

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. ESTUDIO
DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 123 CASOS
RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA**

Autor:

Germán Reguera Machín

Director/a:

Elvira Delgado Fontaneda

© 2018, Germán Reguera Mchín

ABREVIATURAS:

a-SMA: a- actina de músculo liso.

CGA: campo de gran aumento.

CT: corticoides tópicos

EEo: Esofagitis esinofílica.

Eos/CGA: eosinófilos por campo de gran aumento

EE-SIBP: eosinofilia sensible a los inhibidores de bomba de protones.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FFED: dieta empírica de eliminación de cuatro alimentos

IBP: inhibidores de la bomba de protones

IL: interleucina.

OR: odds ratio.

SFED: dieta empírica de eliminación de seis alimentos

SNP: polimorfismo de un único nucleótido.

TGF: factor de crecimiento transformante.

TH2: células T *helper*.

TSLP: linfocitina estromal tímica.

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	IV
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1. CONCEPTO	1
2.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	1
2.3. FISIOPATOLOGÍA	4
2.4. DIAGNÓSTICO	6
2.4.1. Aspectos clínicos	6
2.4.2. Aspectos endoscópicos	7
2.4.3. Aspectos histológicos	7
2.5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO	10
2.6. TRATAMIENTO	10
2.6.1. Dieta	11
2.6.2. Tratamiento farmacológico	13
2.6.2.1. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones	13
2.6.2.2. Corticoides tópicos.....	14
2.6.2.3. Otros tratamientos para la esofagitis eosinofílica	15
2.6.3. Dilatación endoscópica	16
2.6.4. Esquema terapéutico	16
3. OBJETIVO.....	18

4. MATERIAL Y MÉTODOS	18
5. RESULTADOS	19
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	21
7. DISCUSIÓN	22
8. CONCLUSIONES.....	24
9. BIBLIOGRAFIA.....	25
10. ANEXOS.	33

1. RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad causada por una respuesta inmune frente a antígenos alimentarios en contacto con la mucosa esofágica. Su diagnóstico se define por la combinación de síntomas de disfunción esofágica e inflamación de la mucosa esofágica, predominantemente eosinofílica. Clínicamente se manifiesta en forma de síntomas de disfunción esofágica, siendo los más característicos la disfagia y los episodios de impactación alimentaria. Pese a que su descripción inicial se realizó hace tan sólo unos 20 años, la EEo representa hoy un problema de salud importante, situándola como la principal causa de disfagia en sujetos jóvenes y la segunda causa de esofagitis crónica tras el reflujo gastroesofágico (ERGE). La implicación de una reacción alérgica en el origen de la EEo ha sido propuesta desde la identificación de las primeras series de pacientes con la enfermedad. Hasta un 50% de los afectados presenta eosinofilia periférica, la mayoría presenta una historia personal y familiar de fenómenos alérgicos, tales como asma bronquial, rinitis estacional y conjuntivitis.

Su curso crónico y la frecuente progresión hacia fibrosis subepitelial y estenosis esofágicas indican la necesidad de tratamiento con las opciones terapéuticas en base a la mejor evidencia científica y la opinión consensuada de expertos.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, diagnóstico, tratamiento, práctica clínica basada en la evidencia.

Objetivo: el objetivo de este trabajo ha sido describir retrospectivamente, las características clínicas, endoscópicas, analíticas, histopatológicas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados y tratados de EEo, en las Consultas Externas (CCEE) de los Servicios de Aparato Digestivo y Alergología del Hospital Universitario Araba (HUA) entre los años 2013 y 2018.

Material y métodos: revisión retrospectiva de los datos clínicos, analíticos, endoscópicos, morfológicos y tratamiento recibido en una cohorte de 123 pacientes adultos diagnosticados y atendidos por EEo, en las Consultas Externas de Aparato Digestivo y Alergología, en el Hospital Universitario de Alava, entre los años 2013 y 2018. Se accedió a las historias clínicas de los pacientes mediante el programa

OsabideGlobal revisando la edad, sexo, presentación clínica, manifestaciones inmunoalérgicas, eosinofilia periférica, imagen endoscópica e histología esofágica. Se analiza además la respuesta a distintos tratamientos según la evolución clínica de los pacientes con inhibidores de bomba de protones (IBPs), corticoides deglutidos y manejo dietético según informe de Alergología.

Resultados: Se estudiaron 123 pacientes adultos, con una edad media en el momento del diagnóstico de 38 años (11- 76 años). El 73 % de los pacientes eran varones. Los principales síntomas fueron disfagia en 107 pacientes (87%) e impactación del bolo alimenticio en 31 casos (23 %). El 51% de los pacientes de la serie presentaba manifestaciones clínicas de tipo inmunoalérgico; por anamnesis las más frecuentes fueron rinoconjuntivitis y asma presentes en 45 pacientes de este grupo (71%), seguida de hipersensibilidad alimentaria en el 46%. La eosinofilia periférica estuvo presente en 43 pacientes (34%) En 93 enfermos los hallazgos endoscópicos eran sugerentes de EEO. siendo la imagen de traquealización la más presente (77%). La infiltración eosinofílica en la biopsia esofágica superior a 20 eosinófilos por campo de gran aumento (Eos/CGA) se informó en el 71 % de los casos y sólo en cinco pacientes se cuantificó como superior a 80 Eo/CGA. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) fue el tratamiento de primera línea en el 100% de los enfermos. En 40 casos (32%) se mantuvo en monoterapia llegándose a la remisión clínica e histológica en el 55 % de los casos. A los pacientes no tratados con IBPs como único tratamiento, se combinaron con corticoides tópicos valorando la respuesta clínica, y no siempre la histología, para medir su eficacia. En el 99 % de los casos se realizaron las pruebas de alergia por parte del Servicio de Alergología, con detección de alérgenos en 58 pacientes (47%) formando parte de la terapia su evitación.

La principal limitación de nuestro estudio se ha encontrado en el momento de valorar la respuesta a distintas terapias, solas ó combinadas por la falta de pautas uniformes de seguimiento y terapéutica.

Conclusiones: los casos diagnosticados de esofagitis eosinofílica están en aumento, probablemente por un mayor conocimiento de la entidad. La EEO forma parte del diagnóstico diferencial en el estudio de disfagia crónica particularmente en varones jóvenes con antecedentes de alergia, sugiriendo como base de su patogénesis un

mecanismo inmunológico. La endoscopia con toma de biopsias esofágicas adecuadas es fundamental para su diagnóstico, aún en mucosa aparentemente sana, donde se debe encontrar para su confirmación un recuento de eosinófilos superior a 15 Eos/CGA. El tratamiento comprende el uso de fármacos o de modificaciones dietéticas capaces de inducir y mantener la remisión de los síntomas y del infiltrado inflamatorio eosinofílico esofágico, pero este tratamiento dietético no es sencillo en la mayoría de los casos. La capacidad predictiva de una combinación de los resultados de las pruebas de alergia cutáneas y de análisis sanguíneo para identificar los alimentos causantes es insatisfactoria. La dilatación endoscópica se reserva para resolver las estenosis o el calibre disminuido del esófago, como consecuencia del proceso de remodelado fibroso del órgano. En los últimos años se han realizado importantes ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que han cambiado la forma de entender y manejar la enfermedad siendo necesarias las guías prácticas para homogeneizar la atención que se presta a los pacientes.

Background: Eosinophilic oesophagitis (EoE) is a disease caused by an immune response to food antigens which come into contact with the oesophageal mucous membrane. Its diagnosis is defined by the combination of oesophageal dysfunction, symptoms and inflammation of the oesophageal mucous membrane predominantly by eosinophils. Symptoms of oesophageal dysfunction, most frequently dysphagia and episodes of food impaction. Despite its initial description being made just 20 years ago, the EoE currently represents a very important issue to the public health; turning out to be the main cause of dysphagia in young adults and the second cause of chronic oesophagitis after the gastroesophageal reflux disease. The conclusion of an allergic reaction as the source of the EoE was suggested since the diagnosis of the first group of patients affected by the illness. Up to 50 % of patients present peripheral eosinophilia, most of them presenting a personal and family history of allergic condition, such as bronchial asthma, seasonal rhinitis and conjunctivitis.

Its chronic course and frequent progression to subepithelial fibrosis and oesophageal strictures indicate the need for treatment with the therapeutic options based on the best scientific evidence and consensus opinion of experts

Keywords: Eosinophilicoesophagitis, diagnosis, treatment, Evidence-basedclinicalpractice.

Aims: The aim of this Project is to retrospectively describe and compare with the published data available in scientific literature, the clinical, endoscopic, analytical, histopathological and therapeutic characteristics of the patients diagnosed and treated of EoE, in the outpatients consultations of the Digestive System and Allergology services of Araba University Hospital (HUA) between 2013 and 2015.

Methods: Retrospective review of the clinical, analytical, endoscopic and morphological data, and treatment received in a cohort of 123 patients diagnosed and treated for EEO in the Outpatients Consultations of Digestive and Allergy, at the Univeristy Hospital of Alava between 2013 and 2018.

Patients' past medical history was accessed through the OsabideGlobal program reviewing age, gender, clinical presentation, immunoallergenic manifestations, peripheral eosinophilia, endoscopic image and esophageal histology. The response to different treatments is also analysed, in regards to the clinical evolution of the patients with proton pump inhibitors (PPIs), swallowed with corticosteroids and dietary management according to the Allergy report.

