



Revisión

Esofagitis eosinofílica: aproximación al diagnóstico y tratamiento desde la evidencia



Isabel Pérez-Martínez^a, Luis Rodrigo^a y Alfredo J. Lucendo^{b,c,*}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Sección de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas CIBEREHD, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de septiembre de 2018

Aceptado el 16 de octubre de 2018

On-line el 3 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Dietoterapia: Dilatación

Manejo de la enfermedad

Tratamiento farmacológico

Esofagitis eosinofílica

Glucocorticoides: Inhibidores de la bomba de protones

RESUMEN

La esofagitis eosinofílica es una forma particular de alergia alimentaria no mediada por IgE caracterizada por infiltración esofágica por eosinófilos. Su prevalencia ha crecido hasta representar actualmente la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Evitar los alimentos causantes es el único tratamiento dirigido al origen de la enfermedad, pero ninguna prueba de alergia predice el alimento desencadenante. Las estrategias basadas en la eliminación empírica de alimentos resultan las más eficaces y convenientes en la práctica clínica. Los inhibidores de la bomba de protones constituyen un tratamiento de primera línea efectiva en la mitad de los pacientes, mediante un efecto antiinflamatorio directo independiente de su acción sobre la secreción ácida gástrica. Los glucocorticoides tópicos budesonida y fluticasona reducen la inflamación eosinofílica y revierten los síntomas. Esta revisión recoge los aspectos más relevantes de la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y monitorización de la esofagitis eosinofílica.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Eosinophilic esophagitis: An evidenced-based approach to diagnosis and treatment

ABSTRACT

Eosinophilic oesophagitis is a unique form of non-IgE-mediated food allergy characterised by oesophageal eosinophilic infiltration. The prevalence of EoE has grown to currently represent the first cause of dysphagia and food impaction in children and young adults. Avoiding food triggers is the only therapy targeting the cause of the disease, but none of the currently available food allergy tests adequately predicts food triggers for EoE. Strategies based on the empirical elimination of food are the most effective and convenient in clinical practice. Proton pump inhibitors constitute an effective first-line therapy in half of patients, through a direct anti-inflammatory effect independent of its action on gastric acid secretion. Topical glucocorticosteroids budesonide and fluticasone reduce eosinophilic inflammation and reverse symptoms. This review includes the most relevant aspects of the epidemiology, diagnosis, treatment and monitoring of eosinophilic oesophagitis.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Diet therapy: Dilatation

Disease management

Drug therapy

Eosinophilic oesophagitis

Glucocorticoids: Proton pump inhibitors

Introducción, concepto y epidemiología

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad crónica del esófago, caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica, e histológicamente por la presencia de un

infiltrado inflamatorio, en el que predominan los eosinófilos como células más características¹. La EEo se reconoce como una forma particular de respuesta inmunoalérgica no mediada por IgE del esófago, desencadenada en la mayoría de los casos por alimentos². A pesar de su caracterización como una entidad clinicopatológica propia hace poco más de 20 años^{3,4}, su prevalencia ha crecido exponencialmente, hasta representar en la actualidad la segunda causa de esofagitis crónica después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico⁵, la principal causa de disfagia en niños y adultos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alucendo@vodafone.es (A.J. Lucendo).

jóvenes, y el trastorno gastrointestinal eosinofílico más frecuente en nuestro medio. La EEO se considera especialmente prevalente en los países occidentales y en las regiones con un mayor nivel de desarrollo socioeconómico, habiéndose comunicado en estas regiones la mayoría de los casos, aunque también han sido descritos casos en todos los continentes, excepto en África Subsahariana, y afectando a individuos de cualquier raza, sexo y edad⁶. Sin embargo, la enfermedad es más frecuente en niños y adultos jóvenes, hasta afectar a un habitante por cada 2.000 en Europa y EE. UU.⁷. Un metaanálisis reciente de estudios poblacionales demostró un aumento progresivo en la incidencia y prevalencia de la EEO⁷. En el caso particular de nuestro país, 2 trabajos recientes han determinado una incidencia anual para todas las edades de en torno a 10 nuevos casos/100.000 habitantes y año, y una prevalencia de 82-112 pacientes/100.000 habitantes, lo que supone que la enfermedad afecta en la actualidad al menos a uno de cada 1.000 españoles^{8,9}.

