

# TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: OPCIONES, EFICACIA Y APLICACIÓN PRÁCTICA.

J. Molina-Infante<sup>1</sup>, A. Lucendo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General de Tomelloso, Ciudad Real.

## Resumen

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad crónica que afecta a niños y adultos jóvenes. La evitación de los alimentos causantes de la enfermedad es la única intervención terapéutica que puede conseguir la remisión sostenida sin fármacos. El papel etiológico de los alimentos y el potencial curativo de las restricciones dietéticas en la EoE son conocidos desde 1995. La dieta elemental, eliminando la ingesta de cualquier alimento y restringiendo la dieta a fórmulas de aminoácidos, es la más eficaz (90%), pero inasumible en la práctica clínica. La eficacia de la dieta basada en las pruebas de alergia alimentaria es muy baja en adultos ( $\leq 30\%$ ) y algo superior en niños (49%). La dieta empírica de eliminación de seis alimentos (leche, trigo, huevo, legumbres, frutos secos, pescado/marisco) resulta altamente eficaz (72%) en niños y adultos. Posteriormente, debe reintroducirse cada alimento seguido de endoscopia de cara a evitar a largo plazo únicamente los alimentos que causan la enfermedad. El uso de esta dieta está limitado por el alto nivel de restricción y la necesidad de múltiples endoscopias. Comparativamente, la dieta de eliminación de cuatro alimentos (leche, trigo, huevo y legumbres) presenta una eficacia algo inferior en adultos (54%) similar en niños (71%). Actualmente están en marcha diversos estudios evaluando esquemas de eliminación progresivos, comenzando por restringir

los alimentos que más frecuentemente provocan la enfermedad, leche de vaca y adicionalmente trigo y/o huevos. La aceptación de las intervenciones dietéticas sólo es concebible con una agenda específica de procedimientos endoscópicos realizados con sedación.

**Palabras clave:** esofagitis eosinofílica, dieta, alergia alimentaria, dieta de seis alimentos, dieta de cuatro alimentos.

## Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease that affects children and young adults. Avoiding foods that trigger the disease is the only therapeutic intervention that can achieve sustained remission without drugs. The etiologic role of food and the potential therapeutic role of dietary restrictions in EoE are known since 1995. The elemental diet, eliminating any food intake and restricting diet to an amino acid-based formula, is the most effective (90%), but unfeasible in clinical practice. The effectiveness of a food allergy skin testing-based diet is very low in adults ( $\leq 30\%$ ) and slightly higher in children (49%). A six food group elimination diet (milk, wheat, eggs, legumes, nuts, fish/seafood) is highly effective (72%) in children and adults. Subsequently, each food group should be individually reintroduced followed by endoscopies in order to avoid in the long run only food groups that cause esophageal inflammation. The use of this diet is limited by the high level of restriction and the need for multiple endoscopies. Comparatively, four food group elimination diet (milk, wheat, eggs and legumes) has a slightly lower efficacy in adults (54%) but is similar in children

## CORRESPONDENCIA

Javier Molina-Infante  
xavi\_molina@hotmail.com

(71%). Currently, several ongoing studies are evaluating a number of step-up dietary strategies, starting with the restriction of those foods that often cause the disease, such as milk plus wheat and/or eggs. Acceptance of dietary interventions in EoE is only conceivable with a specific agenda of endoscopic procedures performed with sedation.

**Key words:** eosinophilic esophagitis, diet, alimentary allergy, six food group elimination diet, four food group elimination diet.

## Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad esofágica crónica de origen inmunoalérgico que se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por infiltración del epitelio esofágico por leucocitos eosinófilos, habitualmente mayor de 15 por campo de gran aumento (eos/cga)<sup>1</sup>. Afecta característicamente a niños y adultos jóvenes, predominantemente hombres (3:1) y que asocian otras enfermedades atópicas (asma, rinoconjuntivitis estacional) hasta en el 90% de los casos<sup>1</sup>. Actualmente la EoE constituye una causa prevalente de síntomas esofágicos crónicos y/o recurrentes en los países industrializados, siendo la segunda causa de esofagitis crónica después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes<sup>2</sup>. Recientemente, se ha estimado que la prevalencia de la enfermedad en España y Estados Unidos se encuentra entre 44-56 casos por 100.000 personas<sup>3,4</sup>, similar a la alcanzada por la enfermedad inflamatoria intestinal en países occidentales.

