

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

**Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas:
del artículo al paciente**

¿Cuál es el tratamiento médico más eficaz y seguro para la esofagitis eosinofílica en niños?

Rivas Jueas C¹, Ibáñez Pradas V²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

²Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón (España).

Correspondencia: Cristina Rivas Jueas, crisrjue@hotmail.com

Palabras clave en inglés: drug therapy; children; eosinophilia; esophagitis

Palabras clave en español: tratamiento farmacológico; niños; eosinofilia; esofagitis.

Fecha de recepción: 19 de noviembre de 2010 • **Fecha de aceptación:** 29 de noviembre de 2010

Fecha de publicación en Internet: 1 de diciembre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:73.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Jueas C, Ibáñez Pradas V. ¿Cuál es el tratamiento médico más eficaz y seguro para la esofagitis eosinofílica en niños?
Evid Pediatr. 2010;6:73.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;6:73>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

¿Cuál es el tratamiento médico más eficaz y seguro para la esofagitis eosinofílica en niños?

Rivas Jueas C¹, Ibáñez Pradas V²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

²Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón (España).

Correspondencia: Cristina Rivas Jueas, crisrijue@hotmail.com

Resumen

Conclusión de los autores del estudio: de los estudios seleccionados, la revisión sistemática muestra una limitada capacidad para determinar el balance beneficio/riesgo de las intervenciones médicas en la esofagitis eosinofílica. El segundo estudio, un ensayo clínico con budesonida tópica, muestra una reducción de la eosinofilia esofágica y los síntomas de la enfermedad.

Comentario de los revisores: son necesarios más estudios para determinar la eficacia y seguridad de los corticoides tópicos, dadas las limitaciones metodológicas de los existentes.

Palabras clave: tratamiento farmacológico; niños; eosinofilia; esofagitis.

Which is the best treatment for eosinophilic esophagitis in children?

Abstract

Authors' conclusions: this review, based on published studies, describes the results of a systematic review that shows a limited capability to determine the risk-benefit balance of the different medical therapies tested for eosinophilic esophagitis. The second one, a randomized clinical trial testing topic budesonide, demonstrated a reduction of esophageal eosinophilic infiltrated, and an improvement of symptoms.

Reviewers' commentary: new studies will be necessary in order to determine the effectiveness and safety of topic steroids for this disease, as a consequence of methodological limitations of published studies

Keywords: drug therapy; children; eosinophilia; esophagitis.

ESCENARIO CLÍNICO

Acude a nuestra consulta un varón de 14 años con síntomas de disfagia a sólidos, de más de dos meses de evolución. Los últimos días nota que el bolo alimenticio se detiene y presenta dolor retroesternal ocasional, lo cual le preocupa mucho. Como antecedentes de interés, el paciente tiene una rinitis alérgica estacional, de moderada intensidad, y se encuentra polisensibilizado a varios pólenes. En los distintos estudios alergológicos, *in vivo* e *in vitro*, no se ha hallado sensibilización a alérgenos alimentarios, y el paciente tolera todos los alimentos.

El paciente es remitido al servicio de Gastroenterología del hospital, donde se realiza una endoscopia digestiva. Es diagnosticado de una esofagitis eosinofílica (EE), y se le pauta tratamiento con omeprazol oral y fluticasona tópica administrada con dispositivo presurizado.

Los padres se muestran preocupados por los posibles efectos adversos derivados de la administración crónica de corticoides, y nos preguntan acerca de la terapia con montelukast oral, ya que han leído en algunos artículos de Internet que se ha empleado en el tratamiento de la EE.

PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es el tratamiento farmacológico que se ha demostrado más eficaz y seguro para la esofagitis eosinofílica en los niños?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de búsqueda: noviembre de 2010.

– Base de datos MEDLINE. Descriptores empleados: “Therapeutics” [Mesh] OR “therapy” [Subheading] “Eosinophilia”

[Mesh] AND "Esophagitis" [Mesh] AND "Child" [Mesh] AND "Adolescent" [Mesh]. Límites: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial.

- Base de datos EMBASE (2000-2010). Descriptores empleados: "esophagitis"/exp OR esophagitis AND ("eosinophilia"/exp OR eosinophilia). Límites: cochrane review OR meta analysis OR randomized controlled trial AND ([child] / lim OR [adolescent] / lim) AND [humans] / lim.
- Biblioteca Cochrane Plus. Descriptores empleados: eosinophilic esophagitis.
- Metabusador TRIP Database. Descriptores empleados: eosinophilic esophagitis AND (child or children or infant).