Patogénesis

La EEO responde a una respuesta inflamatoria crónica de tipo Th2 desencadenada frente a antígenos de la dieta presentes en la luz del esófago¹⁰. La interleucina (IL)-5 estimula la proliferación y maduración de eosinófilos en la médula ósea, que son reclutados hacia el esófago atraídos por la eotaxina-3 producida por las células epiteliales activadas por la IL-13. La activación de los eosinófilos y el efecto de sus proteasas citoplasmáticas determinan el daño tisular, que a la vez induce el reclutamiento de otras células hacia el infiltrado inflamatorio, como mastocitos, y la proliferación de fibroblastos que determinan remodelación colágena del esófago. Trabajos recientes han demostrado el papel de los linfocitos T *natural killer* invariantes en el desarrollo temprano de la EEO¹¹. Asimismo, se han propuesto varios *loci* de susceptibilidad genética en diversos genes reguladores del sistema inmune, como el del receptor toll-like-3¹² o el de la linfofagocitina estromal tímica o su receptor. Este último se encuentra localizado en la región seudoautosómica de los cromosomas sexuales, un aspecto relacionado con la mayor susceptibilidad del sexo masculino a la enfermedad¹³.

Clínica

Aunque se ha descrito en individuos de cualquier edad¹⁴, la EEO afecta habitualmente a sujetos jóvenes, incluidos niños y adolescentes y adultos hasta la quinta década de la vida. La presentación clínica es muy heterogénea y varía según la edad del paciente. En niños, los síntomas suelen ser inespecíficos e incluyen rechazo al alimento, pérdida de apetito, retraso en el crecimiento, dolor abdominal, náuseas y regurgitación. En los adolescentes y adultos, la disfagia intermitente para sólidos, junto con episodios recurrentes de impactación de alimento constituyen los síntomas más comunes^{1,15}. Otros síntomas descritos incluyen pirosis y dolor torácico¹⁶. Los pacientes con EEO asocian con frecuencia enfermedades atópicas concomitantes, como asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y otras alergias alimentarias¹⁷. Esto resulta particularmente frecuente entre los niños, en los que se identifica atopía hasta en el 50-80%. La eosinofilia periférica y los niveles séricos elevados de IgE se encuentran presentes en el 50-75% de los pacientes respectivamente. Sin embargo, no ha podido demostrarse que la atopía predisponga a padecer EEO. De hecho, la EEO es una forma particular de alergia alimentaria que no depende de la acción de la IgE¹⁸, y por el contrario sí asociada a IgG4¹⁹.

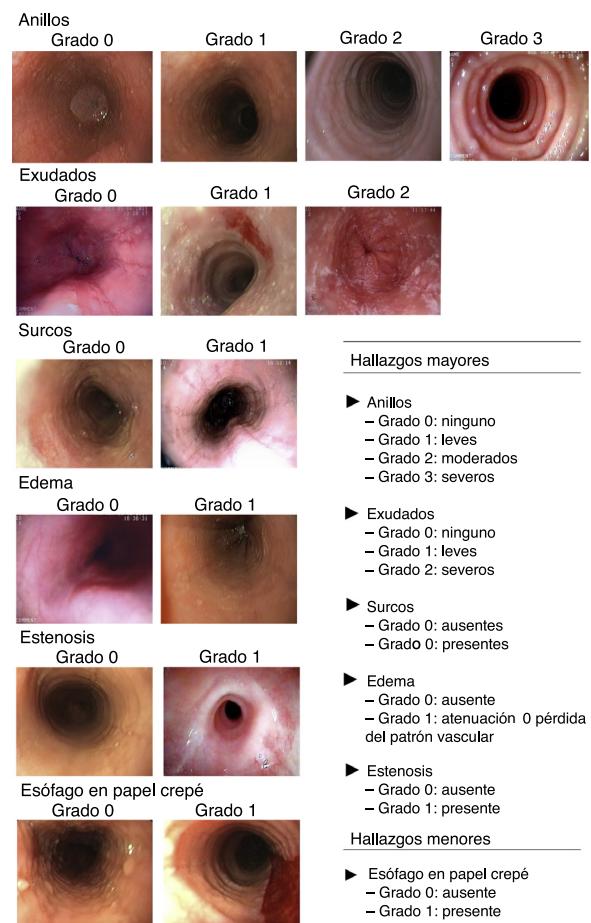


Figura 1. Clasificación y graduación de los hallazgos endoscópicos en la esofagitis eosinofílica.

