



ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Carmen Molina-Villalba (1), Javier Mohigefer Barrera (2) Juan Antonio Vázquez-Rodríguez (1).

1. Agencia Sanitaria Hospital de Poniente; 2 Hospital de Puerto Real

ABSTRACT

La esofagitis eosinofílica constituye una enfermedad crónica inflamatoria inmunomediada que se caracteriza por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por infiltrado de predominio eosinofílico. En las últimas décadas ha presentado un aumento de la prevalencia y de la incidencia, siendo actualmente la segunda causa de esofagitis crónica y la primera causa de disfagia en jóvenes.

El diagnóstico se realiza tras la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos; sin observarse correlación entre hallazgos clínicos-endoscópicos-histológicos, por lo que siempre es preciso la obtención de muestreo por biopsias para el diagnóstico y seguimiento. Presenta un curso crónico con progresión a patrones fibróticos (más frecuente en población adulta y secundario al retraso diagnóstico), de ahí la importancia de una detección precoz y tratamientos adecuados. La dieta de exclusión de 2 o 4 alimentos, los inhibidores de la bomba de protones y los corticoides tópicos son tratamientos antiinflamatorios de primera elección, siendo la budesonida tópica bucodispersable el único tratamiento aprobado específicamente para dicha enfermedad. Otros fármacos como la fluticasona orodispersable y fármacos biológicos (anti-IL 13, anti-Siglec-8) están en estudio, y en concreto dupilimumab (anti-IL4) ya ha sido aprobado para su uso en Estados Unidos. La dilatación es el único tratamiento endoscópico disponible para pacientes con estenosis o esófago estrecho con síntomas a pesar de un correcto tratamiento médico. La cronicidad, la ausencia de test no invasivos y el impacto en la calidad de vida, hacen necesarios más estudios para comprender la progresión, investigar nuevas moléculas para el tratamiento de mantenimiento y desarrollar herramientas de monitorización de la actividad no invasivas.

PALABRAS CLAVES: esofagitis eosinofílica; diagnóstico; histología; tratamiento.

1. CONCEPTO

La esofagitis eosinofílica (EEo) constituye una enfermedad crónica inflamatoria inmunomediada con afectación exclusivamente esofágica. Se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción del órgano e histológicamente por una inflamación predominantemente eosinofílica, definiéndose ésta por la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en las biopsias esofágicas y, debiendo excluirse otras causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica (1,2). Se considera una condición alérgica particular desencadenada y mantenida por alérgenos alimentarios (3).



La definición de esta entidad ha sufrido una importante evolución en las últimas décadas debido a un mayor conocimiento de la fisiopatología y los métodos diagnósticos-terapéuticos.

La EEO se describió por primera vez en 1993. En 2007 aparece la primera guía de práctica clínica en la que consideraban como criterios diagnósticos la presencia de síntomas de disfunción esofágica junto a la presencia de > 15 eosinófilos por CGA en biopsias esofágicas en ausencia de respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP) o ausencia de pHmetría esofágica patológica. Se consideraba, por tanto, una patología excluyente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo esta la única con respuesta a IBP (1,2,4). En 2011, tras la publicación de la primera serie prospectiva que evaluaba el tratamiento con IBP en pacientes con eosinofilia esofágica y síntomas sugestivos de EEO, se publicaron actualizaciones de las guías. En dicho estudio, hasta la mitad de los pacientes respondieron a los IBP y no se evidenciaron diferencias clínicas, endoscópicas e histológicas entre los respondedores y no respondedores a dicho tratamiento (5), deduciendo por tanto, un amplio solapamiento entre esta entidad y la ERGE. Tras este estudio, las posteriores guías excluyeron la monitorización del pH esofágico como un criterio para el diagnóstico de EEO, pero seguían considerando la respuesta a IBP como motivo suficiente para descartar una EEO (6). De ahí que en 2011 se definiera la «eosinofilia esofágica respondedora a IBP», para englobar a los pacientes con una aparente EEO que alcanzaban la remisión completa tras el tratamiento con IBP y desplazó a la ERGE como el principal diagnóstico diferencial de la EEO. Desde entonces hasta la actualidad, numerosos estudios han evidenciado que los pacientes respondedores a IBP comparten no solo los hallazgos mencionados anteriormente sino también a nivel genético y molecular (7); por lo que actualmente está en desuso el concepto de «eosinofilia esofágica respondedora a IBP» y forma parte del espectro de la EEO no debiéndose considerar una entidad separada y, por tanto, resultando el tratamiento con IBP una opción terapéutica y no un criterio diagnóstico (2,8,9).

Por otra parte, la clínica y los hallazgos histológicos no deben interpretarse de forma aislada, sino que deben excluirse otras causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica como gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, acalasia, síndrome hipereosinofílico, infestación parasitaria, hipersensibilidad a fármacos, vasculitis, enfermedades del tejido conectivo o enfermedad de injerto contra huésped. Igualmente, la ERGE no constituye un diagnóstico diferencial de la esofagitis eosinofílica, sino que ambas entidades pueden coexistir, de forma independiente o interactuando entre ellas (1,2,9).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia ha presentado un importante aumento y afecta al menos a uno de cada 2.000 habitantes en Europa y Norteamérica (10), de tal forma que actualmente la esofagitis eosinofílica representa la segunda causa de esofagitis crónica (tras la ERGE) y la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes (1).



Se confirma el diagnóstico de EEO en el 7% de los adultos que presentan síntomas esofágicos y se someten a estudio endoscópico alto y asciende al 23% y 50% si estos presentan disfagia e impactación alimentaria, respectivamente (2,11,12).

El aumento de la prevalencia e incidencia podría explicarse por la generalización del uso de la endoscopia digestiva alta en el estudio de la patología gastrointestinal, como resultado de los avances de esta técnica; además de por un aumento del conocimiento de la enfermedad y de concienciación por parte de los sanitarios, permitiendo el diagnóstico de casos hasta entonces ocultos. Además, el cambio en la definición, incluyó a un gran grupo de pacientes, que eran excluidos cuando respondían a los IBPs (13). No obstante, estudios recientes muestran un aumento verdadero de la incidencia y de la prevalencia de causas no aclaradas actualmente, que exceden el aumento del uso de la endoscopia (3) y en probable relación con el aumento de los trastornos mediados por el sistema inmune acorde a la hipótesis higiénica en países desarrollados, la sospechada relación inversa con *Helicobacter pylori* y la alteración del microbioma por exposición a antibióticos a edades tempranas (14).

En el metaanálisis de Navarro, informan un incremento significativo en la prevalencia de EEO tanto en niños como en adultos en menos de 4 años (desde 2014 a 2018), de tal forma que la prevalencia global en niños ascendió de 19.1 a 34.4 /100000 habitantes y en adultos creció de 32.5 a 42.2 pacientes por 100000 habitantes con un aumento de la incidencia global (15). Además, informan de una alta prevalencia de la EEO en adultos después de la conferencia de consenso de 2018 con casi 1 caso por cada 1000 adultos y con una prevalencia global de 34 casos por 100000 habitantes, por lo que no puede ser considerada en la actualidad una enfermedad rara (15). La incidencia actual global de la EEO varía entre 5 y 20 nuevos casos por 100000/año (13).

Este aumento de prevalencia y un mal control de la enfermedad, conlleva un aumento de la morbilidad de estos pacientes y la sobrecarga de centros hospitalarios. Un estudio reciente estadounidense, detectó casi 50000 visitas a urgencias por síntomas relacionados con la EEO entre 2009 y 2019, triplicándose en esta década. Además, la mitad de los pacientes requirieron una endoscopia urgente y el 40% la extracción de cuerpo extraño esofágico. Si bien el mejor conocimiento y manejo de la enfermedad se reflejaba en la reducción de ingresos hospitalarios del 25 al 14% entre 2009-2011 y 2017-2019 (16).

El mayor conocimiento de la enfermedad también ha traducido una mayor precisión diagnóstica. En este sentido un análisis del registro europeo EoE CONNECT, evidenció una disminución del retraso diagnóstico de 12 años, en aquellos pacientes con síntomas iniciados antes de la publicación del primer consenso en 2007, a 7 meses, para los pacientes que presentaron los síntomas tras las últimas recomendaciones de 2017. Además, se observó una disminución del porcentaje de pacientes con patrón estenosante al diagnóstico, una disminución en el score endoscópico y en los síntomas de disfagia al debut (17).



3. FACTORES DE RIESGO

Para intentar comprender el aumento de la prevalencia e implementar medidas preventivas, varios estudios han investigado los posibles factores de riesgo asociados a la esofagitis eosinofílica.

Se han identificado algunos factores como la edad y el sexo. La enfermedad afecta con más frecuencia a niños (18) y adultos con un pico de incidencia máximo entre los 30 y 50 años (2,14,19); y al sexo masculino, resultando 2-3 veces más frecuente en varones que en mujeres (2,14). Esto traduce la posible existencia de genes relacionados con cromosomas sexuales o factores hormonales, involucrados en el desarrollo de la enfermedad y se han identificado mutaciones en el cromosoma X que afectan a las cadenas del receptor de la IL-13, así como, polimorfismos de un nucleótido en el gen que codifica el receptor TSLP en región pseudoautosómica del cromosoma X (20,21). Por otra parte, predomina en la raza caucásica, si bien la mayoría de los estudios han sido desarrollados en países desarrollados del hemisferio norte, donde predomina esta población (13).

La atopía se ha relacionado con la esofagitis eosinofílica, y estos pacientes tienen hasta 5 veces más riesgo de padecer rinitis y hasta 3 veces asma bronquial y eczema (22). Es común en estos pacientes la presencia de alergias alimentarias mediadas por IgE, presentes entre el 15-43% de los pacientes con EEO (2). Además, el tratamiento desensibilizador con inmunoterapia oral para la alergia inducida por alimentos se ha relacionado con un riesgo de 2,7% para el desarrollo de la EEO (23).

