) en el control. El estudio de Kruszewski presento un conteo de 68(33) para el grupo de intervención y 46(25) en el grupo control. Finalmente en el estudio de Gupta se expuso un conteo basal de eosinófilos para el grupo de intervención con dosis baja de 95,6(52,8), dosis media 107,7(30,74) y dosis alta 108,4(66,89) y en el grupo control se presentó un pico de eosinófilos de 112,7(52,03); Solo en los estudios de Dellon y Kruszewski se reportó el recuento de eosinófilos posterior a la intervención con valores de 39,3(48,1) eosinófilos para el grupo de intervención y 112,9(84,3) para el grupo control en el estudio de Dellon. Así mismo, Kruszewski indico un recuento de eosinófilos de 13(23) para el grupo de intervención y de 17(16) para el control, presentando una diferencia de -117,0(111,6) con valor $P < 0,001$ y -17,3(83,8) con valor $P < 0,006$. (Tabla 2).

Con respecto a la respuesta histológica al medicamento empleado, Dellon reporto un promedio de 19 (39%) pacientes con respuesta histológica en el grupo de intervención, y 1 (3%) en el grupo control con un valor de P de $< 0,001$, teniendo en cuenta que en este estudio se definió respuesta histológica como < 6 eosinófilos/CAP. Por otro lado en el estudio de Kruszewski, en el cual se definió la respuesta histológica como < 15 eosinófilos/CAP, se encontró en el grupo de intervención un promedio de 16(80%) pacientes y en el grupo control de 9(64%) con un valor de P de 0,4. Finalmente en el estudio de Gupta la respuesta histológica se definió como < 1 eosinófilos/CAP, observando en el grupo de intervención 2(11,8%) pacientes con un valor P de 0,4597 para el grupo de dosis baja, 8(42,1%) con un valor P de 0,004 en dosis moderada y en dosis alta 13(76,5%) pacientes con un valor $P < 0,001$. (Tabla 2).

Otras de las variables que fueron utilizadas en dos de los tres estudios para evaluar efectividad fue basada en la evaluación endoscópica, la cual fue fundamentada en la escala de EREFS (Endoscopic Reference Score) la cual tiene un valor mínimo de 0 y máximo de 10, y evalúa 5 características: edema, anillos, exudados, surcos y estenosis; esta escala fue aplicada en los pacientes del estudio de Dellon presentando una media del puntaje basal de 7,7(3,6) en el grupo de intervención y de 6,9(3,4) en el grupo control. Posterior a la intervención se realizó una nueva endoscopia donde se presentó reducción en el grupo de intervención llegando a 3,9 (3,3) puntos con un valor $P < 0,001$, entretanto en el grupo control se presentó un puntaje final de 0,4(6,7) puntos. Por otro lado, en el estudio de Kruszewski se reportaron los hallazgos endoscópicos propiamente dichos, realizando dos mediciones una inicial y una posterior a la intervención; con respecto a la primera en el grupo intervención y el control, en 12 (60%) y 13 (93%) pacientes respectivamente se observaron surcos verticales, presentando una reducción a 6(30%) y 5(36%) pacientes respectivamente para la segunda medición (valor P 0,06-0,004). Así mismo, se reportaron 5(25%) y 3 (21%) pacientes con placas blancas en el grupo intervención y control en la primera medición, y 1(5%) y 4(29%) pacientes respectivamente en la segunda medición (valor P 0,008 y 1). (Tabla 2).

En los tres estudios incluidos se evaluó efectividad en el ámbito clínico con base en la presentación y percepción de los síntomas de cada uno de los pacientes por medio de la implementación de diferentes escalas; el estudio de Dellon utilizó como referencia la escala DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire) la cual contó con dos mediciones, una basal la cual fue para el grupo de intervención de 29,3(15,1) puntos y para el grupo control de 29,0(13,9) puntos y una posterior a la intervención de 15,0(16,9) para el grupo intervención y de 21,5(16) para el control, con una reducción de -14,3(13) y -7,5 (10,7) respectivamente y un valor P 0,00096.