Hallazgos endoscópicos

Ante la sospecha clínica de EEO resulta imprescindible realizar una endoscopia con toma de biopsias. Los hallazgos endoscópicos por sí solos no son suficientes para establecer el diagnóstico²⁰, y varían desde una endoscopia normal (descrita en un 10-20% de los pacientes en la literatura médica), hasta la presencia de placas blanquecinas o exudados, surcos longitudinales y anillos. En otras ocasiones se observa una mucosa frágil que puede romperse al paso del endoscopio, fenómeno que se denomina «mucosa en papel de crepé». Con el fin de facilitar su identificación y proporcionar uniformidad en los informes endoscópicos, los posibles hallazgos endoscópicos de la EEO han sido sistematizados en la clasificación de EREFS²¹, acrónimo en inglés de edema, anillos, exudados, surcos y estenosis (fig. 1). Sin embargo, los hallazgos endoscópicos se han mostrado insuficientes para diagnosticar una EEO de manera precisa, y tampoco resultan suficientes para monitorizar la respuesta al tratamiento²². Por este motivo, las biopsias del esófago son ineludibles para el diagnóstico de la enfermedad y para evaluar la eficacia de cualquier tratamiento en los pacientes con EEO, sin que los síntomas o el aspecto de la endoscopia resulten suficientes para identificar a los pacientes respondedores y a los no respondedores^{23,24}.

Hallazgos histológicos

Debido a que los cambios inflamatorios de la EEO aparecen de manera parcheada a lo largo del órgano, la sensibilidad de las biopsias aumenta con el número de muestras, y alcanza el 100% con 6,

siendo este el número de biopsias que deben obtenerse durante la endoscopia de un paciente con EEO, a distintas alturas, y especialmente en las áreas con alteraciones endoscópicas más marcadas, en especial aquellas con exudados blanquecinos y con surcos longitudinales, pues muestran una mayor densidad de eosinófilos²⁵. En el momento del diagnóstico también deberían tomarse biopsias gástricas y duodenales para excluir gastroenteritis eosinofílica u otras enfermedades, especialmente en niños y en aquellos que presenten síntomas gastrointestinales concomitantes. El hallazgo histológico más característico consiste en el infiltrado del epitelio por numerosos eosinófilos intraepiteliales, que se ha fijado en al menos 15 células por campo de gran aumento¹. Esta densidad se ha mostrado capaz de diferenciar de manera precisa entre la EEO y la eosinofilia de bajo grado que ocasionalmente acompaña a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, localizada exclusivamente en el tercio inferior, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96%²⁶. Otras características que se encuentran en las biopsias de estos pacientes son los microabscesos de eosinófilos, su degradación, la espangiosis o dilatación de los espacios intercelulares, el alargamiento de las papilas conjuntivas y la fibrosis de la lámina propia. En la tabla 1 se muestran las principales causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica que se han de excluir antes de diagnosticar una EEO.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la EEO incluyen la resolución de los síntomas, inducir y mantener la remisión histológica de la enfermedad, prevenir las complicaciones de la enfermedad (en especial las estenosis fibróticas), evitar los efectos iatrogénicos de los fármacos a largo plazo, proporcionar una adecuada calidad de vida y, en especial en los niños, prevenir las posibles deficiencias nutricionales relacionadas con el tratamiento dietético.