Por otra parte, aunque inicialmente se planteaba la relación de la EEO con la presencia de aéreo-alérgenos y la estacionalidad de la enfermedad, en numerosos trabajos recientes no se observaron diferencias en la distribución estacional, ni que la temporada de mayor contaminación por polen influyese en la respuesta a la terapia dietética (13,24).

Parece clara la asociación familiar en esta entidad, demostrándose que un 7-8% de los pacientes tienen familiares afectados con esofagitis eosinofílica. El riesgo de heredabilidad resulta mayor en gemelos homocigóticos (41%) que en hermanos de distintas edades (2,4%) (25). Se han identificado variantes genéticas en TSLP, CAPN14 y LRCC32 que podrían justificar en parte la asociación familiar. Además, recientemente se han identificado dos mutaciones, en el gen de la deshidrogenasa E1 y en el gen que contiene el dominio transcetolasa1 en pacientes con EEO, que alteran la función mitocondrial y que explican la complejidad genética de esta enfermedad (13).

No obstante, el riesgo de desarrollo de la enfermedad en gemelos homocigóticos no resulta del 100%, por lo que además de los factores genéticos, existen factores ambientales implicados en el desarrollo de la enfermedad, de ahí, que el riesgo de desarrollo de la EEO sea incluso mayor en cónyuges de pacientes que en pacientes con



antecedentes familiares de segundo grado (2.86 vs 2 veces mayor, respectivamente) (26).

Con respecto a los factores ambientales, numerosos factores prenatales y en la infancia han sido investigados, y la exposición a antibióticos y antiácidos en la infancia, el parto por cesárea, el parto prematuro o el ingreso en UCI neonatal condicionan mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad. La lactancia materna tiene un efecto protector en pacientes portadores del genotipo de susceptibilidad CAPN14. Todos los factores previos condicionan la disbiosis en la colonización intestinal durante la infancia e involucran al microbioma esofágico en la regulación del funcionamiento del sistema inmunológico esofágico. Existen diferencias cualitativas y cuantitativas en la microbiota esofágica entre pacientes con EEO y sujetos sanos, si bien es preciso disponer de más evidencia científica para revelar el papel del microbioma en la patogenia de esta enfermedad (13).

Por otra parte, no se ha evidenciado relación de la esofagitis eosinofílica con la enfermedad celíaca, el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad inflamatoria intestinal, ni la infección por *Helicobacter pylori*, si bien, ésta presenta una prevalencia indirectamente proporcional en pacientes con atopia (13,27). En los pacientes con trastornos del tejido conectivo se objetiva un aumento del riesgo de EEO de hasta ocho veces y ambas entidades parecen compartir alteraciones moleculares que afectan a los genes de la fibrilina-1 y al TGFBR1 (28), aunque son necesarios más estudios para confirmar dicha asociación. Por otra parte, los pacientes con atresia esofágica parecen tener mayor predisposición a padecer ERGE, pero también EEO, asociada a mayor exposición crónica a reflujo, a la dismotilidad esofágica que prolonga el contacto entre antígenos alimentarios y la mucosa esofágica y, a alteraciones moleculares compartidas entre ambas entidades, como es la microdelección de genes del factor de transcripción FOXF1 (13).

4. PATOGÉNESIS

La etiopatogenia aún no está bien definida, aunque claramente es multifactorial y en ella están involucrados factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y ambientales (29).

Entre los factores genéticos, destaca el gen TSLP (linfopoyetina estromal tímica), cuyos niveles son significativamente más altos en pacientes con EEO. Es destacable que los genes implicados en esta enfermedad son distintos de los involucrados en la ERGE, y están mucho más relacionados con la sensibilización a alérgenos y la disfunción de las células epiteliales (30).

Los genes CCL26 (el más expresado en comparación con los controles) y CAPN14 están bajo regulación epigenética, ambos inducidos por la IL-13. El primero codifica la eotaxina-3, un potente quimioatrayente de eosinófilos; el segundo, codifica CAPN14. El aumento de los niveles de CAPN14 disminuye la función de proteínas encargadas de mantener la



función de la barrera epitelial, como la desmogleína y la filagrina. Curiosamente, el codón 1q21, el “hot spot” de la EEO, contiene genes implicados en la diferenciación de las células epiteliales, como la filagrina (30). También, se produce alteración de la función de la barrera epitelial en patologías como la dermatitis atópica, por lo podría asociar también alteración en la expresión de la filagrina (31).

La exposición a determinados factores ambientales en estos pacientes predispuestos genéticamente causan la inflamación en el esófago. En estos sujetos, la respuesta inmune se desencadena principalmente por la ingestión de alérgenos alimentarios lo que lleva a una respuesta celular por parte de las células T helper tipo 2 que reconocen a antígenos alimentarios (leche, huevo y trigo fundamentalmente). Esta vía conduce a la liberación de citoquinas, concretamente interleucina (IL)-5 e IL-13, por dichos linfocitos. La IL-5 participa en la síntesis, activación y reclutamiento de eosinófilos en la mucosa esofágica, y el aumento de IL-13 conduce a la producción de proteínas específicas, en particular eotaxina-3 a través de las células epiteliales perpetuando la inflamación por eosinófilos. También la IL-13 induce la producción de proteasas que alteran la barrera epitelial, lo que a su vez reduce la expresión de moléculas de adhesión importantes en el mantenimiento del epitelio. Los eosinófilos y los linfocitos T reguladores inducen la quimiotaxis de mastocitos, la activación de fibroblastos a miofibroblastos con la secreción de proteínas de la matriz extracelular (colágeno y fibronectina), produciendo fibrosis y remodelación en el tejido y, la afectación de las células musculares responsable de la dismotilidad esofágica. Los linfocitos Th2 se diferencian hacia células dendríticas responsables de perpetuar la activación de los mismos y de perpetuar la cascada inflamatoria (30,32).

En resumen, toda esta cascada provoca un infiltrado inflamatorio eosinofílico, pérdida de la integridad de la barrera epidérmica y un remodelado estructural.

5. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica es preciso la combinación de síntomas de disfunción esofágica, hallazgos endoscópicos de inflamación de la mucosa esofágica e infiltrado histológico predominantemente de eosinófilos, dado que, ninguna característica única resulta definitoria de esta enfermedad.

a. CLÍNICA

La presentación clínica no es uniforme y depende de la edad de los pacientes. Los niños en la infancia temprana expresan síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, dificultad para alimentarse, dolor abdominal y fallo de medro. Los niños mayores presentan mayor sintomatología esofágica con pirosis, dolor torácico y manifestaciones tempranas de disfagia que conllevan cambios adaptativos durante la ingesta; en cambio, los adolescentes y adultos padecen síntomas secundarios al estrechamiento y remodelación esofágicas como la disfagia (70-80%) secundaria a estenosis, por falta de



distensibilidad o a peristalsis débil; la impactación alimentaria (33-54%) y el dolor retroesternal asociado a la deglución (8-44%) (1,2,33).

Otros síntomas asociados menos frecuentes son el ardor epigástrico, la regurgitación y el dolor retroesternal inducido por el ejercicio (2).

A pesar de que existen escalas validadas para evaluar la sintomatología como *EEsAI* (índice de actividad de la EEO), que cuantifica las dificultades que presentan los pacientes ante la deglución de alimentos con diferentes consistencias, así como las modificaciones de la dieta o del comportamiento para solventarlas (34), la capacidad de correlacionarse con los hallazgos endoscópicos y la actividad inflamatoria es muy limitada (1,2). Esto queda reflejado en un estudio reciente donde se analizó la correlación entre la remisión clínica (puntuación por *EEsAI* < 20 puntos) y la remisión endoscópica e histológica; en el que la remisión clínica predecía con una precisión modesta, del 65% y 62%, la ausencia de hallazgos endoscópicos y la infiltración de < 5 eosinófilos por campo de gran aumento, respectivamente. Por ello, como será tratado posteriormente, no es suficiente la respuesta clínica para la monitorización de la enfermedad, requiriendo técnicas invasivas para ello (35).

La fisiopatología subyacente justifica el carácter crónico de esta enfermedad. En ausencia de tratamiento no se logra la remisión y la evolución provoca la remodelación esofágica con predominio de fibrosis, estenosis y alteraciones funcionales (2,14); de ahí que el retraso diagnóstico constituya el principal factor de riesgo para la formación de estenosis. Así lo demuestra Schoepfer en su estudio, en el que la prevalencia de las características endoscópicas de fibrosis aumenta del 46%, cuando el diagnóstico se demora en menos de 2 años desde el inicio de la sintomatología, al 87%, cuando esta demora es mayor de 20 años; y del mismo modo la prevalencia de estenosis esofágica aumenta del 17% al 70% (36). Un estudio posterior obtuvo resultados concordantes, y los pacientes con más de 21 años de evolución de los síntomas, presentaron estenosis e impactaciones alimentarias esofágicas en el 52 % y 57 %, y aquellos con síntomas de inicio en los 2 años previos las presentaron en el 19 y 24%, respectivamente. Además, el riesgo de estenosis aumenta un 9% por cada año de evolución de la enfermedad no tratada (37).

Por otra parte, la mayor duración de la enfermedad también se ha asociado con mayor proporción de alteraciones manométricas (14) y la edad del paciente se ha relacionado con el patrón fibroestenotante, tanto que, el riesgo de este fenotipo se duplica con cada aumento de 10 años en la edad del paciente al diagnóstico (1,38).

Todos estos hallazgos sugieren que la historia natural de la EEO representa una progresión gradual de un fenotipo inflamatorio a fibrostenótico con el impacto que conlleva en la calidad de vida de estos pacientes; no obstante, no siempre tiene una relación lineal con los años de evolución de la enfermedad, y también en la infancia puede evolucionar a dicho patrón, influenciado por factores dependientes del individuo y factores genéticos,



aún por determinar, por lo que es importante realizar un diagnóstico y tratamientos precoces.

b) HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

Ante la presencia de síntomas de sospecha es preciso realizar un estudio endoscópico alto. Esto permite confirmar el diagnóstico con la toma de biopsias esofágicas, además de evaluar características endoscópicas que puedan respaldar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad.