Results: We studied 123 adult patients with a mean age, at diagnosis, of 38 years (ranging from 11-76 years). 73% of the patients were male. The main symptoms were dysphagia in 107 patients (87%) and food bolus impaction in 31 cases (23%). 51% of the patients in the study presented clinical manifestations of an immunoallergic type; according to the past medical history, the most frequent were rhinoconjunctivitis and asthma present in 45 patients from this group (71%), followed by alimentary hypersensitivity in 46%. Peripheral eosinophilia was present in 43 patients (34%). In 93 patients, the endoscopic findings were suggestive of EEO; the trachealization image was the most present (77%). The eosinophilic infiltration in the esophageal biopsy in excess of 20 eosinophils per high-power field (Eos / CGA) was reported in 71% of the cases and only five patients were quantified as greater than 80 Eo / CGA. Proton pump inhibitors (PPIs) were the first-line treatment in 100% of patients. In 40 cases (32%) it remained monotherapy, reaching clinical and histological remission in 55% of the cases. For patients not treated with PPIs as sole

treatment, topical corticosteroids were combined, assessing the clinical response, and not always the histology, to measure its efficacy. In 99% of the cases allergy tests were performed by the Allergy Service, with detection of allergens in 58 patients (47%) as part of the avoidance therapy.

The main limitation of our study was found when evaluating the response to different therapies, alone or combined, due to the lack of uniform guidelines for follow-up and treatment.

Conclusions: The diagnosed cases of eosinophilic esophagitis are increasing, probably due to a greater knowledge of the entity. EUS is part of the differential diagnosis in the study of chronic dysphagia, particularly in young men with a history of allergy, suggesting an immunological mechanism the basis of its pathogenesis. An endoscopy with adequate esophageal biopsies is essential for diagnosis, even in apparently healthy mucous membrane, where an eosinophil count greater than 15 Eos / CGA must be found for confirmation. The treatment includes the use of drugs or dietary modifications capable of inducing and maintaining the remission of symptoms and esophageal inflammatory eosinophilic infiltration, but this dietary treatment is not simple in most cases. The predictive ability of a combination of the results of skin allergy tests and blood analysis to identify the foods causing it is unsatisfactory. Endoscopic staging is reserved to resolve stenosis or decreased caliber of the esophagus, as a consequence of the process of fibrous remodeling of the organ. In recent years there have been important clinical trials and systematic reviews that have changed the way of understanding and managing the disease, with practical guidelines being necessary to standardise the care provided to patient.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CONCEPTO

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, que se origina en una respuesta inmune determinada por la exposición a antígenos. Clínicamente se caracteriza por síntomas relacionados con disfunción esofágica, e histológicamente se define por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en el epitelio del esófago, en el que predominan los eosinófilos como células más características. Además, el diagnóstico de la EEo precisa de la exclusión de afectación de órganos y secciones más distales del tubo digestivo, así como de otras causas potenciales de eosinofilia, incluyendo formalmente el reflujo gastroesofágico, y, hasta hace poco, la eosinofilia esofágica que responde a inhibidores de la bomba de protones, si bien este concepto está actualmente sometido a revisión.

Desde la caracterización inicial de la EEo como un síndrome clínico patológico propio distinto de la gastroenteritis eosinofílica, llevada a cabo a principios de los años 1990 por dos grupos independientes de investigadores (1,2), su prevalencia ha aumentado dramáticamente, hasta afectar al menos a un habitante por cada 2.000 en Europa y Norteamérica (3). Como resultado, la EEo representa en la actualidad la segunda causa de esofagitis crónica tras la ERGE y la principal causa de disfagia e impactación de alimentos en niños y adultos jóvenes. Pese a no asociarse con mortalidad o riesgo de malignización, su carácter crónico y su comportamiento progresivo impactan negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes:

2.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios han proporcionado información sobre la frecuencia de la EEo a partir de registros de casos, series de endoscopias y archivos de biopsias esofágicas, y más recientemente mediante estudios de base poblacional. Los resultados de estos últimos han sido recientemente resumidos en un metaanálisis (4). La prevalencia de la EEo ha aumentado rápidamente en varios países de Europa y Norteamérica, con una incidencia global variable entre 1 a 20 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, y prevalencia de entre 13 y 49 casos por 100.000 habitantes, siendo estas cifras significativamente mayores en los estudios publicados después de 2008.

En el caso particular de España, los resultados de un estudio de base poblacional que analizaba el periodo de estudio 2005 a 2011, estimaron una incidencia anual media para adultos de 6,4 casos por 100.000 habitantes, y una prevalencia de 44,6 casos por 100.000 habitantes **(3)**. Estas cifras han sido recientemente actualizadas para el periodo 2007-2016 y muestran un marcado aumento, hasta una incidencia media de 13,7 casos/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 81,7 pacientes/100.000 habitantes **(5)**. La EEO representa un 7% de los diagnósticos entre los sujetos adultos remitidos a exploración endoscópica por síntomas esofágicos **(6)**. Sin embargo, esta frecuencia aumenta hasta el 23 y el 50% si se considera únicamente a los pacientes con disfagia o impactación alimentaria, respectivamente **(7,8)**. Estos datos deben ser corroborados en series pediátricas, dado que la enfermedad en niños parece aún claramente infradiagnosticada **(9, 10)**.

La EEO puede presentarse a cualquier edad. En los niños la mayoría de los estudios coinciden en mostrar picos de incidencia que crecen con la edad **(11)**; entre los adultos, la mayor frecuencia de casos se ha descrito entre los 30 y los 50 años **(12)**.

Prácticamente todos los reportes han mostrado que la frecuencia de EEO es mayor en varones que en mujeres, tanto en niños como en adultos, con un odds ratio (OR) de 2,01 (IC95%: 1,63-2,48) en un metaanálisis de estudios poblacionales **(3)**.

Aunque se ha descrito la asociación familiar, su investigación en gemelos y casos familiares han mostrado que la concurrencia de EEO dentro de una familia se asocia de manera mucho más intensa a componentes ambientales que a causas genéticas **(13)**. Junto con el sexo masculino, la atopia ha sido considerada otro importante factor de riesgo para padecer EEO: ciertamente, estos pacientes presentan rinitis, asma bronquial y eccema con una frecuencia significativamente superior a la de la población general **(14)**. La alergia alimentaria mediada por IgE también ha sido relacionada con su etiopatogenia e incluso el tratamiento de la anafilaxia inducida por alimentos mediante inmunoterapia oral podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de EEO *de novo* **(15)**.

Sin embargo, hasta la fecha no ha podido demostrarse que la atopia por sí misma predisponga a padecer la enfermedad. De hecho, la EEO como forma particular de alergia alimentaria parece ser independiente de la acción de la IgE **(16)** y, por el

contrario, estar asociada a la IgG4 (17).

En todo caso, y al margen de la atopia, la EEO ha sido relacionada con otros trastornos. Entre ellos, el más antiguo fue la asociación con la enfermedad celíaca, resultado de un evidente sesgo de publicación, y actualmente descartado por varios estudios sólidos (18,19,20). Otras asociaciones descritas incluyen los síndromes hipereosinofílicos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la atresia esofágica y algunos trastornos del tejido conectivo, como los síndromes de Marfan o de Ehlers-Danlos (21), sin que haya sido posible demostrar una asociación causal o temporal entre ninguno de ellos y la propia EEO.

En cuanto a la posibilidad de la existencia de causas ambientales como factores de riesgo, el comportamiento epidémico de la enfermedad así lo sugiere. No está claro la causa por la cual los alimentos y alérgenos ambientales que habían sido tolerados por muchos años en los países afectados son ahora detonantes de la enfermedad. Los factores involucrados podrían al mismo tiempo explicar las causas de su baja prevalencia en los países en vías de desarrollo. Estos factores podrían ser múltiples y complejos y su discusión cae en terreno de la especulación, ya que la mayoría de ellos no se han estudiado intencionalmente en relación con la EEO y los pocos estudios se encuentran en fase preliminar (Tabla 1).

▪ Hipótesis de la higiene: erradicación de infecciones (inductor)
▪ Exposición temprana a antibióticos (inductor)
▪ Nacimiento por cesárea (inductor)
▪ Procesamiento de alimentos: conservantes, aditivos químicos, uso de hormonas, pesticidas (inductor)
▪ Susceptibilidad genética (protector o inductor)
▪ Cambios en la microbiota esofágica (protector o inductor)
▪ <i>Helicobacter pylori</i> (protector)
▪ Otras bacterias (protector)
▪ Parásitos intestinales (protector)

Tabla 1. Factores que podrían estar involucrados en la EEO como causa de epidemia en países desarrollados y con la baja prevalencia en países no desarrollados.

Según la “hipótesis de la higiene propuesta por Okada et al en 2010 (22), la reducción en la incidencia de infecciones en los individuos de los países desarrollados debido a la erradicación farmacológica de bacterias y parásitos es el origen de la incidencia incrementada de enfermedades alérgicas y autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal. En apoyo a esta hipótesis, se ha reportado un incremento en la incidencia en las últimas décadas de enfermedades alérgicas mediadas por mecanismos fisiopatogénicos similares a la EEO como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica (23).

Por último, podemos afirmar que el incremento en el número de casos diagnosticados se ha relacionado con un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos, que la consideran ya como un potencial diagnóstico diferencial ante un paciente con disfagia. El aumento en su frecuencia también se ha planteado como una consecuencia de la generalización de la endoscopia como técnica rutinaria en el estudio de las patologías digestivas, lo que también podría haber permitido el diagnóstico de más casos. Sin embargo, el aumento de la frecuencia que la EEO ha experimentado en los últimos años no puede ser explicado únicamente por estos hechos, pues distintos autores han demostrado que el aumento en la incidencia de nuevos diagnósticos, sobrepasa al incremento anual en las exploraciones endoscópicas realizadas (24).