Tratamiento farmacológico

Inhibidores de la bomba de protones

Varios ensayos clínicos y estudios prospectivos han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es capaz de inducir la remisión histológica (definida como la presencia de < 15 eosinófilos por campo de gran aumento) en el 50-75% de los pacientes^{27,28}, actuando por un mecanismo independiente de la inhibición de la secreción ácida gástrica^{29,30}. Una revisión sistemática reciente con metaanálisis demostró que los IBP a dosis doble eran capaces de inducir la remisión histológica en el 50,5% y

Tabla 1
Diagnóstico diferencial de esofagitis eosinofílica

Proceso	Diagnóstico
Gastroenteritis eosinofílica	Síntomas gastrointestinales + infiltración por eosinófilos en estómago y/o duodeno
Enfermedad de Crohn	Síntomas extraesofágicos, actividad inflamatoria y técnicas de imagen
Infestación parasitaria	Síntomas extraesofágicos, análisis de suero y/o heces
Acalasia	Regurgitación + manometría esofágica
Síndrome hipereosinofílico	Eosinófilos en sangre periférica $\geq 10^9/l$ + daño y/o disfunción orgánica mediados por eosinófilos (enfermedad cardíaca, neurológica, cutánea, pulmonar o gastrointestinal)
Hipersensibilidad a fármacos	Erupción cutánea, fiebre, adenopatías e implicación multiorgánica. Resolución tras la interrupción del fármaco
	Contexto clínico e histológico.
Vasculitis. Penfigoide. Enfermedad del tejido conectivo. Enfermedad injerto contra huésped	Afectación sistémica

la mejoría sintomática en el 60,8% de los pacientes tratados³¹. Estos resultados no variaron en los pacientes con una monitorización patológica del pH esofágico. Se recomienda omeprazol 20-40 mg 2 veces/día, o equivalente durante 8 semanas. Aunque no existen estudios comparativos directos con otras opciones de tratamiento, por su moderada eficacia, seguridad a largo plazo y bajo coste parece razonable proponer el uso de IBP como tratamiento de primera línea para la EEO. La estrategia terapéutica a largo plazo es emplear la mínima dosis capaz de mantener la remisión. Así estudios recientes, tanto en niños como en adultos, evidenciaron que el 78% y el 75% de los mismos permanecían en remisión clínica e histológica con mitad de dosis de IBP al menos tras un año de seguimiento³².

Glucocorticoides tópicos

Los glucocorticoides se han utilizado como primera línea de tratamiento de la EEO desde las descripciones iniciales. Tras demostrar que los glucocorticoides sistémicos no ofrecían beneficios frente a los tópicos en cuanto a eficacia, rapidez de acción o tiempo hasta la recidiva tras su suspensión³³, en la actualidad no se recomienda el uso de los primeros, que además asocian más efectos secundarios. Varios metaanálisis de ensayos clínicos han demostrado la eficacia del propionato de fluticasona y de la budesonida para el control de los síntomas y la reducción del infiltrado eosinofílico³⁴. El sistema de liberación del fármaco a lo largo del esófago determina la eficacia del producto, más que el propio principio activo. Las fórmulas para inhalación, administradas en la boca y luego deglutiidas, han dado paso a soluciones viscosas (que mezclan el fármaco con sacarosa o maltodextrina), capaces de conducir el glucocorticoide hasta la mucosa del esófago, minimizando su distribución pulmonar³⁵. La remisión clínica e histológica suele alcanzarse tras 6-12 semanas de tratamiento. En tanto que la suspensión del fármaco conduce a la reaparición de los síntomas y la inflamación esofágica al cabo de unas semanas, es preciso un tratamiento de mantenimiento, para el cual los glucocorticoides tópicos también resultan efectivos para mantener la remisión a largo plazo en aquellos pacientes que habían respondido inicialmente³⁶. La candidiasis esofágica es el principal efecto secundario de los glucocorticoides tópicos (5-10% de los casos), siendo la mayoría de las veces un hallazgo asintomático durante la endoscopia de control. Recientemente ha sido aprobada una nueva fórmula de budesonida, administrada en comprimidos efervescentes orodispersables, capaz de inducir la remisión clínica e histológica en el 85% de los pacientes tras 6-12 semanas de tratamiento, sin efectos secundarios relevantes^{37,38}. En la tabla 2 se resumen los principales fármacos empleados en el tratamiento de la EEO.

