

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**Departamento de Ciencias Biomédicas**



**ANÁLISIS DE LAS BASES FISIOPATOGÉNICAS Y REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS  
EOSINOFÍLICA EN PACIENTES REFRACTARIOS**

**TESIS DOCTORAL**

**RICARDO MORENO BORQUE**

**Madrid, diciembre 2014**

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**Departamento de Ciencias Biomédicas**



**ANÁLISIS DE LAS BASES FISIOPATOGÉNICAS Y REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS  
EOSINOFÍLICA EN PACIENTES REFRACTARIOS**

**RICARDO MORENO BORQUE**

**Directores:**

**Profesora DRA. LUCINDA VILLAESCUSA CASTILLO**

**Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Alcalá**

**Profesor DR. CECILIO SANTANDER VAQUERO**

**Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid**

**Madrid, diciembre 2014**

D. FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA, Catedrático de Farmacología y Director del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA:

Que Ricardo Moreno Borque, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá, ha llevado a cabo los trabajos necesarios para la realización de la presente Tesis Doctoral y, al reunir todos los requisitos precisos, autoriza su presentación para la obtención del título de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Alcalá de Henares. Noviembre de 2014.



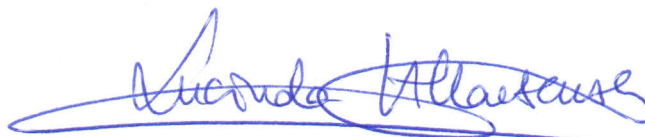
  
Fdo.: Francisco Zaragoza García

D<sup>a</sup> LUCINDA VILLAESCUSA CASTILLO, Profesora Titular de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA:

Que Ricardo Moreno Borque, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá, ha llevado a cabo bajo su supervisión, los trabajos necesarios para la realización de la presente Tesis Doctoral titulada: "Análisis de las bases fisiopatogénicas y revisión sistemática del tratamiento de la esofagitis eosinofílica en pacientes refractarios", la cual reúne todos los requisitos necesarios para optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Alcalá de Henares. Noviembre de 2014.



Fdo.: Lucinda Villaescusa Castillo

Don. CECILIO SANTANDER VAQUERO, Profesor Asociado de  
Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Madrid

**CERTIFICA:**

Que Ricardo Moreno Borque, Licenciado en Medicina por la  
Universidad de Alcalá de Henares, ha llevado a cabo bajo mi  
supervisión los estudios necesarios para la realización de la presente  
Tesis Doctoral y, al reunir todos los requisitos precisos, autoriza su  
presentación para la obtención del título de Doctor en Medicina.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 29  
de octubre de 2014.



Fdo.: Profesor Cecilio Santander Vaquero



A mi padre, mi madre, mi hermana y mi sobrino. Los míos.

## AGRADECIMIENTOS:

A la Profesora Lucinda Villaescusa Castillo y al Profesor Cecilio Santander Vaquero por su dirección, consejos, orientación y apoyo, sin los cuales nunca habría sido posible hacer esta Tesis. Gracias.

A todo el Servicio de Digestivo del Hospital de la Princesa por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo. Gracias en especial al Dr. José Andrés Moreno Monteagudo por los estudios endoscópicos y a la Dra. Leticia Martín Martín por las exploraciones manométricas y el seguimiento de los pacientes. Un agradecimiento destacado a María Jesús Alonso Martín por su infinita ayuda en el diseño y redacción de este trabajo.

A mis compañeros y amigos de la Universidad de Alcalá de Henares Teresa, Mario, Larry, Colas, María C. y María M, que han estado siempre a mi lado desde mis inicios en la Medicina, y a quienes adoro.

A las Dras. Belén de la Hoz, Belén Rodríguez y Raquel Barba por haber sido unas verdaderas Jefas en todos los sentidos de la palabra.

A Elías y a Lourdes, porque veinticinco años juntos bien valen un agradecimiento.

A toda mi familia por su apoyo y cariño constantes.

Muchas gracias a todos.

## ABREVIATURAS:

AGA: American Gastroenterology Association

CIC: Células intersticiales de Cajal

CGA: Campo de gran aumento

EC: Enfermedad celíaca

EE: Esofagitis eosinofílica

EEl: Esfínter esofágico inferior

EES: Esfínter esofágico superior

ELED: Dieta elemental de aminoácidos

EPO: Peroxidasa eosinofílica

ERGE: Enfermedad por reflujo gastro-esofágico

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos / macrófagos

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

IL: Interleucinas

LT: Leucotrienos

MBE: Medicina basada en la evidencia

NIH: National Institutes of Health

PCE: Proteína catiónica eosinofílica

PMB: Proteína mayor básica

RS: Revisión sistemática

RTC: Ensayos clínicos aleatorizados y controlados

SFED: Dieta de eliminación de seis grupos de alimentos



TED: Dieta de eliminación dirigida

TGF: Factor transformante del crecimiento

TNF: Factor de necrosis tumoral

VCAM: Molécula de adhesión celular vascular

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

# ÍNDICE

I. RESUMEN / ABSTRACT .....	3
II. INTRODUCCIÓN .....	6
<b>1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD .....</b>	<b>7</b>
<b>2. CARACTERÍSTICAS DEL ESÓFAGO .....</b>	<b>8</b>
2.1. Histología .....	9
2.2. Vascularización .....	11
2.3. Inervación .....	11
2.4. Actividad motora .....	13
<b>3. ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.....</b>	<b>15</b>
3.1. Prevalencia .....	15
3.2. Distribución por sexos.....	16
3.3. Presentación clínica.....	17
3.3.1. Síntomas en el adulto .....	17
3.3.2. Síntomas en la edad pediátrica.....	18
<b>4. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA EE .....</b>	<b>18</b>
4.1. Reclutamiento de eosinófilos .....	20
4.2. Asociación con fenómenos inmunoalérgicos .....	23
4.2.1 Respuesta celular .....	23
4.2.2. Respuesta humoral .....	24
<b>5. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>25</b>
5.1 Diagnóstico diferencial .....	27
5.2. Asociación con otras enfermedades .....	28
5.2.1. Enfermedad celíaca (EC).....	28
5.2.2. Enfermedad de Crohn.....	29
5.2.3. Esófago de Barrett .....	29
5.2.4. EE y alergia.....	29
5.3. Estudio endoscópico .....	30
5.4. Ecoendoscopia.....	31
<b>6. TRATAMIENTO DE LA EE .....</b>	<b>33</b>
6.1. Tratamiento farmacológico.....	33
6.2. Dietas de restricción alimentaria .....	35
6.3. Tratamiento endoscópico.....	35
<b>7. CONCEPTO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA.....</b>	<b>1</b>
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....	42
IV. PACIENTES Y MÉTODOS .....	45

<b>1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>46</b>
1.1. Criterios de inclusión y exclusión .....	47
<b>2. OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS.....</b>	<b>48</b>
2.1. Variables clínicas .....	48
2.2. Estudio endoscópico .....	48
<b>3. PASOS PARA REALIZAR, EVALUAR Y APLICAR UNA RS.....</b>	<b>49</b>
3.1. Primer paso: Enunciado del problema .....	50
3.2. Segundo paso: Localización y selección de los estudios .....	51
3.3. Tercer paso: Evaluación de la calidad de los estudios .....	52
3.4. Cuarto paso: Extracción de datos y análisis de resultados.....	53
3.5. Metodología de la revisión sistemática aplicada para la Tesis Doctoral.....	53
<b>5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>58</b>
<b>6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....</b>	<b>59</b>
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>60</b>
<b>1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA.....</b>	<b>61</b>
1.1. Características basales de los controles.....	61
1.2. Características basales de los pacientes con EE .....	63
<b>2. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN LOS PACIENTES CON EE.....</b>	<b>65</b>
2.1. Tiempo de evolución de la EE y desimpactación endoscópica .....	69
<b>3. COMPLICACIONES DURANTE LA EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA .....</b>	<b>71</b>
<b>4. OTRAS VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS EN LOS PACIENTES CON EE ...</b>	<b>71</b>
<b>5. BASES FISIOPATOGÉNICAS DE LA EE .....</b>	<b>72</b>
<b>6. RS DEL TRATAMIENTO DE LA EE EN PACIENTES REFRACTARIOS.....</b>	<b>74</b>
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>86</b>
<b>1. CONSIDERACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>87</b>
<b>2. CONSIDERACIONES FISIOPATOGÉNICAS.....</b>	<b>91</b>
<b>3. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS.....</b>	<b>94</b>
3.1. Opciones terapéuticas convencionales.....	95
3.2. Tratamientos experimentales.....	97
<b>4. ÍNDICE NO INVASIVO PARA MONITORIZAR LA ACTIVIDAD DE LA EE.....</b>	<b>101</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>104</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>106</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>119</b>

# **I. RESUMEN / ABSTRACT**

**RESUMEN:** La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad crónica de etiología desconocida. La infiltración por eosinófilos sugiere que se deba a mecanismos alérgicos, responsables de inflamación y cambios estructurales. Las dietas y los corticoides son terapias de primera línea que mejoran los síntomas y la histología, aunque pueden causar efectos adversos, intolerancia y ausencia de respuesta. Por esto se están ensayando tratamientos experimentales biológicos.

**Objetivos:** I. Analizar los síntomas de presentación, las pautas diagnósticas y los mecanismos patogénicos; II. Analizar mediante revisión sistemática (RS) la utilidad de las terapias biológicas en pacientes refractarios; y III. Establecer un posible índice para evaluar la actividad de la EE. **Métodos:** Estudio de las características clínicas de pacientes con EE (25) y controles (21) con reflujo gastroesofágico. Para los análisis de RS (patogénesis, tratamientos e índice de actividad) las publicaciones se identificaron mediante buscadores electrónicos combinando términos MeSH y palabras clave específicas. **Resultados:** La edad media de los pacientes con EE fue de 36 años, la mayoría (96%) eran varones y aquejaban disfagia al inicio. La endoscopia detectó cambios estructurales responsables de impactación esofágica y la histología evidenció el infiltrado eosinófilo. Estos datos apoyan una patogénesis por hipersensibilidad alérgica, aunque no se conocen los alérgenos inhalados ni ingeridos. En la RS se incluyen 639 pacientes tratados, con respuestas clínica (61%) e histológica (58%) moderadas. **Conclusiones:** Las tasas de eficacia de las terapias biológicas son discretas, estando aun por definir su eficacia y seguridad reales mediante estudios controlados. Solo unos niveles bajos de eosinófilos circulantes se correlacionan con la actividad de la EE.

**ABSTRACT:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease of unknown etiology, presenting a dense infiltration of eosinophils suggesting an association with allergy after exposure to inhaled or ingested allergens. By endoscopy, structural changes can be observed and esophagus caliber variations. Elimination diets and steroids are able to control symptoms and histological lesions and are used as first-line therapies; however, long-term treated patients often show potential serious adverse events and no or limited response. Hence, experimental biological therapies are currently being investigated. **Aim:** Firstly, to carry out a comprehensive review of symptoms, diagnoses and pathogenesis mechanisms of EoE. Secondly, to systematically review (SR) the current status of new biological treatments in refractory patients and to assess the value of an inflammatory activity score for EoE monitoring. **Methods:** Patients with EoE (n=25) and controls with gastric acid reflux (n=21) were analyzed. For the SR, publications (for experimental therapies and activity score data) were identified through electronic searches combining MeSH terms and specific key words. Relevant articles were identified against the selection criteria. **Results:** Most patients (96%) were male, mean age 36 years, presenting with dysphagia. A total of 639 patients, adults and children, with EoE were reassessed after therapy. Both, clinical (61%) and histological (58%) remissions were reported generally as low; in addition, only reduced levels of eosinophils in peripheral blood correlated with disease activity. **Conclusions:** The efficacy of new biological therapies was estimated poor, and it is generally accepted that more extensive, controlled studies are needed to know the exact efficacy and safety of these experimental second-line treatments for EoE refractory patients.

## **II. INTRODUCCIÓN**

## 1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

La primera descripción de esofagitis eosinofílica (EE) se publicó en 1977 como una enfermedad pediátrica<sup>(1)</sup>. En la actualidad se considera infradiagnosticada en adultos a pesar del incremento de los casos descritos en la última década. Existen dudas respecto a si el aumento de prevalencia refleja una eficacia diagnóstica mayor o se debe a un incremento real de la incidencia.

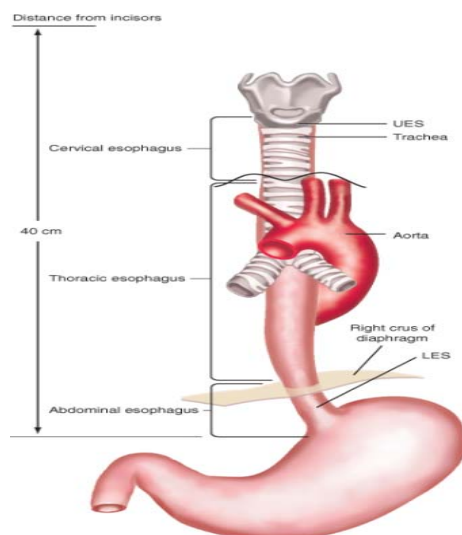
La EE es una enfermedad crónica caracterizada por la infiltración de la pared esofágica por leucocitos eosinófilos, en ausencia de dicha infiltración celular en tramos inferiores del tubo digestivo<sup>(2, 3)</sup>. La forma habitual de presentación clínica en el adulto es como una disfagia intermitente, a menudo acompañada de episodios de impactación alimentaria. Es posible la aparición de síntomas similares a los de una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), pero en la EE son típicamente refractarios al tratamiento con fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>(4)</sup>.

La etiología de la EE es desconocida, sin una clara teoría patogénica que explique la infiltración eosinofílica parcheada que se aprecia en la pared esofágica, detectable mediante biopsias dirigidas, en ausencia de ERGE<sup>(2, 3, 5)</sup>. La enfermedad pudiera originarse por una respuesta inmunoalérgica a diferentes antígenos de la dieta o ambientales, implicando que el esófago se comporte como un órgano con actividad inmunológica<sup>(6-12)</sup>. Las manifestaciones clínicas de la EE son diferentes en niños y adultos. La disfagia y los episodios de impactación alimentaria son los principales síntomas en el adulto, y suponen una importante afectación de su calidad de vida; en lo que respecta a los niños, la enfermedad se manifiesta generalmente como un rechazo al alimento, con vómitos y dolor abdominal<sup>(2)</sup>.



## 2. CARACTERÍSTICAS DEL ESÓFAGO

El esófago es un órgano tubular hueco, de unos 18-26 cm de longitud, con dos zonas esfinterianas en sus extremos proximal y distal (Figura 1). Conecta la faringe con el estómago, iniciándose en la unión de los músculos constrictor faríngeo inferior y cricofaríngeo; esta zona de músculo estriado constituye el esfínter esofágico superior (EES). El cuerpo esofágico discurre caudalmente por el mediastino posterior, detrás de la tráquea y del bronquio principal izquierdo, y a la altura de la décima vértebra torácica abandona el tórax a través de un hiato situado en el pilar derecho del diafragma. A este nivel, el cuerpo esofágico termina en un segmento de músculo liso circular asimétrico de unos 2-4 cm de longitud que forma el esfínter esofágico inferior (EEI).



**Figura 1. Esquema de la localización esofágica y sus relaciones con estructuras**

## 2.1. Histología

La pared esofágica está compuesta por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular propia y adventicia externa; a diferencia del resto del tubo digestivo, el esófago no está recubierto externamente por una capa serosa<sup>(13)</sup>.

La mucosa es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado constituido a su vez por tres estratos: córneo, espinoso y germinativo. A la exploración endoscópica la mucosa esofágica aparece como una superficie lisa y de color sonrosado (Figura 2). El estrato córneo es la capa más próxima a la luz, y actúa como barrera entre el contenido intraluminal y la sangre. El estrato espinoso contiene células con actividad metabólica, cuya morfología se debe a los desmosomas que las conectan y que mantienen la integridad del tejido. El estrato germinativo posee células cuboideas con actividad replicativa únicamente. Además, la capa mucosa contiene otros tipos de células: endocrinas, melanocitos, linfocitos y células de Langerhans<sup>(13)</sup>.

Externamente a este epitelio mucoso se encuentra la lámina propia, constituida por una red de tejido conjuntivo con vasos sanguíneos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La tercera capa que completa la mucosa es la muscular de la mucosa, integrada por un músculo liso muy delgado que separa la lámina propia de la submucosa.

En la figura 3 se aprecian con nitidez las restantes capas de la pared esofágica superpuestas desde dentro afuera: submucosa, muscular propia y advertencia externa.

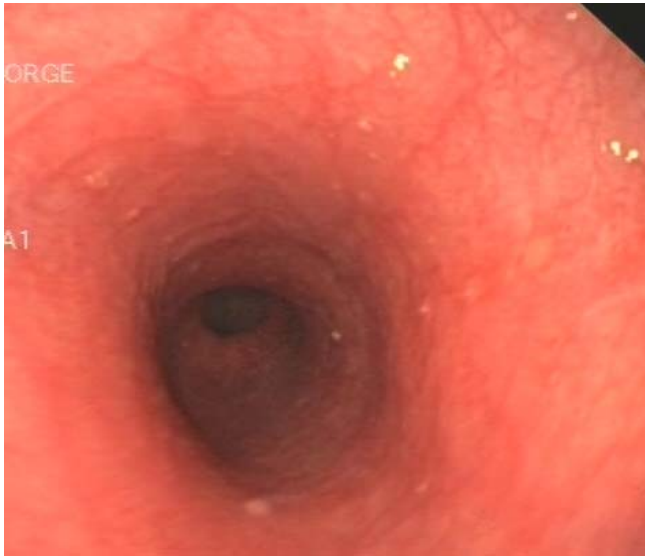


Figura 2. Imagen endoscópica de la mucosa esofágica normal: lisa, sonrosada y con un fino dibujo vascular.

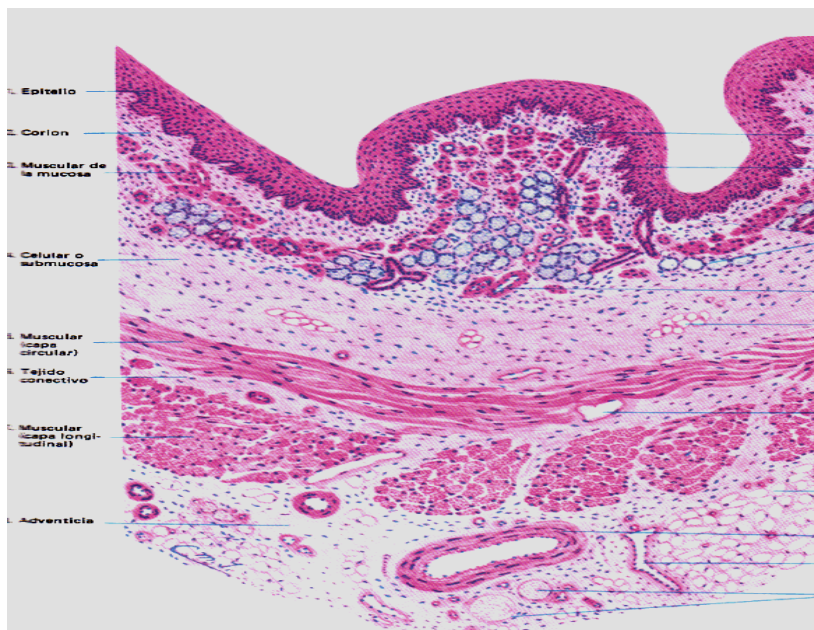


Figura 3. Corte histológico mostrando los tres estratos de la capa mucosa, y las capas submucosa, muscular propia y adventicia. Fuente: [www.gastrointestinal.atlas.com](http://www.gastrointestinal.atlas.com).

## 2.2. Vascularización

Las circulaciones arterial y venosa del esófago son segmentarias. El esófago cervical recibe el aporte sanguíneo principal de las arterias tiroideas superiores y, en menor medida, de las inferiores. El esófago medio está irrigado por ramas de las arterias traqueobronquial e intercostales, así como por ramas directas de la aorta descendente. El esófago distal está irrigado por las arterias gástrica izquierda, frénica inferior izquierda y esplénica<sup>(13)</sup>.