La primera descripción sobre la eficacia del tratamiento dietético en la EoE y, por tanto, del papel etiológico de los alimentos en esta enfermedad, data del año 1995, cuando se consiguió la remisión completa de la enfermedad (clínica e histológica) tras la alimentación exclusiva con fórmula elemental en el 80% de pacientes de una serie pediátrica<sup>5</sup>. Durante la década siguiente la evidencia científica se limitó a unos pocos estudios en población pediátrica que empleaban nuevamente una dieta elemental<sup>6, 7</sup>, así como la eliminación de alimentos basada en los resultados de pruebas cutáneas de alergia alimentaria<sup>8, 9</sup>. En el año 2006 y también en niños, se publicó la primera serie que evaluaba la eficacia de una dieta de eliminación empírica de seis grupos de alimentos comúnmente implicados en la alergia alimentaria<sup>10</sup>. En los últimos cinco años, ha resurgido un interés por los tratamientos dietéticos para la EoE, renovado por las limitaciones inherentes de otras terapias (por ejemplo, necesidad de tratamiento crónico o la seguridad a largo plazo de los corticoides tópicos), así como por la posibilidad de ofrecer a los pacientes una alternativa terapéutica capaz de lograr y mantener la remisión de una enfermedad crónica sin necesidad de emplear fármacos. Si bien la experiencia inicial con las dietas se limitó a los pacientes pediátricos (los más susceptibles de padecer los efectos adversos del tratamiento crónico con corticoides tópicos), los estudios más recientes han extrapolado estos resultados a pacientes adultos. En esta puesta al día se revisarán las distintas alternativas para el tratamiento dietético de los pacientes con EoE, incluyendo su eficacia y las diferencias entre adultos y niños, sus ventajas y limitaciones, además de proporcionar consejos para su aplicación en la práctica clínica.

## Dieta elemental

Las dietas elementales son formulaciones alimenticias sintéticas que carecen de capacidad antigénica, debido a que en ellas se eliminan todas las proteínas y péptidos de pequeño tamaño. La fuente de nitrógeno es proporcionada de manera exclusiva por aminoácidos individuales, sintetizados separadamente y mezclados en proporciones adecuadas. Los carbohidratos, grasas y otros micronutrientes son añadidos para proporcionar todas las necesidades nutricionales.

El primer estudio pionero sobre una intervención dietética para la EoE fue publicado en 1995<sup>5</sup>. Se empleó una fórmula elemental basada en aminoácidos como alimento exclusivo en una serie de 10 niños con EoE atribuida a reflujo gastroesofágico y refractaria a otros tratamientos (incluidos antiH2, procinéticos y cirugía anti-reflujo en 6 de los 10 niños). Tras un mínimo de 6 semanas, 8 de los 10 niños mostraron una resolución completa de la enfermedad, y los dos restantes presentaron una mejoría sintomática junto con una reducción significativa en el infiltrado eosinofílico esofágico. Estudios posteriores han confirmado repetidamente la alta eficacia de la alimentación exclusiva con fórmulas elementales en niños y adolescentes con EoE<sup>6, 7, 11-13</sup> y también en adultos recientemente<sup>14</sup>. Un reciente meta-análisis ha demostrado que la eficacia global de la dieta elemental para inducir la remisión histológica de la EoE (< 15 eos/cga) fue del 90,8% en niños y adultos<sup>15</sup>. Una conclusión práctica que podemos extraer es que no todos los pacientes con EoE responden a las intervenciones dietéticas, ya que hasta el 10% serán refractarios incluso a las dietas elementales. Es concebible por tanto, considerar un papel para los alérgenos aéreos deglutidos en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad en estos pacientes.

Pese a que la eficacia de la dieta elemental es superior a la de cualquier otra alternativa de tratamiento dietético en la EoE, e incluso a la de los corticoides tópicos<sup>16</sup>, esta estrategia dietética presenta tal cantidad de inconvenientes y problemas para los pacientes (efectos psicológicos y sociales derivados de la completa evitación de alimentos, mal sabor, alto precio no siempre financiado) que su única utilidad realista en la práctica clínica se restringe a niños pequeños en tratamiento dietético que aún no reciben alimentos sólidos (quienes podrían tolerar mejor las restricciones dietéticas que implica la dieta elemental) para asegurar un soporte nutricional adecuado.

## Dieta de eliminación basada en pruebas de alergia alimentaria

La demostración de que la EoE constituía una forma específica de alergia alimentaria que remitía tras evitar la exposición a alimentos llevó a los investigadores, fundamentalmente alergólogos, a tratar de identificar los alimentos responsables de la enfermedad a través de la historia clínica (lo que resulta complicado ya que los pacientes generalmente no asocian la aparición de síntomas con el consumo de alimentos concretos) y de las pruebas cutáneas de alergia, incluyendo tanto pruebas cutáneas de punción directa [skin prick test (SPT)], como epicutáneas con parches [atopy patch test (APT)]. La eficacia global en términos

de remisión histológica de la eliminación de alimentos basada en pruebas cutáneas ha sido recientemente evaluada en una revisión sistemática<sup>15</sup>. La remisión lograda con esta estrategia fue tan solo del 45,5% de los casos (IC del 95%, 35,4-55,7%), con una amplia heterogeneidad en los resultados. Globalmente, la eficacia fue superior en los estudios realizados en niños (48%) comparado con aquellos realizados en adultos (32%).

