



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PEDIATRÍA

Esofagitis eosinofílica y enfermedad celiaca en niños

E. Montijo-Barrios

Instituto Nacional de Pediatría

Recibido el 4 de junio de 2019; aceptado el 26 de junio de 2019

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) se define como una enfermedad crónica inmunoalérgica caracterizada por síntomas de disfunción esofágica e infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica (>15 por campo de alta potencia) en ausencia de causas secundarias de eosinofilia. La prevalencia en la población general oscila entre 3.7 y 7%.¹

Este 2019 en la DDW realizada en San Diego se presentaron 41 pósteres sobre EoE en niños y adultos.

EoE y su relación con otras anomalías

En los últimos años se han informado casos clínicos, en los que se ha diagnosticado en el mismo paciente EoE y enfermedad de Crohn (EC). Se ha postulado la teoría de que ambas afecciones, que poseen una base fisiopatológica similar y diferentes mecanismos inmunológicos mediados por citocinas producidas por linfocitos T, se superponen. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido determinar la relación entre una enfermedad y la otra. Es por ello que Mansoor y colaboradores² presentaron un estudio de prevalencia de EoE, EC y EoE en EC. Obtuvieron un total de

38,233,220 individuos activos de una base de datos durante el periodo de noviembre de 2013 a 2018. Se identificó a 165 980 pacientes con EC y 27 800 con EoE, con una prevalencia de 434/100,000 y 72/100,000, respectivamente. Hasta 540 pacientes presentaron de forma concomitante el diagnóstico de EC y EoE, con una prevalencia de EoE en EC de 325/100,000 individuos. Por lo anterior, se considera que los pacientes con EC presentan una mayor prevalencia de EoE (RR, 4.58; IC95%, 4.21-4.99; $p < 0.0001$). La prevalencia de EoE en pacientes con EC fue mayor en hombres (RR, 1.92; IC95%, 1.61-2.27; $p < 0.0001$) en comparación con mujeres. En niños, la prevalencia fue de 1811/100,000 (RR, 4.98; IC95%, 3.72-6.66, $p < 0.0001$) en comparación con adultos.

Otra de las afecciones que se han relacionado con EoE es la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por lo que Asfari y colaboradores³ presentaron un trabajo cuyo objetivo fue determinar si el VIH y la EoE tienen una relación. Para esto utilizaron una base de datos de admisiones hospitalarias por VIH en el periodo comprendido entre 2002 y 2014. Se encontraron 31,691 pacientes diagnosticados con VIH y 5,038 con EoE. Después de ajustar variables de confusión como la edad, raza, sexo, consumo de tabaco, abuso de alcohol, enfermedad por reflujo gastroesofágico y

Correspondencia de autor: Insurgentes Sur 3700, Letra C, Col. Insurgentes Cuicuilco. Ciudad de México. C.P. 04530. Tel. 10840900, ext. 1288.
Correo electrónico: erickamontijo@yahoo.com (E. Montijo-Barrios),

obesidad, se determinó que los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de presentar EoE comparados con los pacientes sin VIH (OR, 2.108; IC95%, 1.268-3.506; $p = 0.004$).

Se ha descrito mediante cuestionarios y de forma indirecta la relación de EoE con trastornos alimenticios. Por ejemplo, el estudio presentado por Alexander y colaboradores⁴ tuvo por objetivo observar y comparar los procesos de alimentación en pacientes con EoE activa y no activa. Se realizó un estudio prospectivo, en el que los resultados demuestran que los pacientes con EoE activa pasan mayor cantidad de tiempo comiendo y tienen mayor dificultad para deglutir alimentos, el promedio de masticaciones por mordida es mayor y el total de volumen de líquidos tomados se incrementa. Por consiguiente, el grupo de trabajo concluye que los pacientes con EoE activa presentan alteraciones en el mecanismo de alimentación.

Tratamiento

Existen importantes controversias entre el uso de esteroides tópicos (fluticasona/budesónida) y la restricción dietética como tratamiento de la EoE.

La restricción de seis alimentos permite una mejor remisión de la enfermedad, pero la calidad de vida y el apego a la dieta son muy bajos. Se realizó un estudio en niños con EoE activa en el que a un grupo se le restringió un alimento (leche) y al otro grupo cuatro alimentos (leche, soya, trigo y huevo). En ambos grupos se encontró mejoría histológica y la mejoría clínica fue mayor en el grupo de restricción de cuatro alimentos; sin embargo, la calidad de vida fue mejor en el grupo en el que la restricción sólo fue de un alimento. Por lo anterior, la decisión del número de alimentos que deben restringirse debe individualizarse y tomar en cuenta otros factores.⁵

El tratamiento con esteroide tópico ha mostrado buena efectividad para inducir remisión de la enfermedad, si bien algunos pacientes presentan cierta dependencia al finalizar el uso de dicho fármaco. Oliva y colaboradores⁶ presentaron un estudio piloto en niños, en el cual hallaron una expresión altamente significativa del gen *SERPINB12*, en relación con remisiones más prolongadas.