Para el estudio de Kruszewski fue implementada la escala PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventor), en la cual también se realizaron dos mediciones, reportando un puntaje de 58 (21) y 58 (20) puntos para el grupo intervención y el control respectivamente en la medición inicial; para la segunda medición se reportó un puntaje de 69 (19) y 75(15) puntos para los respectivos grupos con un valor P de 0,008 y 0,001. Por último en el estudio de Gupta la escala de referencia fue la CSS (Clinical Symptom Score), la cual fue evaluada únicamente en el grupo que presentó respuesta histológica, encontrando en el grupo de intervención una media de 3 (17,6) puntos con dosis bajas, 6 (31,6) puntos para dosis medias y 3 (17,6) puntos en dosis altas con un valor P de 0,3444, 0,9258 y 0,3215 respectivamente, con una media de 6 (33,3) en el grupo control .

En cuanto a la medición de efectos adversos de cada uno de los pacientes en los estudios seleccionados, en el estudio de Dellon se presentó en el grupo de intervención un total de 24 efectos adversos correspondiente a un 47% y en el grupo

control 21 efectos adversos para un 50%; en relación con el medicamento, se presentaron 5 (10%) efectos adversos en el grupo de intervención y 4 (10%) en el control. Así mismo en el grupo de intervención se reportó un efecto adverso severo y un efecto adverso grave que corresponden al 2% respectivamente. Además de estos, fue reportado un efecto adverso que condujo a el retiro del paciente del estudio el cual se declaro fue secundario a una intoxicación alimentaria no relacionada con la intervención.

Del mismo modo en el estudio de Dellon se reportaron efectos adversos como infecciones e infestaciones donde se incluyen resfriado común, infección de tracto respiratorio superior, sinusitis, infección por *Clostridium difficile*, candidiasis oral y candidiasis esofágica en los cuales se reportaron 13 eventos adversos en el grupo de intervención correspondientes a 25%, y para el grupo control 7 eventos adversos con un 17%. Dentro de las alteraciones gastrointestinales se incluyeron diarrea, vomito y dolor abdominal o discomfort abdominal los cuales alcanzaron un 6% (3 eventos adversos) en el grupo de intervención y un 21% (9 eventos adversos) en el grupo control. También se reportan eventos adversos respiratorios en los que se toman en cuenta dolor orofaríngeo, tos, disnea y rinitis alérgica presentándose 6(12%) eventos adversos de este tipo en el grupo de intervención, y 3 (7%) en el grupo control.

Así mismo, se describen alteraciones en piel que comprendían acné, dermatitis de contacto y eczema con un 6% correspondiente a 3 eventos adversos en el grupo de intervención y 7% para 3 eventos en el grupo control, finalmente el estudio describe alteraciones generales como fiebre y fatiga con 3 (6%) eventos en el grupo de intervención, y 2 (5%) en el grupo de control. En los estudios de Kruszewski y Gupta no fue reportado los eventos adversos.

Tabla 2. Mediciones de base y post- tratamiento.

	Estudio 01		Estudio 2		Estudio 03			
Efectividad (valor y DE)	Grupo de Intervención n (n=49)	Grupo control (n=38)	Grupo de Intervención (n=24)	Grupo control (n=20)	Grupo de Intervención (n=53)			Placebo (n=18)
			Fluticasona +IBP (n=20)	Eliminación de leche de vaca +IBP (n=14)	Dosis bajas (=17)	Dosis media (n=19)	Dosis alta (n=17)	
Pico máximo de eosinófilos por campo de alto poder.								
Recuento inicial de eosinófilos. Media (DE)	156,3 (97,6)	120,2 (81,8)	68 (33)	46 (25)	95,6 (52,88)	107,7 (30,74)	108,4 (66,89)	112,7 (52,03)
Recuento final eosinófilos. Media (DE)	39,3 (48,1)	112,9 (84,3)	13 (23)	17 (16)	-	-	-	-
Diferencia. Media (DE)	-117,0 (111,6)	-17,3 (83,8)	-	-	-	-	-	-
Valor de P	<0,0001		<0,006	0,006	0,332	0,771	0,804	-
Proporción de respuesta histológica.								
Definida como <6	19 (39)	1 (3)	-	-	-	-	-	-