El retorno vascular se realiza mediante dos redes venosas, una intramucosa y otra submucosa, que poseen amplias interconexiones. Las ramas perforantes atraviesan la capa muscular y drenan a una red periesofágica. A nivel del esófago superior dicha red drena a la vena cava superior, mientras que el esófago medio lo hace a la vena ácigos y la porción esofágica distal drena a la porta a través de las venas gástricas cortas y de la gástrica izquierda<sup>(13)</sup>.

## 2.3. Inervación

La actividad motora del esófago depende de numerosos mecanismos de control que interaccionan entre sí, localizándose tanto a diferentes niveles del sistema nervioso central como en nervios periféricos y músculos intramurales. Se estima que la interacción entre ambos sistemas periférico y central es decisiva desde un punto de vista funcional, aunque no se conocen con exactitud sus mecanismos fisiológicos ni cual de los niveles de control del peristaltismo predomina en condiciones normales<sup>(13)</sup>.

**Vías aferentes:** El nervio vago y los cuerpos celulares del ganglio nudoso o inferior del vago forman una vía sensitiva fundamental para el control y la modulación de la actividad motora esofágica.

Los estímulos esofágicos (fisiológicos o no fisiológicos) son reconocidos por los receptores situados en la pared esofágica. Los mecanorreceptores son los más estudiados, localizándose en la mucosa y respondiendo a la distensión producida por el volumen, aunque también pueden transmitir información nociceptiva; además, es probable la existencia de quimiorreceptores mucosos sensibles al ácido<sup>(13)</sup>.

**Vías eferentes:** Las fibras eferentes del nervio vago corresponden al núcleo ambiguo y a su núcleo motor dorsal. Se han identificado dos grupos de neuronas motoras en el núcleo motor dorsal del vago, uno que induce la contracción del EEI y otro su relajación. Las fibras colinérgicas destinadas a la musculatura estriada terminan en la placa neuromuscular y actúan a través de receptores nicotínicos. Las fibras destinadas a la musculatura lisa terminan en los plexos neuronales intrínsecos del esófago y actúan mediante receptores nicotínicos o muscarínicos tipo M1<sup>(13)</sup>. Las conexiones simpáticas eferentes esofágicas se originan en los ganglios cervicales, en el ganglio celíaco y en los ganglios de las cadenas paravertebrales.

El plexo nervioso mientérico de Auerbach está más desarrollado en el caso del músculo liso. El plexo nervioso submucoso de Meissner constituye el origen de los impulsos aferentes de la pared esofágica<sup>(13)</sup>.

En el plexo mientérico existen también nervios simpáticos que actúan modulando la actividad de otras neuronas y la liberación de sus respectivos neurotransmisores, de forma que controlan la amplitud y velocidad de la contracción y el tono del EEI.

**Células intersticiales de Cajal (CIC):** Se insertan en los nervios y en las células musculares lisas, y establecen un contacto muy estrecho entre ambos mediante uniones y hendiduras; además, contienen diversos neuropéptidos con actividad

fisiológica. Estas células intersticiales actúan como transductores o moduladores de la interacción entre el nervio y el músculo liso, comportándose como reguladores de la función muscular.

Se reconocen tres redes de CIC: la primera se localiza en el plexo mientérico, entre las dos capas musculares; la segunda en la propia capa muscular, y la tercera en la capa submucosa. Las CIC son responsables del “ritmo eléctrico basal”, denominación para la actividad motora espontánea del músculo liso del tracto digestivo que se propaga con dirección oral-caudal y, por esta razón, son conocidas como “marcapasos”. También pueden actuar como mediadores de la neurotransmisión del músculo<sup>(13)</sup>.

#### 2.4. Actividad motora

**Peristaltismo primario:** Es el patrón motor normal que se inicia con la deglución del bolo alimentario y su paso a través del EES. Cuando se cierra el EES, comienza una contracción circular progresiva en el esófago superior que avanza caudalmente a lo largo del cuerpo e impulsa el bolo hasta el EEI, que se encuentra relajado; tras el paso del bolo, el EEI se cierra con una contracción prolongada<sup>(14)</sup>.

**Peristaltismo secundario:** Es la contracción no producida por la deglución y que afecta de forma progresiva al cuerpo esofágico. Se inicia por la estimulación de los receptores sensitivos situados en el cuerpo y se atribuye a la distensión causada por un bolo que no ha sido impulsado completamente en una deglución primaria o por el reflujo del contenido gástrico<sup>(14)</sup>.

**Peristaltismo terciario:** Existe un mecanismo intramural local que, en ausencia de conexión con el centro de la deglución, produce la onda de peristalsis activa en un segmento esofágico concreto de músculo liso.

En el periodo entre las degluciones, el cuerpo esofágico y los esfínteres no son elementos pasivos, sino que el tono del EES y del EEI sirve como barrera al reflujo esofagofaríngeo y gastroesofágico, respectivamente<sup>(13)</sup>.

**Esfínter esofágico superior (EES):** En reposo está cerrado con un tono continuo debido a la excitación neuronal. La presión del EES aumenta con la inspiración, la distensión lenta y el reflujo ácido, así como con la maniobra de Valsalva, las náuseas y la peristalsis secundaria; por el contrario, el eructo, el vómito y la distensión esofágica brusca se asocian con una disminución de la presión del EES para permitir la salida del contenido esofágico.

**Cuerpo esofágico:** La amplitud de la contracción está fundamentalmente producida por la capa circular de músculo liso. La velocidad de propagación varía de forma bimodal entre las regiones musculares estriada y lisa. A medida que la contracción peristáltica recorre el esófago, la amplitud de las ondas varía. Las contracciones de baja presión pueden observarse en segmentos cortos, a 4-6 cm por debajo del EES, y cuando la peristalsis alcanza el EEI. La contracción del músculo estriado está regida por el vago, que obedece a un mecanismo de control central<sup>(14)</sup>.

La estimulación aferente que llega al SNC tiene un efecto primordial en la peristalsis; así, el bolo alimentario incrementa la duración y la frecuencia de las descargas eferentes vagales al esófago, de forma que aumenta la amplitud y la duración de la contracción y disminuye la velocidad de la peristalsis. Existe también un efecto de “*feedback*” o retroalimentación sensorial con estímulos no originados en el esófago, como puede ser el aumento de la presión intraabdominal<sup>(14)</sup>.

### 3. ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La primera publicación de la enfermedad, incluyendo pacientes adultos aquejados de disfagia intermitente, antecedentes de atopia e impactaciones alimentarias frecuentes, apareció en Estados Unidos en el año 1993<sup>(15)</sup>. Al mismo tiempo en Suiza<sup>(16)</sup> se publicó otra serie de 10 pacientes adultos con síntomas similares. Durante los 10 años posteriores únicamente se notificaron casos aislados, pero en 2003<sup>(17)</sup> se describió una nueva serie de 12 enfermos con EE.

Considerada una entidad rara hasta hace una década, es notorio el interés que la EE ha despertado posteriormente y que se refleja en el incremento de publicaciones sobre el tema en la bibliografía médica universal.

#### 3.1. Prevalencia

En los últimos años se ha incrementado de forma considerable el número de pacientes con EE en América, Europa, Asia, Australia y Oriente Medio<sup>(18)</sup>. Se atribuye tanto a un aumento real de su incidencia como a un mayor número de diagnósticos en consultas de especialistas de Aparato Digestivo, Alergia y Medicina Interna.

En un estudio realizado en Minnesota a lo largo de más de 30 años se verificó un incremento progresivo en la incidencia de la EE<sup>(19)</sup>: desde 1 a 4 casos por 100.000 habitantes entre las décadas de 1976-1995 hasta de 9 casos por 100.000 entre los años 1996-2005; además, los autores estimaron una prevalencia para el año 2006 de 55 pacientes por 100.000 habitantes.

Adicionalmente, en un estudio sueco publicado en el año 2007 se estimó una incidencia de 1,7 casos por 100.000 habitantes, calculándose una prevalencia de 33 pacientes por 100.000 habitantes<sup>(20)</sup>. Son llamativos los resultados de una publicación, también sueca, refiriendo una prevalencia muy elevada en la región de



Kalixanda, con 400 casos por 100.000 habitantes en un estudio que incluía a más de 1000 adultos<sup>(21)</sup>.

Aunque los datos en general se consideran escasos, los distintos estudios sugieren que la prevalencia de la EE es similar a la de otras enfermedades de naturaleza autoinmune, como puede ser la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(22)</sup>. En lo que se refiere a España, en un estudio del año 2005 realizado en el área del Hospital Universitario de La Paz (Madrid) se estimó que la prevalencia de EE se cifraba en 7,2 pacientes por 100.000 habitantes<sup>(23)</sup>.

No obstante, los estudios realizados hasta ahora se limitan a poblaciones concretas, desconociéndose si existe alguna variabilidad en la distribución geográfica de la EE. Por lo tanto, se necesitan análisis epidemiológicos más amplios, multicéntricos y multinacionales, que validen los resultados conocidos hasta el momento o que definan con mayor precisión la realidad epidemiológica de la enfermedad.

### **3.2. Distribución por sexos**

Tanto en niños como en adultos, la EE es mucho más frecuente en el sexo masculino que en las mujeres. Así, de los 323 adultos diagnosticados de EE hasta el año 2007 en diferentes publicaciones referidas por el documento de consenso de la AGA, el 76% fueron hombres<sup>(2)</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en diferentes hospitales de Estados Unidos, incluyendo 270 adultos con EE, se verificó que el 74% eran hombres y el 26% mujeres<sup>(18)</sup>. En España, las dos series con mayor número de pacientes adultos con EE estimaron una proporción del sexo masculino hasta del 90%<sup>(24,25)</sup>.

### 3.3. Presentación clínica

#### 3.3.1. Síntomas en el adulto

En la edad adulta, la disfagia para sólidos y la impactación alimentaria esofágica son los síntomas más comunes<sup>(2, 26-29)</sup>. La disfagia es casi siempre intermitente y son raros los casos en que esta manifestación clínica sea constante<sup>(26)</sup>. Se estima que el 50% de los pacientes con EE presentan más de un episodio semanal de disfagia, así como que en los enfermos adultos jóvenes la mitad de las impactaciones alimentarias que padecen son atribuibles a la EE<sup>(24,28)</sup>.

Tanto el dolor torácico como la pirosis y las regurgitaciones, síntomas típicos de la ERGE, aparecen con frecuencia en estos pacientes y, característicamente, no responden al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs)<sup>(2)</sup>. Los datos disponibles sobre la frecuencia de aparición de los distintos síntomas se muestran en la tabla 1.

Se considera que en los pacientes adultos existe una demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la EE de aproximadamente unos cinco años<sup>(25)</sup>.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la EE en pacientes adultos: frecuencia de aparición expresadas en porcentajes**<sup>(2, 28)</sup>.

Síntomas de la EE	Rangos de frecuencia (%)
Disfagia para sólidos, intermitente	29-100
Impactación alimentaria	25-100
Pirosis y regurgitaciones	7-100
Dolor torácico	1-58
Dolor abdominal	3-25

### 3.3.2. Síntomas en la edad pediátrica

Los niños con EE aquejan una gran variedad de síntomas, que pueden ser poco específicos. Los más comunes son el rechazo a la ingestión alimentaria, los vómitos y el dolor abdominal. Los síntomas de ERGE son una forma de presentación más frecuente en los niños que en los adultos, sobre todo el dolor torácico y la regurgitación. La sintomatología infantil también responde mal al tratamiento con IBPs.

El rango de la frecuencia de aparición de estos síntomas es muy amplio y difiere en las distintas series estudiadas. La disfagia y las impactaciones alimentarias también se describen en la edad pediátrica. Con menos frecuencia aparece retraso en el crecimiento, dolor torácico y diarrea. La sintomatología en los niños tiende a intensificarse progresivamente con los años<sup>(2)</sup>.

## 4. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA EE

La degranulación de los eosinófilos que infiltran las estructuras tisulares de la pared esofágica origina un proceso de remodelación y fibrosis, probablemente responsable tanto de los síntomas como de los hallazgos endoscópicos característicos de la EE<sup>(29,30)</sup>. Esta teoría se basa en el paradigma patogénico de otras enfermedades mediadas por eosinófilos, como son el síndrome hipereosinofílico o el asma alérgico<sup>(31)</sup>.

En la figura 4 se detalla un modelo de patogénesis comúnmente aceptado. Los eosinófilos contienen en sus gránulos múltiples componentes con actividad biológica, incluyendo interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16 e IL-18), diversas proteínas citotóxicas preformadas (proteína mayor básica,

proteína catiónica eosinófila, peroxidasa eosinófila y neurotoxina derivada del eosinófilo), y mediadores lipídicos (factor activador de plaquetas y leucotrieno C4); además, ejercen efectos proinflamatorios mediante la liberación de quimiocinas (RANTES, eotaxinas) y acciones profibrogénicas mediadas por el factor activador de plaquetas y el factor transformante del crecimiento alfa/beta (TGF $\alpha$ - $\beta$ )<sup>(32)</sup>.

Los gránulos de los eosinófilos contienen además diferentes moléculas con funciones biológicas definidas, como son el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), el interferón gamma, la molécula de adhesión vascular (VCAM), la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>(33,34)</sup>.

De todas las sustancias liberadas por la degranulación destacan, desde el punto de vista patogénico, la proteína mayor básica (PMB) y el TGF- $\beta$ . La PMB es un potente antagonista de los receptores de acetilcolina M2 que estimula la contracción del músculo liso esofágico y de la muscularis mucosa al bloquear los receptores muscarínicos<sup>(11,35)</sup>. La contractilidad producida por la PMB se puede bloquear mediante anticuerpos anti-PMB, según estudios en animales de experimentación<sup>(36)</sup>.

La PMB y el TGF- $\beta$  actúan induciendo la hiperplasia de la capa basal, contribuyendo al engrosamiento de la pared y a la formación de anillos esofágicos. Además, el TGF- $\beta$  activa los fibroblastos que, secretando matriz extracelular en exceso, producen una fibrosis subepitelial responsable a su vez de la formación de anillos y de causar estenosis del esófago.

El TGF- $\beta$  induce así mismo hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso y, por tanto, un engrosamiento de la muscular propia, que explicaría tanto las alteraciones de la motilidad esofágica como la disfagia, la formación de anillos

transitorios y las impactaciones alimentarias en ausencia de alteraciones estructurales permanentes<sup>(30)</sup>.

Otras sustancias igualmente implicadas en el proceso patogénico son las moléculas VCAM, TGF- $\alpha$ , la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada de eosinófilos y la peroxidasa eosinofílica<sup>(11)</sup>.

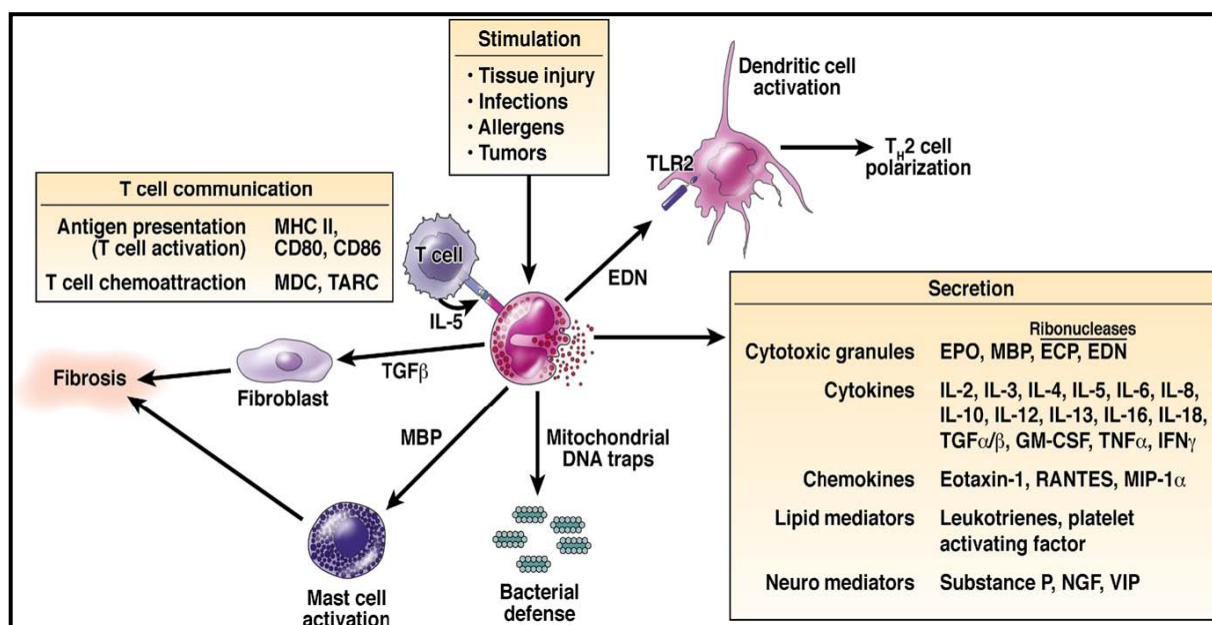


Figura 4: Modelo propuesto por Rothenberg <sup>(37)</sup>. Detalla cómo los eosinófilos, en respuesta a diferentes estímulos, liberan proteínas catiónicas preformadas: EPO, MBP, ECP y EDN (EDN es un ligando del TRL-2 con capacidad para activar a las células dendríticas). Los eosinófilos, además de estas proteínas preformadas, liberan quimiocinas, mediadores lipídicos y neuromoduladores.

EDN (*eosinophil-derived neurotoxin*): neurotoxina derivada del eosinófilo. ECP (*eosinophil cationic protein*): proteína catiónica eosinofílica. EPO (*eosinophil peroxidase*): peroxidasa eosinofílica. TRL-2: Toll-like receptor.

#### 4.1. Reclutamiento de eosinófilos

Aunque la mayoría de los estudios sobre el comportamiento funcional de los eosinófilos se han desarrollado en pulmón y sangre, en los últimos años se ha logrado un mayor conocimiento de sus implicaciones fisiopatológicas en el tracto digestivo<sup>(6,26,32)</sup>.

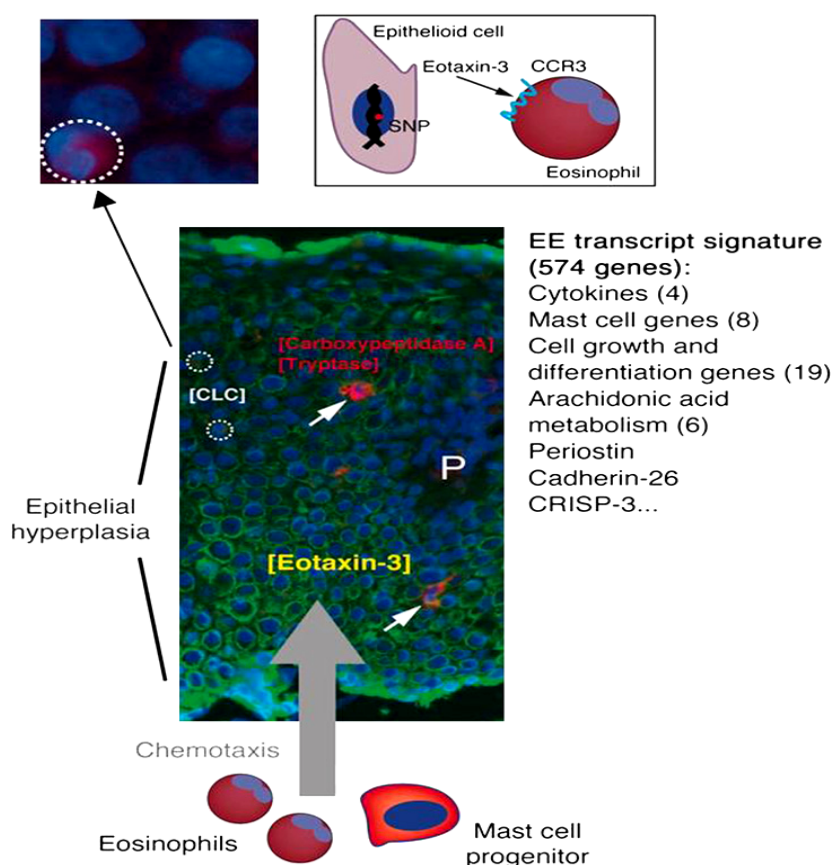
Los eosinófilos están presentes en la médula ósea, en la sangre periférica y en los órganos con superficies mucosas. En lo que respecta al tubo digestivo, se localizan fundamentalmente en la lámina propia de estómago, intestino delgado, ciego y colon; llamativamente, en condiciones de normalidad no se encuentran en el esófago.