### 1. Pacientes pediátricos

En el año 2002, se publicó el primer estudio que empleaba SPT y APT para tratar de identificar los alimentos responsables de la EoE en una serie de pacientes pediátricos<sup>8</sup>. La evitación de aquellos alimentos frente a los que se demostraban resultados positivos en los test cutáneos logró la remisión clínica e histológica en el 49% de los pacientes tratados, tras excluir una media de cinco alimentos de la dieta de cada niño<sup>8</sup>. Los resultados preliminares de este estudio han sido posteriormente actualizados por los mismos autores en posteriores publicaciones<sup>17, 18</sup>. La sensibilidad y especificidad de las pruebas de alergia cutáneas resultó muy variable, con menos del 10% de resultados positivos en ambos SPT y APT<sup>17</sup>. La sensibilidad de los test para la leche de vaca, que, como veremos más adelante, es el principal alimento desencadenante de la EoE, fue especialmente baja. Estos mismos autores han comunicado una eficacia global en la remisión histológica de la EoE de hasta el 77% mediante una dieta de eliminación basada en eliminar de la dieta junto con los alimentos con resultados positivos en las pruebas cutáneas, la leche de vaca de manera empírica (por su bajo valor predictivo negativo) y, de manera adicional, pautando dietas elementales en aquellos niños en los que la dieta basada en los test cutáneos era excesivamente restrictiva. Por tanto, esta eficacia no era debida únicamente a los resultados de los test cutáneos, sino a la suma de tres intervenciones dietéticas simultáneas. El último trabajo, publicado en 2012, resume la experiencia de años del grupo con la eliminación de alimentos dirigida por pruebas cutáneas, con una eficacia global del 53%<sup>18</sup>. Resulta especialmente relevante que estos resultados obtenidos en pacientes pediátricos no han podido ser reproducidos en ningún otro centro hasta la fecha<sup>19</sup>.

En consecuencia, las guías clínicas vigentes de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la EoE, publicadas en el 2011, alertaban acerca de la escasa precisión diagnóstica de las pruebas cutáneas para diseñar regímenes dietéticos para pacientes con EoE<sup>1</sup>. Sin embargo, diversos grupos de pediatras han evaluado esta estrategia dietética en pequeñas series de pacientes mayoritariamente retrospectivas. Los resultados de la eficacia de la dieta basada en las pruebas cutáneas han sido extremadamente variables, abarcando desde el 100%<sup>20</sup>, 65%<sup>13</sup>, 63%<sup>12</sup>, 24%<sup>6</sup> e incluso inferiores al 15%<sup>21, 22</sup>. Existen diversos factores que puedan justificar esta disparidad de cifras, incluyendo la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas en términos de edad y características clínicas, dado que la eficacia de la dieta es superior en niños por debajo de los 6 años y con atopía y/o sensibilización alimentaria mediada por IgE.

### 2. Pacientes adultos

Como en el caso de las dietas elementales, los estudios sobre la utilidad de las pruebas cutáneas en pacientes adultos son más limitados. Un primer estudio preliminar solo pudo

documentar mejoría sintomática en 1 de los 6 pacientes con EoE analizados, sin alcanzar remisión histológica<sup>23</sup>. La investigación mejor documentada fue realizada en 15 pacientes adultos que excluyeron de la dieta todos los alimentos que presentaron un resultado positivo en SPT, APT y punción de extracto fresco del alimento (prick-prick test). Únicamente se consiguió remisión de la enfermedad en cuatro de los 15 sujetos estudiados (24%)<sup>24</sup>. De igual manera, un grupo de investigadores holandeses ha evaluado alternativamente la utilidad de los microarrays en sangre periférica, un panel ultrasensible que detecta IgE específicas frente a 43 alérgenos contenidos en los 16 alimentos más alergénicos<sup>24</sup>. Este estudio tuvo que ser interrumpido prematuramente debido a que tras la inclusión de 15 pacientes, sólo 1 paciente (7%) había alcanzado la remisión histológica. Resultados similares de eficacia (3/11, 27%) habían sido previamente comunicados en formato resumen en España<sup>26</sup>. Un estudio reciente español llevado a cabo en Ciudad Real evaluó la eficacia de una dieta de eliminación diseñada mediante la combinación, en pacientes seleccionados, de APT, SPT e IgE séricas específicas para alimentos, frente a la dieta empírica de 6 alimentos en 43 pacientes adultos<sup>27</sup>. La eficacia de la dieta basada en las pruebas de alergia fue del 73% frente a un 53% de la dieta de seis alimentos. Los resultados de este estudio pueden no ser extrapolables a la población general de pacientes con EoE, puesto que los pacientes con IgE positiva a alimentos en sangre se incluyeron en el brazo de los test de alergia y aquellos con IgE negativa a la dieta empírica, lo que constituye un evidente sesgo de selección.