eosinófilos/CAP. n (%)								
Valor de P	<0,0001		-	-	-	-	-	-
Definida como <1 eosinófilos/CAP. n (%)	-	-	-	-	2 (11.8)	8 (42,1)	13 (76,5)	0 (0)
Valor P	-	-	-	-	0,459	0,004	<0,001	-
Definida como <15 eosinófilos/CAP. n (%)	-	-	16 (80%)	9 (64%)	-	-	-	-
Valor P	-	-	0,4		-	-	-	-
Evaluación endoscópica con Escala EREFS †.								
Puntuación inicial. Media (DE)	7,7 (3,6)	6,9 (3,4)	-	-	-	-	-	-
Puntuación posterior a intervención. Media (DE)	3,9 (3,3)	7,3 (4,0)	-	-	-	-	-	-
Diferencia. Media (DE)	-3,8 (3,9)	0,4 (6,7)	-	-	-	-	-	-
Valor P	<0,001		-	-	-		-	-

Hallazgos endoscópicos (aparición de la mucosa)								
Normal. n (%)	-	-	7 (35%)	1 (7%)	-	-	-	-
Posterior a intervención. n (%)	-	-	9 (45%)	7 (50%)	-	-	-	-
Valor de P	-	-	0,5	0,03	-	-	-	-
Surcos verticales. n (%)	-	-	12 (60%)	13 (93%)	-	-	-	-
Posterior a intervención. n (%)	-	-	6 (30%)	5 (36%)	-	-	-	-
Valor de P	-	-	0,06	0,004	-	-	-	-
Placas blancas o exudados. n (%)	-	-	5 (25%)	3 (21%)	-	-	-	-
Posterior a intervención. n (%)	-	-	1 (5%)	4 (29%)	-	-	-	-
Valor de P	-	-	0,08	1	-	-	-	-
Valoración de los síntomas								
Escala DSQ ^.	-	-	-	-	-	-	-	-
Puntaje inicial. Media (DE)	29,3 (15,1)	29,0 (13,9)	-	-	-	-	-	-

Puntaje posterior a intervención. Media (DE)	15,0 (16,9)	21,5 (16,0)	-	-	-	-	-	-
Diferencia. Media (DE)	-14,3 (13,0)	-7,5 (10,7)	-	-	-	-	-	-
Valor P	0,009		-	-	-	-	-	-
Escala CSS ϕ para EE σ , n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Resolución de síntomas. Media (DE)	-	-	-	-	3 (17,6)	6 (31,6)	3 (17,6)	6 (33,3)
Valor P	-	-	-	-	0,344	0,925	0,321	-
Escala PedsQL σ .								
Puntaje inicial. Media (DE)	-	-	58 (20)	58 (21)	-	-	-	-
Puntaje posterior a intervención. Media (DE)	-	-	69 (19)	75 (15)	-	-	-	-
Valor P	-	-	0,008	0,001	-	-	-	-

7 DISCUSIÓN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad la cual viene en los últimos años aumentando su prevalencia y reconocimiento desde la práctica clínica como una de las principales causas de disfagia. La presente revisión aporta información actualizada acerca de la efectividad y seguridad de la terapia con esteroides tópicos para el manejo de los pacientes con esta condición. Coincide con publicaciones previas en las principales características demográficas que afectan a los pacientes con esta condición, encontrándose principalmente en pacientes hombres, de raza blanca (3), y en edades tempranas, principalmente entre los 10 y 20 años.