Los eosinófilos proceden de las células “stem” o germinales de la MO, donde maduran y adquieren los gránulos antes de emigrar al compartimento vascular. Los procesos de maduración y proliferación están controlados por la IL-5, la citocina más específica para este tipo de leucocitos, de forma que su sobreexpresión origina un aumento del infiltrado eosinofílico en los tejidos periféricos<sup>(4,38)</sup>.

La migración de los eosinófilos desde la sangre a las mucosas está mediada por citocinas Th2; en concreto, dos interleucinas (IL-4 e IL-13) actúan como factores quimiotácticos e inducen la expresión en la superficie del eosinófilo de una molécula de la familia de las beta integrinas (VLA-4), así como la de su receptor específico de adhesión vacular (VCAM-1) en la superficie de las células endoteliales<sup>(9)</sup>.

Algunas quimiocinas (las eotaxina-1, eotaxina-2 y eotaxina-3, los leucotrienos B4 y el factor activador plaquetario) actúan como quimiotácticos específicos para los eosinófilos, atrayéndolos mediante un gradiente relacionado con factores microambientales de la mucosa<sup>(6,9,26,32)</sup> (Figura 5). De todas ellas, la eotaxina-3 parece tener una participación clave en el reclutamiento de eosinófilos; así, se ha descrito una diferencia en la expresión del gen de la eotaxina-3, de forma que se encontró elevada hasta 53 veces más en los niños con EE que en la población sana<sup>(39)</sup>. Además, el polimorfismo de un único nucleótido del gen de la eotaxina-3 se asoció con una susceptibilidad más elevada para padecer la enfermedad<sup>(39,40)</sup>.

En un estudio retrospectivo incluyendo 33 pacientes adultos con EE se encontraron unos niveles circulantes de eotaxina-3 superiores en 1,4 veces respecto a los hallados en el grupo control de ERGE<sup>(41)</sup>. Las diferencias cuantitativas entre ambas poblaciones de estudio y su heterogeneidad implican que se necesiten investigaciones más amplias y profundas sobre este tema. Desde el punto de vista práctico, por tanto, el análisis genético de la eotaxina-3 no se considera por ahora una técnica diagnóstica de EE en la práctica clínica rutinaria. No obstante, constituye una línea de estudio actualmente muy activa y varios grupos de investigadores se esfuerzan para dilucidar sus posibles implicaciones patogénicas.



**Figura 5. Mecanismo patogénico de Blanchard<sup>(40)</sup>: la sobreexpresión de receptores de eotaxina-3 por el epitelio del esofágico promueve el reclutamiento de eosinófilos. Las flechas blancas señalan a los mastocitos y “P” identifica el estroma. Los eosinófilos se identifican mediante círculos blancos discontinuos en el panel superior izquierdo (magnificación X1000).**

## **4.2. Asociación con fenómenos inmunoalérgicos**

Se postula que la EE está desencadenada en gran medida por una respuesta aberrante frente a elementos de la dieta o a aeroalérgenos, o a ambos, en la que estarían implicadas tanto la respuesta celular tipo Th2, con un papel destacado de IL-5 y eotaxinas, como la inmunidad humoral mediada por la IgE<sup>(6,26,35,40-42)</sup>. El aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas en la última década apoya clínicamente el hecho de que la EE pueda ser atribuible a estos mecanismos etiopatogénicos<sup>(43)</sup>.

### **4.2.1 Respuesta celular**

Recientemente se ha demostrado en las biopsias esofágicas de enfermos con EE que el infiltrado por linfocitos T está aumentado con respecto a los controles sanos; así como que, tras el tratamiento específico de la enfermedad, la infiltración por linfocitos decrece<sup>(8,9,44)</sup>. Se ha documentado un aumento significativo de células T CD<sup>3+</sup>, CD<sup>4+</sup> y CD<sup>8+</sup> en estos pacientes, tanto en edad adulta como en niños<sup>(45,46)</sup>.

La IL-5 regula múltiples propiedades de los eosinófilos, tales como su paso de la MO a la circulación sistémica, y su proliferación, maduración y activación<sup>(47)</sup>. La IL-5 tiene además una participación crucial en el desarrollo de la EE, de forma que su sobreexpresión en animales de experimentación induce la EE, mientras que su neutralización específica bloquea el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, el déficit de IL-5 inducido en ratones genéticamente modificados protege frente al desarrollo experimental de la EE<sup>(31)</sup>. En humanos, se ha sugerido que el bloqueo de la IL-5 con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal frente a la IL-5, puede inducir una mejoría clínica, endoscópica e histológica<sup>(47)</sup>.



#### **4.2.2. Respuesta humoral**

La infiltración primaria por eosinófilos en la EE se debe a la respuesta celular y se considera característica desde el punto de vista diagnóstico y patogénico. Por otra parte, también se han identificado abundantes células plasmáticas secretoras de IgE en el epitelio esofágico y este hallazgo sugiere que la inmunidad humoral pudiera ser igualmente un mecanismo patogénico decisivo<sup>(48,49)</sup>. No obstante, y aunque se ha descrito tanto en niños como en adultos con EE un aumento sérico de la IgE total, no se puede concluir por ahora que dicho incremento esté relacionado de manera específica con una diátesis alérgica asociada a la patogénesis de la EE<sup>(2,10, 50-52)</sup>.

Los mastocitos, que también participan en la respuesta inmune, igualmente se encuentran aumentados en el epitelio esofágico de los pacientes con EE<sup>(40,53,54)</sup>. Así, se han identificado estas células cebadas en las proximidades de las fibras nerviosas aferentes y se ha observado una correlación entre la proporción de mastocitos y de eosinófilos<sup>(40)</sup>. En pacientes con alergias alimentarias, la liberación de sus gránulos producida a través de la activación de los receptores de alta afinidad para la IgE (FCεRI) contribuye a la dismotilidad digestiva; respecto a la EE, este fenómeno parece inducir la contracción del músculo liso esofágico<sup>(40)</sup>.

Se desconoce si el alérgeno actúa sobre el epitelio esofágico de una manera local o lo hace a través de una respuesta sistémica. La frecuente asociación de EE con enfermedades alérgicas, con la consiguiente eosinofilia periférica y la elevación de IgE que presentan estos pacientes, hace pensar que el alérgeno actúe a nivel sistémico. Sin embargo, no en todos los pacientes con EE se asocian manifestaciones extraesofágicas; por tanto, puede especularse que en estos casos el antígeno actuaría a nivel local en el propio esófago<sup>(55)</sup>.

En un estudio realizado con ratones sensibilizados a *Aspergillus* por vía traqueal, se demostró un acúmulo de eosinófilos en el esófago, además de en el pulmón; sin embargo, cuando se intentó la sensibilización por vía oral o intragástrica con el alérgeno, no se objetivó infiltración de eosinófilos en el esófago<sup>(45)</sup>. Este fenómeno podría extrapolarse a humanos, como ilustra la gran cantidad de pacientes con EE que presentan antecedentes de asma bronquial o de rinoconjuntivitis, aunque no refieran historia de alergias alimentarias; de hecho, en pacientes adultos es mucho más frecuente encontrar que tienen sensibilización a aeroalérgenos que a antígenos alimentarios<sup>(7,11,56)</sup>.

## 5. DIAGNÓSTICO

Desde su primera descripción hace décadas<sup>(1)</sup>, el interés clínico e investigador por la EE ha ido en aumento y son numerosos los datos publicados sobre la enfermedad. En el año 2007, la “*American Gastroenterology Association*” (AGA) editó una guía clínica para consensuar los criterios diagnósticos y aportar recomendaciones para su evaluación y tratamiento<sup>(2)</sup>; en ella se establecieron las siguientes premisas:

1. - Los síntomas más característicos, aunque no sean patognomónicos ni restrictivos, son la impactación alimentaria y la disfagia en adultos, y el rechazo a la ingesta y los síntomas de ERGE en niños.
2. - En el estudio histológico, el recuento de eosinófilos ha de ser igual o mayor a 15 por campo de gran aumento (CGA).
3. - Es imprescindible la exclusión de otras patologías con síntomas, histología o hallazgos endoscópicos similares a los de la EE, fundamentalmente la ERGE

mediante el tratamiento con IBPs o realizando una pH-metría que descarte el reflujo patológico de ácido gástrico. Posteriormente, y en el contexto del “*The First Internacional Gastrointestinal Eosinophil Researches*” (FIGERS)<sup>(3)</sup>, se insistió en el concepto de definir a la EE como una enfermedad clínico-patológica; por lo tanto, los síntomas y los resultados histológicos habían de estar presentes, estableciéndose criterios diagnósticos histológicos y clínicos que se reseñan a continuación:

**1. Criterios diagnósticos histológicos:**

- a). Biopsias esofágicas con recuento de eosinófilos mayor ó igual a 15 por campo de gran aumento
- b). Biopsias gástricas y duodenales sin presencia de eosinófilos
- c). Se deben obtener las biopsias esofágicas después de haber realizado una supresión ácida durante 6-8 semanas con IBPs dos veces al día o tras documentar un estudio de pH-metría negativo

**2. Criterios diagnósticos clínicos:**

*I. Síntomas en adultos:*

- a). Disfagia
- b). Impactaciones alimentarias
- c). Pirosis
- d). Regurgitación
- e). Dolor torácico
- f). Odinofagia

*II. Síntomas en niños:*

- a). Dolor abdominal
- b). Dolor cardiaco

- c). Regurgitación
- d). Náuseas o vómitos
- e). Disfagia
- f). Retraso en el crecimiento

Los criterios previos implican que el diagnóstico de EE sólo se puede establecer en presencia de estos síntomas y de una histología compatible<sup>(3)</sup>. El significado clínico-patológico de la infiltración eosinofílica en ausencia de síntomas está todavía por determinar mediante estudios clínicos y experimentales apropiados.

### 5.1. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EE se ha de establecer con todos aquellos trastornos clínicos en los que los eosinófilos pueden infiltrar el esófago<sup>(26,39,57)</sup>. En esta categoría se incluyen procesos patológicos diversos:

- Gastroenteritis eosinofílica
- Síndrome hipereosinofílico
- Reflujo gastroesofágico
- Leiomiomatosis esofágica
- Enfermedades mieloproliferativas
- Esclerodermia
- Infecciones parasitarias y fúngicas
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Vasculitis
- Carcinomatosis
- Periarteritis
- Fármacos y tóxicos físicos o químicos

Se ha descrito un nuevo fenotipo de pacientes con eosinofilia esofágica que son sensibles al tratamiento con IBPs<sup>(2,7)</sup> y que obligan a realizar un diagnóstico diferencial con la EE. No solamente el recuento de los eosinófilos en las biopsias esofágicas ayuda al diagnóstico de la EE, sino que también existen otras características histológicas, no patognomónicas, que facilitan el reconocimiento<sup>(2)</sup>:

- Disposición de los eosinófilos en la superficie luminal del epitelio
- Elongación papilar de la lámina propia y fibrosis de la lámina propia
- Microabscesos formados por acúmulo de eosinófilos
- Hiperplasia de la lámina basal
- Degranulación de los eosinófilos

## **5.2. Asociación con otras enfermedades**

### **5.2.1. Enfermedad celíaca (EC)**

La asociación entre EE y EC se documentó por primera vez en 2007 al analizar una serie de 17 pacientes pediátricos con EE<sup>(58)</sup>, de los que 6 presentaban una EC concomitante. Los enfermos con ambas patologías fueron sometidos a una dieta libre de gluten exclusivamente, mientras que los diagnosticados sólo de EE recibieron una dieta restrictiva basada en la sensibilización que tenían frente a alérgenos alimentarios; a los 6 meses los niños con EC y EE mostraron una completa resolución de los síntomas y normalización del infiltrado de eosinófilos esofágicos, mientras que en el grupo diagnosticado únicamente de EE se produjo tan solo una disminución en el recuento de eosinófilos y cierta mejoría, pero nunca la resolución completa de los síntomas. Los autores concluyeron que, a pesar de la alta proporción de pacientes con ambas enfermedades, la EC podría ser la principal entidad clínica responsable tanto de la infiltración del esófago por eosinófilos como de la sintomatología<sup>(58)</sup>.

En un estudio retrospectivo posterior se halló una prevalencia del 3% de EE en 221 pacientes pediátricos celíacos<sup>(59)</sup>, cifra muy inferior a la descrita por los autores previos<sup>(58)</sup>.

#### 5.2.2. Enfermedad de Crohn

Se conoce un solo caso descrito de EE en un enfermo adulto diagnosticado de enfermedad de Crohn de distribución ileocólica<sup>(60)</sup>.

#### 5.2.3. Esófago de Barrett

Se han publicado casos aislados de EE asociada a enfermedad de Barrett en adultos<sup>(61)</sup>. En niños se han descrito dos casos, con buena respuesta al tratamiento combinado de restricción dietética y funduplicatura<sup>(62)</sup>.

#### 5.2.4. EE y alergia

La asociación entre diátesis alérgica y EE es más conocida en niños que en adultos. En los primeros, la frecuencia de asociación entre EE y atopia es del 50-80% e incluye dermatitis atópica, rinitis o asma intrínsecas, además de la evidencia de sensibilización a antígenos basada en “test” intraepidérmicos (*prick-test*) ó en la determinación plasmática de IgE específica frente a dichos antígenos<sup>(63)</sup>. En adultos, la asociación varía entre 29-60% y esta coincidencia también se encuentra entre sus familiares de primer grado<sup>(64)</sup>. La eosinofilia periférica se aprecia en el 10-50% de adultos con EE<sup>(65)</sup> y este hecho apoya la posible asociación entre EE y alergia, aunque actualmente no se considere como un criterio diagnóstico ni se ha demostrado que esté relacionada con la evolución de la EE<sup>(2)</sup>.

El papel que pueda tener la alergia alimentaria en la EE es difícil de definir debido a su elevada prevalencia en la población, sobre todo en individuos atópicos<sup>(66)</sup>. Los alimentos más frecuentemente implicados en la etiopatogenia de la EE, son soja, cacahuete, huevo, leche de vaca, trigo, centeno y carne de ternera<sup>(2)</sup>.

### 5.3. Estudio endoscópico

Es difícil por ahora determinar la frecuencia de las distintas alteraciones endoscópicas que se han descrito en los pacientes con EE. Se estima que hasta en el 80-90% de ellos se detecta alguna alteración, aunque la mayoría son inespecíficas y más sutiles que en otras patologías inflamatorias esofágicas; por tanto, el estudio endoscópico aislado puede infradiagnosticar la enfermedad<sup>(67)</sup>. Los hallazgos más comunes se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Signos endoscópicos que se hallan con mayor frecuencia en la EE**

Surcos lineales, líneas verticales en la mucosa esofágica
Exudados blanquecinos, nódulos blanquecinos, granularidad
Anillos circulares, transitorios o fijos, "felinización" ó "traquealización"
Mucosa en "crêpe-paper" <sup>**</sup> , desgarros lineales al pasar el endoscopio
Estenosis: proximales, medias o distales

(\*Felinización y traquealización: términos para describir la formación de anillos concéntricos. \*\* Hace referencia a la fragilidad de la mucosa esofágica)

Ninguno de estos hallazgos es patognomónico de EE y todos, excepto los desgarros longitudinales asociados a mucosa en "crêpe-paper", han sido también descritos en otras enfermedades esofágicas. No obstante, la presencia de alguno de ellos deberá alertar al endoscopista para la toma de biopsias<sup>(3,68)</sup>. La detección de más de uno de los hallazgos endoscópicos descritos, en el contexto clínico apropiado, es altamente sugestivo de EE<sup>(2)</sup>.

Se estima que aproximadamente en el 10% de los adultos con EE la endoscopia es normal; por este motivo, se recomienda la toma de biopsias para excluir EE en el

estudio clínico de disfagia, pirosis refractaria, odinofagia o dolor torácico, aunque la mucosa explorada presente apariencia de normalidad<sup>(67)</sup>. En estos casos las biopsias han de tomarse digiriendo la pinza por cuadrantes en el esófago alto, medio y distal, y en un número superior a 5 a fin de alcanzar una sensibilidad diagnóstica cercana al 100%<sup>(5,26)</sup>.

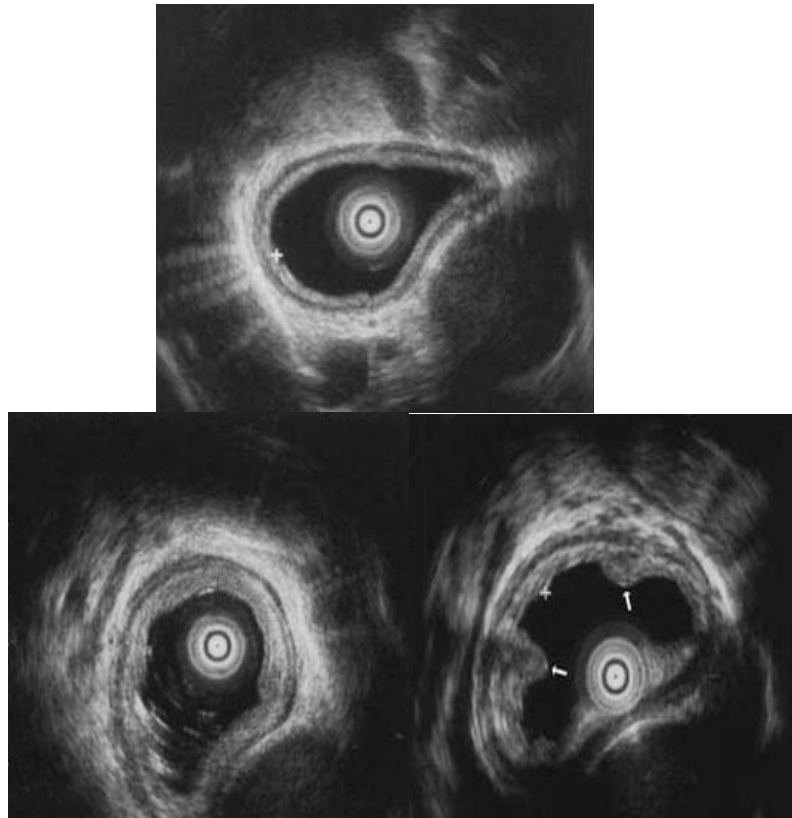
Las impactaciones alimentarias recidivantes constituyen la complicación más frecuente en la EE. En un estudio retrospectivo incluyendo una muestra de 251 pacientes diagnosticados de EE, hasta el 35% de ellos habían requerido al menos una desimpactación alimentaria endoscópica<sup>(27)</sup>.

Debido a la mayor frecuencia de alergias alimentarias en los enfermos con EE, es necesario ser muy cuidadoso cuando la sedación endoscópica se realiza con propofol a causa del contenido en soja y huevo de dicho preparado farmacológico, que podría desencadenar reacciones alérgicas graves en los enfermos, aunque este hecho no es admitido de forma unánime.

#### **5.4. Ecoendoscopia**

Existe un solo estudio con ecoendoscopia esofágica llevado a cabo en una corta serie de 11 niños con EE, y comparados con los hallazgos en 8 niños sanos que sirvieron de control. En los enfermos se describió un engrosamiento característico de toda la pared esofágica a expensas de las capas mucosa, submucosa y muscular propia<sup>(69)</sup>, al contrario de los hallazgos esperados de normalidad que se observaron en los controles sanos (Figura 6).