### 3. Limitaciones de las pruebas de alergia para la identificación de alimentos causales en la EoE

A lo largo de la última década ha sido puesta de manifiesto la escasa eficacia de las dietas dirigidas por pruebas de alergia. Un motivo clave para estos resultados subóptimos, especialmente en adultos, es que la gran mayoría de ellas (SPT, prick-prick test e IgE en sangre) miden respuestas de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE. Esto contrasta con la creciente acumulación de pruebas que cuestionan la implicación de mecanismos mediados por IgE en el origen de la EoE (la exposición a alimentos que desencadenan EoE raramente produce reacciones alérgicas mediadas por IgE, como la anafilaxia<sup>15</sup>, la síntesis local esofágica de IgE en la EoE parece no activar mecanismos de inmunidad inmediata<sup>28</sup>, la expresión de mastocitos en la EoE es similar en pacientes atópicos y no atópicos<sup>29</sup>). Un argumento adicional definitivo es la absoluta ausencia de eficacia de omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE ampliamente utilizado en el asma, en el tratamiento de la EoE en niños y adultos<sup>30-32</sup>.

Sin embargo, cabe la posibilidad de que la IgE pueda desempeñar un papel limitado en las primeras fases del desarrollo fisiopatológico de la EoE, especialmente en los pacientes más jóvenes. La inmadurez del sistema enzimático y de la barrera mucosa intestinal en los niños más pequeños favorece la absorción de péptidos parcialmente digeridos procedentes de la dieta, lo cual potenciaría la estimulación de linfocitos Th2, la secreción de citocinas y la producción de IgE<sup>33</sup>. Debido a que este proceso se reduce con la edad, el papel de la IgE en los pacientes adultos sería más limitado. Esta hipótesis es compatible con los resultados algo mejores obtenidos en niños y su notable descenso en pacientes adultos. De hecho, se ha reconocido recientemente

que la EoE en adultos representa una enfermedad asociada a IgG<sup>4</sup> (hipersensibilidad no inmediata), en lugar de mediada por IgE, tras caracterizar una densa infiltración por células plasmáticas localizadas en torno a los vasos sanguíneos de la lámina propia del esófago de los pacientes con EoE<sup>31</sup>.

## Dietas de eliminación empírica de alimentos

### 1. Dieta de eliminación empírica de seis alimentos

En un intento de superar las múltiples desventajas de la alimentación exclusiva con fórmulas elementales y la baja fiabilidad de las pruebas cutáneas, se probó en el año 2006 por primera vez una dieta basada en la retirada empírica de los alimentos más comúnmente implicados en la alergia alimentaria en la población pediátrica de Chicago (leche de vaca, trigo, huevo, soja, frutos secos, pescado y marisco)<sup>10</sup>. Esta dieta se instauró en 35 niños durante 6 semanas y alcanzó una eficacia (remisión clínica e histológica) del 73%, no inferior a la obtenida con la dieta elemental en el grupo de comparación. Estos resultados han sido reproducidos posteriormente en una serie retrospectiva de niños<sup>13</sup> y especialmente en dos grandes series prospectivas de pacientes adultos llevadas a cabo en Estados Unidos<sup>34</sup> y España<sup>35</sup> (Tabla 1). Un reciente meta-análisis que evaluaba 75 niños y 122 adultos tratados con esta dieta ha demostrado una eficacia global para inducir la remisión histológica del 72% (IC al 95%, 66-78%), con una tasa de concordancia muy alta entre los estudios (heterogeneidad 0%)<sup>15</sup>. La ausencia de variabilidad comparada con la eliminación de alimentos dirigida por pruebas cutáneas y la mejor tolerancia y aceptación comparada con las dietas elementales han hecho de las dietas de eliminación empírica la variedad de tratamiento dietético más recomendable en actualidad.

### 2. ¿Podemos optimizar la dieta de eliminación empírica de seis alimentos?

La eficacia de la dieta de seis alimentos y su ausencia de variabilidad es incontestable. Sin embargo, se trata de una estrategia dietética de difícil asunción por parte del paciente, ya que implica un elevado nivel de restricción dietético (la alimentación queda reducida básicamente a la ingesta de fruta, hortalizas, verduras y carne durante 6 semanas, con la posterior reintroducción secuencial de todos los alimentos excluidos) durante al menos un año, durante el cual se deben llevar a cabo seis procedimientos endoscópicos. Estas dificultades limitan la implementación de esta intervención dietética en la práctica clínica.