Llama la atención que la mayoría de los estudios acerca de este tema, se han llevado a cabo en países desarrollados, principalmente en Estados Unidos, y aunque la prevalencia en latinoamérica es baja entre el 1 y el 4% (18,19), esto puede deberse a un subdiagnostico asociado a los recursos limitados, y al poco conocimiento que se tiene sobre este tema; lo anterior lleva a encontrar en los artículos poblaciones muy homogéneas que no permiten que los resultados sean extrapolados.

Al realizar la revisión exhaustiva de la literatura, se evidencia que no se cuenta hasta el momento con una estandarización para el diagnóstico, en cuanto al punto de corte del recuento de eosinófilos por campo de alto poder, ni en el número de biopsias necesarias a tomar para definir la enfermedad.

En cuanto a la evaluación de los síntomas se identificaron múltiples escalas para su medición, que no han sido validadas específicamente para esta patología, lo cual dificulta la comparación de los diferentes estudios encontrados. Adicionalmente al ser una patología que afecta principalmente a la población pediátrica, se evidencia como se presentan dificultades en el momento de la evaluación de los síntomas, siendo finalmente los cuidadores quienes de una manera subjetiva responden a la evaluación.

En contraste con la evaluación sintomática, los hallazgos endoscópicos pueden ser evaluados por medio de una escala validada como lo es el score de referencia endoscópica para esofagitis eosinofílica (EREFS), sin embargo, esta solo fue utilizada en uno de los estudios elegidos para la síntesis cualitativa (20).

Ante la heterogeneidad descrita de los diferentes resultados, no fue posible llevar a cabo una síntesis cuantitativa de los datos por medio de un metaanálisis.

Aunque los esteroides tópicos a lo largo del tiempo han demostrado ser una alternativa efectiva para la reducción en el recuento de eosinófilos por campo de alto poder y en la mejoría de los síntomas, hasta el momento no se cuenta con una

presentación con un vehículo apropiado y dosis estandarizada, lo cual lleva a encontrar gran heterogeneidad entre los estudios. A pesar de estos hallazgos, se observa que, al realizar la comparación con placebo, la budesonida demostró una reducción significativa tanto en el pico máximo de eosinófilos, como en la proporción de respuesta histológica en los pacientes, igualmente definida de manera heterogénea por cada uno de los estudios; encontrando una respuesta mayor cuando se administraron dosis medias a altas.

Durante la búsqueda realizada se encontró predominio del uso de budesonida como esteroide de elección en los diferentes estudios, contando solamente con un estudio, dentro de los finalmente seleccionados, el cual se realizó con fluticasona; lo anterior podría estar asociado a que se han desarrollado diferentes presentaciones para la evaluación de la budesonida en el manejo de la esofagitis eosinofílica, encontrando mejores resultados en concordancia con diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas previas (21).

En los últimos años se ha identificado dentro de esta patología, la existencia de un subgrupo de paciente que tienen una respuesta significativa al manejo con IBP, por lo cual en estudios previos se ha realizado esta diferenciación previa a la evaluación con otros medicamentos (22,23); este enfoque no se realizó en los estudios evaluados, e incluso en uno de ellos utilizó los IBP de manera concomitante con la intervención y el grupo control. Serán necesarios mas estudios para definir la relevancia de este subgrupo de pacientes en el enfoque del manejo de la patología.

Al momento de evaluar la dieta como comparador, durante la búsqueda se encuentra poca evidencia al respecto, teniendo al final solo un estudio donde se tenía en cuenta el manejo dietario, realizando solo restricción de la leche de vaca definido como principal alimento asociado a respuesta mediada por alérgenos, sin seguir los métodos clásicamente descritos (13). Lo anterior puede ser explicado por el hecho de que la restricción de alimentos en la mayoría de los casos no se ve respaldada por las pruebas cutáneas de alergia, por lo cual se dificulta el seguimiento de las dietas restrictivas, sin embargo, en el artículo evaluado no se presentan diferencias significativas cuando se realizó la comparación con el grupo de intervención que recibió fluticasona, por lo cual se define la restricción dietaria como una adecuada alternativa de manejo en la población pediátrica. No se encontraron estudios que respalden el manejo con dieta en adultos.