**Figura 6. Imagen superior: Ecoendoscopia de un niño sano, con mucosa y submucosa normales. Las imágenes inferiores son de niños con EE: en la izquierda, mucosa y submucosa están engrosadas; en la derecha se ven, además, pliegues longitudinales prominentes (flechas). Imágenes obtenidas del estudio de Nurko.**

Existe una sola serie de 10 pacientes adultos con EE estudiados mediante ecoendoscopia, y en los que se describió un adelgazamiento de la musculatura longitudinal esofágica, pero sin que se hallaran alteraciones en las capas mucosa o submucosa<sup>(70)</sup>. La técnica endoFLIP (Functional Luminal Imaging Probe) es de utilidad para el estudio de la distensibilidad del cuerpo esofágico en la EE, demostrándose que es significativamente menor en los pacientes con anomalías estructurales del órgano<sup>(71)</sup>.

## **6. TRATAMIENTO DE LA EE**

Tanto el tratamiento óptimo como los objetivos de la aproximación terapéutica no han sido bien establecidos por ahora mediante ensayos clínicos controlados. La mayoría de las recomendaciones se basan en casos aislados o en el estudio de series cortas de pacientes.

### **6.1. Tratamiento farmacológico**

#### ***A - Supresión del ácido gástrico***

El tratamiento con IBPs es útil para el diagnóstico de exclusión de EE. Aunque algunos pacientes con EE puedan presentar una respuesta parcial a los IPBs, no se considera que sea un tratamiento de elección<sup>(2)</sup>. No obstante, la eosinofilia esofágica sensible a IBPs plantea el diagnóstico diferencial con la EE<sup>(2,7)</sup>.

#### ***B - Corticoides***

La respuesta terapéutica a los corticoides se ha demostrado tanto en ensayos clínicos piloto como en series más amplias de pacientes. Los corticoides son eficaces cuando se aplican por vía sistémica, pero se asocian con efectos adversos significativos; por el contrario, la vía oral tópica permite administrar una dosis menor, su metabolismo hepático es más rápido y el principio activo entra en contacto directo con la mucosa esofágica<sup>(45,56,72,73)</sup>. La evidencia actual es que tanto los corticoides tópicos como por vía sistémica podrían ser eficaces en la resolución clínicopatológica de la EE.

La aplicación por vía sistémica está más indicada en los casos graves con deshidratación o desnutrición causada por la disfagia pero, debido a su posible toxicidad, no deben utilizarse durante largos periodos de tiempo. En el resto de los pacientes se recomienda el uso tópico de fluticasona o de budesonida en dosis de 880-1760 µg/día para adultos. El fármaco se da por vía oral y hay que instruir al paciente para que tras aplicárselo en la boca haga una deglución, a la vez que debe abstenerse de beber o comer durante las siguientes dos horas. Los efectos adversos más frecuentemente publicados de la terapéutica tópica son la candidiasis oral y la sequedad bucal<sup>(2)</sup>.

### **C - Otras alternativas terapéuticas**

- *Antihistamínicos y cromoglicato disódico*: Se han utilizado en escasas ocasiones y tan sólo han proporcionado una leve mejoría de los síntomas<sup>(2,37)</sup>.
- *Montelukast*: Es un antagonista de los receptores de los leucotrienos. En una serie corta de 8 pacientes con EE, se obtuvo una discreta mejoría de los síntomas en 7 de ellos. Con las dosis variables entre 10 y 100 mg, más elevadas que las pautas estándar, se observaron efectos adversos como náuseas y mialgias<sup>(74)</sup>.
- *Mepolizumab*: Es un anticuerpo monoclonal específico frente a IL-5, citocina responsable principal del reclutamiento de eosinófilos. En un estudio se trataron 11 adultos con EE, observándose una reducción significativa de eosinófilos en sangre y en tejido<sup>(75)</sup>. Se están realizando ensayos clínicos con anti-IL-5 frente a placebo para definir su eficacia real.

- *Análogos purínicos*: Se conoce una publicación con tres pacientes con EE cortico-dependiente que presentaron respuesta clínica e histológica favorable al tratamiento con azatioprina y 6-mercaptopurina<sup>(76)</sup>.
- *Anticuerpos anti-TNF*: El tratamiento con infliximab no propició la mejoría ni la resolución de los síntomas en un estudio con tres pacientes adultos córtico-dependientes<sup>(77)</sup>.

## 6.2. Dietas de restricción alimentaria

La respuesta a la eliminación de determinados alimentos de la dieta no ha sido bien estudiada en adultos. En un estudio preliminar en 23 enfermos con EE se demostró que el 94% de ellos experimentó una mejoría clínica y que en el 78% fue también histológica. Sólo en el 22% de los casos se identificaron los alimentos causantes mediante pruebas cutáneas<sup>(78)</sup>.

En niños con EE se tiene más experiencia con las dietas de restricción alimentaria. En la serie más amplia, realizada con 146 pacientes pediátricos, se observó la resolución de la eosinofilia esofágica en el 77% de ellos<sup>(50)</sup>.

## 6.3. Tratamiento endoscópico

La dilatación se reserva exclusivamente para las estenosis que no responden al tratamiento médico, debido a que en el esófago afectado por una EE existe un mayor riesgo de desgarros mucosos y perforaciones. Cuando la dilatación está indicada, ha de realizarse con un endoscopio flexible y tras un ciclo de esteroides orales para evitar complicaciones<sup>(2,27, 79)</sup>. Se ha documentado una tasa de recidiva de las estenosis muy variable, entre el 7-50% de los casos, a lo largo un período de seguimiento de 2 meses a 2 años<sup>(80,81)</sup>. La recidiva se atribuye a que la dilatación

esofágica es una medida local y no actúa sobre el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad.

En la figura 7 se esquematiza el algoritmo terapéutico actual más extendido, aún no suficientemente probado, pero que puede servir de orientación en el manejo clínico de los pacientes con EE.

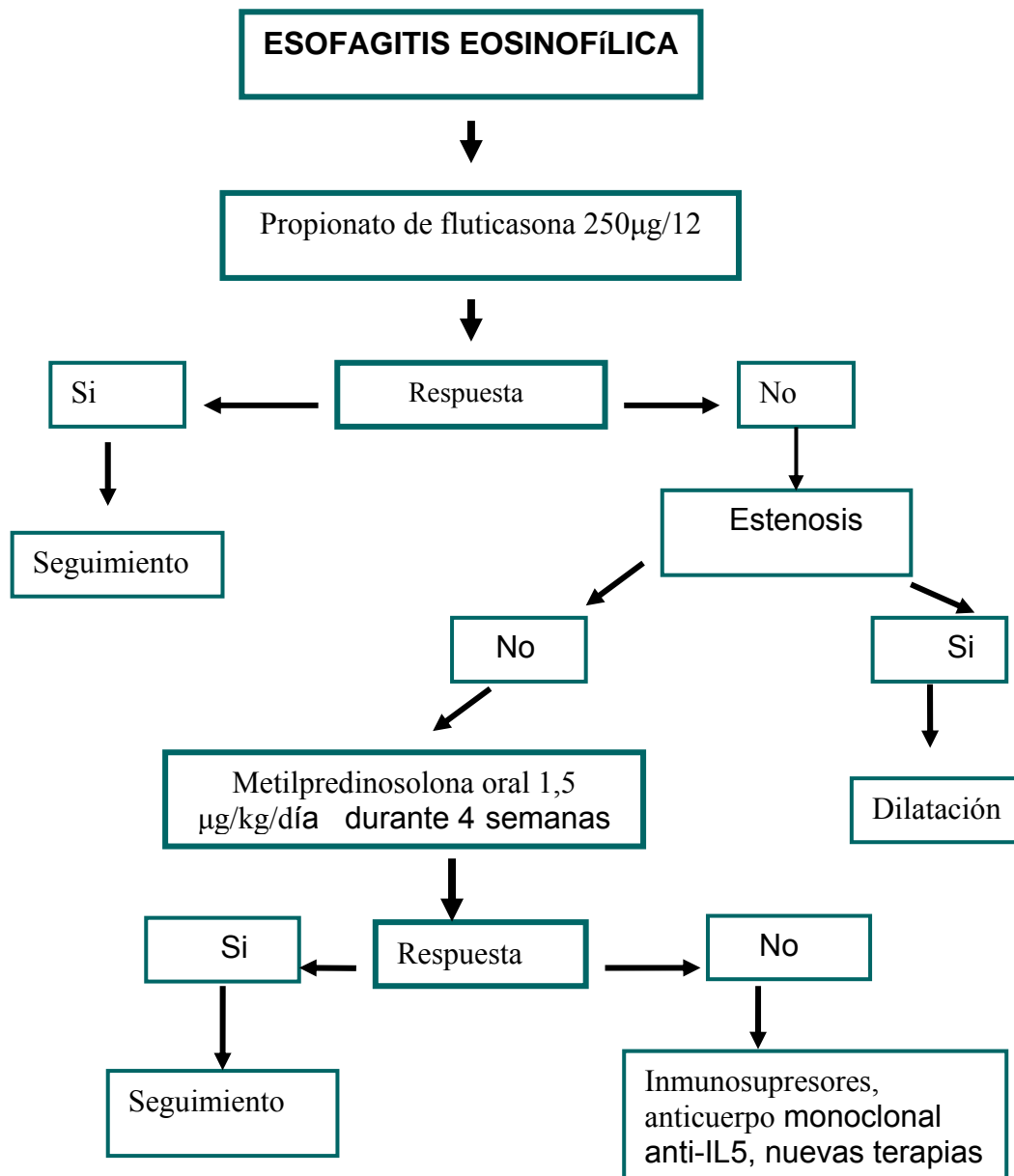


Figura 7. Algoritmo terapéutico de la esofagitis eosinofílica

## 7. CONCEPTO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

La medicina basada en la evidencia (MBE) se define como “la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones en el cuidado del paciente”. Así, la práctica de la MBE implica la integración de la maestría clínica individual con las mejores evidencias externas disponibles a partir de la investigación clínica.

Los profesionales de la salud están desbordados por la cantidad ingente de una información imposible de manejar; por lo tanto, hoy día se consideran imprescindible la gestión correcta del conocimiento. Se estima que desde 1948, año en el que se publicó el primer ensayo clínico, se han realizado cientos de miles de estudios aleatorizados sobre diferentes aspectos de la asistencia médica. Además, el futuro se promete imparables en cuanto a la expansión continua de la información obtenida mediante la investigación<sup>(82)</sup>.

Asimismo, en la actualidad se dispone de un número inagotable de fuentes, reflejadas en la publicación anual de 25.000 revistas y en la existencia de más de 10 millones de referencias en MEDLINE. Irónicamente se considera que un médico que pretenda mantenerse al día solo en su especialidad deberá leer más de 100 artículos clínicos por semana o más de 500 el día de vuelta de sus vacaciones estivales<sup>(83-85)</sup>. Además, como el tiempo hábil para la búsqueda de información y para el estudio es cada vez más limitado, los conocimientos del facultativo se deterioran rápidamente tras finalizar su carrera o un programa de formación ulterior. Este deterioro progresivo se ha representado en un eje de abscisas (años desde la graduación) y ordenadas (conocimientos actualizados), observándose lo que se conoce como “pendiente resbaladiza”<sup>(82)</sup>.

La calidad de las distintas fuentes es desigual, por lo que el problema no es solo de un exceso de información sino que su calidad puede ser deficiente o cuestionable; además, los contenidos de dichas fuentes se quedan obsoletos rápidamente, lo que añade una limitación considerable a los sistemas actuales. Así que se considera necesario disponer de herramientas que permitan el acceso a la información adecuada en términos de cantidad, calidad y actualización. Una de las maneras más eficientes de encontrar la evidencia científica consiste en recabar una revisión sistemática (RS) de los ensayos clínicos aleatorizados existentes o publicados. Las RS integran de forma eficiente toda la información válida y proporcionan una base sólida para tomar decisiones clínicas de la manera más racional<sup>(82)</sup>.

Las RS establecen cuándo los efectos de la atención sanitaria son consistentes y cuándo los resultados de una investigación pueden aplicarse a diferentes grupos poblacionales. La aplicación de métodos explícitos y sistemáticos en estas revisiones limita el sesgo, es decir, el error sistemático, y reduce los resultados encontrados por azar, de forma que proporciona datos más fiables sobre los que sacar conclusiones y tomar decisiones. La RS evalúa los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, porque estos aportan la información más fiable sobre los efectos diferenciales de las distintas opciones de atención en salud<sup>(82-85)</sup>.

Las RS son investigaciones científicas en sí mismas, con métodos prefigurados y un ensamblaje de los ensayos originales que sintetizan los resultados de estos estudios. Las características básicas que definen el concepto de revisión sistemática, así como las que deben reunir, se resumen en las tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Definición de revisión sistemática: criterios prácticos**

Síntesis y análisis de la información con un enfoque práctico
Están basadas en la mejor evidencia científica disponible
Formulan preguntas claramente definidas
Aplican métodos sistemáticos y explícitos para identificar y seleccionar estudios
Evalúan críticamente los estudios, extraen los datos de interés y los analizan

**Tabla 4. Características que han de reunir las revisiones sistemáticas**

Rigurosas en cuanto a los estudios incluidos
Enfocadas hacia problemas reales, a la vez que informativas
Contestan preguntas claramente definidas y específicas
Analizan y presentan los datos de la forma mejor para tomar decisiones
Exhaustivas, identificando la mejor información sin introducir sesgos
Explícitas, ya que todos los métodos aplicados se describirán con detalle



Durante muchos años se han realizado lo que se denominan “revisiones narrativas”. El principal inconveniente que se les atribuye está determinado porque aplican una metodología informal o no explícita, con frecuencia personal y subjetiva<sup>(83-86)</sup>. Este hecho da lugar a dos problemas desde el punto de vista analítico:

1- No se especifica el proceso que han seguido los autores para buscar, reunir y evaluar la información de donde extraen sus conclusiones

2- Al carecer de la información previa, no será posible verificar y repetir los resultados y las conclusiones.

Los principales inconvenientes de las revisiones narrativas radican en la subjetividad del revisor y en la ausencia de explicitación de los métodos de búsqueda y selección de las fuentes<sup>(85)</sup>. La carencia de una metodología científica acentúa la tendencia a extraer conclusiones segadas o erróneas<sup>(83)</sup>. Además, estas revisiones no sistemáticas abarcan un amplio espectro de cuestiones relacionadas con un tema, más que una concreta en profundidad. En resumen, las revisiones narrativas pueden ser más útiles para adquirir una perspectiva amplia o global sobre un tema, pero no los son tanto para alcanzar respuestas concretas y reproducibles sobre aspectos clínicos específicos.

En contraposición, las revisiones sistemáticas (RS) aplican métodos explícitos y sistemáticos que, al limitar el sesgo, proporcionan resultados más fiables<sup>(86,87)</sup>; es decir, contrastan todas las evidencias de calidad disponibles para abordar una cuestión clínica no resuelta, permitiendo la reproducción de los datos con la certeza de alcanzar la misma conclusión<sup>(84)</sup>.

Las RS se generan para responder en profundidad a cuestiones clínicas muy concretas y específicas, las cuales deben formularse con precisión y rigor. Si la cuestión a responder no está expresada con nitidez en los objetivos, enunciado e

introducción, o no se incluye en el apartado de metodología, el análisis alumbrará una revisión narrativa en vez de una RS.

La revisión narrativa puede retrasar la aplicación de un nuevo tratamiento o seguir avalando pautas terapéuticas en desuso por ineficaces o iatrogénicas. Por el contrario, las RS incorporan técnicas cuantitativas que permiten detectar lo más tenues, aunque eficaces y significativos, efectos de un tratamiento. En conclusión, las revisiones narrativas se basan sobre todo en opiniones y experiencias individuales, mientras que las RS solo se sustentan en pruebas<sup>(88,89)</sup>. En la tabla 5 se exponen las características que diferencian las revisiones sistemáticas de las narrativas<sup>(89-97)</sup>.

**Tabla 5. Revisiones sistemáticas versus narrativas o no sistemáticas**

<b>Características</b>	<b>Revisión narrativa</b>	<b>Revisión sistemática</b>
Pregunta de investigación	Amplia y poco definida	Clara, concreta, centrada en una cuestión bien definida
Fuentes de información y revisión bibliográfica	No específica ni dirigida a localizar todos los estudios. Alta probabilidad de sesgo.	Búsqueda sistemática y explícita de todas las fuentes y artículos relevantes
Selección de estudios	Sin criterios de selección, con probabilidad de sesgo	Descripción explícita de los criterios de selección (aplicada de modo uniforme)
Calidad de los estudios	Generalmente no evaluada	Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados
Síntesis de datos	Resumen subjetivo, generalmente cualitativo y sin un estimador estadístico	Basada en la calidad metodológica de los estudios, resumida (cuantificada) por un estimador estadístico
Interpretación	Con frecuencia basada en los estudios seleccionados subjetivamente y en opiniones personales	Basada en la evidencia científica, con identificación de las lagunas de conocimiento que persisten

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

La EE es una alteración inflamatoria crónica del esófago causada por la infiltración de eosinófilos. La degranulación de estas células en la pared esofágica ocasiona alteraciones estructurales y motoras responsables de la disfagia, síntoma cardinal de la enfermedad. La dificultad deglutoria implica una importante afectación en la calidad de vida de estos pacientes. Los hallazgos observados en el estudio endoscópico de los enfermos con EE no siempre justifican la intensidad de la disfagia. Por el contrario, la ausencia de alteraciones endoscópicas en el estudio de una disfagia constituye una indicación precisa de manometría esofágica, a la vez que debe alertar al clínico sobre la posibilidad de que la EE sea la causa subyacente de la deglución alterada.

La relación entre la ERGE y la EE es controvertida. En 2007 la AGA (American Gastroenterology Association) estableció que la infiltración por eosinófilos de la pared esofágica en ausencia de otras causas que la justifiquen, principalmente la ERGE, es un criterio diagnóstico de EE; no obstante, pueden coexistir ambas enfermedades en aproximadamente el 10-18 % de los pacientes.

El tratamiento convencional de la EE con dietas y corticoides no resuelve los hallazgos endoscópicos e histológicos en todos los pacientes. La profusión de fármacos biológicos aplicados en diferentes enfermedades de base alérgica ha propiciado su estudio, aún en fase experimental, en la EE.

La EE se engloba desde punto de vista patogénico en el amplio conjunto de enfermedades con base inmuno-alérgica. El conocimiento preciso de los mecanismos moleculares puede ser la puerta que permita la disección de todas las posibles dianas terapéuticas que permitan la curación de la enfermedad.

Por todos estos motivos, se diseñó para el presente trabajo de Tesis Doctoral un estudio clínico e histológico en pacientes con EE; y, a continuación, se realizó una RS enfocada en el análisis de las controvertidas hipótesis patogénicas y en las novedosas opciones terapéuticas biológicas indicadas en pacientes refractarios al tratamiento convencional.

### **OBJETIVOS:**

- 1º. Analizar y correlacionar las variables clínico-patológicas de los pacientes con EE, los síntomas de presentación de la enfermedad y los hallazgos endoscópicos e histológicos.
- 2º. Revisar y analizar los procesos moleculares implicados en la etiopatogénesis de la esofagitis eosinofílica.
- 3º. Evaluar mediante una revisión sistemática (RS) la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas con fármacos biológicos en pacientes con EE refractarios al tratamiento convencional.
- 4º. Evaluar las evidencias actuales sobre los marcadores de activación y proliferación de eosinófilos como base para diseñar un índice no invasivo de monitorización de la actividad de la EE.

## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El objetivo inicial se abordó realizando un estudio prospectivo de casos-contrroles. Se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados de EE durante un período de dos años en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa, donde se presta atención sanitaria a una población de aproximadamente unos 350.000 habitantes de la Comunidad Autónoma de Madrid. La sospecha clínica se basó en episodios de impactación alimentaria, en los antecedentes de disfagia recurrente o en la presencia de síntomas de ERGE refractarios al tratamiento con IBPs. El diagnóstico de certeza se confirmó mediante el estudio histológico de las biopsias esofágicas obtenidas por endoscopia y de acuerdo con las recomendaciones de la AGA<sup>(2)</sup>.

Como grupo control se incluyeron pacientes con síntomas de ERGE en los que se excluyó la existencia de EE mediante criterios histológicos. Los pacientes se agruparon con una relación 1:1 por sexo y edad ( $\pm$  5 años), y en ambos grupos de estudio se documentaron las características demográficas, clínicas y endoscópicas.