Conclusión

La EoE es una de las afecciones de reciente definición. En la actualidad se ha estudiado la relación de esta enfermedad con otras anomalías cuyo mecanismo fisiopatológico implica procesos inmunológicos. La importancia de determinar el mejor tratamiento para cada paciente es fundamental y estudios actuales orientan a que existen polimorfismos vinculados con una mejor respuesta al tratamiento.

Enfermedad celiaca en niños

La enfermedad celiaca (EC) es una afección autoinmunitaria que afecta a casi el 1% de la población mundial. De acuerdo con una revisión sistemática presentada por King y colaboradores⁷ en la que revisaron estudios de incidencia, se demostró que el diagnóstico de esta enfermedad se ha incrementado en las últimas décadas, en todos los grupos de edad en los países industrializados. Aún es mayor en niños y

mujeres, con un aumento del 9.2% (IC 95%, 6.2-12.2) por año.

Los pacientes con EC muestran una predisposición genética, aunque un 97% de los individuos con genes compatibles con la enfermedad y que han estado expuestos al gluten no desarrolla la enfermedad. El grupo de Leonard y colaboradores⁸ realizó un estudio de casos y controles para determinar si la composición de la microbiota tenía relación con la tolerancia al gluten. Estos especialistas no encontraron diferencia en la diversidad de la microbiota, pero sí una notoria diferencia en su función, un aumento de los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y biosíntesis de aminoácidos aromáticos, además de disminución de los genes vinculados con el metabolismo del metilbenceno y nicotinamida en la microbiota de pacientes que progresaron a EC.

Diagnóstico

Una de las pruebas más útiles en el diagnóstico de la enfermedad celiaca es la determinación de anticuerpos inmunoglobulina A antitransglutaminasa (IgA-TTG); sin embargo, no se ha determinado su utilidad en niños menores de 24 meses de edad con diagnóstico de EC. Khan y colaboradores⁹ realizaron un estudio multicéntrico en el cual se correlacionó adecuadamente la presencia de IgA-TTG y la atrofia de vellosidades, con establecimiento de diagnóstico de EC. Para este estudio se incluyó a un total de 147 niños menores de 24 meses, con la presencia de síntomas clínicos y hallazgos en la biopsia indicativos de EC. Se encontró antecedente familiar de la enfermedad en un 18% de los niños, 13% tenía anemia al momento del diagnóstico y 4% deficiencia de IgA total. De acuerdo con la prueba de Kruskal-Wallis, entre valores de IgA-TTG y los hallazgos histológicos de la mucosa duodenal se identificó una elevada correlación. Las cifras de IgA-TTG eran más altas en niños con Marsh 3c en comparación con Marsh 3b ($p = 0.009$) o Marsh 1 ($p = 0.01$). Por lo tanto, la determinación de este anticuerpo debe ser la prueba recomendada para el diagnóstico de EC aun en niños menores de 24 meses.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con EC consiste en una dieta sin gluten; no obstante, es muy difícil de seguir y requiere un alto conocimiento por parte de los padres sobre el etiquetado de los alimentos, el procesamiento de los alimentos, entre otros. Weisbrod y colegas¹⁰ demostraron que los padres de niños con EC no alcanzan un adecuado grado de conocimiento. Por lo anterior se han ideado herramientas que pueden apoyar el cuidado de estos niños. El grupo de Weisbrod y colaboradores¹¹ desarrolló una aplicación que ha mostrado efectos positivos tanto en el aprendizaje como en el apego a la dieta libre de gluten.

Financiamiento

El laboratorio Menarini apoyó para el traslado y el hospedaje para acudir a la DDW.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses relacionado.