Artículos seleccionados:

- Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004065. DOI: 10.1002/14651858.CD004065.pub3¹.
- Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*.2010;139:418-29².

RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Estudio 1: Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004065. DOI: 10.1002/14651858.CD004065.pub3.

Objetivo: evaluar los beneficios y efectos nocivos de las intervenciones médicas para la esofagitis eosinofílica (EE).

Diseño: revisión sistemática.

Fuentes de datos: se realizaron búsquedas en MEDLINE (de 1966 a febrero de 2009), EMBASE (de 1980 a febrero de 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials, y Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group trials register. Se completa con búsquedas manuales en las referencias de ensayos, conferencias y libros de texto. Términos de búsqueda: eosinophils, eosinophilia, eosinophil AND esophag, oesophag, esophagitis AND randomized controlled trial or controlled clinical trial or placebo or drug therapy or randomly or trial or groups AND humans.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de una intervención farmacológica o dietética frente a placebo o entre ambas.

La calidad es evaluada para cada ECA mediante una lista de verificación de los atributos de cada estudio: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento y seguimiento.

La búsqueda devolvió 283 estudios, de los cuales tres cumplieron los criterios de inclusión, dos de ellos realizados en niños.

Criterios de inclusión: pacientes de cualquier edad diagnosticados de EE por biopsia esofágica (15 eosinófilos/hpf= high power fields) y que no responden a terapia antiácida con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2. Las intervenciones médicas contempladas son: corticoides orales, corticoides tópicos (deglutidos), dietas hipoalergénicas o de exclusión, montelukast, cromonas y anticuerpos frente IgE (omalizumab) y anti IL-5 (mepolizumab).

Extracción de datos: dos revisores extrajeron los datos de forma independiente. Las variables principales valoradas fueron: mejoría de los síntomas e histológica (descenso en el número de eosinófilos en la biopsia), efectos adversos de las intervenciones y reaparición de los síntomas y/o cambios histológicos con la interrupción del tratamiento. Para las variables continuas se determinaron los riesgos relativos (RR) con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para la estimación de los RR agregados se empleó un modelo de efectos aleatorios. Las variables continuas se agregaron mediante la diferencia ponderada de medias con IC 95% y la diferencia estandarizada de medias para las diferentes escalas.

Resultados principales: en uno de los ECA, realizado en niños (N = 36), en que se empleó fluticasona tópica frente a placebo (Konikoff, 2006)³ en población infantil, se reducen los vómitos (RR: 2,38; IC 95%: 0,86 a 6,5) pero no la disfgia. En la muestra esofágica se reduce el número de eosinófilos y hay remisión histológica aunque el RR no es significativo (RR: 5,5; IC 95%: 0,81 a 37,49). En cuanto a los efectos adversos, un paciente de los 21 que recibieron fluticasona desarrolló candidiasis esofágica.

En el ECA que comparaba fluticasona tópica frente a prednisona oral (Schaefer, 2008)⁴ en 80 niños con EE, no se encontraron diferencias en cuanto a la mejoría de síntomas (RR: 1,03; IC 95%: 0,95 a 1,1), y tampoco frente a la reaparición cuando se suspendió el tratamiento (el 45% de los pacientes en los dos grupos a los seis meses). Con prednisona oral, el 40% sufrió efectos adversos, y tres abandonaron el tratamiento por efectos graves (Cushing, ganancia peso). Con fluticasona, el 15% sufrió candidiasis esofágica.

En el estudio piloto llevado a cabo en 11 adultos (Straumann, 2008), no existieron diferencias entre mepolizumab y placebo en cuanto a síntomas, pero sí en el descenso del número de eosinófilos en la biopsia esofágica.

Conclusión: los limitados estudios no permiten realizar una comparación entre las distintas terapias médicas utilizadas para la EE.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación:

- Centre for Evidence Based Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia.
- Discipline of Paediatrics and Child Health, Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Australia.
- Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Australia.

Estudio 2: Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139:418-29.

Objetivo: valorar la eficacia y la seguridad del tratamiento con budesonida viscosa oral frente a placebo en el tratamiento de la EE.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble ciego con placebo.

Emplazamiento: hospitalario.

Población de estudio: pacientes menores de 18 años con EE confirmada mediante biopsia (>20 eosinófilos/hpf) realizada dos meses antes de comenzar el estudio, y que no realizaran modificaciones en la dieta o tratamiento para la enfermedad alérgica durante el tiempo que durase el estudio. Se incluyeron 31 pacientes, de los cuales 24 concluyeron el estudio.