Para el desarrollo del protocolo clínico se realizó en todos los pacientes con EE un estudio prospectivo mediante endoscopia e histología tras la obtención de biopsias dirigidas. Además, en todos los pacientes del grupo control se demostró la existencia de reflujo ácido patológico mediante pH-metría convencional.

Para la evaluación de las características clínicas de los pacientes diagnosticados de EE se realizó una anamnesis dirigida para documentar el tiempo de evolución de la enfermedad, la frecuencia de los episodios de disfagia, la necesidad de desimpactaciones endoscópicas en el último año y los antecedentes personales y familiares de atopia.

A todos los pacientes se les realizó una endoscopia digestiva alta, bien de forma urgente o programada, con toma de biopsias dirigidas de las superficies mucosas esofágica, gástrica y duodenal. En aquellos enfermos sometidos a una endoscopia urgente se excluyó posteriormente la existencia de reflujo patológico mediante pH-metría o se repitió la toma de biopsias después de ocho semanas de tratamiento con IBPs a doble dosis, con el fin de confirmar la persistencia del infiltrado inflamatorio de 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento (CGA).

Los hallazgos endoscópicos se clasificaron como estructurales o mucosos, según se describe más adelante.

### **1.1. Criterios de inclusión y exclusión**

#### ***Criterios de inclusión:***

Los pacientes estudiados cumplían los requisitos que se enumeran seguidamente:

1. Diagnóstico de certeza de EE mediante el recuento de 15 o más eosinófilos por CGA tras ocho semanas de tratamiento con IBPs a doble dosis o por un estudio de pH-metría esofágica negativo, o por la coincidencia de ambos criterios.
2. Edad comprendida entre 18 y 70 años.
3. Firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

#### ***Criterios de exclusión:***

Mediante anamnesis dirigida, se excluyeron los pacientes con las características reseñadas a continuación:

1. Pacientes adultos con edad superior a 70 años y pacientes menores de edad.
2. Falta de colaboración para la realización de los estudios.
3. Pacientes que no aceptaron la firma del consentimiento informado.



## 2. OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS

### 2.1. Variables clínicas

El estudio de estos parámetros se realizó mediante anamnesis detallada en todos los pacientes con EE y controles. Se recogieron estas variables:

- Edad y sexo
- Antecedentes personales de atopia y en familiares de primer grado
- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas
- Frecuencia mensual de los episodios de disfagia
- Episodios de impactaciones alimentarias y necesidad de tratamiento mediante desimpactaciones endoscópicas
- Síntomas de ERGE, como regurgitación o pirosis

### 2.2. Estudio endoscópico

Se realizó una endoscopia digestiva alta a todos los pacientes incluidos en el estudio, bien de forma urgente o programada. Los hallazgos endoscópicos se clasificaron como:

#### ***Mucosos:***

- Elevaciones papulares de la mucosa en forma de exudados blanquecinos
- Surcos lineales paralelos al eje esofágico
- Líneas verticales en la mucosa esofágica
- Esofagitis distal

#### ***Estructurales:***

- Estenosis y su localización (esófago proximal, medio o distal)
- Anillos esofágicos únicos distales
- Anillos en todo el eje esofágico: “traquealización o felinización esofágica”

En los casos de estenosis y ante la presencia anillos se documentó si estas alteraciones impedían la progresión del endoscopio. Adicionalmente se recogieron los casos en los que se produjeron desgarros mucosos durante la exploración endoscópica (mucosa crêpe-paper).

### **3. PASOS PARA REALIZAR, EVALUAR Y APLICAR UNA RS**

Los términos revisión sistemática y meta-análisis no son iguales, aunque con frecuencia se utilizan indistintamente. La RS engloba el proceso que permite obtener estudios cuyos resultados pueden combinarse para alcanzar unas conclusiones. Una RS “cualitativa” tiene lugar cuando los resultados de los estudios se resumen pero no se analizan estadísticamente; mientras que el método matemático denominado meta-análisis añade un análisis estadístico, que es asimismo una parte de la RS.

Para evaluar la evidencia científica se puntúa la calidad de la información en función de las características del estudio que la soporta. La opción más utilizada es la de los NIH (National Institutes of Health, Bethesda, USA), que se aplica para graduar las recomendaciones en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia<sup>(90-95)</sup>.

La Colaboración Cochrane ofrece un formato definido para la realización de una RS, con estos apartados: Resumen, Introducción con antecedentes y objetivos, Materiales, Métodos y calidad metodológica, Resultados, Discusión y Conclusiones<sup>(95-97)</sup>. El software RevMan ayuda a realizar las revisiones según el formato estructurado descrito, y está accesible gratuitamente en la siguiente dirección electrónica: [www.tech.Cochrane-net.org/revman](http://www.tech.Cochrane-net.org/revman).

### 3.1. Primer paso: Enunciado del problema

- *Formulación correcta de las preguntas:* Es imprescindible para tomar decisiones claras sobre los estudios que conviene incluir en la RS y sobre cómo resumir los datos. Los objetivos claros y concretos ayudan tanto al autor a alcanzar conclusiones específicas como al lector a evaluar el interés de una RS y determinar la aplicabilidad clínica de las conclusiones alcanzadas.
- *Componentes clave de una pregunta:* Son necesarios para la formulación correcta de una pregunta y deben especificarse en la sección de “Criterios de selección de los estudios”. Así, el interés de la RS ha de centrarse, en primer lugar, en definir las condiciones que se pretende evaluar y en establecer criterios explícitos para estas definiciones; y, en segundo lugar, en identificar la población y el ámbito de interés (edad, sexo, etnia, patología, etc.). Otro componente clave de una pregunta bien formulada consiste en especificar las intervenciones que son de interés, además de aquellas otras con las que éstas se comparan (grupo control). Por último, el tercer componente atañe a la especificación, con criterios explícitos, de los resultados concretos que sean de interés.

Debido a que los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RTC) son fundamentales para evaluar las cuestiones sobre los efectos de una atención sanitaria, diagnóstica o terapéutica, las RS se centran exclusivamente en dichos tipos de ensayos. La razón estriba en que la aleatorización es el único modo de controlar los resultados que no se conocen o no están científicamente cuantificados.

- *Identificación y selección de los estudios:* La estrategia de búsqueda se define mediante los componentes clave de la pregunta. En general, los componentes clave que resultan de utilidad cuando se realiza una búsqueda son dos:
  - 1- La condición o patología de interés.
  - 2- La intervención o exposición que se está evaluando.
- *Amplitud de las preguntas:* El alcance abordado en una revisión puede ser amplio o restringido, implicando cada uno de ellos ventajas e inconvenientes. Las que se enfocan de manera restringida no son generalizables a entornos diversos, a distintas poblaciones o a formas alternativas de una misma intervención. Por el contrario, las RS al ser definidas en términos amplios comportan un riesgo menor de alcanzar conclusiones sesgadas. La pregunta ha de plantearse en el protocolo con anterioridad al inicio de la revisión, ya que las preguntas formuladas *a posteriori* son más proclives al sesgo.

### **3.2. Segundo paso: Localización y selección de los estudios**

La RS requiere una búsqueda exhaustiva y sin sesgos de los estudios. Las bases electrónicas, tipo MEDLINE, son herramientas muy potentes, pero en el mejor de los casos solo identifican un 80% de todos ensayos clínicos controlados aleatorizados, con una referencia muy baja para los estudios publicados en idiomas distintos al inglés. Un factor importante en el sesgo de publicación viene determinado por el hecho de que los estudios con resultados positivos, con una clara significación estadística, tienen más probabilidades de ser publicados que los que arrojan datos negativos o sin diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 6 se citan las fuentes de información que deben incluirse al aplicar la metodología de una RS para evitar los sesgos<sup>(90-97)</sup>.

**Tabla 6. Fuentes de información para identificar los estudios de una revisión sistemática**

1. Bases bibliográficas indexadas: MEDLINE, EMBASE, <i>Excerta Médica</i> , <i>Índice Médico Español</i> , <i>Cochrane Library (Database of Abstracts - DARE - producida por el Centre for Reviews and Dissemination – CRD – en el Reino Unido)</i>
2. Artículos de revisión y meta-análisis.
3. Publicaciones originales, preliminares o completas, en revistas primarias.
4. Reseñas en revistas secundarias: Resúmenes de artículos originales publicados en <i>Evidence Based Medicine</i> , <i>ACP Journal Club</i> , etc.
5. Tesis doctorales: Registro de Publicaciones de Facultades.
6. Libros de texto sobre el tema objeto de la revisión.
7. Consultas con expertos, sociedades científicas médicas y farmacéuticas, grupos de trabajo colaborativo, comunicaciones personales, etc
8. Agencias financiadoras públicas (FIS, CICYT) y privadas (Fundaciones).
9. Registros de ensayos clínicos: Ministerio de Sanidad, grupo de colaboradores de revisión de la Colaboración Cochrane, registros monográficos, etc.
10. Industria farmacéutica, búsquedas manuales de citas bibliográficas de artículos.

Las distintas referencias de los estudios identificados como potencialmente elegibles deben someterse a una evaluación posterior, con el fin de que cumplan todos los criterios de inclusión de la revisión diseñada. La estrategia de búsqueda debe documentarse en la revisión mediante una descripción detallada, de forma que el proceso pueda reproducirse en estudios posteriores<sup>(82-85)</sup>.

### 3.3. Tercer paso: Evaluación de la calidad de los estudios

La interpretación de los resultados de una RS depende de la validez de los estudios analizados; a mayor validación de dichos estudios, mayor fiabilidad de las conclusiones. Para limitar el riesgo de que se produzcan sesgos (de selección, de realización, de pérdida o de detección) y guiar la interpretación de los resultados, es

imprescindible que se evalúe la calidad de los estudios individuales incluidos. Existen al menos 25 escalas para evaluar la validez y calidad de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, pero ninguna puede aplicarse sin reservas. En la más recomendada se puntúan por separado tres conceptos esenciales: aleatorización, método doble ciego, y descripción de las pérdidas durante en seguimiento<sup>(96,97)</sup>.

### **3.4. Cuarto paso: Extracción de datos y análisis de resultados**

El formulario de recogida de datos es un puente entre las conclusiones de los estudios primarios y las de los autores de la RS. Por tanto, es aconsejable la comprobación de la elegibilidad de los estudios en el momento de la recogida de datos, de forma que se incluya también una tabla con los estudios excluidos. En el apartado de metodología del formulario de recogida de datos se describirán los criterios de validación que se han usado<sup>(96,97)</sup>.

El objetivo principal de una RS es asegurar la validez de los resultados. En este sentido, no siempre está bien definido el papel de la estadística (meta-análisis), pudiendo ser más un obstáculo que una ventaja cuando los autores de la RS no están muy familiarizados con esta metodología<sup>(89)</sup>.

### **3.5. Metodología de la revisión sistemática aplicada para la Tesis Doctoral**

Para la elaboración del presente estudio de Tesis Doctoral se ha seguido la metodología AGREE, según descripción en la página Web: [www.agreertrust.org](http://www.agreertrust.org)

Tras la definición de los objetivos, se ha realizado una RS de la literatura dirigida específicamente a responder las preguntas clave planteadas previamente. Tras la obtención de la información, ésta fue sometida a un proceso de evaluación para determinar la calidad de las publicaciones, analizando el diseño y la calidad del estudio, la consistencia, y la evidencia directa e indirecta. Tomando en cuenta una combinación de estos cuatro componentes se definió la calidad como: *alta* (muy

poco probable que nuevos estudios cambien la estimación); *moderada* (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado); *baja* (es muy probable que nuevos estudios modifiquen la confianza basada en el resultado y puedan modificarlo); y *muy baja* (cualquier resultado estimado es muy dudoso).

Además de los factores fundamentales citados, para la estimación global de la calidad de la evidencia se tuvieron en cuenta otros factores como el número de pacientes estudiados, la fuerza de las asociaciones encontradas, la presencia de gradientes dosis-respuesta (en los estudios farmacológicos) y el reconocimiento o no de posibles factores de confusión identificados por los evaluadores. En cualquier caso, todos estos factores se consideran de forma acumulativa, y con una metodología específica que puede consultarse en las referencias.

Para el establecimiento de recomendaciones no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención, sus riesgos, su aplicabilidad en la población a tratar y, finalmente, sus costes. Las *recomendaciones* emitidas se clasifican en 4 grados: *fuerte a favor*, que significa aconsejar al clínico *hazlo*; *débil a favor*, que significa aconsejar al clínico *probablemente hazlo*; *débil en contra*, que indica lo mismo que *probablemente no lo hagas*; y *fuerte en contra*, que claramente quiere indicar *no lo hagas*. Este tipo de clasificación es a la vez fácilmente comprensible y flexible, porque se puede adaptar a los muy diversos escenarios clínicos posibles.

La RS de la literatura se ha llevado a cabo con búsquedas libres y condicionadas en las bases de datos PubMed, Embase, Tripdatabase y Colaboración Cochrane, y en libros de texto, y mediante el cruce de referencias de

los diversos estudios. Se ha llevado a cabo una revisión por cada una de las preguntas formuladas respecto a las opciones terapéuticas. Además se han cruzado referencias procedentes de los textos de la especialidad y de revisiones recientes. Cuando ya se disponía de una RS publicada, se ha utilizado si su metodología se consideró adecuada por el comité de trabajo, siguiendo los criterios de la Fundación Cochrane.

Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos MeSH: "eosinophilic esophagitis OR eosinophilic oesophagitis" AND "anti-IL-5 OR anti-TNF $\alpha$  OR montelukast OR omalizumab OR mepolizumab OR corticosteroids OR elimination diet OR therapy". Inicialmente se usaron los ensayos clínicos aleatorizados (RCT) para analizar los datos y comparar los resultados. Para los tratamientos sin RCT publicados, se utilizaron otros estudios como ensayos no controlados, estudios abiertos y translacionales prospectivos y retrospectivos con el objetivo de completar la información sobre la terapéutica de la EE (Figura 8).

Cuando existían dudas sobre la metodología se revisaron los datos fuente y se analizaron tanto los criterios metodológicos como las características temporales (prefiriendo las más recientes en caso de equivalencia metodológica). Solo se evaluaron documentos publicados en forma completa. No obstante, en el momento de la redacción final, los autores han tenido en cuenta algunos resultados comunicados formalmente en los últimos congresos, nacionales e internacionales, en lo que respecta a determinados puntos concretos que se especifican en el texto.

El límite para la inclusión de trabajos fue diciembre de 2013. En el listado de referencias solo se incluyeron los estudios clave, las revisiones sistemáticas y las citas posteriores a estas. El diseño de cada estudio, el número de pacientes, las definiciones aplicadas y los resultados se evaluaron críticamente y se registraron.



Los revisores evaluaron los estudios independientemente de acuerdo con los criterios de selección predeterminados para la RS.

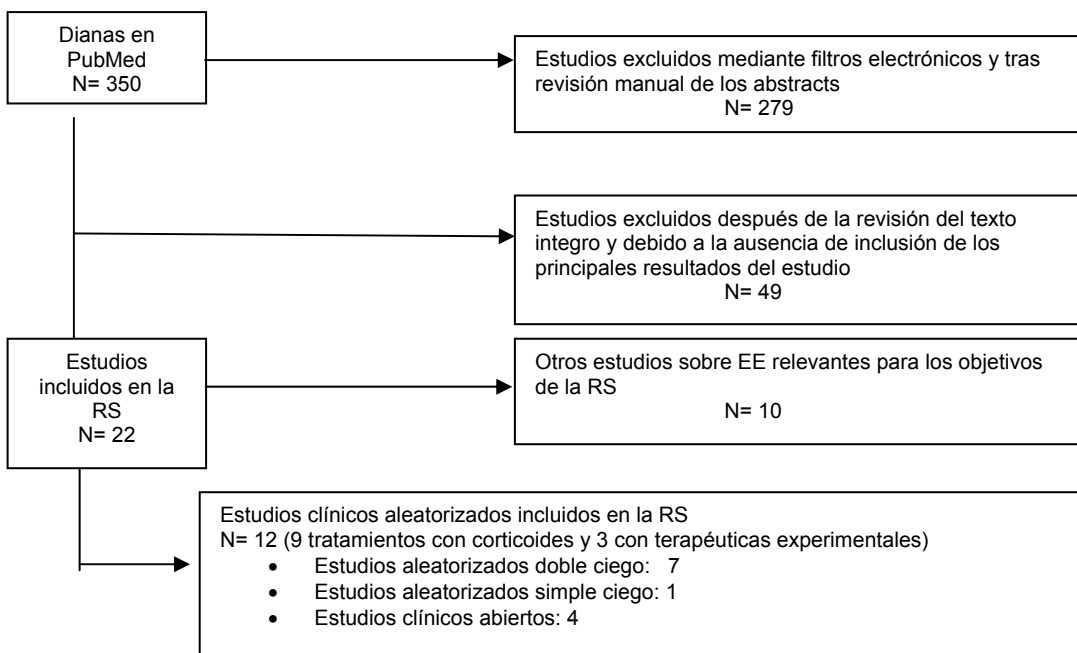
En la tabla 7 se detallan los criterios de selección aplicados en la RS sobre los tratamientos para los pacientes con EE, detallando los criterios de inclusión y exclusión en el estudio. A continuación, en la tabla 8 se especifican los criterios diagnósticos de EE aplicados para la selección de los estudios incluidos en la RS.

**Tabla 7. Criterios de selección para el estudio de revisión sistemática (RS)**

<b>Componentes del estudio</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<b>Población estudiada</b>	Pacientes con EE	Pacientes con patologías alérgicas, asma, neumopatías, ERGE y otras lesiones esofágicas (esófago de Barret, alteraciones del pH y hernia hiatal)
<b>Exposición / Intervención</b>	Todas las opciones terapéuticas actuales, incluyendo dilatación esofágica, dietas de eliminación, corticoides y las nuevas terapias biológicas (anti-IL-5, anti-IgE, anti-LTD4R, y anti-TNF- $\alpha$ )	Sin restricción (los tratamientos concomitantes han sido incluidos en esta RS debido a la escasez de estudios)
<b>Comparación</b>	Sin restricciones	Sin restricciones
<b>Resultados</b>	Todos los datos publicados sobre la eficacia clínica e histológica del tratamiento.  (Se consideró remisión histológica si el número de eosinófilos (eso/CGA) era $\leq 5$ ; para evaluar la remisión clínica se analizaron la disfagia y los índices de calidad de vida)	Ausencia de mención de datos relevantes sobre la eficacia del tratamiento
<b>Diseño del estudio</b>	Ensayos clínicos controlados, con y sin aleatorización. Estudios aleatorizados no controlados, ensayos clínicos abiertos, estudios prospectivos translacionales, y series prospectivas y retrospectivas	

**Tabla 8. Criterios diagnósticos de EE aplicados en la revisión sistemática (RS)**

Síntomas de alteración funcional del esófago
≥15 eos/CGA en al menos una muestra de biopsia esofágica
Eosinofilia limitada al esófago
Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica, en especial eosinofilia esofágica con respuesta a inhibidores de la bomba de protones (PPI-REE)



**Figura 8. Diagrama de flujo del estudio de revisión sistemática (RS)**

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio se introdujeron directamente en el editor del paquete estadístico SPSS 16.0. Se realizó un análisis descriptivo para control de calidad de los datos, comprobando que todos los hallazgos tuvieran valores dentro del rango de lo esperable, y con ausencia tanto de inconsistencias lógicas entre variables como de datos imposibles. En caso de existir alguno de ellos se procedió a corregir la información registrada en la base de datos cotejando la información con la de la historia clínica.

Una vez depurada la base de datos se realizó el análisis estadístico descriptivo. Se describieron las variables mediante el análisis estadístico más apropiado a la naturaleza y escala de medida de cada una: media, desviación estándar o rango de valores para variables continuas y frecuencias absolutas o relativas, y en porcentaje para variables categóricas.

La asociación entre dos variables dicotómicas se analizó mediante la prueba del  $\chi^2$  y mediante la prueba exacta de Fisher si los valores esperados calculados eran inferiores a 5. Para tablas de contingencia de mayores dimensiones, se recurrió al colapso de las categorías en caso de que los valores esperados calculados fueran menores de 5, hasta obtener un dimensionamiento adecuado con efectivos calculados apropiados.