Tratamiento dietético

La implicación de alérgenos alimentarios en la patogénesis de la EEO ha conducido a la propuesta de diferentes dietas de eliminación para su tratamiento, de manera análoga a otras formas de alergia alimentaria. Las alternativas dietéticas ensayadas incluyen la dieta elemental, la dieta dirigida por resultados de las pruebas de alergia y las dietas de eliminación empírica.

La alimentación exclusiva con fórmulas elementales basadas en aminoácidos carentes de toda capacidad antigenética ha demostrado una eficacia superior al 90% en niños y en adultos con EEO³⁹. Sus limitadas ventajas (incluyendo su alta efectividad, fácil manejo y bajo riesgo de contaminación dietética) no compensan sus múltiples inconvenientes, que abarcan su elevado precio, sabor desagradable, baja adherencia al tratamiento con frecuente abandono y una grave repercusión sobre la alimentación y las relaciones sociales. La única utilidad real de una dieta elemental se limita a niños pequeños, y durante períodos de tiempo limitados.

Tabla 2

Tratamiento farmacológico de la esofagitis eosinofílica

Fármaco	Población	Dosis de inducción (dividida en 2 dosis)	Dosis de mantenimiento (dividida en 2 dosis)
Omeprazol o similares	Niños	1-2 mg/kg	0,5-1 mg/kg
	Adultos	20-40 mg/12 h	20-40 mg/día
Propionato de fluticasona	Niños	880-1.760 mcg/día	440-880 mcg/día
	Adultos	1.760 mcg/día	880-1.760 mcg/día
Budesonida	Niños	1-2 mg/día	1 mg/día
	Adultos	2-4 mg/día	2 mg/día

La eliminación de alimentos dirigida por los resultados de las pruebas de alergia alimentaria basada en pruebas cutáneas de *prick* o en parches epicutáneos mostró inicialmente una eficacia del 49% para inducir la remisión de la EEO en niños⁴⁰, después de eliminar una media de 5 alimentos de la dieta de estos pacientes. Los mismos investigadores revisaron su experiencia tras más de 10 años, proporcionando una eficacia global del 53%⁴¹. Un metaanálisis de 14 estudios proporcionó una eficacia global del 45% (IC 95%: 35-56%)⁴², aunque con una alta heterogeneidad entre los distintos estudios, y una eficacia significativamente menor entre pacientes adultos (32% frente a 47% en niños). En consecuencia, la eliminación de alimentos con resultados positivos en pruebas de alergia no se recomienda como un método capaz de identificar de manera precisa la causa de la EEO y su uso debería restringirse a aquellos centros con experiencia contrastada.

Las limitaciones descritas de las pruebas de alergia condujeron a la estrategia consistente en eliminar de forma empírica (sin necesidad de realizar pruebas alérgicas cutáneas o serológicas) los 6 grupos de alimentos más frecuentemente más asociados con alergias alimentarias. Esta alternativa se ensayó inicialmente en niños, mediante la eliminación de proteína de leche de vaca, soja/legumbres, huevos, trigo, frutos secos, pescados y mariscos) y condujo a una remisión histológica y alivio de los síntomas en el 74% de los niños tratados durante un período de tiempo de 6 semanas^{43,44}. Esta alta tasa de respuesta también ha sido reproducida en adultos^{45,46}. Una vez conseguida la remisión histológica de la enfermedad, la reintroducción secuencial de cada alimento restringido, con control endoscópico e histológico tras su consumo regular durante 4-6 semanas permite identificar de manera específica las causas alimentarias que desencadenan la EEO en cada paciente particular. La proteína de leche de vaca, el trigo y los huevos y las legumbres/soja (por este orden) han sido identificados en todos los estudios como los principales desencadenantes de la EEO, y motivaron un esquema dietético más sencillo consistente en eliminar estos 4 alimentos, permitiendo el resto. La llamada dieta de eliminación empírica de 4 alimentos ha proporcionado una eficacia global del 54% en adultos⁴⁷ y del 64% en niños⁴⁸. Posteriormente, un estudio multicéntrico español ensayó una estrategia de eliminación progresiva, que comenzaba por eliminar 2 alimentos (leche y gluten), y en caso de ausencia de respuesta, restringir además huevo y legumbres/soja (dieta de 4 alimentos), reservando la dieta de eliminación de 6 alimentos como opción de rescate final para pacientes motivados. Este esquema escalonado logró remisión clínica más histológica en el 43, 60 y 79% de los pacientes con una dieta de 2, 4 y 6 alimentos, respectivamente. Esta estrategia además reducía en un 20% el número de endoscopias y el tiempo del proceso diagnóstico, respecto a comenzar con una dieta de 6 alimentos⁴⁹.