La dieta de seis alimentos no equivale a eliminar esos seis grupos de alimentos de forma indefinida. El fin último de la dieta de seis alimentos es identificar mediante las reintroducciones alimentarias qué alimentos provocan la enfermedad para evitar a largo plazo exclusivamente estos alimentos. Si analizamos críticamente los resultados de las reintroducciones en los tres grandes estudios de la dieta de seis alimentos<sup>34,36</sup>, es llamativo cómo después de 6 reintroducciones y una endoscopia por cada una de ellas, únicamente se identificaron 1 o 2 alimentos causantes en el 65%-85% de los pacientes (Tabla 1). La leche de vaca es el alimento que con mayor frecuencia provoca la enfermedad en niños y adultos, seguido de trigo y huevo, y en menor medida y especialmente en España, las legumbres. La recidiva de la enfermedad tras la reintroducción de frutos secos y pescado/marisco, incluidos en la dieta de seis alimentos, es extremadamente infrecuente. Por tanto, podemos inferir que muchas de las restricciones dietéticas y endoscopias subsiguientes podrían ser innecesarias y que existe un margen de mejora limitando las restricciones dietéticas y el número

Tabla 1. Resumen de los resultados más relevantes en los estudios prospectivos evaluando la eficacia de las dietas de eliminación empírica de seis y cuatro alimentos.

Primer autor, año de publicación, país	Dieta Pacientes Diseño	Remisión histológica	Alimentos causales identificados mediante reintroducción y endoscopia			Alimentos causales más frecuentemente implicados
			1	2	>2	
Kagalwalla, 2011, EEUU <sup>10, 36</sup>	6 alimentos Niños Unicéntrico	74%	72%	8%	8%	Leche 74% Trigo 26% Huevo 17%
Gonsalves, 2012, EEUU <sup>34</sup>	6 alimentos Niños Unicéntrico	74%	85%	15%		Trigo 60% Leche 50%
Lucendo, 2013, España <sup>35</sup>	6 alimentos Niños Unicéntrico	72%	36%	31%	33%	Leche 62% Trigo 29% Huevo 26% Legumbres 24%
Molina-Infante, 2014, España <sup>37</sup>	4 alimentos 6 alimentos Adultos Multicéntrico	54% 72%	45%	45%	0%	Leche 50% Huevo 36% Trigo 31% Legumbres 18%
Kagalwalla, 2015, EEUU <sup>38</sup>	4 alimentos Niños Multicéntrico	71%	74%	21%	5%	Leche 68% Huevo 26% Soja 21% Trigo 19%

de procedimientos invasivos. Este es el sustrato racional para el inicio de la optimización de las dietas de eliminación empírica de seis alimentos en la EoE.

### 3. Dieta de eliminación empírica de cuatro alimentos

Un reciente estudio prospectivo (el primero multicéntrico realizado con dietas de eliminación empíricas en la EoE) ha evaluado la eficacia de la eliminación empírica de los cuatro alimentos más frecuentemente relacionados con el desarrollo y mantenimiento de EoE (leche, trigo, huevo y legumbres)<sup>37</sup>. Para minimizar la reactividad cruzada entre alérgenos, se eliminaron todos los cereales con gluten y todas las legumbres, incluidas la soja y el cacahuete. Se consiguió una remisión clínica e histológica de la enfermedad en 28 de los 52 pacientes reclutados (54%). Una proporción significativa de los pacientes no respondedores (31%) mostró remisión de la enfermedad tras incrementar el nivel de restricción a una dieta empírica de seis alimentos, por lo que la eficacia global fue del 72%, esto es, la misma esperable para una dieta empírica de seis alimentos (Tabla 1). Las ventajas de esta nueva estrategia dietética incluyen una dieta menos restrictiva (ingesta libre de frutos secos, pescado y marisco), un acortamiento en el tiempo de estudio necesario para identificar los alimentos responsables de la EoE (3 meses) y la necesidad de un menor número de endoscopias (4 en total) en los respondedores. De manera relevante, un segundo estudio de nuevo multicéntrico y prospectivo (todavía publicado exclusivamente en formato resumen) llevado a cabo por pediatras estadounidenses ha confirmado resultados incluso mejores de esta estrategia dietética en niños<sup>38</sup>. Se documentó una respuesta histológica en el 71% de los niños y tras las cuatro reintroducciones, únicamente se encontró un alimento causante de la enfermedad en el 74%, siendo de nuevo la leche de vaca el alimento que con mayor frecuencia (68%) causaba la enfermedad (Tabla 1).