En la endoscopia se pueden observar signos de inflamación esofágica, como la presencia de edema mucoso (Figura 1), exudados blanquecinos (Figura 2), surcos longitudinales (Figura 1 y 2) y fragilidad mucosa, junto con datos de fibrosis como la aparición de anillos esofágicos (Figura 3), estenosis (Figura 4) o disminución del calibre esofágico. Los hallazgos endoscópicos también dependen de la edad del paciente, así en los niños es más común encontrar patrones endoscópicos característicos de la inflamación (exudados y surcos), mientras que los adultos presentan con más frecuencia un fenotipo mixto con manifestaciones de fibrosis y estenosis esofágicas macroscópicas (37,39,40), por las razones expuestas previamente.

Con el objetivo de estandarizar y cuantificar la gravedad endoscópica de los pacientes, reduciendo la subjetividad del endoscopista, se ha desarrollado y validado una escala denominada "EREFs", que puntúa los distintos signos endoscópicos en función de la gravedad (41). Aunque esto permite definir grados y aportar objetividad a la valoración de la gravedad o la respuesta a tratamiento, ha demostrado una capacidad limitada para diagnosticar y monitorizar la enfermedad, por lo que hace imprescindible la toma de biopsias (1,2). La puntuación en el sub-apartado de anillo si se ha correlacionado con el riesgo de impactación, de tal forma que una puntuación de 0, 1, 2 o 3 tradujeron un 0%, 20%, 48% y 100% de probabilidad de impactación (42).

La toma de biopsias debe realizarse independientemente de que el esófago muestre un aspecto endoscópico normal, ya entre el 7-17% de los casos no existen hallazgos endoscópicos sugerentes de EEO (40). No obstante, estudios más recientes indican un menor porcentaje (< 5%) de endoscopias normales probablemente relacionado con una mayor consideración de esta entidad (41).

Debido a que los cambios inflamatorios en la EEO son parcheados, deben obtenerse al menos 6 biopsias de dos localizaciones distintas del esófago, del tercio medio/proximal y del tercio distal, remitidas en dos frascos independientes, incluyendo áreas con anomalías endoscópicas, principalmente exudados blanquecinos y surcos, ya que estas muestran la máxima infiltración por eosinófilos y por tanto son los hallazgos más específicos (aunque no patognomónicos) (2,43,44). Si tan solo se usa el criterio de >15 eo/CGA, la



sensibilidad de una única biopsia es del 60%, pero aumenta hasta 100% con 5 biopsias (45). Por tanto, un buen muestreo es fundamental (2,44,46).

Al diagnóstico deben obtenerse biopsias de la mucosa gástrica y duodenal para excluir la gastroenteritis eosinofílica, especialmente en niños o en caso de presentarse otros síntomas gastrointestinales concomitantes (1).

c) HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

Es importante conocer cómo es una mucosa esofágica normal. La mucosa tiene entre 1-3 capas de células basales. La capa superficial corresponde con un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que va madurando hacia la superficie. Por tanto, el espesor de la capa basal es un 15% del espesor de todo el epitelio esofágico. También las papilas esofágicas se extienden 1/3 del espesor del epitelio. En el esófago distal puede haber una discreta hiperplasia de la capa basal y una ligera elongación de las crestas papilares, fisiológico en esta área, así como encontrar algún eosinófilo (47,48).

Normalmente el diagnóstico patológico de la EEO se basa en una muestra limitada a la mucosa esofágica, y aunque también los hallazgos en la submucosa son importantes, suele estar poco representada en la muestra que llega a anatomía patológica. En cuanto al procesamiento de las biopsias esofágicas resulta suficiente la tinción con hematoxilina-eosina.

Existen una serie de criterios histológicos mayores y menores para delimitar la EEO que se definen a continuación:

Criterios mayores:

- ≥ 15 eosinófilos/CGA en el *hotspot*, o ≥ 15 eosinófilos/0.3 mm² o 60 eosinófilos/mm² (figura 5). Es el criterio mayor por excelencia. Esta definición a lo largo de la historia ha sido muy variable, desde más de 5 hasta más de 30 eosinófilos, incluso algunos estudios sin determinar número de eosinófilos (49). Esto era debido por una parte, a que los eosinófilos no se reparten de forma homogénea por la mucosa esofágica y, por otra, porque el diámetro de un CGA varía según la óptica y del microscopio (45). Por esta heterogeneidad, Dellon, en su revisión de 2007, fue el primero en plantear la problemática con los campos de gran aumento y la mala definición del principal criterio diagnóstico de la enfermedad, a su vez, al alza en prevalencia. Por eso, recomendó el uso de mm² en lugar de CGA (49). No fue hasta el consenso AGREE en 2018 cuando la recomendación de Dellon entró a formar parte de las guías (9). Esto aporta más objetividad y homogeneidad, como ocurre en otras áreas como en el carcinoma de mama o en el melanoma en donde el conteo de mitosis se realiza por mm² (2,9,44,47-50). No obstante, permanece en las guías la definición basada en ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento.

- Abscesos eosinofílicos (figura 6). Son colecciones de ≥ 4 eosinófilos intraepiteliales, sin epitelio entre los eosinófilos (47,48).
- Eosinófilos en la capa superficial. Se define como una acumulación lineal de al menos tres eosinófilos en el tercio superior de la mucosa paralelo a la superficie. Estos dos últimos criterios, aunque menos recordados, son igualmente importantes, ya que son muy específicos de esta enfermedad y no suelen verse en la ERGE. Las biopsias con microabscesos de eosinófilos y acumulación de eosinófilos superficiales son altamente sugestivas (virtualmente diagnósticos) de la esofagitis eosinofílica (47,48,51,52).
- Descamación superficial con infiltrado eosinofílico (figura 7). Se observan restos de escamas de queratina con eosinófilos entremezclados en la superficie de la mucosa esofágica. Se correlaciona endoscópicamente con placas y exudados blanquecinos. El diagnóstico diferencial con la candidiasis esofágica histológicamente es fácil, pero al examen endoscópico a veces puede ser complicado (47,48).
- Gránulos eosinofílicos extracelulares (desgranulación) (figura 8). Es el proceso de liberación de los gránulos intracitoplasmáticos del eosinófilo. Aunque se ve al microscopio, no debe incluirse esta desgranulación en el conteo eosinofílico (47,48).

Criterios menores:

- Hiperplasia basal ($>15\%$ del espesor epitelial) (figura 9). Este criterio apoya a los anteriores, pero no es diagnóstico. Se ha visto que aparece en todos los pacientes con EEO pero en ninguno con ERGE. Lamentablemente, depende mucho de la orientación del corte y, a veces, no puede ser evaluado. El Ki-67 podría ayudar ya que está aumentado en la esofagitis eosinofílica (47,48).
- Aumento del tamaño de las crestas papilares ($>2/3$ del espesor epitelial) (figura 10). Esto se correlaciona endoscópicamente con unos vasos más marcados (47,48).
- Fibrosis e inflamación de lámina propia (figura 11). Este criterio no suele ser valorable debido a la falta de lámina propia en la biopsia (47,48).
- Edema intercelular (figura 12). Se observan las células epiteliales escamosas individualizadas, dejando un espacio en donde pueden verse los puentes intercelulares. Además, también podemos ver vesículas intraepidérmicas. Esto se correlaciona endoscópicamente con una atenuación del patrón vascular (47,48).
- Linfocitos y mastocitos intraepiteliales: forman parte también del infiltrado inflamatorio de la esofagitis eosinofílica. Los mastocitos, a veces, son más complicados de ver, y los linfocitos están muy distorsionados debido al procesamiento del tejido (47,48).

Como vemos en estos criterios, la definición de EEO va mucho más allá de los 15 eosinófilos/CGA, sobre todo en aquellos casos limítrofes, con afectación parcheada o que no se corresponde con la extensión de la lesión, y también en las enfermedades en



resolución. De ahí, surge el score histológico de la EEO (EoEHSS), que valora tanto el grado como la extensión de diferentes ítems. La correlación interobservador de este score es de fuerte a moderada y existen estudios en donde se ha demostrado que cambios en este score se correlacionan con cambios en el score endoscópico EREFS. También, este score ha demostrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados y no tratados (51,53). Por tanto, deberíamos hacer un esfuerzo en intentar completar el informe con otros hallazgos más allá del pico eosinofílico.

El score se basa en valorar la afectación esofágica según el grado y la extensión (*stage*). Se valoran 8 ítems (basados en los criterios mayores y menores) y a cada uno de ellos se le otorga un valor de 0 a 3. La máxima puntuación posible para una biopsia sería 24. Sin embargo, si no hay representación de la lámina propia, el score máximo sería 21. Posteriormente, dividimos la puntuación obtenida por la puntuación máxima que podría llegar a alcanzar un paciente y obtendríamos el score final. Por ejemplo, el paciente tiene 18 puntos en el grado y 17 puntos en la extensión. Por tanto, su grade score sería $18/24=0.75$ y su *stage* score sería $17/24=0.7$. Cuanto más cercano esté a la unidad (1), mayor es la gravedad o la extensión de la enfermedad (51,52).

En resumen, tendríamos dos scores: uno para la gravedad y otro para la extensión. Esto caracteriza de forma muy precisa la enfermedad, mucho mejor que utilizando tan solo el criterio de los 15 Eo/CGA.

Uno de los problemas que plantea este score es la cantidad de ítems y valoración que propone. Los autores del estudio afirman que el patólogo puede proporcionarlo en menos de un minuto, pero probablemente en patólogos muy subespecializados y familiarizados con el score. En la práctica clínica diaria de la mayoría de los hospitales, la patología es general, y resultaría difícil aplicar este score, con un mayor consumo de tiempo para una biopsia relativamente sencilla. Como aproximación y aplicabilidad en la práctica clínica diaria, quizás un informe como el que proponemos puede dar también una idea muy exacta de la enfermedad de una forma más eficiente, que va mucho más allá de los 15 Eo/CGA (figura 13).