En cuanto a la evaluación de seguridad de los esteroides tópicos, cabe resaltar que solo el estudio de Dellon, realiza una descripción detallada de los efectos adversos encontrados tanto en el grupo de intervención como en el grupo control, los cuales fueron de mínimo impacto en los pacientes y de fácil resolución, demostrando seguridad en el momento de uso de la budesonida, sin embargo, las cohortes evaluadas solo tuvieron un seguimiento máximo de 12 semanas, por lo cual se

plantea la necesidad de realizar estudios enfocados a una evaluación de los efectos adversos a largo plazo, ya que se ha definido que estos pacientes requieren un manejo de por lo menos 6 meses.

En concordancia con una revisión sistemática previa (21), los resultados encontrados, continúan respaldando el uso de esteroides tópicos como terapia efectiva, para el manejo de la esofagitis eosinofílica, sin embargo, falta evidencia para determinar superioridad principalmente en comparación con IBP.

8 LIMITACIONES

En el desarrollo de la presente revisión encontramos como limitaciones el tiempo estipulado para la búsqueda de los estudios fue de solo 4 años, ya que se encontró la publicación de una revisión sistemática con metaanálisis del 2015 en donde su población de estudio fue tomada desde enero 1966 a mayo 2014.

Dentro de la búsqueda realizada se encontraron varios estudios en proceso de reclutamiento y de obtención de resultados, por lo cual no fue posible utilizar la información hasta el momento publicada, y se requerirá llevar a cabo nuevas revisiones para sintetizar los nuevos resultados.

9 CONCLUSIONES

Este estudio permite concluir que el uso de budesonida en suspensión oral durante 12 semanas, demuestra efectividad en cuanto al recuento de eosinófilos, respuesta histológica y mejoría de los síntomas, al momento de administrarlo en pacientes con esofagitis eosinofílica, principalmente en población caucásica, de sexo masculino, y procedente de países desarrollados.

Serán necesarios el desarrollo de estudios que consideren la seguridad como desenlace primario, además de estudios en poblaciones latinas y de otros países en vía de desarrollo que permitan facilitar la extrapolación de los resultados a nuestros países.

Así mismo se deberá desarrollar una herramienta que permita evaluar de manera estandarizada los síntomas de los pacientes con esofagitis eosinofílica, con el fin de tener una evaluación objetiva de la mejoría de las diferentes terapias a este nivel.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;154:319–32.
2. Samiullah, Bhurgri H, Sohail U. Eosinophilic Disorders of the Gastrointestinal Tract. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2016;43(3):495–504.
3. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):201–18.
4. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018;31(April):1–14.
5. Zur E. Eosinophilic esophagitis: treatment with oral viscous budesonide Article. *J Pharm Compd*. 2012;16(4):288–93.
6. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Rodrigo L, Nantes O, et al. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilic oesophagitis in children and adults: results from a Spanish registry of clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2013;45(7):562–8.
7. González-Cervera J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: An evidence-based approach to therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(1):8–18.
8. Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: Current evidence-based diagnosis and treatment in children and adults. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(1):62–74.
9. Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: The epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):712–9.
10. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;1–7.
11. Chen JW, Kao JY. Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ*. 2017 Nov 13;359:j4482.
12. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):521–31.
13. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jul 1;78(7):830–5.