La distribución de las variables continuas entre el grupo de casos y controles se analizó mediante la prueba t-Student y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. En el caso de comparar la media de una variable continua entre más de dos grupos se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, así como la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES**

El presente estudio de Tesis Doctoral se diseñó y ha sido conducido según las normas de buena práctica clínica, con un protocolo aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de nuestro Hospital.

Cada paciente fue informado de los riesgos y beneficios de todas las exploraciones. También se informó de la posibilidad de negarse a dichas exploraciones, sin que esto supusiera un perjuicio en el estudio y tratamiento habituales de su enfermedad. Toda la información ha quedado reflejada en la historia clínica de cada paciente. Además, se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los enfermos con EE y controles estudiados.

## **V. RESULTADOS**

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo incluyendo una muestra total de 46 pacientes y controles. Al grupo control pertenecían 21 pacientes con síntomas digestivos, y en todos ellos se excluyó la presencia de infiltrado eosinofílico en el esófago mediante biopsias endoscópicas; los 25 restantes eran enfermos diagnosticados de EE según los criterios de la AGA. En la población estudiada se analizaron los resultados obtenidos de las variables clínicas, endoscópicas e histológicas.

Además, en 21 de los pacientes con EE se estudió la posible existencia de reflujo esofágico (ácido y no ácido) mediante impedanciometría intraluminal acoplada a pH-metría ambulatoria de 24 horas. Los resultados de esta investigación constituyeron un trabajo previo de Tesis Doctoral realizado por la doctora Leticia Martín Martín en la Universidad Autónoma de Madrid.

### 1.1. Características basales de los controles

En el estudio se incluyeron 21 controles con sintomatología esofágica inespecífica, seleccionados de forma prospectiva y similares en edad ( $\pm 5$ ) y sexo (1:1) con el grupo de pacientes diagnosticados de EE.

De los 21 controles incluidos, 17 (81%) fueron estudiados por clínica de ERGE refractaria al tratamiento convencional y 4 (19%) por disfagia. La edad media de estos controles fue de  $39 \pm 9$  años, 20 (95%) eran hombres y 1 (5%) era de sexo femenino.

A todos se les había realizado previamente una endoscopia digestiva alta con obtención de biopsias dirigidas de la mucosa esofágica. En las muestras histológicas se documentó la ausencia de infiltración por leucocitos eosinófilos tras el tratamiento con IBPs a doble dosis durante 8 semanas. Mediante la exploración endoscópica, complementada con biopsias múltiples, en 8 pacientes (38%) se apreció la existencia

de un esófago de Barrett, en seis (28,6%) la presencia de una esofagitis distal y en uno (4,8%) de una estenosis distal; tan solo en seis de los controles (28,6%) no se encontraron hallazgos patológicos endoscópicos (Tabla 9).

**Tabla 9. Características clínicas, endoscópicas e histológicas del grupo control.**

Número de controles	21
Sexo masculino (%)	20 (95%)
Edad media $\pm$ DT (años)	39,1 $\pm$ 9,6
<u>Síntomas (%)</u>	
ERGE refractaria	17 (81%)
Disfagia	4 (17%)
<u>Biopsia mucosa esofágica</u>	Ausencia de eosinófilos
<u>Hallazgos en la endoscopia (%)</u>	
Esófago de Barret	8 (38,1%)
Endoscopia sin patología	6 (28,6%)
Esofagitis	6 (28,6%)
Estenosis	1 (4,8%)

## 1.2. Características basales de los pacientes con EE

La edad media de los 25 pacientes con EE fue de  $36,4 \pm 11,9$  años; de ellos, 24 (96%) pertenecían al sexo masculino y tan solo 1 (4%) era mujer. A todos estos pacientes, y siguiendo el protocolo diagnóstico establecido por la AGA ante la sospecha clínica de una EE, se les realizó una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias esofágicas, gástricas y duodenales tras 8 semanas con tratamiento con IBPs a doble dosis. Mediante el estudio histológico se documentó la presencia de al menos 15 eosinófilos/CGA en las biopsias de cada uno de estos enfermos, de acuerdo con la guía clínica establecida por la AGA para confirmar el diagnóstico de certeza de EE.

Todos estos pacientes diagnosticados de EE presentaban disfagia como síntoma principal excepto uno, que refería exclusivamente manifestaciones clínicas de ERGE refractaria al tratamiento con IBPs. De los 25 pacientes diagnosticados de EE, 13 (52%) habían presentado al menos un episodio de impactación alimentaria en el último año, previo a su inclusión en el presente estudio, habiendo requerido el tratamiento mediante desimpactación endoscópica.

En la tabla 10 se representan esquemáticamente las características clínicas, endoscópicas e histológicas que presentaban los 25 pacientes con EE incluidos en el estudio.



**Tabla 10. Características clínicas, endoscópicas e histológicas del grupo de pacientes con EE.**

DT: Desviación típica. Datos no excluyentes, con enfermos presentando más de una lesión.

	<b><u>Grupo de Pacientes con EE</u></b>
Número de pacientes	25
Sexo masculino (%)	24 (96%)
Edad media $\pm$ DT (años)	36,4 $\pm$ 11,9
<u>Síntomas (%)</u>	
Disfagia	12 (48%)
ERGE	1 (4%)
Disfagia + ERGE	12 (48%)
<u>Biopsia mucosa esofágica</u>	$\geq$ 15 eosinofilos/CGA
<u>Hallazgos en la endoscopia (%)</u>	
Normal	13 (52%)
Traquealización	8 (32%)
Estenosis	4 (16%)
Anillo distal	2 (8%)
<u>Desimpactación endoscópica</u>	13 (52%)

Durante la anamnesis dirigida, a todos los pacientes con EE se les interrogó específicamente acerca de la existencia de síntomas de ERGE, considerando como más específicos la presencia de pirosis retroesternal y de regurgitaciones. Todos los enfermos, con ó sin síntomas de ERGE, habían sido tratados con IBPs durante los dos meses previos al diagnóstico; por tanto, en el control del seguimiento se documentó el tipo de respuesta terapéutica como:

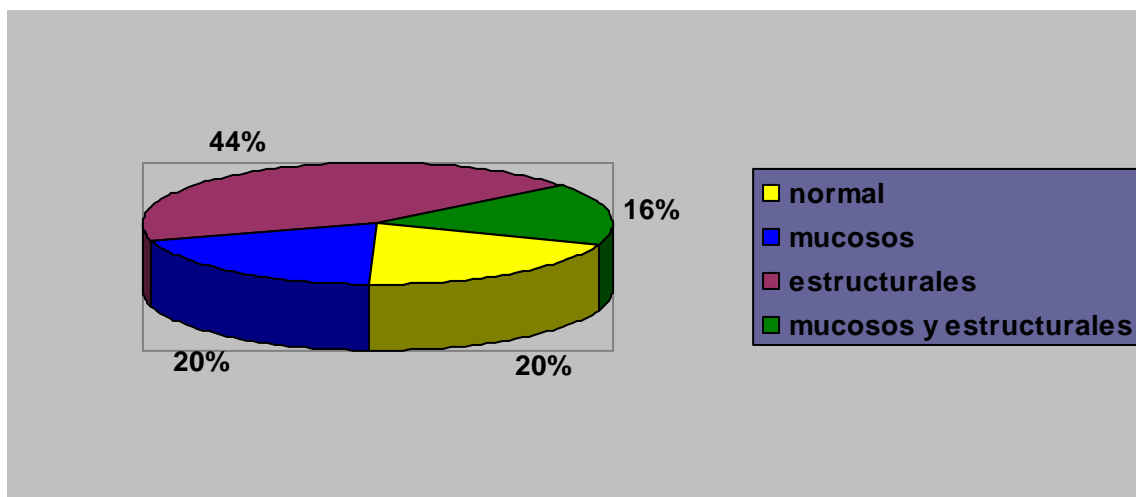
- *Respuesta total:* Desaparición de los síntomas de ERGE con el tratamiento de IBPs.
- *Respuesta parcial:* Mejoría de los síntomas en intensidad o en frecuencia.
- *Ausencia de respuesta:* Persistencia de los síntomas con la misma intensidad o frecuencia a pesar del tratamiento con IBPs.

El resultado terapéutico obtenido con la pauta de inhibición de la secreción ácida fue el siguiente: De estos 25 pacientes con EE, 13 (52%) refirieron respuesta parcial a los IBPs, 4 (16%) respuesta total y 8 (32%) fueron no respondedores.

## **2. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN LOS PACIENTES CON EE**

Siguiendo el protocolo diagnóstico, en los 25 pacientes diagnosticados de EE se realizó una endoscopia digestiva alta con obtención de biopsias múltiples. En 9 (36%) casos, la exploración se practicó de forma urgente por sospecha de impactación alimentaria. En los restantes enfermos la exploración endoscópica se llevó a cabo de forma programada ante la sospecha de EE.

En estos pacientes, diagnosticados de EE, el tipo de hallazgo endoscópico fue clasificado como estructural o mucoso (Figura 9).



**Figura 9.** Resultados de las exploraciones endoscópicas en los 25 pacientes con EE incluidos en el estudio.

**Hallazgos estructurales:** En 10 (40%) de los enfermos se encontraron traquealizaciones esofágicas y en 7 (28%) estenosis esofágicas (distal en cinco de ellos y media en dos). Además, en 5 pacientes (24%) se hallaron anillos esofágicos en el tercio distal. Ninguno de estos hallazgos impidió el paso del endoscopio durante la realización del procedimiento, permitiendo la realización satisfactoria de la exploración diagnóstica y la correcta obtención de muestras de biopsias para el estudio histológico.

Las alteraciones endoscópicas encontradas no fueron mutuamente excluyentes, de forma que en ocho (32%) de estos estudios diagnósticos se describió más de un hallazgo estructural anómalo (Tabla 11).

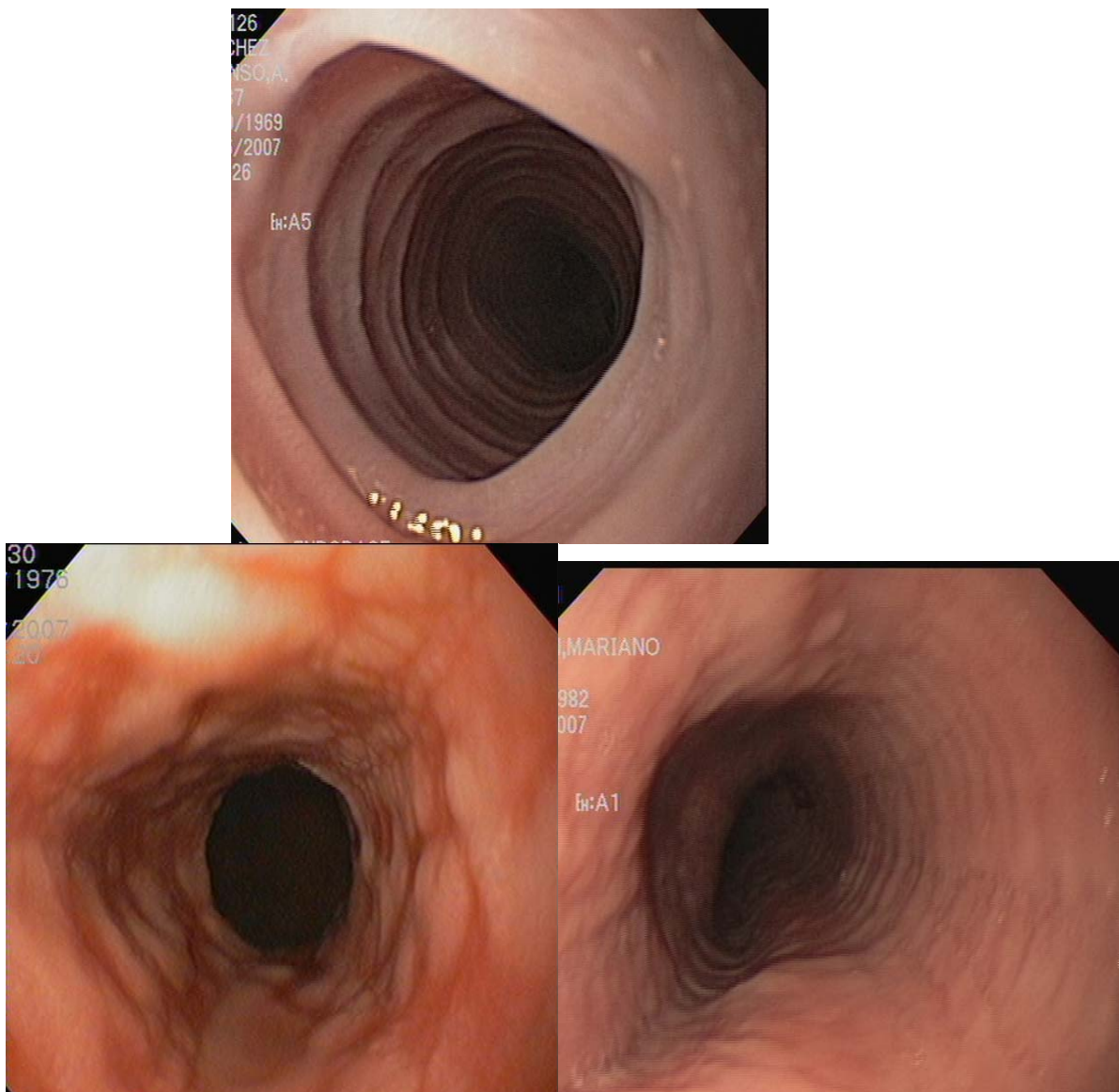
**Tabla 11. Hallazgos estructurales descritos en los 25 pacientes con EE.** Datos no excluyentes, con enfermos presentando más de una lesión

Hallazgos estructurales endoscópicos	N	%
Traquealización	10	40%
Estenosis	7	28%
Distales	5	
Medias	2	
Anillo distal esofágico	5	20%
Sin hallazgos estructurales	11	44%

**Hallazgos mucosos:** La mucosa esofágica fue normal en 16 (64%) pacientes; por el contrario, se describieron exudados blanquecinos en seis (28%) y en cuatro (16%) se observó esofagitis distal. En dos enfermos (8%) la presencia de exudados blanquecinos se asoció con la esofagitis distal. También se objetivó la presencia de surcos lineales paralelos al eje esofágico en tres (14%) pacientes (Tabla 12). En la figura 10 se detallan imágenes endoscópicas características halladas en la EE.

**Tabla 12. Hallazgos en la mucosa esofágica de los 25 pacientes con EE.** Datos no excluyentes, con enfermos presentando más de una lesión

Hallazgos mucosos endoscópicos	N	%
Mucosa normal	16	64%
Exudados blanquecinos	6	28%
Esofagitis distal	4	16%
Surcos lineales	3	14%



**Figura 10.** Imágenes endoscópicas de pacientes con EE. Imagen superior: traquealización esofágica. Imágenes inferiores: surcos lineales paralelos al eje esofágico típicos de la enfermedad.

## 2.1. Tiempo de evolución de la EE y desimpactación endoscópica

En la anamnesis se interrogó a todos los pacientes sobre los posibles antecedentes de desimpactación endoscópica alimentaria en el último año. De los 25 enfermos con EE, 13 (52%) habían precisado al menos una desimpactación endoscópica con fines terapéuticos; mientras que los 12 restantes (48%) no habían sufrido episodios de impactación alimentaria (Tabla 13).

**Tabla 13. Distribución y características de los hallazgos estructurales endoscópicos según la necesidad o no de desimpactación endoscópica.**

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS ESTRUCTURALES	PACIENTES CON IMPACTACION	PACIENTES SIN IMPACTACIÓN
	(número de casos)	(número de casos)
No hallazgos	3	8
Anillo distal	1	0
Traquealización	3	1
Estenosis distal	0	1
Anillo y estenosis	2	0
Traquealización y estenosis media	2	0
Traquealización y estenosis distal	1	1
Traquealización y anillo distal	1	1
Total Pacientes	13	12

Debido al escaso número de pacientes estudiados, al amplio rango en el tiempo de evolución de la enfermedad (mínimo de un año y máximo de hasta 20 años) y al hecho de que la mayoría de los pacientes (13 de 25) referían menos de cinco años de sintomatología, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la duración clínica de la enfermedad y la necesidad de desimpactación endoscópica. No obstante, se observó que de los ocho pacientes que referían síntomas durante más de 10 años, seis (75%) habían precisado tratamiento de desimpactación alimentaria mediante endoscopia.

En la tabla 14 se muestra la relación observada entre la duración de la EE en años y la indicación de abordaje terapéutico de desimpactación.

**Tabla 14. Distribución de los 25 pacientes con de EE según el tiempo de evolución de la enfermedad y la necesidad de desimpactación endoscópica.**

		Desimpactación endoscópica		Total
		No	Si	
Tiempo de evolución de la enfermedad				
	Menos de 5 años	9	5	14
	Entre 5-10 años	1	2	3
	Mas de 10 años	2	6	8
Total		12	13	25

### 3. COMPLICACIONES DURANTE LA EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA

Como consecuencia del procedimiento endoscópico en tres casos (12%) se produjeron laceraciones mucosas, dos de ellas situadas en la unión esófago-gástrica y la tercera en una zona de estenosis esofágica. Las tres complicaciones sucedieron en endoscopias realizadas de forma **urgente** por sospecha de impactación alimentaria (Tabla 15).

**Tabla 15. Características clínico-endoscópicas de los pacientes que sufrieron desgarros mucosos durante el procedimiento endoscópico.**

	<u>Paciente 1</u>	<u>Paciente 2</u>	<u>Paciente 3</u>
Edad (años)	30	43	20
Hallazgos endoscópicos	Traquealización y estenosis media	Traquealización	Exudados blanquecinos
Tiempo de enfermedad (años)	3	20	20
Frecuencia de la disfagia	Episodio mensual	Al menos 1 episodio diario de disfagia	Al menos 1 episodio diario de disfagia
Localización del desgarro mucoso	Estenosis media	Unión esófago-gástrica	

### 4. OTRAS VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS EN LOS PACIENTES CON EE

En el periodo de realización de este estudio se diagnosticaron de forma consecutiva 25 pacientes con EE durante un tiempo de 2 años en una población aproximada de 350.000 habitantes. La prevalencia calculada de la enfermedad en la



muestra estudiada se aproxima a 7 por 100.000 habitantes. De los 25 enfermos con EE, 24 (96%) fueron hombres y 1(4%) era mujer. La edad media y la desviación típica calculadas fueron de  $36,4 \pm 11,9$  años. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de EE hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de  $6,6 \pm 5,7$  años (mínimo de 1 y un máximo 20). Se interrogó a todos los pacientes sobre los antecedentes personales ó familiares de enfermedad alérgica (rinitis, asma alérgica, dermatitis, y alergias alimentarias): un total de 17 (68%) de estos enfermos con EE referían antecedentes personales, mientras que cinco (20%) referían la existencia de historia familiar. Tan solo tres pacientes denegaron la existencia de manifestaciones clínicas de diátesis alérgica, personal o en su familia.

## 5. BASES FISIOPATOGÉNICAS DE LA EE

Para el análisis de los mecanismos implicados en la patogénesis de la EE se han revisado las descripciones publicadas en diferentes revistas científicas, en las que se consideran los siguientes aspectos responsables de la lesión: I. Diátesis alérgica y predisposición genética; II. Lesiones histopatológicas; y III. Mecanismos moleculares inmunológicos.

*I. Diátesis alérgica y predisposición genética.* En la revisión de 8 estudios científicos se destacan las siguientes evidencias patogénicas: 1). Hasta el 50% de los pacientes presentan eosinofilia periférica y alrededor del 70% tienen niveles elevados de IgE en el suero; 2). La mayoría de los pacientes con EE, tanto niños como adultos, refieren una historia personal o familiar de atopia tipo asma alérgica, rinoconjuntivitis, alergias alimentarias, sensibilización a aeroalérgenos y positividad para las pruebas alérgicas *in*

vivo e *in Vitro*; 3). Las posibles variantes genéticas descritas en la actualidad parecen responsables tan solo de una pequeña porción de enfermos, por lo que se ha sugerido que la EE pueda ser una enfermedad poligénica en cuya patogénesis con frecuencia se implican mecanismos epigenéticos.