Intervención: se asignó de forma aleatoria la administración de budesonida oral viscosa o placebo (agua estéril), ambos casos junto con lansoprazol. Fueron aleatorizados 31 pacientes, pero solo 24 lo finalizaron (15 en el grupo budesonida y nueve en el de placebo). Cada semana se contactaba con la familia para valorar la clínica a través de un listado predefinido, y cada mes se realizaba una exploración física y un cuestionario de síntomas. La adherencia al tratamiento se valoró mensualmente a través del número de envases del producto administrado. Los médicos que evaluaban al paciente, anatompatólogos, coordinadores y estadísticos, estaban cegados. Se excluyeron del estudio aquellos que no cumplieron el 50% de las dosis o los que recibieron corticoides orales. La duración del tratamiento fue de tres meses.

Medición del resultado: la variable principal fue el número de eosinófilos en la biopsia tras el tratamiento, clasificando a los pacientes como respondedores (0 a 6 eos/hpf), parcialmente respondedores (7-19 eos/hpf) o no respondedores (>20 eos/hpf). Variables secundarias: mejoría de los síntomas (mediante escalas y cuestionarios no validados) y otros hallazgos histológicos y endoscópicos. Se utilizó el test exacto de Fisher para la hipótesis principal.

Resultados principales: el 86,7% de los pacientes con budesonida respondió al tratamiento, uno respondió parcialmente y otro no respondió. En el grupo con placebo no res-

pondió ningún paciente. La media del pico del número de eosinófilos pre- y postratamiento fue 66,7 y 4,8 eos/hpf, respectivamente, en el grupo budesonida ($p < 0,0001$); mientras que no hubo reducción significativa en el grupo placebo: de 83,9 a 65,6 eos/hpf, ($p = 0,3$). En el grupo intervención, hubo reducciones significativas de los valores basales de eosinofilia en todas las zonas esofágicas: proximal ($p = 0,002$), media ($p = 0,0003$) y distal ($p = 0,001$). Se produjo una mejoría significativa en el grupo con budesonida con respecto a las medidas basales de síntomas ($p = 0,0007$), endoscopia (0,0005), y escalas histológicas ($p = 0,0035$).

Conclusión: la budesonida tópica es eficaz en la EE, reduciendo la eosinofilia esofágica, los síntomas y los hallazgos endoscópicos.

Conflicto de intereses: la compañía que financia el estudio sería la encargada de la comercialización del producto para este fin.

Fuente de financiación: Meritage Pharma, San Diego, CA.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la EE es una enfermedad descrita a finales de los 70, que ha sufrido un aumento de casos descritos en los últimos diez años. Aunque afecta a todas las edades, el 65% de los casos se manifiesta en niños, con predominio en el sexo masculino^{5,6}. Dada su relativa novedad, el tratamiento de estos pacientes está en continuo desarrollo, sin existir consenso acerca de su tratamiento óptimo. Se han publicado casos de pacientes en tratamiento con dietas hipoalérgicas y de exclusión, corticoides orales y tópicos, montelukast y otras terapias, que parecen ser eficaces. Una revisión de los escasos ensayos clínicos controlados es necesaria para poder aproximarnos a un tratamiento eficaz y seguro^{6,7}.

Validez o rigor científico: los estudios encontrados responden parcialmente a las preguntas clínicas.

La revisión sistemática presenta una estrategia de búsqueda correcta, pero no puede extraer conclusiones útiles porque combina estudios que comparan distintas medidas terapéuticas y con distintos criterios, tanto para el diagnóstico de EE como para la inclusión de los pacientes o la definición de respuesta al tratamiento. Además de esto, de los tres estudios finalmente seleccionados uno de ellos (Straumann) se publicó únicamente como resumen para un congreso, sin aportar datos sobre el sistema de aleatorización, o de cómo se mantuvo oculta esta secuencia. Aceptando los dos estudios restantes, hay que destacar la presencia de intervalos de confianza no significativos en la estimación de los RR, un hallazgo que los autores intentarán compensar aduciendo un tamaño muestral reducido.

