

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. MÁS ALLÁ DE LA DIETA.

Eosinophilic esophagitis. Beyond the diet.

Ubiña-Aznar E¹, Jiménez-Contreras S²

¹HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

²HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA. MÁLAGA.

Resumen

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica y progresiva, inmuno-mediada (antígeno-Th2) con afectación exclusivamente del esófago. Se caracteriza por presentar histológicamente infiltración intraepitelial de eosinófilos (> 15 eosinófilos por campo de gran aumento), lo que ocasiona una disfunción del esófago que se traduce mayormente en clínica de disfagia e impactaciones alimentarias. Inicialmente es una enfermedad inflamatoria que puede evolucionar a un patrón fibroestenótico. Es la segunda causa de esofagitis crónica por detrás de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, además de la principal causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes, representando el 7 % de los diagnósticos endoscópicos por síntomas esofágicos.

Se considera una enfermedad emergente con una incidencia ascendente, probablemente por el mayor uso de la endoscopia digestiva alta en el estudio de la patología

gastrointestinal, junto con un mayor conocimiento y reconocimiento de esta entidad por parte de endoscopistas y clínicos.

Al ser una enfermedad de curso crónico que puede progresar a un patrón fibrótico, es muy importante la detección precoz y un tratamiento adecuado.

En esta revisión temática analizamos el manejo actual de la esofagitis eosinofílica, revisando la evidencia más reciente sobre las distintas líneas de tratamiento. Analizamos cuál es el esquema terapéutico que hay que seguir según el patrón de la enfermedad y el posible seguimiento clínico y endoscópico en el tratamiento de mantenimiento, así como la posibilidad de interrumpir el tratamiento en casos seleccionados.

Susana Jiménez Contreras
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.
susana.jc10@gmail.com

Ubiña-Aznar E, Jiménez-Contreras S.
Esofagitis eosinofílica. Más allá de la dieta.
RAPD 2025;48(2):63-73. DOI: 10.37352/2025482.3

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, IBP, corticoides tópicos, dupilumab, dieta empírica.

Abstract

Eosinophilic esophagitis is a chronic, progressive, immune-mediated (Th2 antigen) disease that exclusively affects the esophagus. It is characterized histologically by intraepithelial infiltration of eosinophils (> 15 eosinophils per high-power field), leading to esophageal dysfunction, primarily manifested as dysphagia and food impaction. Initially, it is an inflammatory disease that can progress to a fibrostenotic pattern and is considered the most common cause of chronic dysphagia and esophagitis, second only to gastroesophageal reflux disease. As such, it currently represents the second most common cause of chronic esophagitis and the leading cause of dysphagia and food impaction in children and young adults, accounting for 7% of endoscopic diagnoses of esophageal symptoms.

EoE is considered an emerging disease with increasing incidence, likely due to the widespread use of upper gastrointestinal endoscopy in the evaluation of gastrointestinal pathology, alongside greater awareness and recognition of this condition by endoscopists and clinicians.

As a chronic disease that can progress to a fibrotic pattern, early detection and appropriate treatment are crucial.

In this review, we examine the current management of eosinophilic esophagitis, reviewing the latest evidence on the various treatment options. We analyze the therapeutic approach to follow based on the disease pattern, potential clinical and endoscopic follow-up for maintenance treatment, as well as the possibility of treatment discontinuation in selected cases.

Keywords: eosinophilic esophagitis, PPI, topical steroids, dupilumab, empiric diet.

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago caracterizada por la infiltración de eosinófilos en la mucosa esofágica. Desde su descripción inicial, la EoE ha sido objeto de creciente interés clínico y científico, dado su aumento en la prevalencia y la complejidad de su manejo. Comprender la evolución de la enfermedad es fundamental para establecer un enfoque terapéutico adecuado, ya que puede evolucionar a formas

más graves (patrón fibroestenótico) si no se diagnostica de una forma precoz y no se instaura un tratamiento adecuado.

El manejo de la EoE ha evolucionado significativamente en los últimos años, reflejando un mayor conocimiento de la patogenia de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Las líneas de tratamiento actuales se centran en abordar tanto la inflamación esofágica como los síntomas asociados, y pueden incluir estrategias dietéticas, farmacológicas y, en algunos casos, intervenciones endoscópicas. Además, se están explorando nuevas opciones terapéuticas, incluyendo tratamientos biológicos, que prometen mejorar los resultados en pacientes con formas más severas de la enfermedad. La decisión de iniciar una línea de tratamiento u otra, siempre utilizándola en monoterapia, dependerá del patrón de la enfermedad y de la decisión consensuada con el paciente tras informarle de las distintas opciones de tratamiento que disponemos, siendo el objetivo principal del tratamiento inducir y mantener la remisión clínica e histológica de la enfermedad.

Abordaje terapéutico

En la actualidad, se dispone de diversas alternativas terapéuticas para el manejo de la EoE, orientadas al control de la inflamación (mediante tratamientos farmacológicos o dietéticos) y a la gestión de la fibrosis y la estenosis (mediante intervención endoscópica). Es posible combinar la dilatación endoscópica con un tratamiento antiinflamatorio; sin embargo, este último siempre se administrará en monoterapia.

La estrategia terapéutica se define según los dos patrones principales de la enfermedad: el inflamatorio y el fibroestenótico.