*II. Hallazgos histopatológicos.* En la revisión de 15 publicaciones científicas se describe la infiltración difusa de la mucosa esofágica por eosinófilos; siempre con preferencia para acumularse en el estrato apical y con tendencia a formar microabscesos que destruyen la superficie del epitelio que reviste la luz del órgano.

A nivel extracelular y citoplasmático se han observado depósitos de proteína mayor básica (PMB), considerándose este hallazgo como evidencia fundamental para el diagnóstico de EE. Otros hallazgos han sido: hiperplasia de la capa basal con acantosis, elongación papilar en la lámina propia y edema intercelular, aunque se consideran inespecíficos y quizás mediados por la respuesta proliferativa celular.

Es destacable el depósito de colágeno en la lámina propia esofágica de estos enfermos, responsable del desarrollo de una remodelación esofágica. Se ha verificado que dicha remodelación es reversible en pacientes pediátricos mientras que tiende a persistir, aún después del tratamiento con corticoides, en adultos con EE.

*III. Mecanismos moleculares inmunológicos.* Se desconoce la patogénesis exacta, pero las evidencias clínicas y básicas sugieren que la EE es una enfermedad relacionada con una respuesta mediada por el sistema inmune frente a un alérgeno exógeno, por ahora desconocido, que pudiera haber sido inhalado o ingerido.

La extensa revisión de estudios científicos publicados sobre el tema arroja las posibles vías patogénicas siguientes: 1). La proliferación y activación de los

eosinófilos mediada por las IL-5 e IL-13, y por el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); 2). La extravasación previa de los eosinófilos por diapedesis y la invasión de la mucosa esofágica. Ambos procesos están mediados por citocinas Th2, así como también la inducción de la integrina VLA-4 en el eosinófilo y de su ligando específico, VCAM-1, en el epitelio del esófago; 3). La activación de diferentes quimiocinas, como las eotaxinas 1, 2 y 3, y de su acción controladora de la migración celular; y 4). El aumento de expresión en sangre periférica y en el esófago de citocinas Th1 (proinflamatorias), en especial IL-17 y TNF $\alpha$ , en relación con los episodios de exacerbación inflamatoria de la EE.

## **6. RS DEL TRATAMIENTO DE LA EE EN PACIENTES REFRACTARIOS**

De acuerdo con la metodología establecida, para la presente RS se analizaron ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCT); aunque diferentes estudios clínicos con otros diseños también fueron incluidos para completar la información sobre el tratamiento de la EE.

En total se identificaron 22 estudios para incluirlos en el análisis principal de la RS. De ellos, 12 eran RCT pero los otros 10 también se incluyeron para completar la información terapéutica cuando no se disponía de un RCT para un fármaco determinado (Figura 8). Se han incluido 639 enfermos tratados; el tamaño muestral de los estudios varió de 11 a 226 pacientes, incluyendo niños (67%) y adultos, revisándose la respuesta clínica e histológica tras el tratamiento.

Entre los 12 RCT, siete eran doble ciego, uno ciego sencillo y cuatro ensayos abiertos (Figura 8). De los estudios controlados vs. placebo, cinco incluyeron 67

pacientes tratados con corticoides (Tabla 16) y en dos ensayos se evaluaron un total de 174 pacientes tratados con anti-IL-5 (Tabla 17). Los resultados de los 10 estudios que no eran RCT se resumen en la tabla 18. En la tabla 19 se resumen los resultados de otros ensayos clínicos relevantes.

Al comparar los corticoides con el placebo, las respuestas histológicas respectivas fueron de 72% vs. 12% (Tabla 16). En el análisis comparativo de anti-IL-5 frente a placebo, las respuestas histológicas alcanzadas fueron respectivamente de 58% vs. 14% (Tabla 17). En cuanto a la remisión clínica, mejoraron el 61% de los pacientes tratados con anti-IL-5 y el 63% de los que recibieron corticoides vs. el 52% de los enfermos con placebo. Estos tratamientos fueron bien tolerados en general, refiriendo como efectos adversos más destacables la aparición de cefalea en el 15% de los pacientes, diarrea en el 14%, dolor abdominal en el 8% y náuseas en el 7%.

Dado que no se encontraron RCT sobre las restantes terapias biológicas, el número de estudios y de pacientes es más reducido. La eficacia clínica del montelukast alcanzó el 75% en un primer estudio, pero sin datos sobre la respuesta histológica, mientras que en otro estudio posterior la mejoría se cifró tan solo en el 38%; además, en un ensayo prospectivo se comprobó que el montelukast carecía de eficacia para mantener la respuesta clínica e histológica alcanzada en pacientes adultos tratados con fluticasona.

Respecto al tratamiento con omalizumab, en dos pacientes con EE y alergia alimentaria grave se observó mejoría de la calidad de vida y los síntomas alérgicos, aunque no desapareció la disfagia recurrente ni se apreciaron cambios histológicos o endoscópicos en el esófago.

Por último, se revisaron los resultados del tratamiento con anti-TNF $\alpha$ . En un único estudio con infliximab se incluyeron pacientes con EE grave corticoide-dependiente, verificándose que era ineficaz tanto para reducir la infiltración eosinofílica del esófago como para mejorar los síntomas.

**TABLA 16: Páginas 79 y 80**

**TABLA 17: Páginas 81 y 82**

**TABLA 18: Página 83**

**TABLA 19: Páginas 84 y 85**

Tabla 16. Ensayos clínicos con los tratamientos habituales para los pacientes con EE: Remisión histológica

Autor, año, país	Diseño	N	Pacientes	Tratamiento dosis, N	Comparación, dosis, N	Duración	Remisión Histológica		
							Definición	Tratamiento N (%)	Comparación N (%)
<b>Moawad 2013, USA</b> <sup>130</sup>	Estudio prospectivo simple ciego, aleatorizado y controlado	42	Adultos	Fluticasona 440 mcg / 12h (N=21)	Esomeprazol 40 mg / d (N =21)	8 semanas	Mejoría en hallazgos endoscópicos y marcadores histológicos	Sin diferencias en la resolución del infiltrado eosinofílico entre fluticasona y esomeprazol (19 vs 33%, P= 0.484)	
<b>Dellon 2012, USA</b> <sup>127</sup>	Prospectivo, abierto y aleatorizado simple ciego	25	Adultos	Budesonida nebulizador 2mg/d (N=13)	Budesonida oral tópico 2mg/d (N=12)	8 semanas	Respuesta completa (<1eos/CGA)	7 (58%)	3 (23%)
<b>Alexander 2012, USA</b> <sup>129</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlado vs placebo	42	Adultos	Fluticasona 1760µg/d (N=21)	Placebo (N=15)	6 semanas	Respuesta completa	11 (73%)	0 (0%)
<b>Straumann 2011, Suiza</b> <sup>126</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlado vs placebo	28	Adultos	Budesonida 0.5mg/d (N=13)	Placebo (N=15)	50 semanas	Remisión histológica (<5eos/CGA) mantenida	0.4-31.8 eos/CGA	0.7-65.0 eos/CGA
<b>Straumann 2010, Suiza</b> <sup>124</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlado vs placebo	36	Adultos	Budesonida 2mg/d (N=18)	Placebo (N=18)	15 días	Remisión histológica (<5eos/CGA)	13 (72%)	2 (11%)
<b>Dohil 2010, USA</b> <sup>125</sup>	Aleatorizado, controlado vs placebo	24	Niños	Budesonida 1-2 mg/d (N=15)	Placebo (N=9)	3 meses	Respuesta completa (≤5eos/CGA)	13 (87%)	0 (0%)



Continuación tabla 16									
<b>Peterson 2009, USA</b> <sup>131</sup>	Prospectivo, aleatorizado, controlado vs placebo	30	Adultos	Fluticasona 880µg/d (N=15)	Esomeprazol 40mg/d (N=15)	8 semanas	Resolución completa (≤5eos/CGA)	2 (15%)	4 (33%)
<b>Schaefer 2008, USA</b> <sup>132</sup>	Prospectivo y aleatorizado	80	Niños	Fluticasona 880-1760µg/d (N=40)	Prednisona 2mg/Kg/d (máximo 60 mg) (N=40)	12 semanas (4 semanas con tratamiento)	Respuesta histological (grado inflamatorio)	34 (94%)	32 (94%)
<b>Konikoff 2006, USA</b> <sup>128</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlados vs placebo	36	Niños	Fluticasona 880µg/d (N=21)	Placebo (N=15)	3 meses	Respuesta completa (≤1eos/CGA)	11 (50%)	2 (9%)

Tabla 17. Ensayos aleatorizados con los tratamientos habituales para los pacientes con EE: Respuesta clínica

							Respuesta clínica			
Autor, año, país	Diseño	N	Pacientes	Tratamiento dosis, N	Comparación, dosis, N	Duración	Definición	Tratamiento N (%)	Comparación N (%)	Otros datos
<b>Moawad 2013, USA</b> <sup>130</sup>	Estudio prospectivo simple ciego, aleatorizado y controlado	42	Adultos	Fluticasona 440 mcg / 12h (N=21)	Esomeprazol 40 mg / d (N =21)	8 semanas	Solo reducción significativa del MDQ con esomeprazol (19 ± 21 vs. 1.4 ± 4.5, P<0.001); no con fluticasona (17 ± 18 vs. 12 ± 16, P = 0.162)	(19 ± 21 vs. 1.4 ± 4.5, P<0.001)	(17 ± 18 vs. 12 ± 16, P = 0.162)	
<b>Dellon 2012, USA</b> <sup>127</sup>	Prospectivo abierto y aleatorizado simple ciego	25	Adultos	Budesonida nebulización 2mg/d (N=13)	Budesonida oral tópico 2mg/d (N=12)	8 semanas	MDQ score (índice de disfagia)	25 (100%) 21 (88%)	? 34-10	
<b>Alexander 2012, USA</b> <sup>129</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlado vs placebo	42	Adultos	Fluticasona 1760µg/d (N=21)	Placebo (N=15)	6 semanas	Mejoría completa de la disfagia	12 (63%)	7 (33%)	Candidiasis esofágica: 26% en grupo con fluticasona, ninguno con placebo (p= 0.05)
<b>Straumann 2011, Suiza</b> <sup>126</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlado vs placebo	28	Adultos	Budesonida 0.5mg/d (N=13)	Placebo (N=15)	50 semanas	Mantenimiento del índice sintomático	Los índices sintomáticos evolucionaron igual en ambos grupos		Solo con budesonida se redujo el índice inflamatorio eosinofílico
<b>Straumann 2010, Suiza</b> <sup>124</sup>	Aleatorizado doble ciego, controlado vs placebo	36	Adultos	Budesonida 2mg/d (N=18)	Placebo (N=18)	15 días	Índice sintomático de disfagia	5.6 - 2.2	5.3 - 4.7	Los exudados blanquecinos y surcos rojos endoscópicos remitieron con budesonida

Continuación tabla 17										
<b>Dohil 2010, USA<sup>125</sup></b>	Aleatorizado, controlado vs placebo	24	Niños	Budesonida 1-2 mg/d (N=15)	Placebo (N=9)	3 meses	Índice de evaluación de todos los síntomas	3.5 - 1.2	2.7 - 1.8	
<b>Peterson 2009, USA<sup>131</sup></b>	Prospectivo, aleatorizado, controlado vs placebo	30	Adultos	Fluticasona 880µg/d (N=15)	Esomeprazol 40mg/d (N=15)	8 semanas	Mejoría de la disfagia	6 (50%)	3 (25%)	
<b>Schaefer 2008, USA<sup>132</sup></b>	Prospectivo y aleatorizado	80	Niños	Fluticasona 880-1760µg/d (N=40)	Prednisona 2mg/Kg/d (máximo 60 mg) (N=40)	12 semanas (4 semanas con terapia)	Mejoría del síntoma de presentación	35 (97%)	40 (100%)	Candidiasis en 15% del grupo con fluticasona
<b>Konikoff 2006, USA<sup>128</sup></b>	Aleatorizado doble ciego, controlados vs placebo	36	Niños	Fluticasona 880µg/d (N=21)	Placebo (N=15)	3 meses				Descenso significativo (P<0.05) de linfocitos CD8+ y mastocitos en esófago

Tabla 18. Estudios clínicos aleatorizados con terapias experimentales para la EE en pacientes refractarios

							Remisión histológica			Respuesta clínica		
Autor, año, país	Diseño	N	Pacientes	Terapia, dosis, N	Comparación, dosis, N	Duración	Definición	Terapia, N, (%)	Comparación, N, (%)	Definición	Terapia, N, (%)	Comparación, N, (%)
<b>Assa'ad 2011, USA</b> <sup>146</sup>	Internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y prospectivo	59	Niños	Anti-IL-5 2.5 o 10 mg/Kg (N=40)	Anti-IL-5 0.55 mg/Kg (N=19)	12 Semanas	Respuesta completa: <5eos/CGA	2 (5%)	3 (18%)		Sin cambios en los síntomas (0%)	
<b>Spergel 2012, USA</b> <sup>147</sup>	Doble ciego, aleatorizado, controlado vs placebo (*)	226	Niños	Anti-IL-5 1, 2 - 3 mg/Kg (N=169)	Placebo (N=57)	15 semanas	Porcentaje de reducción en el recuento de eosinófilos	64%	24%	Disminución del índice sintomático	104 (62%)	41 (72%)
<b>Straumann 2010, Switzerland</b> <sup>145</sup>	Doble ciego, aleatorizado control vs placebo	11	Adultos	Anti-IL-5 1500mg (N=5)	Placebo (N=6)	13 semanas	Remisión completa: <5eos/CGA	54%	5%	Mejoría global de los síntomas	3 (60%)	3 (50%)

\* Se permitió medicación concomitante con corticoides inhalados

Tabla 19. Otros estudios clínicos relevantes incluidos en la revisión sistemática (RS)

Autor, año, país	Diseño	N	Pacientes	Terapia, dosis, N	Duración	Remisión histológica		Respuesta clínica	
						Definición	Terapia, N, (%)	Definición	Terapia, N, (%)
<b>Stein 2006, USA</b> <sup>47</sup>	Abierto, fase I/II (evaluar eficacia y seguridad)	4	Adultos	Mepolizumab 750mg mensual (3 dosis)	3 meses	Reducción del infiltrado eosinofílico	En los 4 pacientes disminuyó la infiltración media (-87%) y máxima (-82%)	Mejoría de la calidad de vida	En los 4 pacientes hubo mejoría
<b>Straumann, 2008 Suiza</b> <sup>77</sup>	Prospectivo, translacional	3	Adultos	Infliximab 2 infusiones (5 mg/kg)	2 meses	Reducción de eosinófilos en esófago	En un paciente (33%) se redujo la infiltración media	Disminución del índice sintomático	Respuesta parcial en un paciente (33%)
<b>Rocha 2011, Portugal</b> <sup>141</sup>	Serie prospectiva	2	Niños	Omalizumab	5 meses	Infiltrado de eosinofílico	No mejoría histológica	Mejoría de calidad de vida	Mejoría en los dos (100%)
<b>Lee 2012, Corea</b> <sup>135</sup>	Retrospectivo, comparativo	73	Adultos	Anti-receptor del leukotrieno (LTRA)	Largo tiempo		Mayor incidencia de mejoría de la esofagitis en placebo vs LTRA (15% vs 2%)		
<b>Lucendo 2011, España</b> <sup>139</sup>	Prospectiva, consecutiva	11	Adultos	Montelukast 10 mg/día mensual (para mantener la remisión tras 6 meses con fluticasona 400mcg/d)	3 meses	Reducción del infiltrado eosinofílico	No se apreciaron cambios en la densidad de eosinófilos	Mantener la remisión tras fluticasona	En ningún paciente se mantuvo la remisión con Montelukast
<b>Stumphy 2010, USA</b> <sup>138</sup>	Revisión retrospectiva	8	Niños	Montelukast (4-10 mg/día)	Variable			Mejoría de los síntomas	Mejoría en 3 pacientes (38%)

V. Resultados

<b>Garrett 2004, USA</b> <sup>113</sup>	Ensayo abierto	4	Adultos	Mepolizumab 3 dosis iv. de 10 mg/Kg (máximo 750mg)	3 meses	Reducción de la eosinofilia tisular	En un paciente (25%) se redujo por encima de 10 veces	Mejoría de la calidad de vida	En los 4 pacientes (100%) mejoraron los síntomas y la calidad de vida
<b>Stein 2008, USA</b> <sup>75</sup>	Ensayo abierto fase I/II	25	Adultos	Mepolizumab 10 mg/kg (máximo 750 mg) en semana 8, 12 y 16	3 meses	Reducción de la eosinofilia en sangre periférica	En 16 pacientes (76.2%) hubo reducción significativa		
<b>Moawad 2013, USA</b> <sup>122</sup>	Metanálisis		9 estudios incluidos	Dilatación				Mejoría clínica	Mejoraron el 75% de los pacientes (hubo 23 casos de perforación y una hemorragia)
<b>Gonsalves 2012, USA</b> <sup>123</sup>	Estudio abierto	50	Adultos	Dieta de eliminación de 6 alimentos		Respuesta (<5eos/CGA)	Respuesta en 32 pacientes (64%), pero con recidiva al iniciar dieta libre	Índice sintomático	Mejoría 47 pacientes (94%)

## **VI. DISCUSIÓN**

La disfagia intermitente y las impactaciones recidivantes son los síntomas más característicos de la EE en adultos, y suponen una importante afectación de su calidad de vida. Ambos síntomas pueden estar relacionados con alteraciones de la motilidad esofágica, debido a que en muchos casos no hay hallazgos endoscópicos que los justifiquen<sup>(2, 24, 25)</sup>. Aunque la manometría no es un criterio diagnóstico de EE, la indicación del estudio de la motilidad en los pacientes con EE parece razonable. Esta investigación fue objetivo de otro proyecto, ya publicado (Martín Martín L, Santander C, et al. Motor abnormalities in EE identified by high-resolution manometry. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:1447-50), que constituyó una Tesis Doctoral. En el presente trabajo se han estudiado las características clínicas de los pacientes con EE, analizando mediante RS los aspectos patogénicos y terapéuticos de la enfermedad, así como las evidencias para diseñar un índice no invasivo de actividad inflamatoria de la EE.

## **1. CONSIDERACIONES CLÍNICAS**

El diagnóstico diferencial entre ERGE y EE es controvertido. Se han propuesto varias teorías para explicar su relación: por un lado la ERGE podría predisponer a la instauración secundaria de una EE debido a que el ácido produce la rotura de los puentes intercelulares y aumenta la permeabilidad, con lo que la mucosa esofágica sería entonces más sensible a la entrada de estímulos antigénicos y al reclutamiento de eosinófilos; o por el contrario, es la EE la que predispondría para el desarrollo de ERGE mediante el daño producido por la acción de las sustancias liberadas por la degranulación de los eosinófilos, induciendo los trastornos en la motilidad o un daño en la estructura esofágica que a su vez alterarían la peristalsis y el aclaramiento del



ácido<sup>(98, 99)</sup>. En esta línea se ha descrito una diferencia en la expresión del gen que codifica la síntesis de eotaxina-3 y que aparece elevado en una proporción de hasta 53 veces más en los niños con EE con respecto a la población sana; además, el polimorfismo de un único nucleótido del gen de la eotaxina-3 se asoció con una mayor susceptibilidad para padecer la EE<sup>(4)</sup>. No obstante, las dudas persisten y se necesitan métodos más precisos y accesibles en la práctica clínica rutinaria que ayuden a establecer las diferencias entre EE y ERGE.