El ensayo con budesonida oral no está incluido en la anterior revisión por haberse publicado posteriormente, y se encuen-

tra bien diseñado, pero presenta varias debilidades: el limitado tamaño de muestra y las pérdidas. Para el cálculo del tamaño muestral, asumen un porcentaje de mejoría en el grupo control de solo un 20%, por lo que necesitan pocos pacientes para el estudio. Sin embargo, otros estudios encuentran mejorías de un 33%-50% en el grupo tratado sólo con inhibidores de la bomba de protones^{8,9}. Las pérdidas superan el 20%, por lo que deberían haber realizado un análisis de sensibilidad (*worst case analysis*), y volver a calcular los resultados. Los pacientes reciben tratamientos concomitantes (montelukast y dietas de exclusión) que podrían alterar los resultados.

Importancia clínica: los estudios valorados parecen demostrar que los corticoides producen una mejoría en los síntomas y los hallazgos histológicos en niños con EE. Tomando el estudio de Konikoff, asumiendo una respuesta al tratamiento en el grupo control de un 10%, presenta un NNT de 2 con un IC 95% entre 1 y 8, es decir que se induce una remisión histológica por cada dos pacientes tratados con fluticasona tópica, pero el intervalo de confianza es relativamente amplio, dado el pequeño tamaño muestral. Si tomamos el trabajo de Dohil, que compara budesonida tópica + IBP frente a IBP, y aplicamos un análisis de sensibilidad para tener en cuenta las pérdidas (un 25% en el grupo experimental), obtenemos un NNT de 2, con IC 95% entre 1 y 2. Para este análisis, hemos contado como respuesta al tratamiento respondedores totales y parciales. Parece existir una concordancia entre los resultados de los pequeños estudios publicados.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la tasa de efectos adversos es mucho menor con los corticoides tópicos que con prednisona oral (15% frente a 40% de efectos sistémicos, Schafer). En otros estudios los efectos adversos de los corticoides tópicos no fueron medidos (Dohil), y otro solo refiere una candidiasis esofágica (1 de 20 tratados con fluticasona, Konikoff). No podemos determinar su efecto a largo plazo ni su seguridad, ya que el estudio que ha seguido a los pacientes tras su interrupción (Schafer) muestra una reaparición de la sintomatología en casi la mitad de los pacientes (45%).

En cuanto a la dosis a administrar, difiere en los estudios variando entre 880 y 1760 µg de fluticasona (Schafer, Konikoff), y entre 1000-2000 µg de budesonida. No se trata de dosis equivalentes entre ambos corticoides y tampoco homogéneas entre los estudios.

Aplicabilidad en la práctica clínica: parece existir un beneficio en la toma de corticoides para la esofagitis eosinofílica, tanto orales como tópicos. Sin embargo, la tasa de efectos adversos sistémicos es muy alta con los orales, por lo que fluticasona o budesonida tópicas con dispositivo presurizado parecen la primera opción farmacológica (eficaz con aceptables efectos adversos). Otros tratamientos, como montelukast, mepolizumab o dietas, no cuentan con estudios aleatorizados controlados en niños que los avalen.

En España contamos con dispositivos presurizados de fluticasona y budesonida para el tratamiento del asma. En los estudios se utilizan en dosis muy elevadas si las equiparamos con nuestros conocimientos en el asma, por lo que son necesarios estudios de seguridad (sobre todo valoración del crecimiento longitudinal y de la densidad ósea).

En cuanto a futuras investigaciones, todavía hay muchos aspectos que deben aclararse, como la duración ideal del tratamiento, los posibles efectos adversos, o el riesgo de recidiva tras la suspensión de la medicación. Para ilustrar la complejidad del tema, un reciente ensayo clínico⁸ que compara los corticoides inhalados contra IBP no encontró diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que es posible que las recomendaciones cambien a medio plazo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

RESOLUCIÓN DE ESCENARIO

Informamos a los padres de que los corticoides tópicos parecen la elección más apropiada a la luz de los estudios actuales, ya que otros tratamientos como el montelukast no cuentan con estudios con suficiente rigor científico que avalen su eficacia. Les advertimos de la posibilidad de candidiasis oral o esofágica, y les explicamos sus síntomas y tratamiento. También les indicamos que vigilemos si reaparecen los síntomas tras la interrupción del tratamiento, dada la tasa de recidiva encontrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004065. DOI: 10.1002/14651858.CD004065.pub3.
2. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139:418-29.
3. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;13:1629-31.
4. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-73.
5. Lucendo A. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scan J Gastroenterol*. 2010;45:1013-21.
6. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recom-

- mendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
7. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus*. 2007;20:2-8.
 8. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1313-9.
 9. Abe Y, Iijima K, Ohara S, Koike T, Ara N, Uno K, *et al.* A Japanese case series of 12 patients with esophageal eosinophilia. *J Gastroenterol*. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print].