Referencias

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology J* 2017;5: 335-58.
2. Sheriff MZ, Saleh MA, Hayashi E, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in Crohn's disease in the United States between 2013 and 2018: a population-based national study. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1149.
3. Asfari MM, Sarmini MT, Vega KJ. The association of eosinophilic esophagitis and human immunodeficiency virus. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1157.
4. Alexander R, Ravi K, Alexander JA, et al. Eating behavior in patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1160.
5. Kliewer K, Aceves SS, Atkins D, et al. Efficacy of 1-food and 4-food elimination diets for pediatric eosinophilic esophagitis in randomized multisit estudy. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. 817.
6. Oliva S, Carissimi C, Laudadio I, et al. SERPINB12 as a posible marker of steroid dependency in children with eosinophilic esophagitis: a pilot study. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1295.
7. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo2000.
8. Leonard MM, Subramanian P, Valitutti F, et al. Prospective longitudinal gut metagenomic analysis suggests altered microbiome composition and function in infants prior to celiac disease onset. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. 820.
9. Khan MR, Sparks B, Hintze Z, et al. The utility of IgA based serologic markers in diagnosis celiac disease in children \leq 24 months of age. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1983.
10. Weisbrod VM, Kerzner B, Coburn SS, et al. Assessment of parental gluten-free diet knowledge in a multi-disciplinary celiac disease clinic. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo2005.
11. Weisbrod VM, Kerzner B, McMahon JP, et al. An educational APP to suport the gluten-free diet in patients with celiac disease. Sesión de Carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Mo2006.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PEDIATRÍA

Novedades en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría

B. González-Ortiz

Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS

Recibido el 4 de junio de 2019; aceptado el 25 de junio de 2019

El objetivo del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada) en los pacientes pediátricos es lograr la remisión de la actividad inflamatoria y mantenerla para permitir el crecimiento, favorecer el desarrollo normal y mejorar la calidad de vida. La selección del tratamiento depende del grado de actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico, de los factores de riesgo del paciente y la presencia de indicadores de mal pronóstico, por lo que se continúa el análisis de nuevos indicadores de la respuesta al tratamiento. Krishnapriya Marangattu y colaboradores, del Centro Médico de la Universidad de Pittsburg, Pensilvania, EUA, analizaron la prevalencia de eosinofilia en sangre periférica ($^3 0.4 \times 10^9/L$), en una cohorte de pacientes con inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica y encontraron una prevalencia del 34%, sin relación con la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa. Esta eosinofilia periférica se vinculó con mayor índice de alergias alimentarias a medicamentos o ambientales, no con asma, rinitis alérgica ni colangitis esclerosante. Los pacientes con eosinofilia periférica tuvieron valores bajos de hemoglobina y albúmina, mayor utilización de servicios de salud y mayor requerimiento de tratamiento anti-TNF. Esto sugiere que la eosinofilia en sangre periférica puede funcionar como un

biomarcador de la gravedad de la enfermedad a largo plazo en niños con enfermedad inflamatoria intestinal y para identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo.¹

La endoscopia es la actual norma de referencia para la vigilancia de la actividad de la EII; sin embargo, en la edad pediátrica requiere anestesia y es invasiva y costosa. Por lo tanto, la búsqueda de biomarcadores fecales es atractiva. Volkers y colaboradores de la Universidad de Otago, Nueva Zelanda, midieron quitinasa-3 similar a proteína 1 (CHI3L1), que liberan las células epiteliales del colon y macrófagos en la mucosa inflamada. En muestras de evacuación colectadas de niños con enfermedad de Crohn (85%), colitis ulcerativa (12%) y colitis indeterminada (3%) hallaron valores elevados en pacientes con enfermedad activa en comparación con sujetos en remisión de la enfermedad (98.7 vs. 16.1ng/g, $p < 0.0001$), lo cual se correlacionó con otros indicadores de actividad de la enfermedad. Por consiguiente, las cifras de CHI3L1 pueden ser de utilidad en la vigilancia de la inflamación intestinal en niños con enfermedad inflamatoria intestinal.²

El tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con EII es el tratamiento biológico con fármacos anti-TNF, con una dosis de inducción a la remisión y un tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg/IV cada ocho

Correspondencia de autor: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. Ciudad de México. C.P. 06720. Tel. 55 59 69 34 43. *Correo electrónico:* beatrizgonzalezortiz@yahoo.com.mx (B. González-Ortiz)

semanas; sin embargo, en pacientes con falta de respuesta es necesario escalar las dosis. Griffiths y colaboradores en el registro internacional DEVELOP analizaron en un estudio multicéntrico en EUA y Canadá cuán frecuente es necesario escalar esta dosis en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal en 6,070 pacientes de 2007 a 2017, tratados con infliximab, y encontraron que la dosis promedio de mantenimiento durante el periodo de registro fue de 6.1 mg/kg para enfermedad de Crohn, 7.5 mg/kg para colitis ulcerativa y 8 mg/kg para enfermedad indeterminada. La media de la frecuencia de la aplicación de la dosis de mantenimiento fue de ocho semanas para la enfermedad de Crohn, siete semanas para la colitis ulcerativa y seis para la colitis indeterminada. Durante el seguimiento, a 27.3% de todos los pacientes se les suspendió el tratamiento. Las causas de la interrupción fueron pérdida de eficacia (47%), reacciones adversas (17.2%) y reacciones durante la administración (13.3%). Por lo tanto, la dosis de mantenimiento convencional de 5 mg/kg IV cada ocho semanas es la excepción más que la regla y debe individualizarse de acuerdo con la vigilancia del paciente y si es necesario aumentar la dosis.³