Patrón inflamatorio

Este patrón se caracteriza por signos inflamatorios con o sin la presencia de anillos esofágicos incipientes. En estos casos, existen cuatro opciones terapéuticas disponibles como tratamientos de primera línea: inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides tópicos, dietas de eliminación de alimentos y tratamiento biológico con dupilumab (indicado como primera línea únicamente en casos de concomitancia con otra enfermedad mediada por células Th2 mal controlada).

La elección del tratamiento dependerá de la disponibilidad y las características específicas del paciente, y deberá ser consensuada con este. En caso de que el tratamiento inicial no sea efectivo (tanto clínica como histológicamente), se

suspenderá y se procederá a probar otra opción hasta obtener una respuesta favorable. Para pacientes refractarios a los IBP, dietas de eliminación y corticoides tópicos, la única alternativa disponible actualmente es el dupilumab.

Patrón fibroestenótico

En este patrón, el tratamiento inicial se enfocará en controlar la inflamación con corticoides tópicos. Posteriormente, se llevará a cabo un manejo endoscópico mediante dilataciones progresivas. En casos de refractariedad, se indicará el uso de dupilumab, acompañado de tratamiento endoscópico según sea necesario.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Durante la última década, el uso de los IBP en la EoE ha evolucionado significativamente, pasando de ser una herramienta diagnóstica para diferenciar la EoE de la enfermedad por reflujo gastroesofágico a considerarse una opción terapéutica en esta patología. Esta transición fue el resultado de la Conferencia de Consenso Internacional para los criterios diagnósticos de la EoE: Actuación de las Directrices para la Investigación y la Evaluación II (AGREE), que apoya la terapia con IBP para la EoE en niños y adultos¹.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los IBP en la reducción de la inflamación eosinofílica en pacientes con EoE. En un metaanálisis realizado por Molina-Infante y Lucendo (2017), se evidenció que más del 50 % de los pacientes tratados con IBP presentaron una disminución significativa del recuento de eosinófilos en la mucosa esofágica. De forma adicional, la mejoría de los síntomas, como la disfagia, ha sido reportada en múltiples ensayos clínicos aleatorizados².

Otro estudio significativo que evalúa su eficacia es el realizado a través del registro europeo EoE CONNECT³. Este registro recopila datos clínicos, ambientales y genéticos de pacientes con EoE, facilitando investigaciones multicéntricas sobre esta enfermedad. Un análisis reciente evaluó la eficacia de los IBP en una cohorte de 630 pacientes con EoE. Los resultados indicaron que el 48 % de los pacientes tratados con IBP alcanzaron la remisión histológica (< 15 eos/CGA) y el 71 % encontraron una mejoría de sus síntomas. Tampoco encontraron diferencias significativas en la eficacia entre los distintos tipos de IBP cuando se administraron a dosis equivalentes.

Estos hallazgos respaldan el uso de IBP como una opción terapéutica efectiva en aproximadamente la mitad de los pacientes con EoE. En un futuro, la identificación de factores

predictivos de respuesta a IBP podría optimizar la selección de pacientes para este tratamiento, mejorando los resultados clínicos e histológicos.

Mecanismo de acción

Los mecanismos a través de los cuales funcionan los IBP para reducir la eosinofilia en la EoE han sido objeto de un considerable debate y esfuerzo de investigación⁴. Los mecanismos propuestos incluyen la supresión del ácido gástrico inducida por IBP que conduce a una restauración de la función de la barrera esofágica y, por otro lado, a un efecto antiinflamatorio directo, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 4 (IL-4), la interleucina 5 (IL-5), y de forma más destacada la IL-13⁵.

La IL-13 juega un papel crucial en la patogénesis de la EoE, ya que promueve la expresión de la eotaxina-3, una quimiocina responsable del reclutamiento de los eosinófilos hacia la mucosa esofágica. Esta acción antiinflamatoria la consigue actuando a 4 niveles⁶: bloqueo de la expresión de moléculas de adhesión a la superficie celular, inhibiendo la migración de las células inflamatorias al epitelio esofágico; bloqueo de la expresión de eotaxina-3 mediada por STAT6 (factor de transcripción), reduciendo el reclutamiento de eosinófilos al epitelio esofágico; estimulación del receptor de hidrocarburos de arilo, normalizando la expresión de genes involucrados en la función de barrera, incluidos la filagrina, la loricrina y la involucrina, a través de la inhibición de la vía IL-4 / IL-13-STAT6; e inhibición de la actividad de ATP12A, la P2 tipo H no gástrica, K-ATPasa. La inducción de la secreción de eotaxina-3 mediada por IL-4 es sensible a la inhibición de ATP12A.

¿Qué dosis de IBP utilizamos para inducir la remisión?

De acuerdo con las guías clínicas, la terapia estándar de IBP para la EoE sería la dosis estándar de cualquiera de ellos dos veces al día⁷; sin embargo, hay datos limitados que comparan directamente las combinaciones de dosis de IBP para el tratamiento de la EoE.