Otro problema de este score es que el médico gastroenterólogo no esté familiarizado con él. Normalmente, y de forma general, en Anatomía Patológica se gradan las lesiones como leve/moderado/grave o grado 1/2/3. Como la puntuación del score va de 0 a 1, si un digestivo que no conozca el score histológico ve en un informe con un "score de 1", es posible que pueda pensar erróneamente que se trata de una EEO leve; o que se encuentre con un score de 0,62 y no sepa interpretarlo. O al revés, que al patólogo se le pida en un informe de Anatomía Patológica el score EoEHSS y no lo conozca. Por tanto, es fundamental una buena comunicación interdepartamental entre digestivos y patólogos para definir y consensuar los criterios mínimos a evaluar en esta enfermedad.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se define en el propio concepto de la EEO es preciso descartar otras causas de eosinofilia esofágica. En esta revisión, este diagnóstico diferencial se abordará desde el



punto de vista anatomopatológico, si bien en la práctica clínica los síntomas y las distintas pruebas complementarias complementarían el estudio.

- La enfermedad por reflujo gastroesofágico constituye el principal diagnóstico diferencial. Algunas características histológicas de la EEO se solapan con la de la ERGE, sobre todo en el esófago distal. Por eso es importante valorar la mucosa esofágica también fuera del tercio distal (44,46). La distribución de los eosinófilos en las dos entidades es de forma parcheada; por lo que su localización anatómica es fundamental: en la EEO hay más eosinófilos (o al menos la misma cantidad) en el esófago proximal que en el distal, justo al contrario que en la ERGE, en donde hay más eosinófilos en la parte distal que en la proximal (45,47). Estas entidades no son mutuamente excluyentes y se ha visto que este punto de corte de 15 eo/CGA ha conseguido una sensibilidad y especificidad del 100% y 96%, respectivamente, para el diagnóstico de la EEO (54). Es raro que se dé este conteo de eosinófilos en la enfermedad por reflujo, donde el conteo suele ser inferior a 5 eosinófilos/CGA. También, la ERGE tiene cambios histológicos leves o graves. En los primeros puede haber ciertas similitudes con la EEO, pero en los cambios graves se suelen identificar erosiones, úlceras, neutrófilos intraepiteliales, necrosis celular, degeneración balonzante de las células escamosas y una hiperplasia basal a veces tan marcada que da lugar a una hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Los neutrófilos, las erosiones, úlceras y desgarros del epitelio no son nada típicos de la esofagitis eosinofílica y habría que pensar en la otra entidad. No obstante, la presencia de neutrófilos no es específica de ERGE y automáticamente deberíamos buscar de forma activa la presencia de Candida (47).
- La gastroenteritis eosinofílica puede afectar a cualquier lugar del tracto gastrointestinal y a cualquier capa del mismo (muscular, lámina propia...), distribución que no se presenta en la esofagitis eosinofílica. Normalmente los eosinófilos se encuentran degranulados y en todo el espesor de la pared intestinal afectada. Además, afecta a estómago, esófago... por lo que obtener varias biopsias de órganos diferentes ayuda a orientar el diagnóstico. Además, al contrario que la EEO, los niveles en suero de IgE suelen estar elevados. Es fundamental una buena toma de muestra de distintas localizaciones y correlacionar con los hallazgos clínicos poder diagnosticar esta patología (47).
- La enfermedad de Crohn es rara que se presente solo con un infiltrado inflamatorio eosinofílico, se suele acompañar de linfocitos y neutrófilos y, más raro aún que tan solo afecte al esófago, ya que suele afectar a más de un órgano. Además, puede dar fistulización, abscesificación y granulomas, aunque estos últimos son muy poco frecuentes (<10%) (47).
- La hipersensibilidad a fármacos es autorresolutiva, al contrario que la EEO, que persiste en el tiempo si no se trata. En el diagnóstico de esta entidad la relación temporal es clave (47).



- Las infecciones (herpes, candidiasis, parásitos). En estas suele haber agregados eosinófilos en las áreas infectadas y normalmente suelen formar abscesos y asociarse con neutrófilos. En cuanto a la Candida, aunque a veces tenga una apariencia similar al examen endoscópico, en el microscopio se distinguen muy bien las hifas. No obstante, siempre se recomienda pedir técnicas histoquímicas, como el PAS o el Grocott. Otro diagnóstico diferencial de una placa al examen endoscópico sería la glándula sebácea ectópica (47).
- Las vasculitis (Churg-Strauss, poliarteritis nodosa (PAN)) pueden afectar al esófago en el 20-30% de los casos. La presencia de granulomas ricos en eosinófilos con necrosis afectando a vasos de pequeño y mediano calibre son típicos en el Churg-Strauss, mientras que las arteritis con inflamación eosinofílica de fondo son típicas de la PAN (47).
- Otras: la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), el síndrome hipereosinofílico, la enteropatía al gluten, las enfermedades del tejido conectivo (dermatomiositis, esclerodermia), los fármacos (enalapril, minociclina) o algunas neoplasias hematológicas (mastocitosis, leucemia eosinofílica) deberían descartarse si clínicamente se sospecharan (9,44).

7. INMUNOHISTOQUÍMICA

Aunque los criterios histológicos están bien establecidos, en la mayoría de las ocasiones se basa el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica en un criterio numérico (15 eosinófilos/CGA). Muchos autores piensan que este punto de corte no es del todo específico para EEO y, en muchas ocasiones, debido a la escasa toma de muestra y a la ausencia de otros criterios mayores, no se puede llegar a un diagnóstico (48). Por eso, han surgido numerosos trabajos para valorar la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico y monitorización terapéutica de esta enfermedad (análogo a la inmunohistoquímica (IHQ) utilizada para tratamientos con inmunoterapia, como PD-L1 en cáncer de pulmón o vejiga).

- IgG4. El papel preciso de la IgG4 no está claro. Se ha observado un aumento de células IgG4 en la lámina propia y depósitos extracelulares de IgG4 en pacientes con EEO. Estudios sugieren relación entre IgG4 y EEO en adultos y niños. En niños con EEO, se ha encontrado más IgG4 en la mucosa esofágica que en controles. Aunque no hay datos robustos, la inmunotinción de IgG4 podría ser útil en la decisión terapéutica, pero se necesitan más estudios para determinar si una dieta de eliminación junto con corticoides tópicos podría ser beneficiosa para pacientes con EEO y altos niveles de IgG4(55).
- IgE. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la expresión de IgE esofágica entre pacientes con EEO y sin la enfermedad, por lo que este marcador no parece útil (55).
- Eotaxina-3 (o CCL26). Se ha identificado un aumento de la expresión de eotaxina-3 en el núcleo y el citoplasma de las células escamosas en pacientes con EEO en



comparación con los pacientes con ERGE. Además, se ha comprobado que los IBP reducen los niveles de eotaxina-3. Por tanto, tendríamos una potencial doble arma: una IHQ capaz de distinguir pacientes EEO y ERGE, y también útil en seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con IBP (55).

- ALOX15 (araquidonato-15 lipogenasa-1). Este juega un papel importante en el metabolismo de los ácidos grasos y en mediadores inflamatorios y quimiocinas. Están sobre expresados en el epitelio esofágico de pacientes con EEO comparados con pacientes con ERGE, controles sanos o con EEO tratados. Un estudio en niños con EEO, algunos clasificados como paucieosinofílicos (<10 Eo/CGA) y otros como no paucieosinofílicos (≥ 10 Eo/CGA), reveló que la ALOX15 se expresaba en el 81,5% de los primeros y en el 98,8% de los segundos. Por tanto, puede ser una herramienta diagnóstica útil cuando no se alcance el criterio histológico principal en la EEO y para reducir el número de toma de biopsias (55).
- CRISP-3 (proteína secretora rica en cisteína 3). Un único estudio informa una expresión de esta proteína en las células escamosas esofágicas en el 89 y 100% de sujetos sanos y con ERGE, respectivamente; evidenciando una reducción de su expresión en niños con EEO, con recuperación parcial tras el tratamiento con corticoides tópicos. De manera que puede ser útil en el diagnóstico y monitorización de la enfermedad (55).
- GATA-3. Es el único anticuerpo de los abordados en esta revisión que está disponible actualmente en la práctica totalidad de los laboratorios de Anatomía Patológica. Se trata de un factor de transcripción que regula la diferenciación de los linfocitos T helpers y la activación de los Th2 para aumentar la producción de IL4, 5 y 13. En los pacientes con EEO existe un aumento de la expresión de GATA-3 comparado con pacientes con reflujo o sanos. Además, esta expresión disminuye significativamente tras el tratamiento dietético y la terapia con corticoides. Por tanto, al igual que con CRISP-3, podría ser útil en el diagnóstico y monitorización de la enfermedad (55,56).
- Mastocitos. Los mastocitos están sobre-expresados en el epitelio de los pacientes con EEO a través de la triptasa (marcador histoquímico para mastocitos), y reducidos en la lámina propia. Se ha objetivado que en pacientes con remisión histológica (<15 Eo/CGA) pero persistencia de síntomas o anomalías endoscópicas, existe un aumento del número de mastocitos en la mucosa esofágica. Por tanto, parece que juega un papel independiente en la patogenia de la EEO. Lamentablemente, no hay tratamiento para evitar la degranulación mastocitaria (55).
- Receptor de histamina (RH). Este se encuentra sobreexpresado en la mucosa esofágica de pacientes con EEO, si bien, el tratamiento sistémico con antagonistas del receptor 1 de la histamina no parece beneficioso ni clínica ni histológicamente (55).
- E-cadherina, claudina y ocludina son proteínas de la unión intercelular. Existe una disminución de la expresión de e-cadherina en pacientes con EEO activa con



respecto a EEO inactiva o pacientes sanos. Con respecto a las otras dos proteínas, los resultados en la literatura son contradictorios. Además, alteraciones en la expresión de estas proteínas también se observan en la ERGE o en el esófago de Barrett, por lo que, sumado a que no existe un tratamiento específico para ellas, no parecen útiles en práctica clínica (55).