Dilatación endoscópica

La dilatación esofágica es un procedimiento mecánico sin efecto antiinflamatorio, dirigido a ampliar la luz de un esófago de calibre reducido. En la EEO permite resolver las estenosis resultantes de la remodelación fibrosa asociada a la inflamación crónica eosinofílica y conduce a una mejoría sintomática rápida en el 95% de los pacientes, al menos en el corto plazo, según un reciente metaanálisis⁵⁰.

La dilatación está indicada, por tanto, en pacientes con estenosis fibrosas o esófagos de calibre estrecho que condicionasen disfagia o episodios frecuentes de impactación alimentaria a pesar de un tratamiento farmacológico o dietético eficaz. Las complicaciones de la dilatación en la EEO son escasas, y aunque existe un riesgo de perforación inferior al 0,4%, no se ha comunicado mortalidad alguna. Debido a que la dilatación endoscópica no modifica la inflamación eosinofílica subyacente, no debería emplearse como única opción terapéutica para la EEO, sino que debe combinarse siempre con un tratamiento antiinflamatorio eficaz (IBP, dieta o glucocorticoides tópicos)⁵¹.

La guía clínica basada en la evidencia recientemente publicada propone un algoritmo terapéutico secuencial para la EEO, en base al uso de tratamientos antiinflamatorios eficaces¹ (fig. 2).

Otros tratamientos

Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, los pacientes suelen precisar un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. En la actualidad no es posible definir qué pacientes responderán o no a IBP o dietas, y la respuesta a los esteroides no es universal, posiblemente debido al empleo de formulaciones subóptimas no diseñadas para su acción esofágica. Si bien los glucocorticoides tópicos resultan seguros, las dudas sobre la posible supresión adrenal en niños que los usan de manera crónica no están completamente desveladas⁵². Una serie corta de 3 pacientes mostró que la azatioprina o la 6-mercaptopurina eran capaces de mantener la remisión de la EEO a largo plazo, pero con recidiva tras la suspensión del tratamiento⁵³.

El cromoglicato sódico y los antihistamínicos no han mostrado eficacia para la remisión clínica ni histológica de la EEO, y tampoco el inhibidor de leucotrienos montelukast, que además era incapaz de mantener la remisión inducida por esteroides⁵⁴. Un antagonista de CRTH2, eficaz en el asma eosinofílica, indujo disminución significativa en la infiltración eosinofílica en comparación con placebo; sin embargo, en ningún caso se alcanzó la remisión histológica de la enfermedad ni un alivio sintomático⁵⁵.

En la EEO han sido evaluados varios agentes biológicos: Los anticuerpos monoclonales inhibidores selectivos de IL-5 (el mepolizumab y el reslizumab) no han mostrado beneficio alguno⁵⁶. Tampoco el inhibidor de IgE omalizumab¹⁷. Un anticuerpo anti-IL-13 mostró efectos moleculares, sin remisión clínica ni histológica⁵⁷. Nuevos anticuerpos inhibidores de IL-13 e IL-4 parecen más prometedores⁵⁸, si bien su lugar en el algoritmo terapéutico de la EEO deberá ser aún definido.