En un estudio reciente, en el que se incluyeron un total de 305 pacientes con EoE, se evaluaron varias dosis de IBP durante al menos 8 semanas⁸. Encontraron que la dosis de IBP prescrita dos veces al día indujo tasas de respuesta histológica más altas en comparación con la dosis de IBP una vez al día, incluso cuando la dosis diaria total fue equivalente. Las tasas de respuesta histológica fueron más altas con el régimen de dosis dos veces al día (moderada 52,8 % / alta 54,3 %) en comparación con una vez al día (estándar 11,8 % / moderada 10 %) (P < 0,0001). Además, el tratamiento con dosis doble (40

mg de omeprazol dos veces al día) no pareció proporcionar un beneficio adicional sobre la dosis moderada dos veces al día (20 mg dos veces al día).

Por tanto, según los resultados de este estudio, la dosis estándar de IBP dos veces al día (20 mg de omeprazol dos veces al día o equivalente) puede ser el régimen óptimo de IBP para inducir la remisión en la EoE.

¿Cuánto tiempo hay que tratar con IBP para inducir la remisión?

De acuerdo con la recomendación de las guías de práctica clínica, habría que mantener el tratamiento con IBP un mínimo de 8 semanas antes de la evaluación endoscópica⁷. Sin embargo, en un estudio más reciente que recopila datos sobre la eficacia de los IBP de la base de datos multicéntrica EoE CONNECT, se analiza si la duración del tratamiento con IBP influye en la efectividad para lograr la remisión clínico-histológica de la EoE⁸. Los resultados que obtuvieron muestran que la duración del tratamiento con IBP de 8 a 10 semanas (56-70 días) proporciona una tasa de remisión del 50,4 %; al prolongar el tratamiento entre 71 y 90 días (10 a 12 semanas), la tasa de remisión aumenta al 65,2 %; sin embargo, el tratamiento más allá del tercer mes (>90 días) disminuye la efectividad al 44,1 %, posiblemente debido a una menor adherencia del paciente. Por tanto, según los resultados obtenidos en este estudio, podríamos considerar que la duración del tratamiento de hasta 12 semanas se correlaciona con una mayor probabilidad de inducir la remisión de la EoE en comparación con tratamientos inferiores a 10 semanas.

Dieta de eliminación de alimentos

Historia y evolución del tratamiento dietético en la EoE

El primer estudio que empleó tratamiento dietético en pacientes con EoE fue publicado en 1995 por Kelly¹⁰. En este estudio, se trató a 10 niños con una dieta elemental, logrando remisión histológica completa en 8 de ellos y una mejoría clínico-histológica en los 2 restantes. Estos hallazgos demostraron que la EoE está provocada por una alergia alimentaria.

Once años después, en 2006, se publicó el primer estudio sobre la dieta empírica de eliminación de seis alimentos, que mostró tasas de respuesta algo inferiores a las de la dieta elemental, pero que alcanzaron un 74%¹¹. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado la efectividad de esta estrategia dietética en el tratamiento de la EoE.

La dieta de eliminación de seis alimentos es la más estudiada y la que ha demostrado mayores tasas de respuesta¹². No obstante, es una dieta altamente restrictiva que requiere un período diagnóstico prolongado (al menos 42 semanas) y la realización de hasta siete gastroscopias. Por ello, se han desarrollado alternativas menos restrictivas, como las dietas de eliminación de cuatro, dos y un solo alimento (Tabla 1).

En 2018, Molina-Infante propuso la estrategia Step-Up para el diagnóstico y tratamiento mediante dieta empírica en pacientes con EoE. Esta estrategia comienza con una dieta de eliminación de dos alimentos y, en caso de no respuesta, se incrementa progresivamente a cuatro y seis alimentos¹³.

Protocolo para el manejo dietético de la EoE¹²

Una vez iniciado el tratamiento con la dieta de eliminación acordada con el paciente, se realizará una gastroscopia con toma de biopsias a las 6-8 semanas. En caso de falta de respuesta (no remisión histológica) se considerará optar por una dieta más restrictiva o cambiar a un tratamiento farmacológico. De lo contrario se procederá a reintroducir los alimentos, comenzando desde el menos alergénico (pescado y marisco) al más alergénico (leche de origen animal). Tras la reintroducción del primer alimento se efectuará una nueva gastroscopia a las 4-6 semanas. Si la remisión histológica persiste, se añadirá el siguiente alimento, con control endoscópico a las 4-6 semanas. En caso de recidiva del infiltrado eosinofílico tras la introducción de un alimento, este será identificado como desencadenante y se retirará de manera definitiva. Tras un período de lavado de 4-6 semanas, se procederá a la introducción de otro alimento. Este ciclo se repetirá hasta que se hayan evaluado todos los alimentos eliminados inicialmente. El tratamiento definitivo consistirá en la exclusión permanente del o los alimentos identificados como desencadenantes de la enfermedad.