2.3. FISIOPATOLOGÍA

Los eosinófilos son células sanguíneas originadas en la médula ósea que participan especialmente en las respuestas frente a parásitos y en la alergia. De manera habitual están presentes en pequeñas cantidades en los tejidos del tubo digestivo, especialmente en el colon, y en condiciones normales están ausentes en el epitelio esofágico sano (25). En la EEO, además de constituir el componente inflamatorio más evidente y que da nombre a la entidad, los eosinófilos contribuyen de manera relevante a los fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad, y actúan como células efectoras finales del daño epitelial asociado. La cuantificación de la densidad de eosinófilos intraepiteliales constituye un componente esencial de los criterios diagnósticos de la EEO, pues en el momento actual se establece el límite arbitrario de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en algún nivel de las biopsias

epiteliales esofágicas, como el pilar histológico para su diagnóstico (26).

El mecanismo patológico subyacente en la EEO es una reacción inmunitaria/alérgica con infiltración de eosinófilos y mastocitos que provocan inflamación esofágica mediante la liberación de citocinas tipo T *helper* (Th2) frente a antígenos presentes en la luz del esófago (27), principalmente antígenos componentes de dieta.

El alérgeno alimentario activa al sistema inmunitario que causa a las células T vírgenes CD4-positivo se diferencien a células Th2 que producen citocinas Th2, como la interleucina (IL)-5, IL-4 e IL-13. La IL-5 activa los eosinófilos que residen en la médula ósea. Mientras, las células Th2 circundantes, los mastocitos y los eosinófilos mismos liberan otras citocinas proinflamatorias, como la IL-13 e IL-4, las cuales estimulan la producción de la citocina eotaxina-3 por las células epiteliales esofágicas. La eotaxina-3 es un quimioatrayente potente para los eosinófilos activados, haciendo que se concentren en el esófago. Finalmente, los productos de degranulación liberados por los eosinófilos contribuyen a la lesión epitelial. Por lo que la EEO resulta de una lesión mediada por citocinas inducida por el sistema inmunitario.

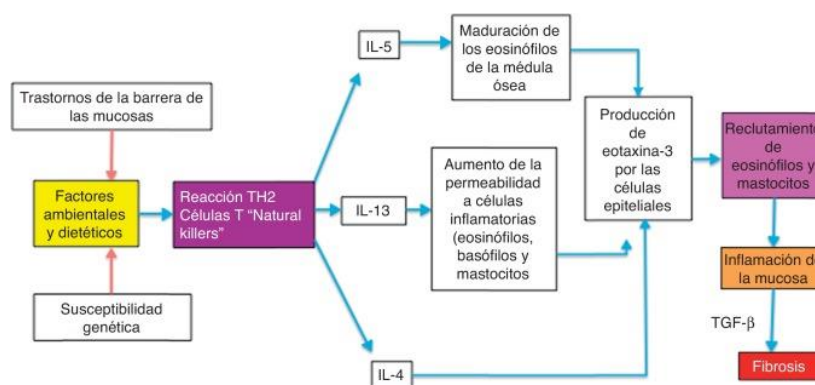


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos responsables de la EoE.

La disfagia y la impactación alimentaria son los síntomas cardinales de la EEO y se ha considerado que pueden ser secundarios a una combinación de fibrosis esofágica y alteraciones de la motilidad. De manera experimental, Rieder et al. (28) demostraron que la producción de factor de crecimiento transformante (TGF) - β 1 por los eosinófilos se encuentra aumentada en personas con EEO comparada con los controles y que su presencia induce la liberación de fibronectina, colágeno I y α -actina de músculo liso (α -SMA) por los fibroblastos y células musculares esofágicas,

lo que indica una transformación a un fenotipo profibrótico. Encontraron también que la presencia de TGF- β 1 disminuye la contracción de las fibras musculares esofágicas inducidas por campos eléctricos. Estos hallazgos sugieren una relación directa entre la expresión de esta citocina y alteraciones de la fibrogénesis y la motilidad en pacientes con EEo, mecanismos ambos que pueden contribuir al desarrollo de disfagia.

2.4. DIAGNÓSTICO

2.4.1. Aspectos clínicos

La EEo puede afectar a individuos de cualquier edad, habiéndose descrito pacientes desde el año de edad hasta los 98 años. Sin embargo, se presenta habitualmente en sujetos jóvenes, incluidos niños, adolescentes y adultos, hasta el punto de que se considera la principal causa de esofagitis crónica tras la ERGE en estos grupos de edad, y la principal causa de disfagia en nuestro entorno.

En adultos, la disfagia intermitente para sólidos constituye el síntoma más frecuente (25%-100%), junto con la aparición de episodios recurrentes de impactación del bolo alimenticio (29). De hecho, se ha observado que entre el 35 y el 50% de los pacientes adultos presentan al menos un episodio de impactación alimenticia, que les obliga a acudir a un Servicio de Urgencias, para su resolución endoscópica. No es infrecuente que los pacientes modifiquen sus hábitos alimenticios (comer más despacio, fraccionar los alimentos en trozos muy pequeños, masticar repetidamente y tomar líquidos abundantes durante y después de cada deglución), tratando de evitar los síntomas, pero haciendo que las manifestaciones clínicas de la EEo sean menos evidentes y puedan convivir con los síntomas de la enfermedad. Esto puede contribuir a un retraso en el diagnóstico.

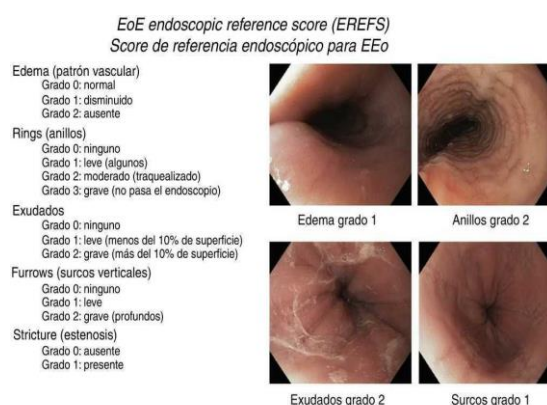
Estos síntomas deben orientar la sospecha diagnóstica y la realización de endoscopia siempre acompañada de toma de biopsias, ya que los hallazgos endoscópicos por sí solos no permiten establecer de manera fiable el diagnóstico (30).

Adultos
- Disfagia
- Impactación del alimento
- Vómitos
- Dolor torácico
Niños
- Disfagia
- Impactación del alimento
- Vómitos, regurgitación
- Dolor torácico
- Náuseas
- Pírosis
- Hipersalivación
- Comportamiento aversivo alimentario
- Hipocrecimiento
- Síntomas respiratorios: tos, estridor, sinusitis, obstrucción, neumonía

Tabla 2. Sintomatología asociada a la esofagitis eosinofílica.

2.4.2. Aspectos endoscópicos

Los hallazgos endoscópicos asociados a la EEO han sido sistematizados en la clasificación EREFS (acrónimo en inglés de exudados, anillos, edema, surcos y estenosis), que fue validada en pacientes adultos con un buen grado de acuerdo entre observadores (31). La capacidad de esta clasificación para diagnosticar y monitorizar la actividad de la EEO, sin embargo, ha resultado hasta ahora igualmente muy limitada (32,33). Por lo tanto, y pese a que esta práctica está muy extendida (34) los clínicos no deberían hacer suposiciones sobre la actividad biológica de la EEO exclusivamente basadas en los síntomas o los hallazgos endoscópicos, debiendo apoyar sus decisiones necesariamente también en los resultados de las biopsias.



Modificada con permiso del autor:
Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Gut 2013; 62: 489-95.

Figura 2. Score de referencia endoscópico para EoE.

2.4.3. Aspectos histológicos

Debido a que los cambios inflamatorios en la EEO son parcheados y pueden no estar presentes en todas las biopsias (35,36) deberían obtenerse al menos seis biopsias de

dos localizaciones distintas en el esófago, típicamente en la mitad proximal y distal del órgano. La sensibilidad del diagnóstico aumenta con el número de biopsias y alcanza el 100% con al menos estas seis muestras, que deberían dirigirse a las áreas con anomalías endoscópicas, principalmente exudados blanquecinos y surcos longitudinales, ya que estas muestran la máxima infiltración eosinófila (36,37). Las biopsias deben tomarse independientemente de que el esófago muestre un aspecto endoscópico normal, ya que esto se ha descrito en el 10 y el 32% de pacientes adultos y pediátricos, respectivamente (39,40). En el momento del diagnóstico inicial deberían también obtenerse biopsias de la mucosa gástrica y duodenal con el fin de excluir una gastroenteritis eosinofílica, especialmente en niños o en caso de presentarse otros síntomas gastrointestinales concomitantes. Estas biopsias no serían necesarias en las posteriores valoraciones de un paciente (38)

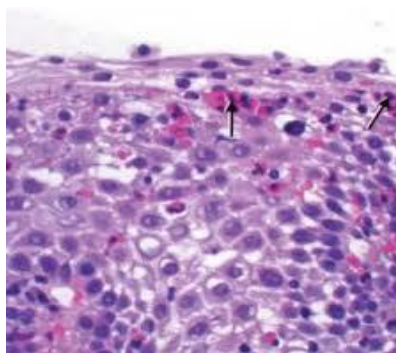


Figura 3. Microfotografía correspondiente a infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica.

ENDOSCÓPICAS	HISTOLÓGICAS
Esófago de apariencia normal	Infiltración eosinofílica
Surcos lineales	Epitelio engrosado
Anillos concéntricos, esófago felino ó traquealización	Papilas largas
Esófago de menor calibre, estenosis	Lámina propia fibrótica
Exudados-placas blandas	Microabscesos
Fragilidad, desgarros lineales, mucosa de papel crêpe al paso endoscópico	

Tabla 3. Características endoscópicas e histológicas de la EoE.