- **Filagrina y periostina.** La filagrina es una proteína que se encuentra en el estrato córneo de la piel y se encarga de conservar la integridad epidérmica. La periostina es una proteína de la matriz celular y se encarga de regular la señalización de las vías encargadas de la adhesión y motilidad celular. Se ha observado, tanto en niños como en adultos, una pérdida de expresión IHQ de la filagrina en pacientes con EEO comparado con pacientes con ERGE o sanos y que, además, se recupera su expresión tras el tratamiento con corticoides tópicos. Por tanto, la filagrina podría ser un marcador IHQ útil en el diagnóstico diferencial con la enfermedad por reflujo y en la monitorización de la enfermedad. La periostina se encuentra sobreexpresada en pacientes con EEO, aunque también lo está en pacientes con ERGE (55,57).
- **MMP (metaloproteinasas de la matriz).** Son un grupo de proteasas encargadas de la remodelación tisular y el mantenimiento de la homeostasis extracelular. Se ha observado un aumento de la expresión de MMP2 y MMP14 en la lámina propia y fibroblastos de biopsias de niños con EEO. Además, la MMP14 se ha correlacionado con el grado de fibrosis de la lámina propia. Por tanto, la evaluación de la expresión de las MMP podría ser útil para valorar el riesgo de desarrollo de fibrosis y seleccionar a pacientes para tratamientos con corticoides para prevenir la remodelación tisular (55).

A pesar de los avances inmunohistoquímicos en la EEO, los criterios histológicos siguen reinando y, de momento, la IHQ no juega un papel relevante. No obstante, existen estudios y datos que apoyan el uso de determinados anticuerpos en situaciones específicas como en la decisión de iniciar uno u otro tratamiento. Por tanto, es posible que en los próximos años algún marcador inmunohistoquímico entre a formar parte de las guías de la EEO.

A modo de resumen, en la tabla 1 se sintetizan la utilidad de ciertos marcadores IHQ.

IgG4	IgE	Eotaxina-3	ALOX15	CRISP-3	GATA-3	Triptasa	Receptor histamina	E-cadherina	Filagrina y periostina	MMP
?	X	✓	✓	✓	✓	?	X	X	✓	✓
		EoE vs GERD	EoE vs GERD	EoE vs GERD	EoE vs GERD	Hist v Síntomas x			EoE vs GERD	
CT		PPI	<15 eo/CGA	CT	CT y dieta					CT



8. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La esofagografía con bario es un examen complementario a la endoscopia, particularmente en adolescentes y adultos. Aunque ésta no detecta con precisión las anomalías de la mucosa sí detecta con mayor sensibilidad que la endoscopia las estenosis (39, 58) y puede explicar la sintomatología de pacientes con hallazgos endoscópicos leves.

Desafortunadamente como ya se ha expuesto previamente, los síntomas no reflejan la actividad endoscópica y ésta tampoco presenta buena correlación con la actividad histológica, por lo que el diagnóstico y la monitorización adecuadas exigen estudios endoscópicos con toma de biopsias, que son medidas invasivas y costosas. Existen distintos métodos no invasivos en desarrollo para determinar la actividad inflamatoria, pero actualmente no está vigente su uso en práctica clínica. Entre ellas se encuentran: la endoscopia transnasal sin requerimiento de sedación y estudiada en niños con una adecuada obtención de biopsias similar a las obtenidas por endoscopia convencional; la medición de impedanciometría esofágica durante la endoscopia, en la que el edema mucoso aumentaría la conductancia eléctrica y podría correlacionarse con el infiltrado histológico eosinofílico; la citoesponja, que consiste en una cápsula de gelatina que contiene una malla esférica de 3 cm comprimida unida a una cuerda y que tras ingerirse dicha cápsula se digiere en 5 minutos y a la retirada la malla esta recoge una muestra para análisis histológico presentando buena correlación con el recuento de eosinófilos en biopsias convencionales (59); y la prueba esofágica con hilo en la que tras la deglución de una cápsula con un hilo absorbente que se mantiene una hora en esófago, este absorbe secreciones esofágicas y posteriormente se cuantifican los productos de degranulación de los eosinófilos y las citoquinas, correlacionándose con los recuentos de estas células en las biopsias (60).

En la actualidad, no existen marcadores serológicos ni urinarios útiles para el diagnóstico de esofagitis eosinofílica (39). Una mención especial merece la planimetría de impedancia de alta resolución.

La valoración del grado de fibrosis puede resultar difícil con la endoscopia dado que subestima la presencia y la extensión de estenosis esofágicas al ser comparadas con técnicas fluoroscópicas (61). Por otra parte, las biopsias no pueden reflejar la gravedad de la fibrosis dada la profundidad de ésta y la distribución parcheada. Esto ha impulsado el desarrollo de la planimetría de impedancia de alta resolución o sonda de imagen luminal funcional (EndoFLIP®). Esta herramienta consiste en una sonda balón con sensores de presión que se infla en el esófago y que cuantifica el diámetro esofágico y la presión luminal y, tras el procesamiento, ofrece una gráfica de color tridimensional permitiendo una medición objetiva y precisa del estrechamiento esofágico y de las propiedades mecánicas este órgano, que refleja el grado de fibrosis esofágica (61). Se puede realizar durante la endoscopia con sedación.



La evaluación con EndoFLIP ha demostrado que los pacientes con EEO presentan una reducción significativa en la distensibilidad esofágica que los pacientes no afectados de dicha enfermedad y se correlaciona con la severidad de la estenosis identificada endoscópicamente y con el riesgo de impactación esofágica (61,62). Esta técnica, por tanto, ofrece una precisión mayor que la endoscopia en la estimación de los efectos de la remodelación esofágica pero escasamente disponible y con limitada evidencia científica actualmente.

9. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EEO engloba el uso de fármacos o de modificaciones dietéticas capaces de inducir y mantener la remisión de los síntomas y del infiltrado inflamatorio del esófago, y de dilatación endoscópica para resolver las estenosis o la disminución del calibre esofágico como consecuencia del proceso de remodelado fibroso del mismo.

Los objetivos de las distintas opciones terapéuticas incluyen:

- Control de la actividad inflamatoria.

La cascada inflamatoria y mediadores fibrogénicos parten de la degranulación de los eosinófilos, de ahí que sea preciso reducir la eosinofilia esofágica. El objetivo de la terapia farmacológica o dietética consiste en reducir al máximo la infiltración eosinofílica del órgano, aunque actualmente el objetivo se sitúa en < 15 eosinófilos por CGA (25), en algunos estudios consideran valores menores (<5 eosinófilos/CGA).

- Control sintomático.

Como se ha comentado previamente, la sintomatología en los niños es secundaria a la actividad inflamatoria principalmente, por lo que el tratamiento médico suele ser suficiente. En adultos, sin embargo, la mayor proporción de patrón fibroso no siempre asocia la resolución histológica una respuesta clínica (63), particularmente en presencia de estenosis críticas esofágicas o esófago de pequeño calibre. Por lo tanto, la dilatación endoscópica esofágica es una opción de tratamiento importante para pacientes adultos para solventar la disfagia y prevenir la impactación alimentaria.

- Prevención de la remodelación esofágica y reversión de la fibrosis.

El control de la actividad inflamatoria tiene como objetivo a largo plazo prevenir la formación de estenosis y revertir la fibrosis esofágica.

Actualmente los tratamientos farmacológicos (inhibidores de la bomba de protones y corticoides tópicos) y las dietas de exclusión pueden considerar tratamientos de primera línea. La elección de la terapia debe ser consensuada con el paciente, pero por su bajo coste, seguridad, comodidad y moderada eficacia, los IBP podrían constituir una opción inicial razonable. Tras un periodo de 8 a 12 semanas la eficacia del tratamiento inicial debería evaluarse mediante endoscopia con toma de biopsias y evaluación clínica. En caso de falta de respuesta al tratamiento con IBP, la elección entre corticoides tópicos deglutidos o dieta debe de nuevo discutirse individualmente con el paciente y su familia,



y puede depender de la edad (los adolescentes y jóvenes suelen mostrar pobre adherencia a la dieta), de la gravedad de la enfermedad (los síntomas graves deben ser tratados preferentemente con corticoides tópicos), del estilo de vida del paciente y de sus preferencias. Se representa un algoritmo terapéutico en la figura 14.

En los últimos 5 años se han desarrollado numerosos estudios que evalúan la eficacia de los fármacos usados en primera línea, investigan nuevas formulaciones de corticoides tópicos y se han puesto en marcha varios ensayos clínicos con fármacos biológicos. Todos estos aspectos se abordarán a continuación.

1. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Varios ensayos clínicos y estudios prospectivos en adultos y niños han demostrado que el tratamiento con IBP es capaz de inducir la remisión histológica de la enfermedad en el 50-57% de los pacientes (64). Un reciente metaanálisis con 619 pacientes con EEO, demostró que los IBP inducían la remisión histológica (definida por < 15 eosinófilos por CGA) en el 50% y la mejoría sintomática en el 60% de los pacientes tratados y se observó una tendencia hacia una mayor eficacia cuando se dividió la dosis total en dos tomas al día, y entre los pacientes con un reflujo gastroesofágico patológico en la pHmetría (65).

Los mecanismos por los cuales los IBPs resultan eficaces en el tratamiento de la EEO son varios. Por una parte, restaura la integridad mucosa y tiene un efecto anti-inflamatorio. También aumenta la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, modula la respuesta inflamatoria Th2 e inhibe la expresión de eotaxina-3 en la mucosa esofágica (66).