Dietas de eliminación de alimentos basadas en tests de alergia

Las dietas de eliminación de alimentos basadas en pruebas de alergia (como la prueba cutánea por punción, el test de parche o la prueba de Ig sérica) han mostrado una menor eficacia en comparación con las dietas empíricas, según evidencian tres meta-análisis¹⁴⁻¹⁶. Actualmente, estas pruebas no están recomendadas, tal como se menciona en la última guía publicada sobre la EoE¹⁷. Esto se debe a que estas pruebas detectan alergias mediadas por IgE, mientras que la EoE es una alteración de la inmunidad tipo 2, mediada por linfocitos y caracterizada por hipersensibilidad retardada, en

Dieta	Alimentos eliminados	Tasa de respuesta (%)	Pros	Contras
Eliminación 6 alimentos	Leche animal Trigo Huevo Soja* (legumbres) Frutos secos Pescado/Marisco	40-73	La dieta mejor estudiada. Mejor tasa de remisión de las dietas de eliminación.	La dieta de eliminación más restrictiva. Mayor número de endoscopias. Mayor coste. Menor adherencia.
Eliminación 4 alimentos	Leche animal Trigo Huevo Soja* (legumbres)	41-60	Menos restrictiva. Dieta más variada. Proceso diagnóstico acertado.	Posible menor tasa de remisión. Mayor coste. Menor adherencia.
Eliminación 2 alimentos	Leche animal Trigo	43	Incluso menos restrictiva. Evita restricciones innecesarias. Proceso diagnóstico acertado. Menor impacto en la calidad de vida.	Posible menor tasa de remisión.
Eliminación 1 alimentos	Leche animal	34-65	La dieta menos restrictiva. Evita restricciones innecesarias. Proceso diagnóstico acertado. Menos endoscopias. Menor impacto en la calidad de vida.	Posible menor tasa de remisión.

Tabla 1. Dietas de eliminación empírica de alimentos. Adaptación de Chang JW, Kliewer K, Haller E, Lynett A, Doerfler B, Katzka DA, et al. Development of a practical guide to implement and monitor diet therapy for eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;21(7):1690-8.

la que la IgE no tiene un papel relevante. En aquellos pacientes con sospecha de alergia alimentaria mediada por IgE, así como antes de la reintroducción de alimentos tras un largo período de restricción dietética, será necesaria una evaluación por Alergología, especialmente en niños, debido a que se han documentado casos de reacciones inmediatas graves, como la anafilaxia.

Corticoides tópicos

Eficacia de los corticoides tópicos en la EoE

Los corticoides tópicos, como budesonida y fluticasona, han demostrado ser altamente efectivos en el tratamiento de la EoE a través de numerosos estudios prospectivos, retrospectivos y hasta 13 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en adultos y niños¹⁸⁻²³. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la inflamación esofágica mediada por eosinófilos y otros mediadores inflamatorios a través de la inhibición de citocinas proinflamatorias, la reducción de la producción de interleucinas clave en la inflamación Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), que promueven la activación y supervivencia de eosinófilos; la modulación de factores de transcripción que inhiben el factor nuclear kappa B (NF-κB) y la proteína activadora-1 (AP-1), responsables de la transcripción de genes

proinflamatorios; la reducción de la quimiotaxis eosinofílica (disminuyen la expresión de eotaxina-3, una quimiocina esencial para el reclutamiento de eosinófilos al tejido esofágico); la inducción de apoptosis de eosinófilos; la inhibición de la diferenciación Th2; y la mejoría de la barrera epitelial, promoviendo la reparación tisular, lo que contribuye a reducir el daño crónico y la progresión hacia la fibrostenosis. Estas acciones moleculares e histológicas son esenciales para controlar la inflamación crónica y prevenir complicaciones derivadas de la fibrosis en la evolución de la enfermedad²⁴.

Se han utilizado diferentes formulaciones para el tratamiento de la EoE con corticoides tópicos (Tabla 2), inicialmente con dispositivos concebidos para el tratamiento de otros órganos como los dispositivos de inhalación o las gotas nasales. Posteriormente se han estado utilizando y aún hoy día, preparados de budesonida o fluticasona viscosa, bien fórmulas magistrales preparadas por farmacéuticos o soluciones elaboradas en casa. Recientemente, se han desarrollado comprimidos bucodispersables de budesonida, que han mostrado tasas de respuesta clínica, endoscópica e histológica superiores al 95%¹⁸. Formulaciones similares de fluticasona se encuentran en fase 3 de desarrollo. Un estudio reciente demostró que cambiar a comprimidos bucodispersables mejora la calidad de vida, la satisfacción con

Formulación		Dosis	Tasa de remisión	
Fluticasona 59%	gotas nasales 74%	0,8 mg/día 68,7%	66,2%	
		0,4 mg/día 12%	29,6%	
Budesonida 41%	fórmula magistral 57,4%	2 mg/día 68,7%	80,2%	
		1 mg/día 6,5%	63,6%	
		comprimido bucodispersable 26%	2 mg/día 55,7%	100%
		1 mg/día 44,3%	86,2%	
		home-made 9,1%	2 mg/día 44,1%	80%
inhalador 7,5%		1 mg/día 41,2%	100%	
		2 mg/día 67,9%	93,3%	
		1 mg/día 17,9%	-	

Tabla 2. Uso de corticoides tópicos en práctica clínica diaria. Datos procedentes de Laserna-Mendieta EJ, Navarro P, Casabona-Francés S, Savarino EV, Amorena E, Pérez-Martínez I, et al. Swallowed topical corticosteroids for eosinophilic esophagitis: utilization and real-world efficacy from the EoE CONNECT registry. United European Gastroenterol J. 2024 Jun;12(5):585-595.

el tratamiento y los resultados histológicos (<15 eosinófilos/CGA e incluso <6 eosinófilos/CGA), así como la respuesta endoscópica²⁵.