Desde la descripción inicial de la EoE el umbral histológico de densidad eosinofílica necesario para su diagnóstico ha variado (41), fijándose a partir de 2011 en 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA). Además de que este criterio

proporciona uniformidad para todos los pacientes, permite distinguir de manera precisa entre las dos enfermedades asociadas con infiltración por eosinófilos en la mucosa del esófago, EEO y ERGE, pues la ERGE se asocia a un bajo recuento, generalmente por debajo de cinco por CGA. Es importante resaltar nuevamente que la ERGE y EEO no son trastornos mutuamente excluyentes y pueden coexistir en un mismo paciente. El punto de corte de 15Eo/CGA ha mostrado recientemente una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% en el diagnóstico de la enfermedad (42). Sin embargo, este umbral resulta algo arbitrario, pues el tamaño de un CGA varía entre fabricantes de microscopios y debe ser evaluado siempre dentro del contexto clínico, especialmente en aquellos casos con recuentos compatibles con EEO obtenidos de muestras de pacientes asintomáticos. Informar de la densidad de eosinófilos por milímetro cuadrado y la comunicación con el patólogo ante hallazgos cuestionables resultan útiles en la práctica clínica, así como evaluar otros marcadores histológicos adicionales que caracterizan a la EEO, como la presencia de microabscesos eosinofílicos, espacios intercelulares dilatados, despegamientos en la superficie epitelial por efecto de los eosinófilos, elongación de las papilas conjuntivas, y la presencia de fibrosis en la lámina propia. Las tinciones con hematoxilina y eosina resultan suficientes para la valoración histológica de la EEO en la rutina clínica.

Criterios Diagnósticos Actuales

La presencia simultánea de:

- síntomas de disfunción esofágica,
- biopsias con ≥ 15 eos/hpf
- ausencia de respuesta histológica al tratamiento con IBP, ó bien pH-metría normal.

• Exclusión de eosinofilia en otros tramos digestivos, especialmente en niños y en adultos si presentan síntomas sugestivos

Figura 4. Criterios diagnósticos actuales para la EoE.

Como ya hemos comentado la EEO debe diferenciarse de la eosinofilia esofágica causada por ERGE y la eosinofilia esofágica sensible a los IBP (EE-SIBP). Esta última entidad es clínica, endoscópica e histológicamente indistinguible de la EEO, y

se desconoce si es un fenotipo de la EEO, que responde a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o si se trata de una entidad independiente (43)

2.5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

La duración de la enfermedad no tratada constituye el principal factor de riesgo para la remodelación fibrosa esofágica y la formación de estenosis (44), cuya prevalencia aumenta del 47 al 88% cuando el retraso diagnóstico (y la ausencia de tratamiento aparejado) pasa de dos a más de 20 años (45), y se dobla con cada aumento de 10 años en la edad del paciente al diagnóstico (46). No existe prueba alguna de que la EEO sea una condición premaligna. Por su carácter crónico y progresivo, la EEO impacta sobre la calidad de vida y el ajuste psicosocial de los afectados y sus familias. Entre los adultos, afecta al funcionamiento psicosocial, pero no al bienestar físico o al funcionamiento mental. La ansiedad derivada de las incertidumbres sobre la evolución de la enfermedad a largo plazo, el uso prolongado de fármacos o de dietas altamente restrictivas y el riesgo de impactación alimentaria obstaculiza las interacciones sociales. La calidad de vida empeora en todas las edades en los casos con síntomas esofágicos más pronunciados y enfermedad histológica activa (4)

2.6. TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico inicial de EEO, la monitorización de la actividad de la enfermedad, que incluye tanto la presencia o ausencia de síntomas como de inflamación eosinofílica en la mucosa del esófago en respuesta a las intervenciones terapéuticas, es una necesidad compartida con otras enfermedades crónicas.

✓ Resolución de los síntomas clínicos
✓ Alcanzar y mantener la remisión de la enfermedad
✓ Prevención de las complicaciones fibróticas tales como las estenosis
✓ Evitar los efectos iatrogénicos de los fármacos
✓ Conseguir una calidad de vida adecuada
✓ Prevención de deficiencias nutricionales con el tratamiento dietético

Tabla 4. Objetivos del tratamiento de la EoE.

La capacidad de los síntomas (o de su ausencia) para predecir la actividad inflamatoria se ha desvelado repetidamente muy limitada. El desarrollo del índice de actividad de la EEO (EESAI) específico para esta enfermedad (47), que cuantifica las dificultades potenciales previstas por los pacientes ante alimentos con diferentes consistencias así como las modificaciones de la dieta o del comportamiento para solventarlas, posee una capacidad predictiva muy modesta sobre la actividad inflamatoria, como ha quedado plasmado en un reciente estudio multicéntrico y prospectivo (48).

El tratamiento comprende el uso de fármacos o de modificaciones dietéticas capaces de inducir y mantener la remisión de los síntomas y del infiltrado inflamatorio eosinofílico esofágico, y de dilatación endoscópica para resolver las estenosis o el calibre disminuido del esófago, como consecuencia del proceso de remodelado fibroso del órgano (49).

2.6.1. Dieta

El término de alérgeno alimentario como primer desencadenante de EEO fue introducido por Kelly et al. en una cohorte pediátrica con síntomas de ERGE y EEO no respondedora a tratamiento con IBP o funduplicatura (40, 50).

El atractivo del tratamiento dietético procede de la ausencia de efectos adversos si se garantiza la nutrición adecuada, de su alta eficacia potencial comparable o superior a la de algunas opciones farmacológicas, con un menor coste para los sistemas sanitarios.

Las modificaciones dietéticas han demostrado ser un tratamiento efectivo para inducir la remisión histológica, hasta tal punto de ser considerado una terapia de primera línea tanto en niños como en adultos afectados (51). Las estrategias de manipulación dietética incluyen la alimentación exclusiva mediante fórmula elemental, eliminación dirigida de alimentos en base a los resultados de las pruebas de alergia, y la eliminación empírica de aquellos alimentos más inmunógenos que la provocan.

La alimentación exclusiva con una dieta elemental carente de actividad antigénica, basada en una fórmula de aminoácidos, ofrece una eficacia combinada global de más

del 90% en la inducción de la remisión de la EEO. A pesar de su eficacia, esta intervención no está exenta de inconvenientes como la necesidad de evitar todos los alimentos convencionales, sabor desagradable, alto costo, sus efectos psicológicos y sociales, motivo por los cuales su indicación se ha restringido casi exclusivamente a pacientes pediátricos (51) y en caso de fracaso del tratamiento farmacológico (49).

Otra estrategia de utilidad es la eliminación de los alimentos frente a los que se obtengan resultados positivos mediante inoculaciones (pruebas cutáneas de *prick* SPT) y/o a través de la colocación de parches epidérmicos (APT) (52).

Un metaanálisis mostró que la eficacia global de la dieta de eliminación dirigida mediante pruebas cutáneas era del 45,5%, con gran heterogeneidad indicativa de una baja reproducibilidad (51). Las tasas de eficacia fueron notablemente menores en adultos que en niños. La eliminación de alimentos mediante microarrays de IgE a partir de muestras de sangre logró la remisión solamente en el 7 % de los pacientes adultos (53). Dicho esto, la capacidad predictiva de una combinación de los resultados de las pruebas de alergia cutáneas y de análisis sanguíneo para identificar los alimentos causantes fue insatisfactoria (54), hasta tal punto que la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) no recomiendan realizar estas pruebas para identificar los alimentos responsables de la EEO. (16).

Debido a la imposibilidad de manejar la terapia de la dieta elemental por sus numerosas desventajas y a la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas de alergia para detectar los alimentos causantes de EEO, Kagalwalla et al (50,55) estudiaron, en una cohorte pediátrica, la eficacia de una dieta empírica de eliminación de seis alimentos (SFED) que contienen los alérgenos más comunes relacionados con la EEO. En esta terapia, los pacientes evitan la ingestión de leche, soja, trigo, cacahuets/nueces de árbol y pescados y mariscos (56). Se consiguió una remisión histológica del 74% de los niños tratados (49). Sin embargo, el papel de los alérgenos alimentarios en EEO y la utilidad de SFED en el tratamiento de la enfermedad no ha sido evaluado en adultos (56). La reintroducción secuencial de cada uno de los alimentos excluidos bajo control endoscópico e histológico permite identificar a los alimentos responsables en cada paciente (49). Por otra parte, la gran restricción dietética y el elevado número de endoscopias necesarias para completar el

proceso, ha llevado a esquemas más sencillos, como la dieta de eliminación de cuatro alimentos (FGED: leche, trigo, huevo y leguminosas/soja, obteniendo una eficacia de remisión clínico-patológica del 54% en adultos y del 64% en niños (57). Después de la reintroducción de alimentos, los antígenos alimentarios más comunes relacionados con la inflamación esofágica fueron leche de vaca (85%), huevo (35%), trigo (33%) y soja (19%) (58).

Una vez identificados los alimentos responsables la evitación a largo plazo mantiene la remisión de la enfermedad. Dos estudios realizados en adultos mostraron que todos los adultos que evitaron el o los alimentos responsables lograron remisión clínica e histológica de la enfermedad hasta 3 años después (58).



Figura 5. Alimentos con más capacidad inmunógena implicados en la EoE.

2.6.2. Tratamiento farmacológico

2.6.2.1. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones

La ineficacia de la terapia antirreflujo en los pacientes afectados de EEO ha obligado a reconocer a esta enfermedad como una nueva entidad. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) logra una remisión inflamatoria de todo el tracto esofágico, así como sintomática en el 50% de los pacientes. En 2011 se introdujo el concepto de PPI-REE (PPI-responsive esophageal eosinophilia), para referirse a aquellos pacientes diagnosticados de EEO y que conseguían una remisión histológica de la enfermedad después de un manejo terapéutico con IBPs.