### 4. Dieta de eliminación empírica de leche de vaca

Dado que la leche de vaca es el principal causante de la enfermedad en adultos y especialmente en niños, parece interesante evaluar la eficacia de la eliminación exclusiva de la leche de vaca. Un estudio retrospectivo evaluó esta hipótesis en 17 niños con EoE, con una mejoría sintomática y remisión histológica del 65% (< 15 eos/cga en las biopsias)<sup>12</sup>. La elevada eficacia de esta estrategia podría haber estado influida por un sesgo de selección de los pacientes, ya que se incluyeron pacientes con desensibilización oral por alergia previa mediada por IgE a las proteínas lácteas. Recientemente se ha demostrado que esta estrategia terapéutica puede ser una causa de EoE hasta en un 2,7% de las intervenciones<sup>39</sup>, la cual remite con la eliminación del alimento con el que se ha intentado la desensibilización. Los resultados de un reciente estudio comparativo en niños entre la supresión de la leche de la dieta y los corticoides, donde se mostraba una resolución histológica del 64% para la dieta de eliminación de leche de vaca pueden no ser válidos ni reproducibles<sup>40</sup>. Junto a la exclusión de la leche, todos los pacientes recibieron concomitantemente tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), un tratamiento que por sí solo es capaz de resolver la inflamación esofágica hasta en la mitad de los pacientes con sospecha de EoE, de acuerdo a los resultados de un reciente meta-análisis<sup>41</sup>.

### 5. Eficacia a largo plazo de las dietas de eliminación empírica

La eficacia sostenida de la dieta basada en la evitación del consumo de alimentos responsables de EoE, identificados mediante reintroducción individualizada, ha sido valorada hasta la fecha en dos estudios desarrollados en adultos<sup>35, 42</sup>. Todos los pacientes que no consumieron el/los alimento/s responsable/s se mantuvieron asintomáticos y con remisión histológica en las biopsias esofágicas por un período de hasta 3 años, sin necesidad de tratamiento con fármacos. Con respecto a la posibilidad de inducir tolerancia frente a los alimentos responsables de EoE tras un período de evitación prolongada de los mismos, una pequeña serie de pacientes pediátricos evidenció como la enfermedad recidivó en todos los casos en los que se reintrodujo el alimento, incluso tras un período de remisión completa de hasta 4 años sin consumir estos alimentos<sup>36</sup>.

### Consejos prácticos para la realización de dietas de eliminación empírica de alimentos

Todas las estrategias de tratamiento dietético en la EoE tienen como propósito inducir la remisión de la enfermedad, como punto de referencia para la posterior identificación de los potenciales alimentos desencadenantes, de cara a suprimir de la dieta exclusivamente el alimento o alimentos que de manera específica desencadenan la enfermedad en cada paciente. Tras lograr la remisión con la dieta inicial, la reintroducción individualizada de un alimento previamente excluido constituye una prueba de provocación que representa el patrón oro para el diagnóstico de las alergias alimentarias. Las endoscopias y biopsias esofágicas permiten documentar si la inflamación esofágica recidiva tras la provocación e identificar de manera precisa si un alimento concreto desencadena la enfermedad y, en caso positivo, suprimirlo indefinidamente de la dieta del paciente.

Las endoscopias con biopsias realizadas sistemáticamente son imprescindibles para definir el papel causal de un alimento en la EoE, ya que existe una clara disociación muy bien documentada entre los síntomas y la inflamación esofágica en la EoE<sup>1</sup>. La ausencia de síntomas no implica la curación histológica y puede haber pacientes sintomáticos sin inflamación esofágica. La aceptación de los procedimientos endoscópicos por parte de los pacientes está condicionada por la capacidad para proporcionar sedación de manera universal y gestionar las citas en plazos de tiempo definidos.

El tratamiento dietético de la EoE representa un reto más para el paciente que para su médico; exige un especial esfuerzo para identificar alérgenos alimentarios incluidos en múltiples platos y alimentos procesados, la lectura cuidadosa de etiquetas y listas de componentes, y soluciones imaginativas para suplir las restricciones de la dieta con opciones alimentarias permitidas. Por tanto, es imprescindible que el tratamiento dietético sea ofertado a aquellos pacientes con EoE (o a sus padres) que poseen una motivación alta, y con un nivel cultural e intelectual suficiente para interpretar y solventar las múltiples limitaciones dietéticas, así como realizar una interpretación del etiquetado de los alimentos. De igual manera, no serían buenos candidatos para el tratamiento dietético pacientes muy sintomáticos (mayor beneficio potencial de los corticoides tópicos por su rapidez de acción) y adolescentes y adultos jóvenes (por su mala adhesión habitual a la dieta).