14. Alexander JA. Steroid treatment of eosinophilic esophagitis in adults [Internet]. Vol. 43, Gastroenterology Clinics of North America. 2014 [cited 2018 May 1]. p. 357–73.
15. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2015;373(17):1640–8.
16. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. Vol. 5, United European Gastroenterology Journal. 2017. p. 335–58.
17. Molina-Infante J, Corti R. Esofagitis Eosinofílica. Asociación Española de gastroenterología. 1:1–5.
18. García-Compeán D, González-González JA, González-Moreno EI, Borjas-Almaguer OD. Causes of Infrequent Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Hispanics May Involve Social and Cultural Factors: Probable Role of Digestive Microbiota. Vol. 63, Digestive Diseases and Sciences. 2018.
19. García-Compeán D, González-González JA, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ. La esofagitis eosinofílica. ¿El Norte contra el Sur? Enfoque mecanicista bio-económico-social e implicaciones clínicas bajo la licencia CC BY-NC-ND.
20. 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 Apr 1;62(4):489–95.
21. Chuang M, Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Biostats M, Med Sci M, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 30];6:82.
22. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, Enders F, Katzka DA, Kephart GM, et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Aug 26];10(7):742–749.e1.
23. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, et al. Efficacy, Dose Reduction, and Resistance to High-Dose Fluticasone in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Aug 26];147(2):324–333.e5.

ANEXOS

Anexo A. Carta de aprobación comité operativo de investigación



Anexo B. Instrumento de recolección de la información

Titulo	Autor	Países	Muestra	Fecha	Diseño	Definición EE	Intervención	Comparador	Desenlace
Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis	P. G. Kruszewski	Estados Unidos	44 pacientes	Reclutamiento: Noviembre 2012 – Marzo 2014	Estudio prospectivo pseudoexperimental.	≥ 15 eosinófilos por campo de alta potencia (hpf)	Fluticasona + IBP	Eliminación de leche de vaca + IBP	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio en el recuento esofágico de eosinófilos. • Cambio en el score de síntomas del PedsQL EoE.
Resultados	<p>Después de 6-8 semanas de tratamiento, los recuentos de eosinófilos esofágicos disminuyeron por debajo del umbral de 15 eosinófilos / campo de alta potencia en el 64% de los pacientes tratados con eliminación de leche de vaca y el 80% de los tratados con fluticasona ingerida (P = 0,4). Las puntuaciones medias del Módulo EoE PedsQL (69 frente a 82, P <0,005) y las puntuaciones de Síntomas Totales (58 frente a 75, P = 0,001) mostraron una mejora significativa con la eliminación de la leche de vaca. Entre los niños tratados con fluticasona ingerida, las puntuaciones medias del Módulo EoE PedsQL (64 frente a 75, P <0,05) y los puntajes de Síntomas Totales (58 frente a 69, P <0,01) también mejoraron significativamente después de 6 a 8 semanas de tratamiento. La eliminación de la leche de vaca de la dieta es un tratamiento efectivo de eliminación de alimentos para pacientes pediátricos con EoE evaluada mediante una mejoría histológica y sintomática estadísticamente significativa. La eliminación de la leche de vaca puede ser más deseable para los pacientes con EoE que no desean tomar medicamentos esteroides crónicos a largo plazo.</p>								

Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis	Sandeep K. Gupta	Estados Unidos	71 pacientes	Noviembre 2008 – Abril 2010	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, brazo paralelo.	≥ 20 eosinófilos por campo de alta potencia (hpf)	Budesonida	Placebo	Primario: <ul style="list-style-type: none"> Reducción de ≥50% desde el inicio en la puntuación de síntomas clínicos (CSS) de esofagitis eosinofílica (EoE) y una reducción en el recuento máximo de eosinófilos a ≤6 por CAP.
									Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de participantes con respuesta

									<div>histológico a.</div> <ul style="list-style-type: none">• Porcentaje de participantes con remisión histológica.• Porcentaje de cambio desde la línea de base en el recuento máximo de eosinófilos• Cambio desde la línea de base en la puntuación de la endoscopia.• Porcentaje de
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

									<div>participan tes con respuesta clínica.</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Porcentaj e de participan tes con remisión clínica.• Porcentaj e de cambio desde el inicio en la esofagitis eosinofílic a (EE) Puntuació n de síntomas clínicos (CSS).• Cambio desde la línea de base en el puntaje de evaluació n global de la</div>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