Actualmente, varios estudios afirman que al menos un tercio de los pacientes supuestamente afectados de EEO, reciben un diagnóstico de PPI-REE. Curiosamente,

PPI-REE y EEO tienen en común los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos; pHmetría, así como citoquinas relacionadas con la inflamación eosinofílica y genes implicados. Con todo esto podemos decir que la entidad PPI-REE constituye un subfenotipo de EEO en lugar de una entidad totalmente diferente, y que los IBPs pueden considerarse una estrategia de tratamiento eficaz **(59)**. Se ha observado mayor eficacia cuando se reparte la dosis total de estos fármacos en dos tomas al día, y entre aquellos pacientes afectados de reflujo gastroesofágico patológico. Las dosis recomendadas de IBPs en adultos son omeprazol 20-40 mg dos veces al día o equivalente; en niños, 1-2 mg/kg de omeprazol o equivalente. Por tanto, la estrategia terapéutica a largo plazo consistiría en emplear dosis mínimas eficaces para lograr la remisión. Una reciente serie prospectiva en niños detectó que el 78% permanecían en remisión tras un año con la mitad de la dosis empleada para la inducción. En adultos se evidenció una remisión histológica y clínica en aproximadamente el 75% de los pacientes tras un año de seguimiento. Al interrumpir el tratamiento farmacológico, la sintomatología y el recuento de eosinófilos en el esófago recurren a los 3-6 meses. Entre los pacientes recidivantes, la mayoría recobran la remisión tras la escalada de dosis **(49)**.

2.6.2.2. Corticoides tópicos

A pesar de que actualmente no se dispone de ninguna formulación específica comercializada para el manejo de la enfermedad, se han llevado a cabo numerosos estudios en niños y adultos con corticoides tópicos (CT), demostrando una alta eficacia para la remisión histológica.

El sistema de liberación del fármaco a lo largo del tramo esofágico es clave para conseguir una adecuada cobertura de la mucosa del órgano, evitando el depósito de corticoide en otros órganos. Los métodos de administración del CT determinan el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa y la mayor tasa de remisión histológica **(49)**.

No existen fármacos específicos ni formulaciones diseñadas para la administración tópica en esta patología, por lo cual la eficacia vendría determinada en gran medida por el tiempo de contacto del agente terapéutico con la mucosa y su grado de penetración en la pared esofágica, así como una desaparición del efecto con la

retirada del medicamento. Las vías de administración son deglución tras nebulización (fluticasona en spray) u oral directa (budesonida viscosa con excipiente y fluticasona líquida), con las recomendaciones adicionales de administrarlo después del desayuno y antes acostarse para evitar el contacto posterior con alimentos.

Hasta la fecha se han realizado 13 ensayos aleatorizados en niños y adultos con CT, resumidos en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (**60, 61**). Estos estudios han confirmado la elevada eficacia de estos fármacos para inducir la remisión histológica. Sin embargo, la interpretación comparativa de los resultados es compleja por las variaciones en los criterios de inclusión, fármacos utilizados (fluticasona o budesonida), dosis diarias, duración del tratamiento (de 2 a 12 semanas), modos de aplicación del fármaco (inhaladores con polvo seco, suspensiones de viscosidad variable o comprimidos efervescentes bucodispersables), y los criterios para definir remisión histológica (de <1 a <20 eosinófilos por CGA).

El tratamiento con CT también es efectivo para conseguir una remisión de la enfermedad a largo plazo en pacientes que responden a ellos. Los CT deglutidos parecen ofrecer un perfil de seguridad favorable, sin reacciones adversas graves. La candidiasis esofágica es el efecto adverso más frecuente (5-10%), asintomática en la mayoría de casos. En pacientes pediátricos se han descrito casos de supresión de eje hipofisio-suprarrenal noconfirmado en otras series.

Una nueva fórmula de budesónida, *Jorveza*, elaborada exclusivamente para la EEo. administrada en comprimidos efervescentes bucodispersables, ha demostrado capacidad para inducir remisión histológica universal en toda la longitud esofágica tras solo dos semanas de tratamiento (**49**). La Agencia Europea del Medicamento autorizó su comercialización en enero de 2018, válida en toda la Unión Europea.

2.6.2.3. Otros tratamientos para la esofagitis eosinofílica

La eficacia de azatioprina o 6-mercaptopurina ha sido estudiada en una serie pequeña de casos, mostrando una remisión de la enfermedad, libre de esteroides por un periodo de hasta 5 años, con recidiva tras la finalización del tratamiento.

cromoglicato sódico y los antihistamínicos no tienen ningún efecto sobre laEEo, al igual que el antagonista de leucotrienos montelukast.

Varios agentes biológicos también han sido estudiados en la EEO. La eficacia de los anticuerpos monoclonales anti- IL5, mepolizumab y reslizumab se ha evaluado en niños, adolescentes y adultos con EEO, no mostrando mejoría sintomática en comparación con placebo, aunque sí en todos los casos se detectó una reducción significativa de la infiltración eosinofílica, sin conseguir una remisión histológica (49).

2.6.3. Dilatación endoscópica

La dilatación esofágica endoscópica (DEE) con balones, bujías o dilatadores rígidos es el único tratamiento endoscópico disponible para la EEO. Ha sido utilizada principalmente en pacientes adultos con EEO con patrón estenosante refractarios al tratamiento médico. Cuando se realiza por endoscopistas experimentados y en centros de mayor volumen, la dilatación es un procedimiento seguro (62). Sin embargo, se han definido varios factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones que incluyen el presentar una larga historia de disfagia, la presencia de una alta densidad de eosinófilos, la menor edad del paciente, los procedimientos repetidos y el estrechamiento luminal localizado en los tercios superior y medio (63).

Su eficacia ha sido plasmada en un metaanálisis de 27 estudios observacionales sobre un total de 845 pacientes y 1.820 dilataciones esofágicas. Se documentó una mejoría sintomática en el 95% de los pacientes (IC95%: 90-98%), con una duración del efecto de alivio sintomático muy variable. Las complicaciones fueron infrecuentes, incluyendo perforación (0,38% de los casos), hemorragia (0,05%) y hospitalización (0,67%), sin mortalidad alguna (64).

La dilatación esofágica no controla la inflamación crónica que contribuye al remodelado esofágico, por lo que no debería emplearse de manera aislada sin un tratamiento antiinflamatorio (IBPs, CT o dieta) eficaz concomitante.

2.6.4. Esquema terapéutico

La EEO es una enfermedad crónica en la que la inflamación esofágica progresa con el tiempo hacia la remodelación fibrótica, conduciendo a esófagos de calibre estrecho y estenosis esofágicas.

En líneas generales, los IBP, la dieta o CT pueden ofrecerse como terapia antiinflamatoria de primera línea. La elección de tratamiento debe discutirse individualmente con el paciente y puede ser intercambiable con el tiempo. La eficacia de cualquier terapia debe verificarse mediante una endoscopia de seguimiento después de un curso inicial de 6 a 12 semanas. La dilatación endoscópica debe considerarse en pacientes con disfagia/impacción alimentaria que no responden al tratamiento antiinflamatorio.

En el año 2017 ha sido publicada la última guía práctica “Pautas sobre la esofagitis eosinofílica: declaraciones basadas en la evidencia y recomendaciones para el diagnóstico y manejo en niños y adultos” (65). Esta guía es un documento elaborado de forma sistemática para ayudar a los profesionales a tomar las decisiones más adecuadas para el paciente con esta enfermedad. Para ello se proponen recomendaciones que provienen de las mejores pruebas científicas existentes para el diagnóstico de la EoE, así como las modalidades de tratamiento y el seguimiento de los pacientes a nivel global.

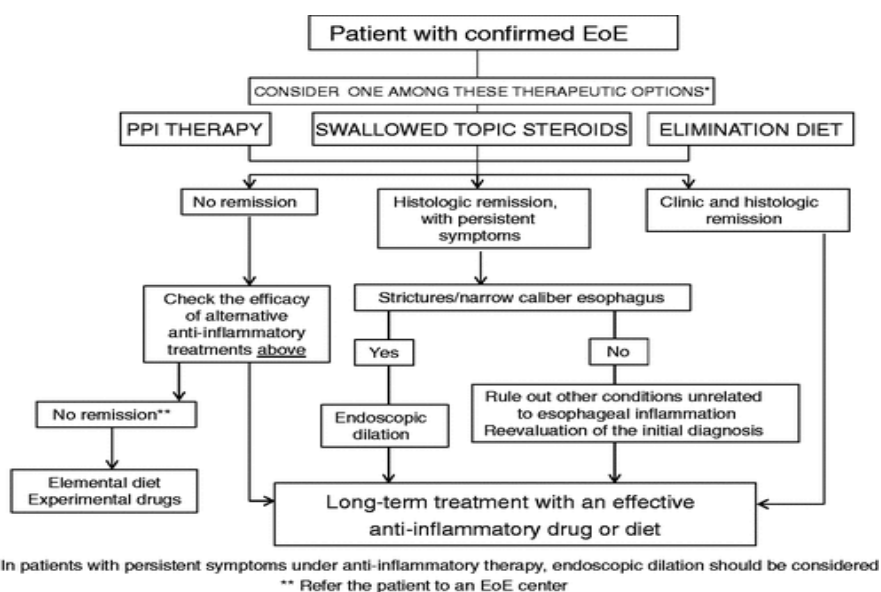


Figura 6. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la EoE.

En la actualidad es bien sabido que la terapia con IBP conduce a una remisión clínica e histológica (<15 eos/CGA) en la mitad de los pacientes con sospecha de EoE. Debido a su perfil de seguridad, facilidad de administración y altas tasas de respuesta

puede considerarse un tratamiento de primera línea, aunque la elección del tratamiento debe realizarse después de que el paciente esté informado acerca de las ventajas y desventajas de las terapias alternativas, como la dieta y los esteroides tópicos.

