

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
www.evidenciasenpediatria.es

## Artículos Valorados Críticamente

### Esofagitis eosinofílica pediátrica: ventanas de oportunidad

Gámez Belmonte A<sup>1</sup>, Ortega Páez E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

<sup>2</sup>Pediatra. CS Góngora. Granada. España.

Correspondencia: Ana Gámez Belmonte: ana\_gamez\_@hotmail.com

**Palabras clave en español:** esofagitis eosinofílica; efectos tardíos de la exposición prenatal; antibacterianos; inhibidores de la bomba de protones.

**Palabras clave en inglés:** eosinophilic esophagitis; prenatal exposure delayed effects; anti-bacterial agents; acid suppressants.

**Fecha de recepción:** 4 de noviembre de 2024 • **Fecha de aceptación:** 11 de noviembre de 2024

**Fecha de publicación del artículo:** 27 de noviembre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:49.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Gámez Belmonte A, Ortega Páez E. Esofagitis eosinofílica pediátrica: ventanas de oportunidad. Evid Pediatr. 2024;20:49.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:49>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

# Esofagitis eosinofílica pediátrica: ventanas de oportunidad

Gámez Belmonte A<sup>1</sup>, Ortega Páez E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

<sup>2</sup>Pediatra. CS Góngora. Granada. España.

Correspondencia: Ana Gámez Belmonte: ana\_gamez\_@hotmail.com

**Artículo original:** Jensen ET, Svane HM, Erichsen R, Kurt G, Heide-Jorgensen U, Sorensen HT, et al. Maternal and Infant Antibiotic and Acid Suppressant Use and Risk of Eosinophilic Esophagitis. JAMA Pediatr. 2023;177:1285-93.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la exposición a antibióticos y a inhibidores de la secreción ácida gástrica durante la etapa prenatal y en la primera infancia aumentan el riesgo de esofagitis eosinofílica.

**Comentario de los revisores:** las exposiciones descritas podrían aumentar el riesgo de presentar esofagitis eosinofílica durante la infancia. Esta valoración requiere prudencia, dada la existencia de sesgos en el trabajo. Debería confirmarse con estudios con mayor nivel de evidencia.

**Palabras clave:** esofagitis eosinofílica; efectos tardíos de la exposición prenatal; antibacterianos; inhibidores de la bomba de protones.

## Pediatric eosinophilic esophagitis: windows of opportunity

**Authors' conclusions:** antibiotic and acid suppressant exposition, during prenatal period and first infancy, increase the risk of eosinophilic esophagitis.

**Reviewers' commentary:** the aforementioned exposures may increase the risk of pediatric eosinophilic esophagitis. However, some of them must be valued prudently due to biases found in the article. Further studies are required.

**Key words:** eosinophilic esophagitis; prenatal exposure delayed effects; anti-bacterial agents; acid suppressants.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar la asociación entre el desarrollo de esofagitis eosinofílica (EEO) y la exposición a antibióticos (ATB) e inhibidores de la secreción ácida (ISA) en el embarazo y el primer año de vida.

**Diseño:** estudio de casos y controles basado en una cohorte poblacional inicial de aproximadamente 1,4 millones de sujetos.

**Emplazamiento:** datos a nivel nacional en Dinamarca, con censo completo de casos de EEO pediátrica.

**Población de estudio:** sujetos menores de 22 años nacidos entre 1997 y 2018. Los casos estaban vivos y residían en Dinamarca al diagnóstico. La muestra de estudio inicial fue de

416 casos y 4060 controles emparejados por densidad de incidencia por año de nacimiento y sexo, con una relación 10 a 1. Tras la exclusión de casos por ausencia de registro de nacimiento, falta de covariantes y controles; se redujo a 392 casos y 3637 controles. Presentan características similares en sexo, tipo de parto, edad al diagnóstico y edad gestacional.

**Evaluación del factor de riesgo:** la valoración de la exposición a ATB e ISA se recogió en el periodo prenatal y el primer año de vida. Utilizaron los registros Danish National Prescription Registry y The Danish National Patient Registry para obtener datos durante ambos periodos: momento de prescripción, dosis diaria, frecuencia y tipo de tratamiento; realizando distinciones de edad gestacional según el Registro Médico de Nacimientos.

**Medición del resultado:** se utiliza un abordaje diagnóstico validado (sensibilidad del 88% y especificidad del 96%)<sup>1</sup> que requiere el uso de los datos de registros daneses para categorizar casos y controles. La asociación entre la prescripción de ATB e ISA con EEO se calculó mediante regresión logística condicional y se utilizaron grafos acíclicos dirigidos para determinar covariables y calcular modelos ajustados.

**Resultados principales:** la media de edad fue de 11 años en ambos grupos con intervalos intercuartílicos al 95% (IQR) en ambos grupos de 6 a 11, siendo un 31,1% de mujeres en los casos y el 31,2% en los controles. Hubo un 11% de menores de 36 semanas de edad gestacional en los casos frente a un 7,7% en los controles. Respecto al uso de ATB, hay una relación entre la EEO y la exposición durante el embarazo y el primer año de infancia. En época prenatal, la *odds ratio* ajustada (ORa) es de 1,5 con un intervalo de confianza al 95% (IC 95) de 1,2 a 1,9 y mayor relación con el aumento de dosis, betalactámicos y antibacterianos no especificados (ORa: 3,8; IC 95: 1,5 a 9,8). Durante el primer año de vida, la ORa se sitúa en 1,4 (IC 95: 1,1 a 1,7) y aumenta con el número de prescripciones.