Además, los corticoides tópicos han demostrado ser más eficaces que los IBP y las dietas tanto en tratamientos de primera como de segunda línea²⁶. También consiguen unas altas tasas de mantenimiento de la respuesta histológica a largo plazo, superior al 60%, con una excelente adherencia al tratamiento y baja tasa de efectos adversos²⁷.

Según los datos del registro europeo EoE CONNECT²⁶, la fluticasona es utilizada con mayor frecuencia que la budesonida (proporción 6:4). Las gotas nasales son la presentación más común de fluticasona, mientras que para budesonida predominan las fórmulas magistrales, seguidas de los comprimidos bucodispersables. El análisis también mostró que la budesonida es más eficaz que la fluticasona, los comprimidos bucodispersables de budesonida son más efectivos que otras formulaciones, dosis altas (2 mg de budesonida, 0,8 mg de fluticasona) son más eficaces que las dosis bajas y que la gravedad de los síntomas es inversamente proporcional a la respuesta al tratamiento con corticoides tópicos.

Efectos adversos⁵

Los corticoides tópicos son seguros a largo plazo, como lo evidencia un estudio con casi 1,000 pacientes, donde los efectos adversos fueron principalmente leves o moderados²⁸. El

más común fue la candidiasis oral y esofágica, frecuentemente asintomática y que rara vez requirió la suspensión del tratamiento. Su manejo incluye agentes antifúngicos tópicos (clotrimazol) o sistémicos (fluconazol), reducción de la dosis o suspensión temporal en casos graves. La insuficiencia adrenal es una complicación rara. Aunque no se requiere monitorización de la función suprarrenal en tratamientos cortos, podría considerarse en terapias prolongadas.

Tratamiento biológico. Dupilumab.

Dupilumab es el primer fármaco biológico aprobado para la EoE. Sus indicaciones serían: pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años, con un peso mínimo de 40 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales. La dosis recomendada es de 300 mg cada semana, administrados mediante inyección subcutánea²⁹⁻³⁰.

Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13), a través del receptor tipo I (IL-4Rα/γc) y el receptor tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). La IL-4 y la IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presentes en enfermedades como la dermatitis atópica, el asma o la EoE. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab interrumpe una vía crítica en la respuesta inflamatoria observada en el epitelio esofágico en pacientes con EoE.

Eficacia

La evaluación de la eficacia de dupilumab en la EoE se basa en un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo³¹. El estudio constó de 3 partes: A, B y C. Las partes A y B consistieron, cada una de ellas, en un periodo de tratamiento a doble ciego de 24 semanas de duración. Tras este periodo de tratamiento, los pacientes de las partes A y B tuvieron la opción de entrar en la parte C, que consistió en un periodo de extensión del tratamiento de 28 semanas de duración, cuyo objetivo era evaluar la seguridad y la eficacia hasta 52 semanas de tratamiento con dupilumab. Los resultados que obtuvieron fueron que la proporción de pacientes que alcanzaron remisión histológica profunda < 6 eos/CGA fue significativamente mayor en los pacientes tratados con dupilumab, independientemente de recibir dupilumab semanalmente o cada 2 semanas frente al grupo placebo.

En cambio, cuando se analiza la mejoría clínica de la disfagia, encuentran que los pacientes que recibían dupilumab semanalmente lograban un mayor control de los síntomas a partir de las 4 semanas de tratamiento cuando se comparaba con el grupo placebo. Sin embargo, esa mejoría clínica no se obtenía en el grupo de pacientes que era administrado cada 2 semanas.

Por tanto, teniendo en cuenta estos resultados, y que las tasas de remisión histológica son similares al pautarlos semanalmente o cada 2 semanas, se podría valorar el utilizar dupilumab de una forma u otra en función a lo sintomático que se encuentre el paciente.

Seguridad

Los ensayos clínicos y los estudios post-comercialización han mostrado que dupilumab tiene un perfil de seguridad favorable en pacientes con EoE, similar al observado en otras indicaciones (como dermatitis atópica o asma). La mayoría de los efectos adversos que se han notificado son leves o moderados, fundamentalmente reacciones en el lugar de la inyección (eritema, dolor, inflamación). Entre los pacientes con EoE, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre el grupo de dupilumab o de placebo y no hubo casos de queratitis

^{31,32}.

Otras terapias biológicas emergentes

Actualmente, es un área de intensa actividad investigadora, existe un gran número de fármacos biológicos que podrían utilizarse para el tratamiento de la EoE y

otras enfermedades eosinofílicas gastrointestinales. El inconveniente es que desconocemos la eficacia y seguridad a medio y largo plazo de las nuevas moléculas. Tampoco han demostrado la capacidad de modificar la historia natural de la EoE.

Estas terapias se centran en las diferentes citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria de la EoE. Los estudios en curso de agentes dirigidos a IL-5, como mepolizumab, reslizumab y benralizumab deben proporcionar más información sobre si es viable centrarse en esta vía. Se espera que los estudios en curso que evalúan agentes que se dirigen a otras vías nuevas, como Siglec-8 (lirentelimab), IL-13 (cendakimab), el receptor de esfingosina 1-fosfato (etrasimod) y el bloqueador de TSLP (tezepelumab) proporcionarán opciones adicionales para el manejo crónico de la EoE^{33,34}.