Los tratamientos pueden ser intercambiables, ya que los pacientes que responden a la dieta/esteroides tópicos también pueden lograr una remisión adicional con IBP y viceversa. En caso de falta de respuesta a los IBP, se debe elegir entre una terapia con esteroides tópicos o dietética. La elección debe discutirse una vez más individualmente con el enfermo y sus familiares y puede depender de la edad (los adolescentes y adultos jóvenes generalmente muestran una mala adherencia a la dieta).

Una vez que se instaura el tratamiento, la elección puede cambiar con el tiempo debido a la aparición de efectos secundarios o la falta de voluntad del paciente para continuar con el medicamento o un impacto negativo en la calidad de vida y los recursos familiares (intervenciones dietéticas).

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo ha sido describir retrospectivamente, las características clínicas, endoscópicas, analíticas, histopatológicas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados y tratados de EEO, en las Consultas Externas (CCEE) de los servicios de Aparato Digestivo y Alergología del Hospital Universitario Araba (HUA) entre los años 2013 y 2018.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra del estudio corresponde a los pacientes adultos con diagnóstico de EEO atendidos en los Servicios de Aparato Digestivo y Alergología del Hospital Universitario de Álava durante los años 2013-2018. La población que tiene acceso a dichos servicio es la de los habitantes de las Organizaciones Sanitarias Integradas (OSI) de los territorios de Álava y Alto Deba.

Los Códigos de Identificación Corporativo (CIC) de los pacientes fueron localizados por la Unidad de Gestión Sanitaria y Sistema de Información Sanitaria (UGS-SIS)

del HUA utilizando como herramienta de selección la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 1ª edición), codificada la EEo por código K20.0.

La revisión de los datos en la historia clínica se realizó de forma simultánea por el tutor y alumno con acceso al sistema informático con las claves del tutor no compartidas.

Las variables observadas fueron edad en el momento del diagnóstico, sexo, síntoma motivo de consulta, enfermedades inmunoalérgicas asociadas, eosinofilia periférica con rangos normales (0-5 %) ($0-0,5 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$), imagen endoscópica, recuento de Eo/GCA en las biopsias esofágicas, tratamientos recibidos, tiempo de administración y controles de respuesta. La gestión de los datos obtenidos se ha realizado a través del programa excell.

5. RESULTADOS

Se analizaron las variables en 123 pacientes, adultos, con una edad media en el momento del diagnóstico de 38 años (11- 76 años), habiéndose realizado el diagnóstico antes de los 45 años en 85 pacientes. El 73% fueron varones. En la **figura 7** se muestra la prevalencia de la enfermedad según el sexo dentro de nuestra población de estudio.

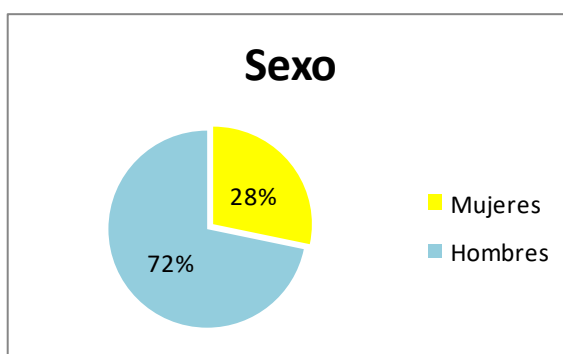


Figura 7. Distribución de la EEo según el sexo.

Los principales síntomas que motivaron el estudio fueron disfagia en 107 pacientes (87%) e impactación del bolo alimenticio en 31 casos (23 %). Se puede observar en la **figura 8** la sintomatología que más típicamente presentaron los pacientes que fueron estudiados.

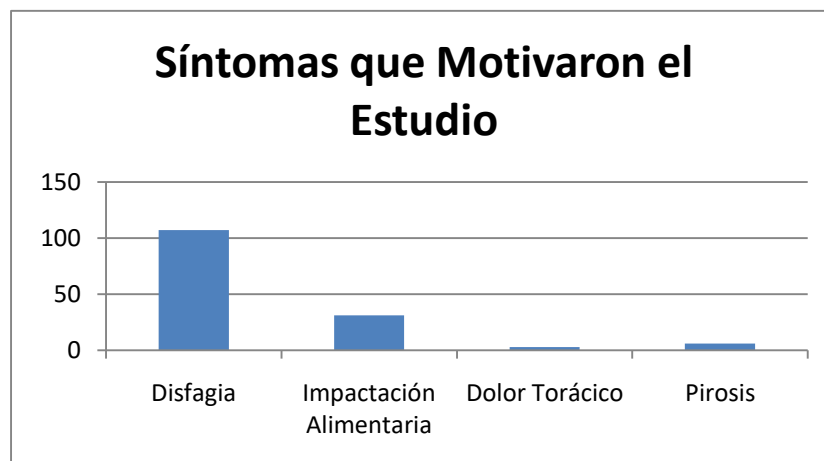


Figura 8. Sintomatología más frecuente encontrada en nuestro grupo de pacientes.

En 63 pacientes, 51% de la serie, presentaba manifestaciones clínicas de tipo inmunoalérgico representadas en la **figura 9**; por anamnesis las más frecuentes fueron rinoconjuntivitis y asma, presentes en 45 pacientes de este grupo (71%), seguida de hipersensibilidad alimentaria en el 46%.

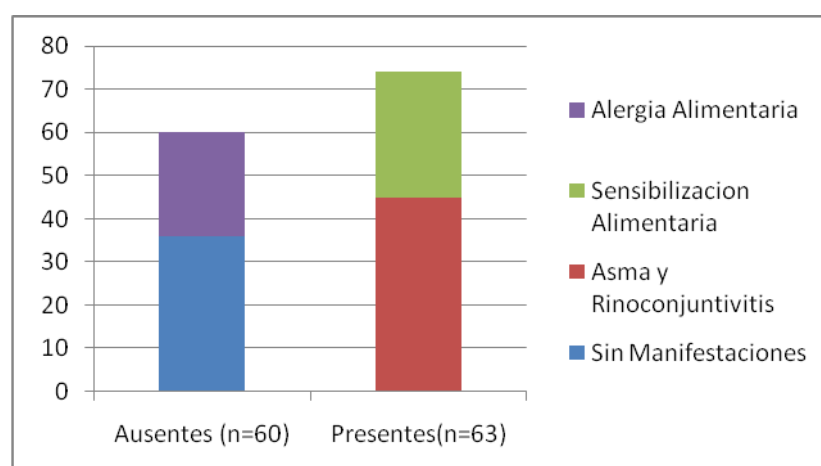


Figura 9. Manifestaciones inmunoalérgicas en la EEO.

La eosinofilia periférica estuvo presente en 43 pacientes, 35% del global, encontrándose en el 66%, (42) del grupo con manifestaciones inmunoalérgicas. En 30 pacientes, 24 % no se describieron hallazgos endoscópicos, siendo las lesiones más habituales, en el resto de pacientes con lesiones sugerentes, la traquealización descrita en 72 casos (77%) seguida de surcos longitudinales en el 33%, pudiendo coexistir ambas lesiones. En la **figura 10** se reflejan gráficamente los hallazgos endoscópicos más frecuentes que definen la esofagitis eosinofílica en nuestra población de estudio.

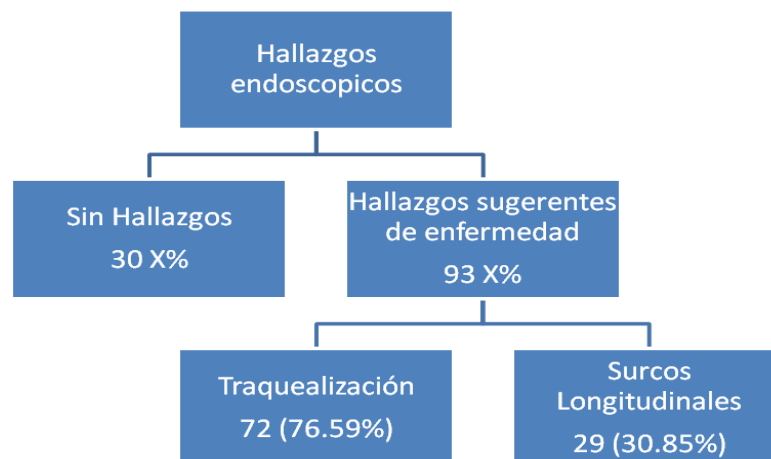


Figura 10. Hallazgos endoscópicos.

La infiltración eosinofílica en la biopsia esofágica superior a 20 Eos/CGA se informó en el 71 % de los casos y sólo en cinco pacientes se cuantificó como superior a 80 Eo/CGA. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) fue el tratamiento de primera línea en el 100% de los enfermos. En 40 casos (32%) se mantuvo en monoterapia llegándose a la remisión clínica e histológica en el 55 % de estos casos. A los pacientes no tratados con IBPs como único tratamiento, se combinaron con corticoides tópicos valorando la respuesta clínica, y no siempre histología, para medir su eficacia. En el 99 % de los casos se realizaron las pruebas de alergia por parte del Servicio de Alergología, con detección de alérgenos en 58 pacientes (47%) formando parte de la terapia su evitación.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo, nos hemos encontrado con ciertas limitaciones:

La principal y de la que tal vez pueda obtenerse una conclusión fundamenta, ha sido la limitación en el momento de valorar la respuesta a tratamientos en monoterapia ó combinados y medir su eficacia, por la falta de pautas uniformes de seguimiento y terapéutica, dada la diversidad de especialistas que atendieron los procesos. La interpretación de los resultados es compleja por las variaciones en los fármacos utilizados, dosis diarias, duración del tratamiento, modos de aplicación del fármaco (inhaladores con polvo seco, suspensiones de viscosidad variable), y los criterios para definir remisión histológica (de <1 a <20 Eo/CGA). Serían por tanto erróneas

las conclusiones obtenidas y tampoco adecuadas para apoyar recomendaciones terapéuticas.