									<div>gravedad de la enfermedad.</div> <ul style="list-style-type: none">• Concentración máxima en plasma de la budesonida.• Tiempo hasta la concentración máxima y media máxima de budesonida.• Área bajo la concentración de plasma en el tiempo (AUC) de la budesonida desde
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									<p>el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentra ción medible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaj e de participan tes con posibles eventos adversos emergent es de tratamient o relaciona do con los corticoste roides. • Cambio medio en la presión arterial (PA) al final del tratamient o.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Resultados	<p>Los datos de 71 sujetos que completaron todas las evaluaciones de eficacia se incluyeron en el análisis de eficacia primario. Al final de las 12 semanas, hubo porcentajes significativamente mayores de respondedores en los grupos que recibieron OBS de dosis media (52.6%, P [.0092] y OBS de dosis alta (47.1%, P [.0174] que en el grupo que recibió placebo (5,6%); no hubo diferencias significativas en los porcentajes de respondedores entre los grupos de OBS de dosis baja (11,8%) y placebo (P [.5282). Las respuestas significativas del compuesto observadas en los grupos de OBS de dosis media y alta se explicaron por las respuestas histológicas significativas; en contraste, los 4 grupos (incluido el grupo placebo) tuvieron grandes respuestas a los síntomas, y no hubo diferencias significativas en el porcentaje de sujetos con respuesta a los síntomas en cualquiera de los grupos de OBS en comparación con el grupo de placebo.</p>								
Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis	Evan S. Dellon, David A. Katzka, Margaret H. Collins, Moham ed Hamdani, Sandeep K. Gupta, and Ikuo Hirano, on behalf of the MP-101-06 Investigators	Estados Unidos	93 Pacientes	Julio de 2012 a octubre de 2014	En este ensayo clínico fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	≥ 15 eosinófilos por campo de alta potencia (hpf)	Budesonid a en suspensión oral (BOS) 2mg (10ml) dos veces al día por 12 semanas	Placebo 2 veces a el día por 12 semanas	<p>Resultados co-primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambio en el score DSQ desde la línea de base (cuestionario de síntomas de disfagia) Proporción de pacientes con respuesta histológica definida como < o igual a 6 eosinófilos por campo de alto poder. <p>Secundarios</p> <p>incluyo hallazgos endoscópicos utilizando la puntuación de referencia endoscópica</p>

									de EE (EREFS)y seguridad
Resultados	<p>Al inicio del estudio se encontró con mediciones del DSQ fueron 29.3 y 29.0, y los conteos máximos de eosinófilos fueron 156 y 130 por campo de alto poder en el grupo de BOS y placebo respectivamente. Posterior al tratamiento se encontró las puntuaciones del DSQ fueron de 15.0 y 21.5, y el conteo máximo de eosinófilos fue 39 y 113 por campo de alto poder respectivamente(P <0.05 para todos.).</p> <p>Para el grupo BOS vs placebo el cambio de la puntuación en el DSQ fue de 14.3 vs 7.5 (P 1/4 .0096), las tasas de respuesta histológica fueron de 39% vs 3% (P <.0001), y el cambio en la puntuación de severidad endoscópica fue de 3.8 vs 0.4 (p <.0001). Igualmente se evidencio como se presento un cambio en la puntuación EREFs desde su punto de base 7.7 en el grupo de BOS y 6.9 en el grupo de placebo los cuales posterior al tratamiento presentaron una puntuación de 3.9 y 7.3 respectivamente, donde se presenta una disminución significativa en el grupo BOS (-3.8) comparado con placebo (0.4) P < .0001. Además de presentar esta mejoría total, también se observaron mejoras significativas dentro de cada componente del EREFS (con la excepción de las estenosis) desde el inicio para los pacientes que recibieron BOS en comparación con los que recibieron placebo. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos.</p>								