Respecto al uso de ISA, durante el periodo prenatal se observa una ORa de 1,7 (IC 95: 1,0 a 2,8) para EEO; pero no hay información suficiente para estratificar los datos según otras variables. La exposición a ISA durante el primer año de vida presenta una ORa de 15,9 (IC 95: 9,1 a 27,7). Se encuentra una asociación mayor con su uso a partir de los 7 meses, en niños pretérmino y en más de tres prescripciones.

**Conclusión:** la exposición prenatal y en el primer año de vida a ATB e ISA se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de EEO, de forma dosis-dependiente. El último trimestre de embarazo y el primer año de vida son la principal ventana que podría disminuir el riesgo de enfermedad.

**Conflicto de intereses:** varios autores declaran financiación por instituciones gubernamentales y europeas, universidades y farmacéuticas.

**Fuente de financiación:** becado por el Instituto Nacional Danés de Alergia y Enfermedades Infecciosas.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** La EEO es una patología emergente y la principal causa de disfunción esofágica en edad pediátrica, con complicaciones en la edad adulta<sup>1</sup>. Conocer su etiopatogenia permitiría reducir su incidencia. Se han propuesto factores genéticos y ambientales, como la exposición a ATB e ISA, ambos analizados en el estudio objeto de este artículo.

**Validez:** existe una definición clara de la población de estudio (los niños nacidos a partir de 1997 que residen en Dinamarca), de la exposición (toma de ATB e ISA) y del efecto (desarrollo de EEO). Los casos y los controles podrían ser representativos de las poblaciones de casos y controles, pertenecen a la misma población de referencia y han sido elegidos de la misma forma. La medición de la exposición es válida e independiente en ambos grupos. Existe relación temporal entre la exposición y el efecto, obteniéndose una dosis-respuesta. El análisis es correcto, se tienen en cuenta los factores de confusión y modificadores de efecto mediante técnicas multivariantes. Existen algunas debilidades, como la ausencia de registro de raza, lo que puede limitar la validez externa; y la imposibilidad de comprobar el cumplimiento de las prescripciones, lo que podría sesgar el grado de exposición aumentando la magnitud del efecto. La relación temporal entre exposición y efecto se establece bien en la exposición en periodo prenatal; no así en la exposición en el primer año de vida, lo cual es especialmente relevante en los ISA, que pueden servir para el tratamiento de las manifestaciones iniciales de la EEO, pudiendo constituir un sesgo protopático.

**Importancia clínica:** la exposición a ATB durante el periodo neonatal y el primer año de vida aumentaría en promedio el riesgo de EEO un 40% (ORa: 1,4; IC 95: 1,1 a 1,7), aumentando en un 80% en los que tuvieron más de tres prescripciones (ORa: 1,8; IC 95: 1,3 a 2,5). Estos datos suponen que se produciría un caso de EEO por cada 17 exposiciones maternas a ATB (número de impacto en los expuestos [NIE]: 17; IC 95: 11 a 64)\*.

Por otro lado, para datos no ajustados, un 14,1% de los casos de EEO a nivel poblacional se deberían a la exposición a ATB maternos (fracción atribuible poblacional [FAP] 14,1%; IC 95: 7,69 a 19,26)\*. Son resultados de magnitud moderada y relativamente poco precisos. Se trata de datos algo más modestos que los observados en la literatura (ORa: 6; IC 95: 1,7 a 20,8)<sup>3</sup>. Clínicamente, pueden tener relevancia en la reducción de la incidencia de la EEO y mitigar sus efectos sobre la calidad de vida de los pacientes y sus complicaciones asociadas. En lo que a riesgos y costes se refiere, cabe destacar que existen estudios en la población adulta en EE. UU. que reportan hasta 3304 dólares anuales de gasto por cada paciente con EEO<sup>4</sup>. Como parte de los riesgos, hay que tener presente la posibilidad de que un uso restrictivo de ATB aumente el riesgo de complicaciones asociadas a procesos infecciosos, aunque racionalizar el uso de ATB está en consonancia con la tendencia global actual.

Respecto a la exposición a ISA, el sesgo protopático ya mencionado nos impide hacer una valoración más profunda de los

\*Calculado por los revisores a partir de los datos del estudio mediante *Calcupev*<sup>2</sup>.

datos. Otros estudios en la literatura arrojan resultados mucho más modestos (Ora: 6,05; IC 95: 2,55 a 14,40)<sup>5</sup>. Se necesitarían más estudios que permitieran salvar dicho sesgo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** se trata de un trabajo aplicable en nuestro medio. Al sugerir la correlación entre EEo y ATB plantea la necesidad de un uso racional de los mismos. Requerimos estudios que subsanen el sesgo prototípico para aclarar la relación con los ISA.

**Conflicto de intereses de los autores:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dellon ES, Erichsen R, Pedersen I, Shaheen NJ, Baron JA, Sørensen HT, et al. Development and validation of a registry-based definition of eosinophilic esophagitis in Denmark. *World J Gastroenterol.* 2013;19:503.
2. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 19/11/2024]. Disponible en [www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##](http://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##)
3. Jensen ET, Kuhl JT, Martín LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:214-22.
4. Bredenoord AJ, Patel K, Schoepfer AM, Dellon ES, Chehade M, Aceves SS, et al. Disease Burden and Unmet Need in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1231-41.
5. Jensen ET, Dai X, Kodroff E, Strobel MJ, Zicarelli A, Gray S, et al. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67-71.