El retraso en los controles endoscópicos tampoco favorecía los tiempos requeridos para valorar la respuesta histológica y facilitar pauta terapéutica.

El programa deja acceso a las órdenes de prescripción y dispensación farmacológica pero no se puede asegurar, tratándose de medicación crónica en población joven, su cumplimiento. Además no se encontraban registradas las prescripciones realizadas en el ámbito privado.

7. DISCUSIÓN

La Eoes una enfermedad de creciente interés, que afecta predominantemente a niños y a adultos jóvenes de sexo masculino y cuya prevalencia real es desconocida. En nuestra serie, se observa en efecto un alto predominio en el sexo masculino y respecto a la edad, podemos verla a cualquier edad, realizándose su diagnóstico predominantemente en la edad pediátrica y en los adultos con menos de 45 años.

La EEO es un diagnóstico diferencial de la disfagia en adultos jóvenes que constituye la forma de presentación principal, acompañada frecuentemente de episodios de impactaciones alimentarias esofágicas.

En su patogenia parece existir una respuesta aberrante a alérgenos siendo la más habitual en nuestra serie la rinoconjuntivitis. Aún encontrándose descrita en la bibliografía la presencia de eosinofilia periférica hasta en el 50 % de los pacientes, en nuestro estudio solo se encontraba presente en el 35 % de los casos. En la actualidad no se considera un criterio diagnóstico ni se ha demostrado que esté relacionada con la evolución de la enfermedad. Aunque, si se ha observado, que pacientes con antecedentes de fenómenos inmunológico-alérgicos tienen tendencia a elevar sus niveles de eosinófilos en sangre periférica.

Respecto a los hallazgos endoscópicos, se han descrito el esófago traquealizado, los anillos distales, las estenosis, los surcos longitudinales, los exudados mucosos, la fragilidad de la mucosa, como las alteraciones más frecuentemente encontradas, sin que ninguna de ellas sea patognomónica de la EEO y pudiendo coexistir más de una lesión en un mismo paciente. Estos hallazgos también estaban presentes en nuestro

estudio siendo la imagen de traquealización de la mucosa esofágica la más frecuente, en el 77% de los casos. Aunque algunos autores refieren una mayor incidencia de complicaciones durante la endoscopia no existen cifras al respecto; en nuestra serie se produjeron sólo dos desgarros mucosos, con sangrado escaso autolimitado. Sin embargo, no siempre se encuentran alteraciones endoscópicas por lo que la toma de biopsias debe realizarse en todos los casos con sospecha clínica, aún en mucosa esofágica endoscópicamente sana. Tomando en cuenta que la EoE es un diagnóstico clínicopatológico, y dado que la infiltración de eosinófilos puede distribuirse de manera irregular por toda la longitud del esófago y que la normalidad endoscópica no excluye el diagnóstico, se necesitan biopsias tanto del esófago distal como del proximal para lograr un diagnóstico preciso. Ya hemos comentado que se establece como criterio la presencia de ≥ 15 Eos/CGA y biopsia gástrica y duodenal sin infiltración eosinofílica patológica. En nuestra serie el recuento de eosinófilos descrito en las biopsias fue de >20 Eos/CGA en 87 pacientes variando dicha cuantificación, solo descrito en cinco pacientes >80 Eos/CGA, dependiendo también del patólogo firmante. Hay que tener en cuenta siempre los errores de muestro, dado que no solo es necesario el número correcto de biopsias, sino tener en cuenta que la infiltración eosinofílica será mayor en las áreas reconocidas endoscópicamente como mas patológicas.

A partir de los ensayos clínicos controlados sobre corticosteroides tópicos y de los estudios con terapias dietéticas, se podría extrapolar que hasta una cuarta parte de los pacientes con EEO podrían no responder a distintas opciones terapéuticas (EEO refractaria a tratamiento) El primer factor que debemos tener en cuenta a la hora de analizar los resultados, es si el paciente se ha adherido de forma correcta a la terapia prescrita, y si la formulación empleada es capaz de lograr una adherencia a la mucosa esofágica que permita una eficacia terapéutica.

En caso de estenosis persistente, estaría indicada la realización de dilataciones endoscópicas.

8. CONCLUSIONES

La esofagitis eosinofílica es una entidad emergente y dinámica, siendo un problema de salud cada vez más relevante en nuestro medio en los últimos seis años.

El aumento de casos diagnosticados de EEO podría deberse probablemente a un mayor conocimiento de la entidad. Por otro lado el aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica, hipersensibilidad a alimentos y aeroalérgenos, también justificaría el aumento en la incidencia de la EEO, considerada como otra condición alérgica por tener una patogénesis de tipo inmunológico. La EEO puede presentarse a cualquier edad, habiéndose descrito la mayor frecuencia de casos antes de los 45 años y en varones.

La disfagia sigue siendo el síntoma de presentación más común.

La endoscopia con toma de biopsias esofágicas correctas es fundamental para su diagnóstico, aún en mucosa aparentemente sana, donde se debe encontrar para su confirmación un recuento de eosinófilos superior a 15 Eos/CGA.

Una vez establecido el diagnóstico, es necesario la monitorización de la actividad de la enfermedad, que incluye tanto la presencia o ausencia de síntomas como de inflamación eosinofílica en la mucosa del esófago en respuesta a las intervenciones terapéuticas.

Los IBPs, la dieta o los esteroides tópicos pueden ofrecerse como terapia antiinflamatoria de primera línea. La elección de tratamiento debe discutirse individualmente con el paciente y puede ser potencialmente intercambiable con el tiempo.

La alergia alimentaria mediada por IgE ha sido relacionada con la EEO. Aún así debe de tenerse en cuenta que las pruebas de alergia habituales no identifican qué causa la enfermedad en cada paciente particular.

La dilatación endoscópica debe reservarse para resolver las estenosis o el calibre disminuido del esófago, como consecuencia del proceso de remodelado fibroso del órgano.

Los pacientes con EEO recaen frecuentemente tras la suspensión del tratamiento

planteándonos por lo tanto una serie de incógnitas sobre la necesidad de un tratamiento de mantenimiento, continuo o intermitente en la mayoría de los casos.

Es necesario disponer de guías clínicas basadas en la evidencia y el cumplimiento de sus recomendaciones, para ayudar a los profesionales a tomar las decisiones más adecuadas para cada paciente diagnosticado de la enfermedad.

Hasta muy recientemente no disponíamos de medicamentos específicamente desarrollados para la EEO, y los pacientes, hasta su comercialización, tienen que ser tratados con formulaciones no capaces de asegurar la correcta cobertura del esófago.

9. BIBLIOGRAFIA

1. S.E. Attwood,T.C. Smyrk,T.R. Demeester,J.B. JonesEsophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome*Dig Dis Sci*, 38 (1993), pp. 109-116
2. A. Straumann,H.P. Spichtin,R. Bernoulli,J. Loosli,J. Vöglin[Idiopathic eosinophilic esophagitis: A frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]*Schweiz Med Wochenschr*, 124 (1994), pp. 1419-1429
3. A. Arias,A.J. LucendoPrevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain.*Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25 (2013), pp. 208-212
4. A.J. Lucendo,L. Arias-González,J. Molina-Infante,A. AriasSystematic review: Health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis—measure instruments and determinant factors*Aliment Pharmacol Ther*, 46 (2017), pp. 401-409
5. Molina-Infante,P.L. Gonzalez-Cordero,H.C. Ferreira-Nossa,P. Mata-Romero,A.J. Lucendo,A. AriasRising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016)*United Eur Gastroenterol J.*, (2017), DOI: 205064061770591
6. G.R. Veerappan,J.L. Perry,T.J. Duncan,T.P. Baker,C. Maydonovitch,J.M. Lake Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper

- endoscopy: A prospective study *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7 (2009), pp. 420-426
7. S.L.W. Sperry, S.D. Crockett, C.B. Miller, N.J. Shaheen, E.S. Dellon
Esophageal foreign-body impactions: Epidemiology, time trends, and
the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis *Gastrointest Endosc*,
74 (2011), pp. 985-991
 8. P. Kerlin, D. Jones, M. Remedios, C. Campbell
Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus *J Clin Gastroenterol*, 41 (2007), pp. 356-361
 9. C.W. Hurtado, G.T. Furuta, R.E. Kramer
Etiology of esophageal food impactions in children *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 52 (2011), pp. 43-46
 10. C.A. Hill, J. Ramakrishna, M.S. Fracchia, D. Sternberg, S. Ojha, S. Infusino
Prevalence of eosinophilic esophagitis in children with refractory aerodigestive symptoms *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 139 (2013), pp. 903-906
 11. J.M. Spergel, T.F. Brown-Whitehorn, J.L. Beausoleil, J. Franciosi, M. Shuker, R. Verma
14 years of eosinophilic esophagitis: Clinical features and prognosis *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48 (2009), pp. 30-36
 12. E.S. Dellon, E.T. Jensen, C.F. Martin, N.J. Shaheen, M.D. Kappelman
Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12 (2014), pp. 589-596
 13. E.S. Alexander, L.J. Martin, M.H. Collins, L.C. Kottyan, H. Sucharew, H. He
Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis *J Allergy Clin Immunol*, 134 (2014), pp. 1084-1092.e1
 14. J. González-Cervera, A. Arias, O. Redondo-González, M.M. Cano-Mollinedo, I. Terreehorst, A.J. Lucendo
Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 118 (2017), pp. 582-590.e2