Las dosis recomendadas de IBP en inducción en niños, es de 1-2 mg/kg de omeprazol o equivalente y en adultos comprenden omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg o rabeprazol 20 mg, todos dos veces al día, ya que demostró mayor eficacia la dosis repartida; y la dosis de mantenimiento la dosis estándar una vez al día (2,65). El Registro Europeo de Esofagitis Eosinofílica (EEO Connect) publica en 2020 el mayor estudio realizado con datos prospectivos de eficacia de IBP en 630 pacientes. Casi la mitad presentaron remisión histológica (< 15 Eo/CGA), dos tercios presentaban < 5 Eo/CGA y el 70% presentaba mejoría clínica. Identificaron una mayor remisión clínico-histológica en aquellos pacientes tratados con dosis de IBP altas (dobles o mayores) y aquellos en los que la inducción era más prolongada (> 10 semanas) (66). Un subanálisis de este registro, demuestra al comparar pacientes tratados con IBP (n=166) y con corticoides tópicos (n=79) una mayor remisión clínico-histológica en el segundo grupo (50% vs 82%). En los pacientes respondedores analizaron las características endoscópicas y comprobaron una mayor disminución de la puntuación del score EREFS en los pacientes tratados con corticoides; si bien en ambos grupos la reducción fue a expensas también de signos fibróticos, por lo que los IBPs son eficaces también en inducir regresión de la fibrosis (67).



En resumen, la mitad de los pacientes responden al tratamiento con IBP, por lo que resultaría interesante disponer de predictores de respuesta para adecuar el tratamiento inicial. En este sentido, del registro EEO Connect realizaron un subanálisis en la cohorte previamente comentada tratada con IBP, e identificaron que el fenotipo inflamatorio con ausencia de anillos o estenosis en la endoscopia basal y la duración del tratamiento superior a 10 semanas se relacionaban con casi 4 veces mayor probabilidad de respuesta (66). Otro estudio reciente, demuestra tras analizar a 183 pacientes tratados con IBP durante más de 8 semanas, que la eosinofilia periférica basal elevada ($>0,5$ K/ μ L), medida el mes previo a la realización de la endoscopia, traducía hasta 3 veces mayor riesgo de no responder a los IBP y de presentar impactación alimentaria (68).

La recurrencia ocurre tras la suspensión farmacológica tras un periodo de 3 a 6 meses por lo que se recomienda mantener a largo plazo el tratamiento en aquellos que respondieron inicialmente al IBP, empleando la dosis mínima eficaz para mantener la remisión. En adultos, el tratamiento con IBP a la mitad de las dosis de inducción mantiene la remisión clínico-histológica entre el 70-75% de los pacientes al año de seguimiento (66,69,70). Entre los pacientes recidivantes, la mayoría recuperaba la remisión tras la escala de dosis a la dosis inicial. Los factores asociados a mantener la respuesta con IBP fueron el conseguir la remisión histológica profunda (<5 Eo/CGA), la ausencia del genotipo metabolizador rápido CYP2C19 y la ausencia de comorbilidades alérgicas, sobre todo la rinoconjuntivitis (70).

Actualmente no existen efectos adversos notificados ni problemas de seguridad de los IBP en pacientes con esofagitis eosinofílica, por lo tanto, son fármacos seguros, baratos y de fácil administración.

2. BLOQUEADOR DE ÁCIDO COMPETITIVO DEL POTASIO.

El vonoprazán y tegoprazán son inhibidores del ácido que actúan compitiendo selectiva y reversiblemente sobre los canales de potasio de la célula parietal gástrica. Son más potentes, rápidos y estables que los IBPs. Un estudio retrospectivo sobre 114 pacientes con EEO tratados durante 8 semanas con rabeprazol a distintas dosis (22 sujetos con 10 mg/día, 34 con 20 mg/día), 22 con esomeprazol 20 mg/día y 33 con vonoprazán 20 mg/día, fueron comparados, sin identificar diferencias en remisión clínica (entre 55-75%) ni histológica (entre 30-40%) entre dichos grupos. No obstante, hay que resaltar el pequeño tamaño muestral, por lo que se precisan más estudios para verificar estos resultados (71).

3. CORTICOIDES TÓPICOS

Numerosos estudios han confirmado la elevada eficacia de estos fármacos para inducir la remisión histológica en la EEO (72). Las dosis actualmente recomendadas para la



inducción son fluticasona 440-880 picogramos 2 veces al día o budesonida 1-2 mg 2 veces al día.

Un metaanálisis, aunque con gran heterogeneidad entre los estudios por distinta metodología, fármacos usados y presentación de estos, mostraba eficacia clínica e histológica en inducción (72). Posteriormente, la budesonida viscosa mostraba frente a placebo diferencias significativas en mejoría clínica medida por el score de disfagia, mayor respuesta histológica (40% vs 5%) y mejoría endoscópica con mayor descenso en el score EREFS (73).

Parece que el vehículo usado para la administración del corticoide tópico determina el tiempo de contacto, la liberación a lo largo de toda la mucosa esofágica y la tasa de remisión histológica. Un ensayo clínico que comparó la eficacia de 1 mg de budesonida administrado dos veces como solución viscosa frente a aerosol demostró una tasa de remisión histológica significativamente mayor en el primer grupo (64% vs 27%). El tiempo de contacto del fármaco con la mucosa fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con budesonida viscosa, y especialmente en el esófago distal (74,75). No obstante, un estudio posterior no objetivó diferencias entre fluticasona inhalada-deglutida y budesonida viscosa (76,77).

En 2018 una nueva fórmula de budesonida orodispersable administrada en comprimidos efervescentes (Jorveza®) fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento y aprobada la financiación en nuestro país desde abril de 2023. Este fármaco ha mostrado capacidad para inducir remisión histológica en toda la longitud esofágica tras solo dos semanas de tratamiento. Un estudio controlado aleatorizado que compara budesonida orodispersable en comprimidos 1 mg cada 12 horas frente a placebo ha demostrado a las 6 semanas remisión completa (clínica e histológica con < 5 eosinófilos por CGA) en el 58% de los pacientes que recibieron budesonida y remisión histológica en el 93% de los que recibieron este tratamiento frente a ningún paciente en el grupo placebo. Después de 12 semanas, el 85% de los pacientes habían alcanzado la remisión clínico-histológica (78). Estos resultados han sido corroborados en un estudio abierto de extensión del ensayo clínico, mostrando una remisión histológica a 6 semanas de tratamiento del 90% y una remisión combinada del 70% (79). Con ello, este fármaco es el que mejores resultados ha logrado hasta la fecha.

Otro reciente ensayo clínico controlado con placebo ha evaluado la eficacia de una nueva formulación de fluticasona bucodispersable (APT-1011) en varias dosis y horarios de administración durante 12 semanas. Las dosis fraccionadas en la mañana y en noche obtuvieron los mejores resultados en términos de remisión histológica (1,5 mg/12h (86%), 3 mg/12 horas (80%), 3 mg/noche (67%), 1,5 mg/noche (48%)). Destaca la elevada presencia de candidiasis esofágica en el grupo de administración fraccionada, especialmente con dosis más altas (40%) (80).



Aunque los datos disponibles son más escasos, el tratamiento con corticosteroides tópicos también resulta efectivo para mantener la remisión de la enfermedad a largo plazo en los pacientes respondedores a ellos (1). En pacientes respondedores, la pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, incluso con la misma dosis utilizada durante la inducción, es la norma en el 25 al 50% de los casos. La eficacia de Jorveza® disminuye hasta 80% cuando utilizamos durante 48 semanas (1 año) la misma dosis que durante la inducción (1 mg/12 h), y hasta 75% usando la mitad (81). Datos similares se obtuvieron con un estudio con budesonida viscosa a dosis muy altas (73).

Los corticoides tópicos deglutidos para el tratamiento de esta enfermedad muestran un perfil de seguridad favorable, sin efectos adversos graves, y similar al documentado en los pacientes tratados con placebo. El efecto adverso más frecuente es la candidiasis esofágica (5-10%), siendo en la mayoría asintomática encontrándose como hallazgo incidental en la endoscopia de control tras el tratamiento (82). También se ha documentado la reducción de los niveles de cortisol plasmático, sin signos clínicos de insuficiencia suprarrenal o impacto sobre el crecimiento en niños (2).

Actualmente no se recomiendan los corticoides sistémicos dado que no han demostrado mayor eficacia que los tópicos y sí presentan mayores efectos adversos (82).

4. TRATAMIENTO DIETÉTICO

La gran ventaja de la dietoterapia deriva de la posibilidad de mantener la enfermedad en remisión sin necesidad de fármacos. Existen varias intervenciones dietéticas que comprenden: la alimentación exclusiva mediante una fórmula elemental, la eliminación dirigida de alimentos en función de los resultados de las pruebas de alergia y la eliminación empírica de los alimentos más relacionados con la EEO. La eficacia de la intervención dietética depende del tipo de dieta implantada.

La **dieta elemental** es una fórmula enteral basada en aminoácidos y desprovista de capacidad antigénica. Es la intervención dietética con mayor eficacia, capaz de inducir remisión histológica en el 90% (2). Las desventajas que limitan su uso en la práctica clínica incluyen el mal sabor, que conlleva el uso frecuente de sonda nasogástrica para la administración y, por tanto, escasa de adherencia e importantes efectos psicológicos y sociales, además, de un alto coste. Por ello, su uso queda relegado al fracaso del tratamiento farmacológico o de las dietas de eliminación, especialmente en niños pequeños y de forma temporal. El objetivo de esta dieta es conseguir una remisión completa y posteriormente, identificar el desencadenante alérgico reintroduciendo de forma gradual los alimentos y realizando endoscopias repetidas para evaluar la respuesta histológica, estableciendo por tanto una dieta de eliminación dirigida de mantenimiento a largo plazo (2,83).