Pronóstico y evolución natural

La EEO es una enfermedad crónica que, en ausencia de tratamiento eficaz, tiende a la persistencia de síntomas; la inflamación crónica del esófago a lo largo del tiempo conduce a remodelación fibrosa del órgano con formación de estenosis y repercusión en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, produciendo ansiedad, depresión, problemas escolares en los niños y alteración del funcionamiento psicosocial en los adultos. El retraso diagnóstico

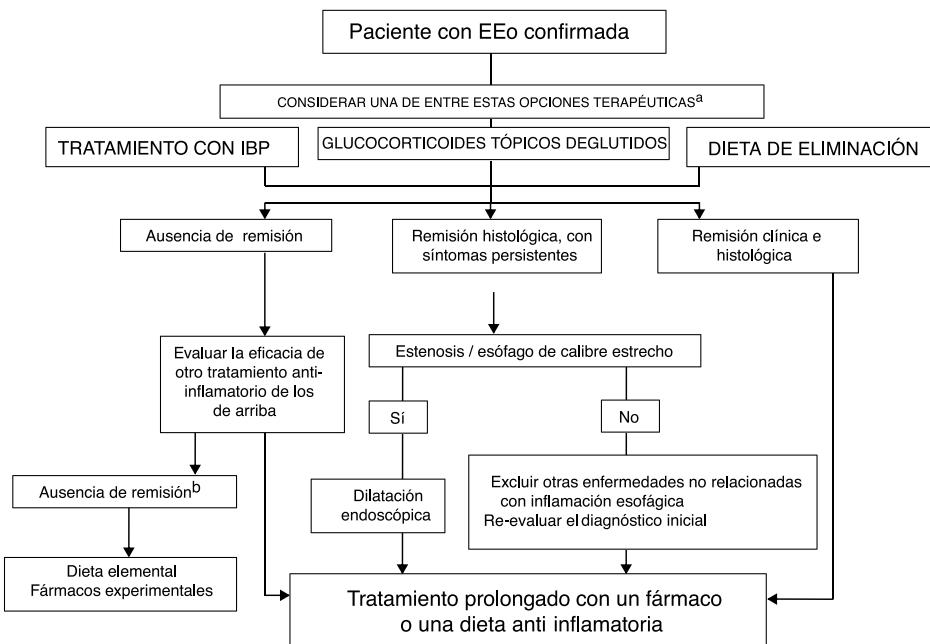


Figura 2. Algoritmo terapéutico propuesto para la esofagitis eosinofílica en la práctica clínica. EEO: esofagitis eosinofílica; IBP: inhibidores de la bomba de protones. ^aEn pacientes con síntomas persistentes bajo tratamiento antiinflamatorio, debería considerarse la dilatación endoscópica. ^bRemitir al paciente a un centro especializado en EEO.

(o la duración de la enfermedad no tratada) determina el riesgo de aparición de estenosis, cuya prevalencia aumenta del 47 al 88% cuando el retraso diagnóstico y la ausencia de tratamiento pasa de 2 a más de 20 años⁵⁹.

Tanto los glucocorticoides tópicos deglutiados como las intervenciones dietéticas previenen y revierten el proceso de remodelación esofágica, modificando así la historia natural de la enfermedad⁶⁰. Por tanto, un tratamiento antiinflamatorio eficaz, ya sea bien con IBP, glucocorticoides tópicos o mediante cambios en la dieta, debería ser considerado en todos los niños y adultos con EEO. La EEO no posee potencial maligno descrito hasta la fecha.

Conclusiones

- La EEO es una entidad clinicopatológica frecuente en nuestro medio, cuya incidencia y prevalencia ha aumentado considerablemente en los últimos años.
- En la EEO la inflamación crónica del esófago se origina como consecuencia de una respuesta inmune frente a抗ígenos de la dieta.
- Su diagnóstico se establece por la combinación de síntomas de disfunción esofágica con inflamación de la mucosa esofágica predominantemente eosinofílica.
- Debido a su naturaleza crónica y la evolución hacia fibrosis subepitelial y desarrollo de estenosis en ausencia de tratamiento, los pacientes con EEO deben recibir un tratamiento eficaz.
- Los glucocorticoides tópicos deglutiados, los IBP y el tratamiento dietético constituyen las opciones terapéuticas de primera línea, capaces de resolver y mantener en remisión la inflamación eosinofílica del esófago y los síntomas asociados.
- La dilatación endoscópica debe ofrecerse a los pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento antiinflamatorio eficaz y a aquellos con un esófago de calibre estrecho.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:335-58.
- Arias Á, Lucendo AJ. Molecular basis and cellular mechanisms of eosinophilic esophagitis for the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018, <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1546120>.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38: 109-16.
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöglin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: A frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124: 1419-29.
- Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: The population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007;56:615-20.
- Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7: 1055-61.
- Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43: 3-15.
- Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J*. 2018;6:29-37.
- Arias A, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in central Spain: A 12-year population based study. *Dig Liver Dis*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2018.07.016>.
- Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954-61.
- Lexmond WS, Neves JF, Nurko S, Olszak T, Exley MA, Blumberg RS, et al. Involvement of the iNKT cell pathway is associated with early-onset eosinophilic esophagitis and response to allergen avoidance therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:646-57.
- Ávila-Castellano R, García-Lozano JR, Cimolsek S, Lucendo AJ, Bozada JM, Quirante J. Genetic variations in the TLR3 locus are associated with eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:349-57.
- Sleiman PM, Wang ML, Cianferoni A, Aceves S, Gonsalves N, Nadeau K, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun*. 2014;5:5593.
- Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: A prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008;134:1316-21.

15. Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:11-8.
16. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, Straumann A, Hruz P. Exercise-induced chest pain: An atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med.* 2015;128:196-9.
17. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terrehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:582-90.
18. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* 2016;71:611-20.
19. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014;147:602-9.
20. Gonsalves N, Pollicarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:313-9.
21. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62:489-95.
22. Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumida A, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:300-9.
23. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J, Arias-González L. The role of endoscopy in eosinophilic esophagitis: From diagnosis to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11:1135-49.
24. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Limitation of symptoms as predictors of remission in eosinophilic esophagitis: The need to go beyond endoscopy and histology. *Gastroenterology.* 2016;150:547-9.
25. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion.* 2004;70:109-16.
26. Dellow ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol.* 2015;28:383-90.
27. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1312-9.
28. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:704-10.
29. Park JY, Zhang X, Nguyen N, Souza RF, Spechler SJ, Cheng E. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia. *PLoS One.* 2014;9:e101391.
30. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One.* 2012;7:e50037.
31. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission inpatients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13-22.
32. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with protonpump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:534-40.
33. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleson JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: A randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:165-73.
34. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topicalsteroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1111-9.
35. Dellow ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulizedsteroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2012;143:321-40.
36. Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Mallerba S, Andreae MH, Bagiella E, et al. Swallowed fluticasone propionateis an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1187-97.
37. Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Budesonide orodispersible tablets are highly effective for treatment of active eosinophilic esophagitis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal multicenter trial (EOS-1). *Gastroenterology.* 2017;152:S207.
38. Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Prolongation of eosinophilic esophagitis treatment with budesonide orodispersible tablets for incomplete responder is effective and safe: Results from a 6 weeks open-label treatment phase of the pivotal trial EOS-1. *Gastroenterology.* 2018;154:S-575.
39. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:759-66.
40. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:336-43.
41. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: A prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2627-32.
42. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-48.
43. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097-102.
44. Gonsalves N, Doerfler B, Schwartz S, Yang GY, Zalewski A, Amsden K, et al. Prospective trial of four food elimination diet demonstrates comparable effectiveness in the treatment of adult and pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2013;144:154.
45. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnazzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:797-804.
46. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142:1451-9.
47. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1093-9.
48. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1698-707.
49. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiricelimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1365-72.
50. 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;46:96-105.
51. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: Risks, benefits, and when to do it. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:226-32.
52. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: Adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1071-8.
53. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weinmann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilicoesophagitis: Azathioprine and 6-mercaptopurine can induceand maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:865-9.
54. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast does not maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:214-21.
55. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2013;68:375-85.
56. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, BussmannC, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab)in active eosinophilic oesophagitis: A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut.* 2010;59:21-30.
57. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:500-7.
58. Collins MH, Hirano I, Dellow ES, Peterson KA, Chehade M, Schoepfer AM, et al. Baseline characteristics and correlation between dysphagia and disease activity in patients with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled, phase 2 dupilumab trial. *Gastroenterology.* 2018;154:S-S259.
59. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of e eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent. *Gastroenterology.* 2013;145:1230-6.
60. Carlson DA, Hirano I. Application of the functional lumen imaging probe to esophageal disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15:10-25.