Tratamiento endoscópico: ¿se puede realizar una dilatación endoscópica?

Los expertos nos recomiendan que los pacientes adultos con disfagia por estenosis asociada a EoE se realicen dilataciones endoscópicas frente a no dilatar³⁵. Hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad crónica y fibroestenótica, que con el tiempo produce una remodelación del esófago que puede llevar a la formación de anillos permanentes y cambios de calibre (esófago estrecho) que precisarán, por tanto, de dilataciones endoscópicas para resolverlos. La dilatación esofágica es un procedimiento mecánico sin efecto antiinflamatorio, dirigido a ampliar la luz de un esófago de calibre reducido y conduce a una mejoría sintomática rápida en el 95% de los pacientes³⁶.

La dilatación está indicada, por tanto, en pacientes con estenosis fibrosas o esófagos de calibre estrecho que condicionan disfagia o episodios frecuentes de impactación alimentaria a pesar de un tratamiento farmacológico o dietético eficaz. La guía americana establece que el objetivo ideal sería llegar a los 15-18 mm³⁷. En cualquier caso, la dilatación no debe de ser mayor de 3 mm por sesión por el riesgo de complicaciones, quedando por determinar el intervalo ideal entre sesiones³⁸. Se pueden utilizar balones o dilatadores rígidos y siempre hay que procurar mirar con detenimiento la mucosa tras retirar el dilatador y antes de subir de calibre para detectar desgarros. Los factores de riesgo para complicaciones son la edad joven, dilataciones previas, estenosis del tercio superior del esófago y la imposibilidad de pasar con el endoscopio³⁹; aun así, las complicaciones de la dilatación en la EoE son escasas, y aunque existe un riesgo de perforación inferior al 0,4%, no se ha comunicado mortalidad alguna.

Hay que tener en cuenta que la dilatación endoscópica no modifica la inflamación eosinofílica subyacente, por tanto, no debería emplearse como única opción terapéutica para la EoE, sino que debe combinarse siempre con un tratamiento antiinflamatorio eficaz (IBP, dieta, glucocorticoides o tratamiento biológico)³⁹.

Cuestiones por resolver en el manejo del paciente con EoE

Sabemos, por tanto, que la EoE es una enfermedad crónica inmunomediada que, en ausencia de tratamiento, presenta alta probabilidad de recurrencia y puede progresar a complicaciones estructurales, como la fibroestenosis, siendo el objetivo primordial del tratamiento conseguir la remisión clínica, histológica y endoscópica de la enfermedad⁴⁰.

Una de las principales cuestiones pendientes en la EoE es la falta de evidencia robusta sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Actualmente, existen pocos estudios diseñados para evaluar cómo mantener la remisión clínica e histológica sin exponer al paciente a efectos secundarios prolongados o comprometer la adherencia al tratamiento. Además, no hay consenso sobre el momento óptimo para realizar endoscopias de revisión, ya sea en el contexto de una desescalada terapéutica o durante la fase de mantenimiento⁴¹. Finalmente, persiste la duda sobre si es posible interrumpir el tratamiento en ciertos pacientes que logran una remisión sostenida, y cuáles serían los criterios para tomar esta decisión de manera segura. Estas incógnitas subrayan la necesidad de estudios prospectivos a largo plazo y de enfoques más personalizados en el manejo de la enfermedad.

1. ¿Cuál es el seguimiento clínico y endoscópico óptimo?

La evidencia científica sobre el seguimiento de pacientes con EoE es limitada. Sin embargo, existe un documento de consenso elaborado por expertos norteamericanos y europeos que proporciona recomendaciones sobre cómo llevar a cabo este seguimiento⁴².

La monitorización en la EoE busca determinar si el paciente mejora, pero esto plantea desafíos debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, su recurrencia al suspender el tratamiento y la posible pérdida de eficacia terapéutica con el tiempo. Se requiere un seguimiento a largo plazo, evaluando síntomas, hallazgos endoscópicos e histológicos para obtener una visión completa de la actividad de la enfermedad. Los síntomas, aunque fundamentales, tienen

una correlación limitada con los parámetros biológicos de la enfermedad. Pueden mejorar mientras persiste la inflamación activa, debido a comportamientos de evitación o dilataciones esofágicas, o pueden persistir incluso tras controlar la inflamación por factores como estenosis no detectadas, hipervigilancia esofágica o disfunción alimentaria. Es esencial indagar en detalle sobre disfagia, conductas asociadas a la alimentación y disfunción alimentaria. El sistema EREFS se recomienda para evaluar la respuesta endoscópica. La normalización completa se corresponde con una puntuación de 0, aunque una puntuación ≤ 2 es una meta razonable. Comparar los hallazgos pre y post-tratamiento ayuda a valorar la evolución. A nivel histológico, el objetivo es alcanzar <15 eos/hpf (<60 eos/mm²), por lo que se deben tomar biopsias en cada endoscopia de seguimiento.

El concepto ideal de “resolución profunda” combina resolución de síntomas y normalización endoscópica e histológica. Sin embargo, es alcanzable en pocos pacientes; por ejemplo, solo el 9.4% de los pacientes de un estudio suizo lograron esta remisión, y la mediana de recaída fue de 22 semanas tras suspender el tratamiento. Esto resalta la necesidad de seguimiento continuo incluso en pacientes en remisión.