Las **dietas de eliminación basada en los resultados de las pruebas de alergia alimentaria de *prick* cutáneos** han demostrado peores resultados, revelando una eficacia global en términos de remisión histológica del 45%, siendo las tasas de eficacia significativamente menores en adultos que en niños (32,2% vs. 47,9%) (84). Por ello, actualmente no se recomiendan realizar estudios de alergología en estos pacientes ni implantar dietas de exclusión basadas en ellas (2).

Las dietas de exclusión de alimentos de forma empírica consisten en la eliminación empírica de los alimentos más comúnmente asociados con alergia y con el desarrollo de la esofagitis eosinofílica. Inicialmente se desarrollaron las dietas de exclusión de 6 alimentos (leche de vaca, trigo, huevo, soja, frutos secos, y pescado/mariscos) que logran la remisión histológica en el 72% de los pacientes de todas las edades (84). Tras la remisión histológica (confirmada con biopsias tras retirada de dichos alimentos durante 6 semanas) han de ser reintroducidos de forma secuencial los alimentos excluidos, un alimento cada 6 semanas con control endoscópico e histológico tras cada reintroducción, para identificar con certeza los alimentos responsables de la EEO en cada paciente. Este proceso conlleva un alto grado de restricción dietética y un gran número de endoscopias necesarias. Esto junto con el hecho de que la mayoría de los pacientes que responden tendrán únicamente uno o dos alimentos causantes de su enfermedad (los más frecuentemente asociados: leche de vaca, trigo/gluten y huevo), ha llevado al desarrollo de esquemas más sencillos, como la dieta de eliminación de cuatro alimentos (leche, trigo, huevo y leguminosas/soja), con una eficacia global para lograr la remisión de la enfermedad del 54% en adultos y del 64% en niños (85). Se ha evaluado la dieta de eliminación de dos alimentos (leche y cereales con gluten), seguida por una de cuatro alimentos en los casos de no resolución histológica, y reservando la dieta de seis alimentos como última opción de rescate, logrando tasas de remisión clínica e histológica del 43%, del 60% y del 79%, respectivamente. Este manejo conocido como "Step-up" ha demostrado reducir en un 20% el número de endoscopias necesarias y el tiempo de proceso diagnóstico, respecto a comenzar con una dieta de seis alimentos ("top-down") (86).

En resumen, el objetivo de la intervención dietética es diseñar una dieta individualizada y a largo plazo para cada paciente, manteniendo en la dieta aquellos alimentos que no le provocan la enfermedad y retirando de manera permanente únicamente aquellos que han sido demostrados como sus causantes (87). Así en mantenimiento consiguen el 100% la remisión de la enfermedad si se logra una óptima adherencia, pero esto ocurre en menos de la mitad de los pacientes. Por ello, la dieta de exclusión de 6 alimentos sólo debe plantearse en pacientes muy motivados que estén dispuestos a la eliminación mantenida de 3 o más grupos de alimentos (82).

Hasta en el 25% de los adultos sólo se ha descrito la leche como alimento implicado en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito que el 66% de los pacientes con EEO por la proteína de la leche de vaca, toleraron tomar 400 cc de leche esterilizada (calentada



hasta ebullición durante 20-30 minutos) durante 2 meses, sin síntomas ni recidiva histológica. Esto puede suponer una normalización dietética y social de estos pacientes, ya que la leche es un alimento presente frecuentemente en procesados (82).

5. DILATACIÓN ENDOSCÓPICA

La indicación de dilatación endoscópica en la EEO engloba aquellos pacientes con alteraciones fibroestenóticas (estenosis o esófago con calibre menor de < 13 mm) que condicionen disfagia o impactaciones alimentarias, pese a utilizar tratamiento dietético o farmacológico. Puede realizarse con balones, preferiblemente en estenosis únicas, y bujías (tipo Savary) o dilatadores rígidos en casos de multiestenosis o esófago estrecho.

Se recomienda comenzar con dilatadores de diámetro pequeño e ir dilatando gradualmente hasta 16-18 mm de diámetro de luz esofágica para garantizar una alimentación normal. Para conseguirlo pueden ser necesarias varias sesiones de dilatación cada 3-4 semanas. En caso de resistencia moderada al paso del balón, desgarrado marcado o sangre en el dilatador debe detenerse la sesión de dilatación (88).

Este tratamiento debe ser acompañado de un tratamiento con efecto sobre la inflamación esofágica y no usarse en monoterapia (2). El momento de realizar la dilatación depende de la gravedad de la sintomatología; de tal forma si el paciente presenta disfagia severa o antecedente de impactación alimentaria debe realizarse la dilatación sin necesidad de iniciar previamente tratamiento farmacológico o dietético dado que no hay evidencia clara de un mayor riesgo de complicaciones en presencia de una enfermedad activa (39). Si por el contrario el paciente no presenta una disfagia severa, se puede iniciar tratamiento médico y realizar la dilatación posteriormente.

Su eficacia y seguridad ha sido recogida en varios metaanálisis (89,90). En uno de ellos, sobre un total de 845 pacientes y 1.820 dilataciones esofágicas donde se objetivó una mejoría sintomática en el 95% de los pacientes, las complicaciones fueron infrecuentes, incluyendo perforación (0,38% de los casos), hemorragia (0,05%) y hospitalización (0,67%), sin ningún caso de mortalidad (89).

6. TERAPIAS EMERGENTES

Los fármacos biológicos comenzaron a ser estudiados en el entorno de la EEO para dar respuesta a los pacientes refractarios a los tratamientos disponibles previamente comentados.

Estos fármacos tratan de controlar la inflamación aberrante Th2 presente en la enfermedad mediante el bloqueo de las principales interleucinas y mediadores inmunológicos implicados (IL-4, IL-5, IL-13, Siglec-8), o bloqueando la migración de los linfocitos hacia los tejidos.



Hace una década, estudios sobre anti IL-5 como Mepolizumab o Reslizumab aunque redujeron el número de eosinófilos en esófago no mostraron eficacia clínica en pacientes afectos de EEO (91, 92). En la actualidad, existen numerosos ensayos clínicos en fase II y III con moléculas que bloquean esta vía inflamatoria actuando a distintos niveles con distintos resultados (93).

Cendakimab, es un anticuerpo monoclonal anti-IL13, evaluado ensayo clínico fase 2 sobre 100 pacientes adultos. La dosis de carga en inducción administrada vía intravenosa de 5mg/kg fue seguida de 360 mg subcutáneo semanal. En semana 16 ha mostrado remisión histológica en la mitad de los pacientes, aunque solo 25% consiguió el objetivo primario <6 eos/CGA y, además, la mejoría sintomática no fue significativamente superior a placebo. Además, hasta el 13% presentaron infecciones respiratorias altas y cefalea como eventos adversos. En mantenimiento, evaluado en un estudio de extensión, en semana 52, los pacientes respondedores mantuvieron la respuesta histológica (94,95).

Por otro lado, Dupilimumab, un anti-IL4, evidenció a 12 semanas una eficacia superior en términos histológicos. El 82% de pacientes presentaron remisión histológica y en un 65% presentaron < 6 eos/CGA, cuando se administró a dosis de 300 mg semanales (96). Además, el ensayo fase 3 extendió la duración hasta 24 semanas, corroborando los datos de remisión histológica (60% de pacientes alcanzaron < 6 eos/CGA y 80% < 15 eos/CGA), y mostrando mejoría clínica con respecto a placebo. Además, mostraba un perfil de seguridad excelente, sin eventos adversos graves, con eritema local en un tercio de los pacientes y nasofaringitis en el 17% (96). De tal forma, la FDA aprobó en EEUU en mayo de 2022 el uso de dicho fármaco en pacientes afectos de esofagitis eosinofílica. La ventaja de este fármaco, es que ha mostrado eficacia en otras enfermedades alérgicas graves o mal controladas como la dermatitis atópica, el asma o la poliposis nasosinusal, por lo que sería capaz de controlar varias enfermedades.

Por último, Lirentelimab, un anti-Siglec-8, actúa induciendo la apoptosis precoz de mastocitos y eosinófilos. En el ensayo clínico fase 2 en adultos con gastroenteritis eosinofílica mostró una alta eficacia clínico-histológica y el 93% de los pacientes que padecían una EEO concomitante alcanzaron la remisión histológica. Más de la mitad de los pacientes presentaron reacciones leve-moderadas relacionadas con la infusión intravenosa (97). Existe un ensayo pendiente de resultados realizado específicamente en pacientes con EEO, y de confirmar la eficacia, sería una opción de tratamiento en pacientes con enfermedades hipereosinofílicas digestiva o extradigestiva concomitantes.

Otros fármacos, como Tezepelumab (anticuerpo contra la linfopoyetina estromal tímica) que ha sido aprobado como co-terapia en asma bronquial de difícil control y Etrasimod (antagonista de los receptores la esfingosina 1-fofato) están siendo estudiados en pacientes con esofagitis eosinofílica (98).



Aunque faltan datos de seguridad a largo plazo y no se ha demostrado efecto en la remodelación fibrosa esofágica en la esofagitis eosinofílica, estos fármacos podrían considerarse en paciente refractarios a tratamiento médico o dietético o en pacientes que presenten comorbilidades alérgicas, ya que con el mismo fármaco se podrían controlar las distintas enfermedades.

7. CONCLUSIONES

La esofagitis eosinofílica es una entidad clínico patológica en auge, bien diferenciada de la ERGE. Las causas del aumento de la incidencia y prevalencia no se conocen actualmente. Esta enfermedad constituye la segunda causa de esofagitis crónica y la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en jóvenes; siendo más frecuentes en varones y en personas con rinitis, asma bronquial o eczema atópico. Aunque no se conoce la etiopatogenia, en ella están implicados factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y ambientales.

El diagnóstico se realiza tras la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos. Es necesaria una valoración histológica integral, teniendo en cuenta la presencia de abscesos eosinofílicos, eosinófilos superficiales, descamación, hiperplasia basal y fibrosis, entre otros. El criterio mayor por excelencia sigue siendo los 15 eo/CGA aunque para conseguir una mayor homogeneidad se recomienda el criterio de 15 eo/0,3 mm² o 60 eo/mm². La histología sigue siendo criterio diagnóstico y la inmunohistoquímica, de momento, no juega un papel relevante.