Las intervenciones dietéticas en los pacientes con EoE trascienden el aspecto meramente terapéutico y deben considerarse como un método de investigación de la causa de la enfermedad para lograr su remisión sin necesidad de toma crónica de fármacos. Inicialmente, se eliminan de la dieta del paciente durante 6 semanas de forma simultánea un número importante de alimentos. Es importante advertir que esta dieta tan restrictiva no es definitiva, sino un método de estudio temporal; por tanto, se pedirá al paciente el mejor cumplimiento posible con la dieta. Tras estas seis semanas, se realiza una endoscopia con biopsias. Se realizará la fase de reintroducciones únicamente en aquellos pacientes que muestran remisión histológica de la enfermedad. Los alimentos previamente excluidos se reintroducirán de manera individual cada 6 semanas seguido de una endoscopia, siendo necesario un consumo diario y no ocasional de cada alimento reintroducido. No existe un orden establecido para las reintroducciones, aunque nosotros habitualmente comenzamos por reintroducir en primer lugar el trigo y la leche, porque, si bien ambos son los alimentos que más frecuentemente determinarán EoE, son los alimentos más difíciles de evitar y constituyen un primer paso importante para la normalización de la dieta. Tras la provocación con un alimento y realización de endoscopia, lo más práctico es eliminar de nuevo este alimento y reintroducir el siguiente, en espera del resultado de las biopsias. Si las biopsias no demuestran inflamación, entonces se avisará al paciente para que lo introduzca libremente durante el resto del proceso de estudio.

Algunos autores han recomendado la implicación de un dietista o nutricionista en el tratamiento nutricional de los pacientes con EoE como un factor determinante del éxito de estas estrategias<sup>43, 44</sup>. Si bien esto pudiera ser más adecuado para niños, experiencias procedentes de pacientes adultos sometidos a dietas de eliminación empírica bajo la supervisión única del gastroenterólogo han demostrado que no resulta imprescindible<sup>35, 37</sup>. El consumo libre de carnes, verduras, hortalizas y frutas asegura el aporte de proteínas de alto valor biológico, hidratos de carbono, fibra, sales minerales y vitaminas. La dieta puede resultar monótona, repetitiva o no ser del gusto del paciente, como ocurre con los productos lácteos alternativos (soja, almendra, avellana, arroz, quinoa) o los productos sin gluten que no contienen leche, huevo o legumbres, pero nunca nutricionalmente inadecuada. Siempre que sea posible, se deben consumir productos frescos y no procesados (frutas, verduras, hortalizas y carnes), y cocinarlos en casa, evitando restaurantes y productos con procesamiento industrial. Las carnes procesadas (salchichas, hamburguesas y embutidos) deben evitarse, así como las cocinadas con salsas y cremas. Se debe prestar atención a que los productos fritos no se hayan elaborado con aceites previamente empleados para freír alimentos con trigo o huevo. Los panes industriales contienen leche, y ocasionalmente huevo, al igual que los bollos y pasteles, como agentes emulsionantes, por lo que el pan deberá adquirirse en una panadería tradicional, o bien elaborarlo en casa. Los productos aptos para celíacos pueden ser consumidos en la dieta siempre que no contengan leche, huevo o legumbres, como harina de soja, habas o algarrobas. Por tanto, es muy recomendable proporcionar a los pacientes instrucciones escritas que les ayuden a identificar alimentos permitidos y prohibidos, así como listas de términos que orienten a identificar alérgenos o componentes alimentarios ocultos. De igual manera, se deben proporcionar listas orientativas con nombres o marcas comerciales de productos que se deben

consumir o evitar, así como propuestas de menús que faciliten al paciente la confección de una dieta lo más variada y los menos monótona posible.

## Puntos clave

1. El tratamiento dietético es la única terapia capaz de lograr y mantener la remisión de la EoE sin emplear fármacos
2. La dieta elemental es eficaz en el 90% de los pacientes. Por tanto, el 10% de los pacientes con EoE son refractarios incluso a la eliminación completa de todos los alérgenos alimentarios, por lo que los alérgenos aéreos deglutidos parecen jugar un papel clave en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad en estos pacientes.
3. La EoE es una forma de alergia no IgE mediada, distinta a la alergia alimentaria habitualmente estudiada por los alergólogos. La eficacia de las dietas basadas en los resultados de las pruebas de alergia es mejorable y especialmente baja en adultos. Por tanto, no se recomienda la realización de pruebas de alergia para el diseño de las dietas de eliminación, tanto por su baja eficacia como por la gran cantidad de falsos positivos (sensibilizaciones clínicamente no relevantes), que pueden conducir a restricciones dietéticas innecesarias e ineficaces.
4. La dieta de eliminación empírica de seis alimentos es eficaz en el 72% de los pacientes y ha sido clave para conocer los principales alimentos causantes de la enfermedad (leche de vaca, trigo y huevos). Su difícil implementación en la práctica clínica por el alto nivel de restricción dietética y el número de endoscopias hace que se estén buscando esquemas de eliminación más sencillos.
5. La dieta de eliminación empírica de cuatro alimentos es un primer paso para la optimización de las dietas empíricas. Es eficaz en el 54% y 71% de los niños y reduce el número de endoscopias/restricciones dietéticas y acorta tiempos diagnósticos. Necesitamos estudios prospectivos bien diseñados para valorar la eficacia de la eliminación aislada de la leche de vaca, o asociada al trigo y/o huevos.
6. Con el objetivo de comprobar la remisión de la enfermedad, en la fase inicial se evitarán de manera simultánea muchos alimentos, que serán reintroducidos individualmente seguidos de una endoscopia por cada alimento, para identificar cuáles provocan la enfermedad y suprimir permanentemente de la dieta sólo estos alimentos.
7. Los pacientes únicamente aceptarán esta estrategia terapéutica si reciben una información adecuada y garantía de citas de los procedimientos endoscópicos en los plazos definidos y con sedación. Todas las intervenciones terapéuticas deben ir seguidas de endoscopia, ya que la ausencia de síntomas no garantiza la curación de la inflamación esofágica
8. Gracias a los resultados de las reintroducciones estudios de dieta de eliminación empírica, comenzamos a saber que la enfermedad en los niños es más uniforme con un predominio de la leche como agente causal sobre cualquier otro alimento, mientras que en los adultos la leche sigue siendo el más común