El intervalo de seguimiento varía según el tratamiento y las características individuales. Realizaremos endoscopia tras 8–12 semanas de iniciar IBP, corticoides tópicos o dieta de eliminación. Dupilumab requiere 12–24 semanas para evaluar respuesta. Si no hay complicaciones (impactación, perforaciones, malnutrición), el seguimiento clínico puede ser regular. Sin embargo, una brecha en el cuidado superior a 2 años aumenta el riesgo de fibroestenosis.

Aunque hasta ahora las biopsias siguen siendo esenciales, se están explorando métodos menos invasivos como la endoscopia transnasal que reduce costes y exposición a anestesia, especialmente en niños, cytosponge que es una cápsula con cepillo citológico que recoge tejido al ser extraída; tiene buena tolerancia y sensibilidad aceptable, esophageal String Test que consigue detectar marcadores inflamatorios al absorberlos durante su estancia en el esófago y otras técnicas como la impedancia mucosa y el EndoFLIP, que evalúan características biomecánicas y estructurales durante endoscopias.

2. ¿Es posible interrumpir el tratamiento en la EoE?

La EoE es una enfermedad crónica inmunomediada que requiere un manejo continuo para prevenir la inflamación persistente y las complicaciones estructurales, como fibrosis

y estenosis. Por este motivo, la interrupción del tratamiento es un tema que genera debate en la comunidad científica y clínica, especialmente en pacientes que logran remisión clínica e histológica sostenida.

Las guías actuales de manejo, como las de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)⁴³ y la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN)⁴⁴, recomiendan un enfoque de tratamiento continuo para la mayoría de los pacientes, dado el riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad. Diversos estudios han evaluado el impacto de suspender tratamientos específicos, como dietas y tratamiento médico. Los resultados muestran que la mayoría de los pacientes experimentan una recaída clínica e histológica tras la suspensión, incluso en aquellos con remisión sostenida.

Sin embargo, creemos que en ciertos casos seleccionados podría considerarse una "prueba de suspensión", especialmente en pacientes con EoE leve (no patrón fibroestenótico) y aquellos que hayan mantenido remisión clínica e histológica por un periodo prolongado (>12 meses). En estos escenarios, la suspensión debe realizarse con un seguimiento estrecho mediante evaluación clínica y endoscópica periódica para detectar recaídas tempranas. Esta decisión de interrumpir el tratamiento debe basarse en una evaluación individualizada que considere la actividad de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y las preferencias del paciente. Los estudios futuros ayudarán a definir mejor los subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de estrategias de desescalada terapéutica.

Conclusiones y áreas de mejora

La EoE es una enfermedad crónica y progresiva⁴⁰. Estas características inherentes a la enfermedad tienen varias consecuencias prácticas. Primero, una vez diagnosticada, la EoE requiere una estrategia de manejo a largo plazo. Segundo, el tratamiento de mantenimiento debe continuar después de alcanzar la remisión clínico-histológica. Tercero, los pacientes con tratamiento en curso necesitan tener un seguimiento clínico programado regularmente para evaluar los eventos adversos relacionados con la enfermedad y los efectos secundarios de los medicamentos o las dietas. Cuarto, debido a que la ausencia de síntomas no es una garantía de remisión endoscópica o histológica, se debe considerar una evaluación periódica de la actividad inflamatoria mediante endoscopia y toma de biopsias. Hay pocos datos que orienten la frecuencia de las evaluaciones clínicas y endoscópicas, aunque la opinión de expertos dicta que al menos una vez al año se debería hacer una evaluación completa.

En cuanto a la posibilidad de interrumpir el tratamiento, sigue siendo un desafío, ya que la mayoría de los pacientes requieren un tratamiento de mantenimiento a largo plazo para evitar recaídas y complicaciones, como la estenosis esofágica. Aunque algunos pacientes con enfermedad leve que logran mantener una remisión histológica sostenida podrían ser candidatos a suspender el tratamiento, la mayoría de ellos debe ser monitorizada estrechamente para prevenir la reaparición de la enfermedad.

Considerando la historia natural de la enfermedad, hay varias áreas que podrían mejorarse para optimizar el manejo de la EoE. En primer lugar, la identificación de biomarcadores específicos que puedan predecir las recaídas y permitir una personalización más precisa del tratamiento. En segundo lugar, es fundamental realizar más estudios sobre la suspensión del tratamiento, para definir con mayor claridad los criterios clínicos y las estrategias para una reducción segura de la medicación. Además, la investigación sobre el impacto a largo plazo de las terapias actuales en la remisión y las recaídas es esencial para mejorar la gestión de la enfermedad.

En resumen, el tratamiento de la EoE requiere un enfoque individualizado, un seguimiento riguroso y una evaluación continua de la respuesta terapéutica. En el futuro, será necesario realizar más estudios que amplíen el conocimiento sobre la eficacia y los efectos a largo plazo de las terapias, lo que permitiría optimizar el manejo de esta enfermedad crónica.