El desarrollo de scores endoscópicos e histológicos permiten una mayor objetividad en la valoración de la gravedad y en el seguimiento. Dado que no existe una correlación entre hallazgos clínicos y endoscópicos, siempre es preciso la obtención de material histológico tanto para el diagnóstico como en la monitorización de respuesta al tratamiento.

La dieta de exclusión de alimentos de 2-4-6 alimentos, los IBP y los corticoides tópicos son tratamientos antiinflamatorios de primera elección, sin existir razones para combinar estas opciones de forma simultánea en un mismo paciente en este momento, aunque



sería una opción en casos refractarios. Los pacientes sin actividad inflamatoria con persistencia de sintomatología y estenosis significativa son candidatos a dilatación esofágica.

Numerosos fármacos emergentes fundamentalmente anticuerpos monoclonales, están en estudio en fase II y III, y serán las opciones terapéuticas de pacientes refractarios o con enfermedades alérgicas asociadas (asma, dermatitis, poliposis nasosinusal); no obstante, se requieren estudios a largo plazo para valorar eficacia en mantenimiento y obtener más datos de seguridad.

El curso crónico de la enfermedad, la progresión a patrones fibroestenosantes y el impacto en la calidad de vida que supone, hacen que sean precisos más estudios para comprender la progresión y los factores de riesgo, establecer y desarrollar nuevas moléculas para el tratamiento de mantenimiento y desarrollar herramientas de monitorización de la actividad no invasivas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Eosinophilic oesophagitis: Current evidence-based diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(4):281-91.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
3. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(1):55-62.
4. 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 Recommendations for Diagnosis and Treatment: Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342-63.



5. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):110-7.
6. 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(1):3-20.e6; quiz 21-2.
7. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero P, Lucendo A. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: still a valid diagnosis? *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(4):285-92.
8. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):524-31.
9. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-1033.e10.
10. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15.
11. Sperry SLW, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011;74(5):985-91.
12. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Adults With Food Bolus Obstruction of the Esophagus. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(4):356-61.
13. Arias Á, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;14(11):1069–82.
14. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):201-18.
15. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(9):1116–25.
16. Lam AY, Lee JK, Coward S, Kaplan GG, Dellon ES, Bredenoord AJ, et al. Epidemiologic Burden and Projections for Eosinophilic Esophagitis-Associated Emergency Department Visits in the United States (2009-2030). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;8;S1542-3565(23)00328-2.
17. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Pérez-Fernández MT, Ghisa M, et al. Accurate and timely diagnosis of Eosinophilic Esophagitis improves over time in Europe. An analysis of the EoE CONNECT Registry. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(5):507–17.



18. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):30-6.
19. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):589-596.e1.
20. Sherrill JD, Gao P-S, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):160–165.
21. Allen-Brady K, Firszt R, Fang JC, et al. Population-based familial aggregation of eosinophilic esophagitis suggests a genetic contribution. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1138–1143.
22. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2017;118(5):582-590.e2.
23. 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(6):624-9.
24. Lucendo AJ, Arias A, Redondo-Gonzalez O, et al., Seasonal distribution of initial diagnosis and clinical recrudescence of eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(12): 1640–1650
25. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;134(5):1084-1092.e1
26. Allen-Brady K, Firszt R, Fang JC, Wong J, Smith KR, Peterson KA. Population-based familial aggregation of eosinophilic esophagitis suggests a genetic contribution. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):1138–43
27. Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, et al. Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):972–979.
28. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):378–386
29. Clayton F, Peterson K. Eosinophilic Esophagitis: Pathophysiology and Definition. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018 Jan;28(1):1–14.
30. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):333–45.



31. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis-an update. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1159404.
32. Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic Esophagitis: Etiology and Therapy. *Annu Rev Med.* 2021 Jan 27;72:183–97 Y Wilson JM, McGowan EC. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):125–39
33. Wilson JM, McGowan EC. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):125-39
34. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1255-1266.e21.
35. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150(3):581-590.e4.
36. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1230-1236.e1-2.
37. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jun;113(6):836–44.
38. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(4):577-585.e4.
39. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):346-59.
40. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The Prevalence and Diagnostic Utility of Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10(9):988-996.e5.
41. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-95.
42. Nicodème F, Hirano I, Chen J, Robinson K, Lin Z, Xiao Y, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1101-1107.e1
43. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF, Boynton K, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1288-95.



44. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug;71(8):1459–87.
45. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):798–800.
46. Dellon ES. Eosinophilic esophagitis: diagnostic tests and criteria. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jul;28(4):382–8.
47. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas
48. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):485–90.
49. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2300–13.
50. Cancer Protocol Templates | College of American Pathologists [Internet]. [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
51. Lin B, Rabinowitz S, Haseeb MA, Gupta R. Usefulness of the Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System in Distinguishing Active Eosinophilic Esophagitis From Remission and Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Res*. 2021 Aug;14(4):220–6.
52. Alexander RG, Ravi K, Collins MH, Lavey CJ, Snyder DL, Lennon RJ, et al. Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System: Correlation with Histologic, Endoscopic, and Symptomatic Disease and Clinical Use. *Dig Dis Sci*. 2023 Sep;68(9):3573–83.
53. Warners MJ, Ambarus CA, Bredenoord AJ, Verheij J, Lauwers GY, Walsh JC, et al. Reliability of histologic assessment in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):940–50.
54. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Modern Pathology*. 2015;28(3):383-90.
55. Zdanowicz K, Kucharska M, Reszec J, Lebensztejn DM, Daniluk U. Immunohistochemical markers for eosinophilic esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2020 Nov;55(11):1277–83.
56. Wright BL, Nguyen N, Shim KP, Masterson JC, Jacobsen EA, Ochkur SI, et al. Increased GATA-3 and T-bet expression in eosinophilic esophagitis versus gastroesophageal reflux disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1919-1921.e5.



57. Politi E, Angelakopoulou A, Grapsa D, Zande M, Stefanaki K, Panagiotou I, et al. Filaggrin and Perostin Expression Is Altered in Eosinophilic Esophagitis and Normalized With Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jul;65(1):47–52.
58. Lee J, Huprich J, Kujath C, Ravi K, Enders F, Smyrk TC, et al. Esophageal Diameter Is Decreased in Some Patients With Eosinophilic Esophagitis and Might Increase With Topical Corticosteroid Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10(5):481-6.
59. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, Geno DM, Beitia RA, Chang AO, et al. Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. *Am J Gastroenterol.* 2017 Oct;112(10):1538–44
60. Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, Gonsalves N, Katcher PM, Gupta S, et al. One-Hour Esophageal String Test: A Nonendoscopic Minimally Invasive Test That Accurately Detects Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Oct;114(10):1614–25
61. Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):325-34.
62. Nicodème F, Hirano I, Chen J, Robinson K, Lin Z, Xiao Y, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1101-1107.e1
63. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, Enders F, Katzka DA, Kephardt GM, et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10(7):742-749.e1.
64. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1312-9.
65. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):13-22.e1.
66. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep;52(5):798–807.
67. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Guagnozzi D, Casabona S, Perelló A, Savarino E, et al. Proton pump inhibitor therapy reverses endoscopic features of fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis.* 2021 Nov;53(11):1479–85.



68. Muftah M, Barshop K, Redd WD, Goldin AH, Lo WK, Chan WW. Baseline Peripheral Eosinophil Count Independently Predicts Proton Pump Inhibitor Response in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2023 Mar 22.
69. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sanchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):534-40.
70. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1567-75.
71. Kuzumoto T, Tanaka F, Sawada A, Nadatani Y, Otani K, Hosomi S, et al. Vonoprazan shows efficacy similar to that of proton pump inhibitors with respect to symptomatic, endoscopic, and histological responses in patients with eosinophilic esophagitis. *Esophagus*. 2021 Apr;18(2):372–9.
72. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):797-806.
73. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I, et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):776-786.e5
74. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143(2):321-324.e1.
75. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):390-9.
76. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):65-73.e5.
77. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Perelló A, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;18(13):2903-2911.e4).
78. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15.
79. Miehke S, Schlag C, Lucendo AJ, Biedermann L, Vaquero CS, Schmoecker C, et al. Budesonide orodispersible tablets for induction of remission in patients with active eosinophilic oesophagitis: A 6-week open-label trial of the EOS-2 Programme. *United European Gastroenterol J*. 2022 Apr;10(3):330–43



80. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C, Schoepfer AM, Falk GW, Eagle G, et al. Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;20(11):2485-2494.e15
81. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Nov;159(5):1672-1685.e5
82. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Therapeutic Developments in Eosinophilic Esophagitis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2022;52(4):439-452.
83. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Bredenoord AJ. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(5):793-803.
84. Arias A, González-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(7):1639-48.
85. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698-1707.e7.
86. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-72.
87. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):41-7.
88. Richter JE. Esophageal dilation for eosinophilic esophagitis: it's safe! Why aren't we doing more dilations? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;86(4):592-4.
89. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;46(2):96-105.
90. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, Dellon ES. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(4):581-591.e3.
91. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010 Jan;59(1):21-30.
92. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):456-63, 463.e1-3.



93. Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic Esophagitis: Etiology and Therapy. *Annu Rev Med.* 2021 Jan 27;72:183–97.
94. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2019 Feb;156(3):592-603.e10.
95. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, et al. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;19(3):473-483.e17.
96. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(1):111-122.e10.
97. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, Falk GW, Gonsalves N, Chehade M, et al. Anti-Siglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis. *N Engl J Med.* 2020 Oct 22;383(17):1624–34.
98. Tamarit-Sebastian S, Ferrer-Soler FM, Lucendo AJ. Current options and investigational drugs for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022 Feb;31(2):193–210.