pero tiende a equiparse en frecuencia con el trigo, los huevos y, en menor medida, las legumbres

9. Las legumbres son alimentos causales relevantes principalmente en los estudios españoles, por lo que la gastronomía típica de cada área geográfica puede modular la eficacia de las intervenciones dietéticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
2. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1349-1350.
3. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12: 589-96.
4. Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:208-12.
5. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
6. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:198-206.
7. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
8. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
9. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-43.
10. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
11. Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, Melin-Aldana H, Li BU. Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:386-8.
12. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, Ritz S, Manuel-Rubio M, Dunne K, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:711-6.
13. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570-8.
14. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-66.
15. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-48.
16. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:388-97.
17. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-11.
18. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.
19. Aceves SS. Dietary management of eosinophilic esophagitis. UpToDate Actualizado en Diciembre 2014.
20. Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, Panagiotou I, Roma E, Pitsios C. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:323-9.
21. Al-Hussaini A, Al-Idressi E, Al-Zahrani M. The role of allergy evaluation in children with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2013;48:1205-12.
22. Rizo Pascual JM, De La Hoz CB, Redondo VC, Terrados CS, Roy AG, Riescos Lopez JM, et al. Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:59-65.
23. Simon D, Straumann A, Wenk A, Spichtin H, Simon HU, Braathen LR. Eosinophilic esophagitis in adults--no clinical relevance of wheat and rye sensitizations. *Allergy* 2006;61:1480-3.
24. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, varado-Arenas M, Porcel-Carreno SL, Jimenez-Timon S, Hernandez-Arbeiza FJ. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1200-2
25. van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, Akkerdaas JH, van Ree R, Terreehorst I, et al. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr 29. pii: S0091-6749(15)00421-2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.038.

26. Vargas AL, Barrio J, Gil-Simón P, Martín B, García JC, Peñas I, et al. Eficacia del tratamiento con inmunoterapia y dieta dirigida por estudios moleculares de alérgenos en pacientes adultos con esofagitis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:130.
27. Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, de la Santa Belda E, Martín Dávila F, García Rodríguez C, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy* 2014;69:936-42.
28. Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, Collins MH, Mingler MK, Ahrens A, et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2010;59:12-20.
29. Arias Á, Lucendo AJ, Martínez-Fernández P, González-Castro AM, Fortea M, González-Cervera J, et al. Dietary Treatment Modulates Mast Cell Phenotype, Density, and Activity in Adult Eosinophilic Esophagitis. *Clin Exp Allergy* 2015. doi: 10.1111/cea.12504.
30. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
31. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602-9.
32. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015 19;10:e0113483.
33. Bernardo D. Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:279-90.
34. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults: food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-9.e1.
35. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797-804.
36. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-9.
37. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093-9.
38. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, Wechsler JB, Olive A, Schwartz S, et al. A Multicenter Study Assessing the Clinical, Endoscopic and Histologic Response to Four Food Elimination Diet for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148 (Suppl 1): S-30.
39. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-9.
40. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, Varni JW, Platts-Mills TA, Erwin EA. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2015 Feb 26. doi: 10.1111/dote.12339.
41. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histological remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; en prensa.
42. Gonsalves N, Doerfler B, Hirano I. Long term maintenance therapy with dietary restriction in adults with eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140(5 Suppl 1):S180-1.
43. Gonsalves N, Kagalwalla AF. Dietary treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:375-83.
44. Doerfler B, Bryce P, Hirano I, Gonsalves N. Practical approach to implementing dietary therapy in adults with eosinophilic esophagitis: the Chicago experience. *Dis Esophagus* 2015;28:42-58.