La búsqueda de predictores clínicos y biológicos para determinar la respuesta al tratamiento es crucial en la EI en pediatría. Hyams y colaboradores presentaron en la DDW de San Diego los resultados del estudio Predictores clínicos y biológicos del curso de la enfermedad en colitis ulcerativa pediátrica (PROTECT), un estudio prospectivo de una cohorte multicéntrica, en niños con colitis ulcerativa sin tratamiento previo. Se estandarizó el tratamiento de acuerdo con la actividad inicial PUCAI y se realizó el seguimiento por 52 semanas a 400 pacientes/428 al inicio (93%). Además de la determinación del PUCAI se realizaron colonoscopia, toma de biopsias rectales, expresión de genes en evacuación y biopsias para microbioma. Se integran dos grupos: pacientes con enfermedad leve (42%) con PUCAI de 31 y puntaje de la escala de Mayo 5, que recibieron mesalazina o corticoides vía oral; y pacientes con enfermedad moderada/grave (58%) con PUCAI de 62 y puntaje de la escala de Mayo 9, que recibieron inicialmente corticoides orales y corticoides IV. En el primero, la edad promedio fue de 12 años, sexo femenino (50%), extensión de la enfermedad en los pacientes con enfermedad leve a proctocolitis (13), colitis izquierda (10%), colitis extensa o pancolitis (83%); en el segundo, enfermedad moderada/grave a proctocolitis (2%), colitis izquierda (4%), pancolitis (94%, $p < 0.0001$). La respuesta al tratamiento a las 52 semanas puede verse en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Resultado	Enf. leve n = 163	Moderada/grave n = 237
Remisión	80 (49%)	70 (30%)
PUCAI >10 o corticoide	37 (22%)	16 (7%)
Tiopurina	18 (11%)	56 (24%)
Anti-TNF	28 (17%)	95 (40%)
Colectomía y después anti-TNF	2 (1%)	23 (10%)

En cuanto a los predictores de respuesta, encontraron útiles para predecir la respuesta al tratamiento la escala de PUCAI, la escala de Mayo, la extensión de la enfermedad en colon, una Hb <10g/dl, una concentración sérica baja de 25(OH)D, bajos valores de albúmina en suero, baja cuenta de eosinófilos en la biopsia rectal y plasmocitosis basal. No fueron útiles para predecir la respuesta al tratamiento la edad, sexo, fenotipo de acetilación, genotipo resistente a corticoides, calprotectina inicial y cifra de ANCA. En los pacientes con remisión a las 52 semanas sólo fue útil la remisión en la cuarta semana, OR de 9.5 (3.39 -26.6), $p < 0.0001$. En cuanto a la disfunción mitocondrial, las evidencias sugieren que una rotura de la barrera intestinal y la translocación de los antígenos lumbales pueden jugar un papel en la patogénesis. El mantenimiento de las uniones epiteliales es dependiente de energía; es necesaria la mitocondria para mantener esa homeostasis. PGC1- α , un mediador central de la biogénesis mitocondrial, está disminuido en la colitis ulcerativa en grado sustancial. La disminución de clostridiales al momento del diagnóstico se acompañó de mayor necesidad de escalar el tratamiento con anti-TNF. En la cuarta semana de tratamiento se define el comportamiento a largo plazo de la enfermedad. En pacientes con actividad moderada/grave se observa una profunda supresión de genes mitocondriales y la función alterada de éstos. En consecuencia, con estos factores de riesgo escalar tempranamente el tratamiento cuando es necesario puede mitigar la enfermedad y prevenir peores resultados.⁴

Financiamiento

No se contó con ningún plan de financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Volkers A, Appleton L, T Leach S, et al. Chitinase 3-like -1 protein a novel biomarker of disease activity and risk of relapse in children with inflammatory bowel disease. Sesión de Carteles presentada en: DDW;2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1761
2. Marangatta Prathapan K, Ramos Rivers C, Chihyun Kim S, et al. Peripheral blood eosinophilia is a biomarker of long-term severity in pediatric-onset inflammatory bowel disease patients. Sesión de Carteles presentada en: DDW;2019 mayo 18-21; San Diego, CA Sa1764
3. Griffiths AM, Escher JC, Izanec JL, et al. Dose escalation with originator Infliximab is more common than standard dosing in pediatric IBD - The develop experience. Sesión de Carteles presentada en: DDW;2019 mayo 18-21; San Diego CA. Sa1906
4. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, et al. Clinical and biological predictors of response to standardized paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicenter inception cohort study. *Lancet* 2019; 393:1708-20