15. A.J. Lucendo, A. Arias, J.M. Tenias. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: A systematic review with meta-analysis *Ann Allergy Asthma Immunol*, 113 (2014), pp. 624-62
16. D. Simon, A. Cianferoni, J.M. Spergel, S. Aceves, M. Holbreich, C. Venter. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*, 71 (2016), pp. 611-620
17. F. Clayton, J.C. Fang, G.J. Gleich, A.J. Lucendo, J.M. Olalla, L.A. Vinson. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*, 147 (2014), pp. 602-609
18. A.J. Lucendo, A. Arias, J.M. Tenias. Systematic review: The association between eosinophilic oesophagitis and coeliac disease *Aliment Pharmacol Ther*, 40 (2014), pp. 422-434
19. S. Hommeida, M. Alsawas, M.H. Murad, D.A. Katzka, R.M. Grothe, I. Absah. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis: Mayo experience and meta-analysis of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 65 (2017), pp. 58-63
20. E.T. Jensen, S. Eluri, B. Lebwohl, R.M. Genta, E.S. Dellon. Increased risk of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients with active celiac disease on biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13 (2015), pp. 1426-1431
21. A.J. Lucendo. Disease associations in eosinophilic oesophagitis and oesophageal eosinophilia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 29 (2015), pp. 759-769
22. H. Okada, C. Kuhn, H. Feillet, et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: An update *Clin Exp Immunol.*, 160 (2010), pp. 1-9
23. M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report *Allergy.*, 59 (2004), pp. 469-478
24. Moawad FJ, Veerapan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RK. Randomized controlled Trial comparing aerolized wallowed fluticasona to esomeprazol for esophaed eosinofia. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (3): 366-372

25. B.D. Van Rhijn, M.J. Warners, W.L. Curvers. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: Moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy*, 46 (2014), pp. 1049-1055
26. P.J. Kahrilas, N.J. Shaheen, M.F. Vaezi. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 135 (2008), 1392-1413, 1413.e1-5.
27. E.S. DelloDo you see what I see? Towards standardized reporting of endoscopic findings in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*, 46 (2014), pp. 1043-1045
28. F. Rieder, I.T. Nonevski, J. Ma. Eosinophil derived TGF- β 1 activates human esophageal mesenchymal cells and alters esophageal motility - implications for dysphagia in eosinophilic esophagitis (EoE) [abstract]. *Gastroenterology*, 142 (2012), pp. S-S116
29. LiaLouras CA, Furula GT, Hiranoi et cols. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clinic Immunol*. 2011; 128 (1). 3-20
30. N. Gonsalves, M. Policarpio-Nicolas, Q. Zhang, M.S. Rao, I. Hirano Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis *Gastrointest Endosc*, 64
31. I. Hirano, N. Moy, M.G. Heckman, C.S. Thomas, N. Gonsalves, S.R. Achem Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system *Gut*, 62 (2013), pp. 489-495
32. B.D. Van Rhijn, J. Verheij, A.J.P.M. Smout, A.J. Bredenoord The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis *Neurogastroenterol Motil*, 28 (2016), pp. 1714-1722
33. J. Rodríguez-Sánchez, J. Barrio-Andrés, O. Nantes Castillejo, E. Valdivieso-Cortazar, I. Pérez-Martínez, A. Boumidi. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis *Aliment Pharmacol Ther*, 45 (2017),

34. A.M. Schoepfer,R. Panczak,M. Zwahlen,C.E. Kuehni,M. Coslovsky,E. Maurer
How do gastroenterologists assess overall activity of eosinophilic esophagitis in
adult patients?Am J Gastroenterol, 110 (2015), pp. 402-414
35. A. Shah,A.F. Kagalwalla,N. Gonsalves,H. Melin-Aldana,B.U.K. Li,I. Hirano
Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis Am J
Gastroenterol, 104 (2009), pp. 716-721
36. J.R. Lim,S.K. Gupta,J.M. Croffie,M.D. Pfefferkorn,J.P. Molleston,M.R. Corkins
White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-
reflux eosinophilic esophagitis in childrenGastrointest Endosc, 59 (2004), pp.
835-838
37. J. Salek,F. Clayton,L. Vinson,H. Saffari,I.L.F Pease,K. Boynton.Endoscopic
appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic
oesophagitis Aliment Pharmacol Ther, 41 (2015), pp. 1288-1295
38. S. Kaur,J.M. Rosen,A.A. Kriegermeier,J.B. Wechsler,A.F. Kagalwalla,J.B.
Brown Utility of gastric and duodenal biopsies during follow-up endoscopy in
children with eosinophilic esophagitis.J Pediatr Gastroenterol Nutr, 65 (2017),
pp. 399-403
39. E.S. Dellon,A. Aderoju,J.T. Woosley,R.S. Sandler,N.J. ShaheenVariability in
diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A systematic reviewAm J
Gastroenterol, 102 (2007), pp. 2300-2313
40. C.A. Liacouras,J.M. Spergel,E. Ruchelli,R. Verma,M. Mascarenhas,E. Semeao
Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children.Clin
Gastroenterol Hepatol, 3 (2005), pp. 1198-1206
41. H.P. Kim,R.B. Vance,N.J. Shaheen,E.S. DellonThe prevalence and diagnostic
utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: A meta-analysisClin
Gastroenterol Hepatol, 10 (2012), pp. 988-996
42. E.S. Dellon,O. Speck,K. Woodward,S. Covey,S. Rusin,N.J. Shaheen.
Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing
upper endoscopy. Mod Pathol, 28 (2015), pp. 383-390

43. W. Munday, X. Zhang Proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia, a distinct disease entity? *World J Gastroenterol.*, 20 (2014), pp. 10419-10424
44. S. Lipka, A. Kumar, J.E. Richter Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter *J Clin Gastroenterol*, 50 (2016), pp. 134-140
45. A.M. Schoepfer, E. Safroneeva, C. Bussmann, T. Kuchen, S. Portmann, H.-U. Simon. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner *Gastroenterology*, 145 (2013), 1230-1236.e1-2
46. E.S. Dellon, H.P. Kim, S.L.W. Sperry, D.A. Rybnicek, J.T. Woosley, N.J. Shaheen A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease *Gastrointest Endosc*, 79 (2014), pp. 577-585.e4
47. A.M. Schoepfer, A. Straumann, R. Panczak, M. Coslovsky, C.E. Kuehni, E. Maurer Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis *Gastroenterology*, 147 (2014), pp. 1255-1266.e21
48. E. Safroneeva, A. Straumann, M. Coslovsky, M. Zwahlen, C.E. Kuehni, R. Panczak Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis *Gastroenterology*, 150 (2016), pp. 581-590.e4
49. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esofagitis eosinofílica: diagnóstico y tratamiento actual basado en la evidencia. *GastroenterolHepatol*. 1 de abril de 2018;41 (4):281-91.
50. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin GastroenterolHepatol*. septiembre de 2006;4 (9):1097-102.
51. 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*. junio de 2014;146 (7):1639-48.

52. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2002;109 (2):363-8.
53. Van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, Akkerdaas JH, van Ree R, Terreehorst I, et al. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2015;136 (4):1095-1097.e3.
54. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44 (3):223-33.
55. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. agosto de 2011;53 (2):145-9.
56. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. junio de 2012;142 (7):1451-1459.e1; quiz e14-15.
57. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2014;134 (5):1093-1099.e1.
58. 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*. noviembre de 2017;15 (11):1698-1707.e7.
59. 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.* febrero de 2011;9 (2):110-7.
60. Tan ND, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* agosto de 2015;16 (8):431-42.
61. 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.* agosto de 2012;143 (2):321-324.e1.
62. Lucendo AJ, De Rezende L. Endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy.* abril de 2007;39 (4):376; author reply 377.
63. Bohm M, Richter JE, Kelsen S, Thomas R. Esophageal dilation: simple and effective treatment for adults with eosinophilic esophagitis and esophageal rings and narrowing. *Dis Esophagus.* julio de 2010;23 (5):377-85.
64. 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46 (2):96-105.
65. 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.* abril de 2017;5 (3):335-58.

10. ANEXOS.

EDAD DIAGNÓSTICO

N	Válido	123
	Perdidos	0
Media		38,79
Desviación estándar		13,987

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido varón	90	73,2	73,2	73,2
Mujer	33	26,8	26,8	100,0
Total	123	100,0	100,0	

ALÉRGENOS ALIMENTICIOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	102	82,9	82,9	82,9
YH	1	,8	,8	83,7
AK	1	,8	,8	84,6
AK FS	1	,8	,8	85,4
aves kiwi	1	,8	,8	86,2
FS	1	,8	,8	87,0
FS marisco	1	,8	,8	87,8
harinas	2	1,6	1,6	89,4
kiwi	2	1,6	1,6	91,1
leche	1	,8	,8	91,9
LTP	2	1,6	1,6	93,5
marisco	2	1,6	1,6	95,1
pesca. Kiwi	1	,8	,8	95,9
pescados	1	,8	,8	96,7
plátano	1	,8	,8	97,6
proteína vaca	1	,8	,8	98,4
ternera	1	,8	,8	99,2
tomate	1	,8	,8	100,0
Total	123	100,0	100,0	

YH Yema de huevo. AK Anisakis. FS Frutos secos LTP proteína transportadoras de lípidos (frutas, verduras y cereales)

Agradecimiento

A la Unidad de Gestión Sanitaria y Sistema de Información Sanitaria (UGS-SIS) del HUA por facilitarnos los Códigos de Identificación Corporativo (CIC) de los pacientes.