Bibliografía

1. Dellon ES, Liacouras CA. *International Consensus Guidelines for Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis: AGREE Conference Recommendations*. *Gastroenterology*. 2018;154(2):292–309.
2. Molina-Infante J, Lucendo AJ. *Meta-analysis on proton pump inhibitors in eosinophilic esophagitis: Effectiveness and safety*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1731–42.
3. Dellon ES, Hirano I. *Eosinophilic esophagitis: pathogenesis and management*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):70–84.
4. Laserna-Mendieta EJ, Casabona-Frances S, Guagnozzi D, et al. *European Registry on Eosinophilic Esophagitis (EoE CONNECT): Analysis of treatment patterns and remission rates*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1410–20.

5. Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: Proton pump inhibitors as a therapeutic option beyond acid suppression. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(4):419–25.
6. Franciosi JP, Veerappan GR, Guider J, et al. Proton pump inhibitors in eosinophilic esophagitis: Cytokine modulation and effects on eotaxin-3. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:9708932.
7. Muftah S, Thompson J, Smith E, et al. Dose-dependent response of proton pump inhibitors in eosinophilic esophagitis: Results from a multicenter cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(1):33–40.
8. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines for management of eosinophilic esophagitis in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335–58.
9. Laserna-Mendieta EJ, Casabona-Frances S, Guagnozzi D, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors and treatment duration in eosinophilic esophagitis: Data from the EoE CONNECT registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1245–54.
10. Kelly K. Treatment of eosinophilic esophagitis with an elemental diet. *Gastroenterology*. 1995;108(3): 793-796.
11. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Li BU, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(9): 1097-1102.
12. Chang J, Dods D, Vasilenko E, et al. Six-food elimination diet in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(3): 456-463.
13. Molina-Infante J, et al. Step-Up strategy in the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5): 1576-1584.
14. Molina-Infante J, et al. Systematic review of allergy tests in eosinophilic esophagitis. *Revisión sistemática*. 2018.
15. Reed CC, et al. Allergy tests in eosinophilic esophagitis: meta-analysis results. *Revisión sistemática*. 2020.
16. Pitsios C, et al. Diet and allergy testing in eosinophilic esophagitis. *J Clin Med*. 2022;11(5): 1351.
17. Dellon ES, et al. New guidelines for managing eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(3): 555-567.
18. Lucendo AJ, et al. Topical corticosteroids in eosinophilic esophagitis: results of 13 randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2019;157(4): 974-986.
19. Hirano I, et al. Topical steroids for eosinophilic esophagitis: efficacy and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7): 1509-1519.
20. Dellon ES, et al. Topical corticosteroids in the treatment of eosinophilic esophagitis: a review. *Gastroenterology*. 2017;153(2): 416-425.
21. Miehlke S, et al. The role of corticosteroids in eosinophilic esophagitis. *Gut*. 2016;65(10): 1564-1570.
22. Hirano I, et al. The efficacy of topical corticosteroids for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159(4): 1084-1091.
23. Dellon ES, et al. Corticosteroids in eosinophilic esophagitis: a clinical review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(3): 551-564.
24. Dellon ES, Hirano I. Molecular and histologic mechanisms of corticosteroids in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2): 425-436.
25. Pellegatta G, et al. Efficacy of budesonide oral disintegrating tablets in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(6): 1274-1283.
26. Laserna-Mendieta EJ, et al. Corticosteroid therapies in eosinophilic esophagitis: a comparison of budesonide and fluticasona. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2): 383-391.
27. McCallen J, et al. Long-term effectiveness and adherence to topical corticosteroids in eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(2): 225-233.
28. Hirano I, et al. Safety of topical corticosteroids in eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(7): 669-677.
29. CIMA. Dupilumab en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. 2024.
30. Al-Horani RA. Dupilumab: un avance en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. *J Clin Immunol*. 2022.
31. Dellon ES, Liacouras CA, Hruz P, et al. Efficacy of dupilumab in patients with eosinophilic esophagitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 2022;387(6):501-511.

32. Rothenberg ME, van der Meer R, Erwin EA, et al. Dupilumab for the treatment of eosinophilic esophagitis: a phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10372):1753-1762.
33. Greuter T, et al. Emerging biologic therapies in eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(4):277-285.
34. Meek G, et al. Investigational biologic agents for eosinophilic esophagitis: a review of current progress. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(2):203-211.
35. Rank MA, et al. Endoscopic balloon dilation in the management of eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1404-1412.
36. Moawad FJ, et al. Endoscopic dilation for eosinophilic esophagitis: analysis of safety and efficacy. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):812-817.
37. Hirano I, Pandolfino JE. Management of eosinophilic esophagitis: the role of endoscopic dilation. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(4):320-325.
38. Lynch SM, et al. Eosinophilic esophagitis: endoscopic management and dilation techniques. *Dis Esophagus*. 2020;33(1):1-8.
39. Dellon ES, et al. Endoscopic findings and treatment outcomes in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(3):587-594.
40. Dellon ES. Managing eosinophilic esophagitis: an evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1386-1394.
41. von Arnim U, et al. Expert consensus on the follow-up and long-term management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):225-233.
42. Dellon ES, et al. Consensus recommendations on the management of eosinophilic esophagitis: treatment strategies and long-term care. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):35-45.
43. Papadopoulou A, et al. Eosinophilic esophagitis in children: a guide to clinical management. *Eur J Pediatr*. 2017;176(6):723-731.
44. Philpott H, et al. Long-term treatment and maintenance strategies in eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):72-81.