Para realizar el diagnóstico de EE es necesario un recuento superior a 15 eosinófilos por CGA en las biopsias esofágicas tras 8 semanas de tratamiento con IBPs (PPI-TRIAL) a doble dosis; o bien, documentar la ausencia de reflujo ácido mediante estudios de pH-metría<sup>(2, 3)</sup>. Este criterio se aplica con la finalidad de establecer un diagnóstico diferencial con la ERGE. Debido a que esta enfermedad constituye el mayor reto de diferenciación diagnóstica con la EE, en el presente estudio se incluyeron 21 pacientes controles con ERGE sin respuesta clínica completa al tratamiento durante 8 semanas con IBPs a doble dosis y, además sin que tuvieran un infiltrado por eosinófilos en las biopsias esofágicas; adicionalmente en todos se había demostrado mediante pH-metría ambulatoria de 24 horas la presencia de reflujo ácido. De esta forma se aseguraba que ninguno de los 21 pacientes del grupo control tenía EE, pero que sí presentaban reflujo gastroesofágico. Los pacientes que cumplieron estos criterios se seleccionaron de forma consecutiva y fueron comparables por edad y sexo a los del grupo de enfermos con EE.

Tal y como se ha explicado al inicio de este estudio, el diagnóstico actual de EE implica excluir la presencia ERGE; para ello, hay que documentar la ausencia de respuesta a IBPs ó disponer de un estudio con pH-metría que descarte la existencia de reflujo ácido gastroesofágico. No obstante, ambas entidades pueden coexistir

hasta en aproximadamente un 10-18% de los casos, cifra que se corresponde con la prevalencia de la ERGE en la población sin EE<sup>(100)</sup>. De hecho, tal y como se demuestra en la revisión de la AGA, hasta el 18% de los pacientes adultos con EE puedan presentar reflujo ácido patológico<sup>(2)</sup>.

La realización de una endoscopia digestiva alta es necesaria para la toma de biopsias de la mucosa esofágica, cuyo estudio es obligatorio para establecer el diagnóstico de la EE. De los 25 pacientes analizados, en 9 (36%) la endoscopia se realizó de forma urgente por impactación alimentaria esofágica, mientras que en los demás fue una exploración programada. En el 80% de los pacientes se identificó algún tipo de alteración en la endoscopia, bien mucoso o estructural, y el hallazgo más frecuente fue la traquealización esofágica, seguido de las estenosis y los exudados mucosos blanquecinos (tabla 10). La frecuencia de estos hallazgos varía según las distintas series estudiadas, pero lo cierto es que ninguno se considera patognomónico y pueden estar presentes en otras patologías esofágicas<sup>(2)</sup>.

Es importante resaltar que durante la exploración endoscópica ninguno de los hallazgos estructurales impidió la progresión del endoscopio. Por otro lado, de los nueve pacientes que requirieron desimpactación endoscópica urgente, tres no presentaban ningún tipo de alteración en la endoscopia, uno tenía un anillo distal, tres traquealización, dos estenosis más anillo distal, y en otros tres pacientes se asociaban traquealización y estenosis. No se pudo demostrar que existiera asociación entre los episodios de impactación alimentaria o la disfagia con los hallazgos anómalos de la endoscopia. Por el contrario, sí se observó una mayor presencia de alteraciones estructurales en los pacientes con un tiempo mayor de evolución de la enfermedad, aunque sin que se pudiera demostrar una asociación significativa.

Otro punto a destacar en el estudio endoscópico es la mayor incidencia de complicaciones que parecen presentar los pacientes con EE durante la exploración, principalmente desgarros mucosos y perforaciones<sup>(2, 101)</sup>. En nuestra serie no se produjo ninguna perforación esofágica pero sí se describieron tres casos con desgarros mucosos, uno de ellos a nivel de una estenosis media esofágica y los otros dos en la unión esófago-gástrica. Uno de los pacientes presentaba únicamente exudados blanquecinos en la mucosa y los otros dos traquealización. En los tres enfermos la endoscopia se había realizado de forma urgente por impactación alimentaria. Dos de los tres pacientes referían una evolución de la enfermedad próxima a los 20 años. Por lo tanto, podría suceder que debido al mayor tiempo evolutivo de la EE la mucosa esofágica se volviese más frágil, según la experiencia observada también por otros autores<sup>(27)</sup>.

De los 25 pacientes con EE analizados durante los dos años del período de inclusión, 24 (96%) fueron varones y se encontró un solo caso perteneciente al sexo femenino (4%). Este dato es concordante con otros estudios, ya que se sabe que la EE tiene una mayor incidencia en varones, de forma que aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados son hombres<sup>(29, 68, 80, 101, 102)</sup>. Se desconoce la razón de éste fenómeno: si la EE está desencadenada por un mecanismo de autoinmunidad, como parece, no debería tener una mayor predilección por el sexo masculino, sino todo lo contrario y en relación con lo que sucede en otras enfermedades de base autoinmune, las cuales son más prevalentes en mujeres. En nuestro estudio, la proporción de varones con EE (96%) fue superior a la de otras series<sup>(26, 56, 80, 101)</sup>, sin que se pueda aportar una explicación epidemiológica coherente y satisfactoria.

Respecto a la edad de reconocimiento de la EE, numerosos trabajos han demostrado que en el adulto se diagnostica mayoritariamente en la tercera década de

la vida<sup>(29, 68, 101, 102)</sup>. En nuestro caso, la edad media de los 25 pacientes con EE fue de  $35,9 \pm 11,2$  años y, por tanto, en concordancia con los datos publicados previamente.

Existen pocos estudios prospectivos sobre la epidemiología de la EE en adultos. Se considera elevada la prevalencia publicada de 400 casos/100.000 habitantes en una población sueca, estimándose más plausible la de 30/100.000 habitantes<sup>(21, 103)</sup>. En España, en el año 2007, se estimó una prevalencia de 7,2/100.000 habitantes en el área asistencial del Hospital Universitario de La Paz<sup>(23)</sup>. La prevalencia calculada para el área 2 de Madrid que corresponde al Hospital Universitario de La Princesa, fue de 7 casos por 100.000 habitantes. Estos datos se acercan más a los obtenidos previamente en España que a las prevalencias aportadas por los dos estudios europeos antes citados<sup>(21, 103)</sup>. No obstante, todos los trabajos realizados se limitan a poblaciones concretas, y se desconoce si existe variabilidad en la distribución geográfica de la EE; por lo tanto, se necesitan estudios epidemiológicos multicéntricos e internacionales que validen las cifras anteriores antes de extraer conclusiones definitivas.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la EE fue superior a seis meses y medio. En otros trabajos en los que se evalúa la demora en el diagnóstico de la enfermedad se estimó una media de 4,2 años<sup>(104, 105)</sup>. Es probable que, debido al interés despertado por la EE en la última década, esta cifra se reduzca drásticamente en los próximos años.

## **2. CONSIDERACIONES FISIOPATOGÉNICAS**

La EE está considerada como una enfermedad secundaria a una alteración inmunológica con rasgos de base alérgica. En consecuencia, a estos pacientes: I. Se les aportan dietas elementales de consistencia líquida, constituidas por aminoácidos

y exentas de alérgenos; II. Se evita que ingieran ciertos grupos de alimentos a los que puedan ser alérgicos; y III. Con en el uso de métodos diagnósticos, tanto intraepidérmicos (*skin prick tests*) como epidérmicos (*patch test*), se trata de identificar aquellos alimentos a los cuales presentan sensibilidad y cuya retirada de la dieta ejerce un efecto positivo respecto a la remisión clínica e histológica de su enfermedad<sup>(50)</sup>. Por ahora se desconoce si los fenómenos alérgicos concomitantes predicen un proceso patológico esofágico más agresivo<sup>(106, 107)</sup>.

Al considerar los mecanismos patogénicos de la EE, se asume que las patologías eosinofílicas gastrointestinales están englobadas en el concepto de alteraciones mixtas; unas mediadas por la IgE, como el síndrome de alergia oral o las reacciones anafilácticas desencadenadas por alimentos, y otras mediadas por la inmunidad celular, como la colitis inducida por las proteínas de la dieta o la enfermedad celiaca<sup>(65, 108)</sup>. La EE está desencadenada por alimentos o aeroalérgenos a los que el paciente está sensibilizado<sup>(50)</sup>, aplicándose como teoría más factible que ciertas proteínas de la dieta sean capaces de desencadenar una reacción de hipersensibilidad en el esófago. La remisión de los síntomas y la reducción del infiltrado eosinofílico se puede conseguir en ciertos pacientes con EE que evitan la ingestión de aquellos alimentos a los que están sensibilizados<sup>(50)</sup>.

En la investigación clínica se han utilizado diferentes opciones para demostrar que las alergias alimentarias están implicadas en el desarrollo de la EE. Las más relevantes consisten en: I. Eliminar de la dieta los alimentos a los cuales el paciente es positivo para IgE *in vivo* o *in vitro*, o que presenta sensibilización mediante pruebas epidérmicas (*patch test*); II. Administrar al paciente una dieta de la que se excluyen los 6 grupos de alimentos que con mayor frecuencia producen alergia; y III. Empezar con una dieta líquida elemental, cristalina y basada en aminoácidos, que no

contengan proteínas alergénicas, para posteriormente ir añadiendo diferentes grupos de alimentos hasta determinar cual de ellos es el responsable de los hallazgos clínico-patológicos de la EE<sup>(108, 109)</sup>.

La etiopatogénesis última es desconocida, pero las evidencias clínicas y básicas sugieren que la EE es una enfermedad específica cuya entidad se relaciona con una respuesta inmunitaria desencadenada por un alérgeno exógeno. Se ha observado que la incidencia de la enfermedad varía con las estaciones del año, en relación con la concentración de polen, de forma que parece que los aeroalérgenos también están implicados causalmente<sup>(110)</sup>. Los eosinófilos son particularmente activos en las reacciones alérgicas inflamatorias; así, en la mucosa esofágica de estos enfermos se pueden acumular una cuantosa infiltración cuando el paciente se halla expuesto a un alérgeno<sup>(108, 109)</sup>.

En general se estima que alérgenos muy variados pueden originar una EE en pacientes distintos, pero se desconoce cual es el alérgeno específico y si este agente responsable ha sido ingerido o inhalado<sup>(108-110)</sup>. No obstante, se ha sugerido que tanto el trigo como la leche de vaca son alimentos críticos para inducir un infiltrado inflamatorio por eosinófilos y propiciar secundariamente el desarrollo de una EE en los pacientes más susceptibles<sup>(111)</sup>.

Los procesos de proliferación y activación de los eosinófilos están controlados y mediados por las interleucinas IL-5 e IL-13, así como por el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)<sup>(23, 112)</sup>. Los eosinófilos abandonan el espacio vascular mediante diapedesis y colonizan la mucosa esofágica por la acción mediadora de ciertas citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13, que actúan primero como quimioattractantes para, posteriormente, inducir la expresión en la membrana celular

del eosinófilo de la integrina beta VLA-4 y de su ligando específico VCAM-1, molécula de adhesión vascular perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, en el endotelio<sup>(112)</sup>.

La activación simultánea de ciertas quimiocinas, como las eotaxina -1, -2 y -3, controla y propicia la migración de los eosinófilos contra el gradiente originado en la mucosa esofágica por el microambiente inflamatorio<sup>(113)</sup>. La función que ejercen las citocinas Th2 en el desarrollo de la EE está bien definida, de forma que algunas opciones terapéuticas futuras, aún en vías de desarrollo, se basan en el control de moléculas específicas como IL-5 e IL-3, y eotaxina-3<sup>(110, 113)</sup>.

Adicionalmente, las citocinas Th1 (TNF $\alpha$  e IL-17) parece ser que también contribuyen en la patogenia de la EE; así, tanto en el suero de los enfermos como localmente en la mucosa esofágica inflamada, se ha demostrado que su densidad y expresión están aumentadas y en correlación con los episodios de exacerbación inflamatoria de la EE<sup>(114)</sup>.

Por último, hasta en el 10% de los pacientes con EE existe una historia familiar, con afectación de familiares de primer grado, sugiriendo que puedan existir una predisposición genética para padecer la enfermedad<sup>(115)</sup>. No obstante, las distintas variantes genéticas descritas parecen responsables tan solo de una pequeña proporción de pacientes, por lo que se ha sugerido que la EE constituya más bien una enfermedad poligénica en cuyo etiopatogénesis participen ciertos, y por ahora no del todo conocidos, mecanismos epigenéticos<sup>(115)</sup>.

### 3. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

La EE desarrolla un cuadro evolutivo crónico y presenta recidivas sintomáticas coincidentes con la interrupción del tratamiento. No se ha descrito que esta

enfermedad pueda remitir espontáneamente y, aunque la EE no limita la esperanza de vida, es notorio que afecta sustancialmente a la calidad de vida de los enfermos debido a que se origina una remodelación fibrosa de la pared esofágica en las EE de larga duración; cuando esta circunstancia ocurre, la respuesta terapéutica es claramente inferior<sup>(80)</sup>.

Según los Comités de expertos<sup>(2, 116)</sup>, se recomienda tratar la EE en cuanto existan alteraciones histológicas, aún en ausencia de que el enfermo presente síntomas manifiestos, por el riesgo potencial de que surjan estenosis esofágicas secundarias a los procesos de fibrosis y remodelación tisular.

La aplicación tópica de corticoides está recomendada en la actualidad como la primera línea de tratamiento para la EE<sup>(117, 118)</sup>. No obstante, la controversia terapéutica persiste tanto en lo que atañe a pacientes adultos como en edad pediátrica. Siguiendo las pautas de la guía de tratamiento de la EE en niños, las indicaciones han de aplicarse de manera individualizada y con la cautela de no crear morbilidad añadida para el paciente e inquietud en su familia<sup>(119)</sup>. Aunque las pautas terapéuticas no están suficientemente establecidas ni aceptadas por todos los autores, en la figura 7 se representan los pasos de un algoritmo opcional diseñado con el fin de servir de orientación práctica en el manejo clínico de rutina de estos pacientes.

### 3.1. Opciones terapéuticas convencionales

La respuesta a los IBPs, utilizada con fines diagnósticos, se considera globalmente negativa en los pacientes con EE, aunque en algunos puede obtenerse una mejoría clínica parcial y transitoria. En rigor, la **supresión del ácido con IBPs** no se considera un tratamiento de elección para la EE<sup>(2)</sup>. No obstante, recientemente se ha reconocido un nuevo fenotipo de pacientes con eosinofilia esofágica que son



sensibles al tratamiento con IBPs, y que plantean un reto de diagnóstico diferencial con la EE. En nuestra serie, 13 pacientes con EE (52%) alcanzaron una respuesta clínica parcial al tratamiento de supresión del ácido. Este discreto efecto favorable podría explicarse por cierta acción inmunomoduladora antialérgica de los IBPs, recientemente descrita, donde se ha identificado su capacidad para frenar la respuesta inmune inflamatoria tipo Th2 mediada por las citocinas IL-4 e IL-13<sup>(120,121)</sup>.

En un reciente metanálisis<sup>(122)</sup>, en el que se incluyen y analizan nueve RCT, se demuestra que la **dilatación esofágica** es un procedimiento seguro, con una proporción de complicaciones graves inferior al 1%, a la vez que eficaz para alcanzar una mejoría sintomática, aunque a corto plazo, en el 75% de los enfermos con EE y que presentan alteraciones esofágicas estructurales. Una consecuencia de esta distorsión estructural, y potencialmente la más grave, la constituye las impactaciones alimentarias. En nuestra serie de 25 pacientes con EE, 13 (52%) habían requerido al menos un proceso de desimpactación endoscópica (Tabla 14), produciéndose en tres de ellos una complicación leve en forma de laceraciones mucosas (Tabla 15).

Para evitar los alérgenos de la dieta, frecuentemente relacionados con la patogénesis de la enfermedad, se demostró que las **dietas de eliminación** de ciertos alimentos se asociaba con una mejoría clínica e histológica de la EE<sup>(119, 123)</sup>. En la actualidad se indican tres alternativas diferentes, referidas con los acrónimos ELED (dieta elemental líquida basada en aminoácidos), SFED (dieta de eliminación de seis grupos de alimentos: leche, soja, huevos, trigo, frutos secos y pescado/marisco) y TED (dieta de eliminación dirigida o “targeted”), en las que se retiran los alimentos probablemente responsables de los síntomas y que parecen tener cierta eficacia terapéutica, aunque hasta el momento presente no se han realizado estudios comparativos aleatorizados. Desde el punto de vista práctico sería aconsejable, a la

hora de elaborar una dieta específica, la identificación previa del alimento implicado en la EE mediante pruebas cutáneas de hipersensibilidad específicas (*skin prick* y *patch tests*). En el metanálisis referido solo se habían realizado *tests* cutáneos en el 22% de los enfermos<sup>(123)</sup>.

El tratamiento con **corticoides** ha resultado beneficioso para los pacientes con EE no respondedores o intolerantes a las dietas de eliminación; sin embargo, los efectos secundarios asociados a una pauta terapéutica prolongada limitan su uso como opción de mantenimiento. En la búsqueda bibliográfica de la RS se identificaron nueve RCT, cuatro con budesonida<sup>(124-127)</sup> y cinco con fluticasona comparada con placebo<sup>(128, 129)</sup>, con esomeprazol<sup>(130, 131)</sup> o con prednisona<sup>(132)</sup>. Los resultados de estos estudios demuestran que los corticoides son eficaces, tanto en niños como en adultos con EE, para conseguir una mejoría clínica e histológica a las pocas semanas de tratamiento, aunque la regla fue la recidiva de los síntomas entre 6 y 8 semanas tras la terminación del ensayo terapéutico. El efecto adverso más frecuente asociado a la fluticasona fue la candidiasis esofágica, detectada en el 26% de los pacientes tratados con el principio activo frente a ninguno de los recibieron placebo<sup>(129)</sup>.

### 3.2. Tratamientos experimentales

En la actualidad se están ensayando nuevas opciones terapéuticas biológicas para evitar el uso prolongado de corticoides; sin embargo, el desarrollo de muchos de estos fármacos está aun en fase experimental y por el momento se considera que constituyen tratamientos de segunda línea.

En un estudio publicado hace unos años<sup>(76)</sup> se comprobó en tres enfermos con EE resistente a los corticoides que el tratamiento inmunomodulador con **azatioprina** y **6-mercaptopurina** conseguía eficazmente la resolución de los síntomas. Este

resultado favorable inicial, sin embargo, no se ha comprobado después mediante ensayos clínicos aleatorizados más amplios.

El **montelukast**, un antagonista selectivo de los receptores de los leucotrienos, ejerce su acción terapéutica al bloquear el receptor LTD<sub>4</sub> de estas moléculas<sup>(133)</sup>. Los cistenil-leucotrienos participan en el reclutamiento de los eosinófilos y su síntesis está aumentada en los pacientes con EE<sup>(134)</sup>, estimándose que participan activamente en la patogénesis de la enfermedad<sup>(135)</sup>. En base a su eficacia en pacientes con gastroenteritis eosinofílica<sup>(136)</sup> y con asma<sup>(137)</sup>, el motelukast se ensayó en un estudio abierto en enfermos con EE que no habían respondido a la supresión de ácido, demostrándose una eficacia clínica en el 75% de los casos<sup>(74)</sup>. En un estudio retrospectivo posterior<sup>(138)</sup> en pacientes pediátricos se alcanzaron unas proporciones muy elevadas de respuesta completa, con mínimos efectos adversos en comparación con los corticoides. No obstante, las controversias sobre la eficacia del montelukast en la EE persisten, al demostrarse que fue ineficiente para mantener la respuesta clínica e histológica inducida por la fluticasona<sup>(139)</sup>. En la actualidad se estima que los antagonistas del receptor de los leucotrienos no son recomendables para el tratamiento de niños con EE<sup>(119)</sup>, pudiendo considerarse como una opción de segunda línea en pacientes adultos seleccionados.

El **omalizumab** es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que posee una gran afinidad para bloquear la unión de la IgE con las células efectoras, inhibiendo la respuesta inmune a los antígenos alérgicos y la consiguiente reacción inflamatoria<sup>(140)</sup>. No existen por ahora ensayos clínicos controlados con omalizumab en pacientes con EE, por lo que se carece de conclusiones definitivas. Los resultados obtenidos en dos pacientes con EE y alergia alimentaria grave son alentadores en lo

que respecta a la mejoría sintomática, aunque la disfagia recidivara y no se apreciaran cambios endoscópicos ni histológicos<sup>(141)</sup>. Por ahora no se recomienda el tratamiento con omalizumab en niños con EE<sup>(119)</sup> y se aconseja esperar a los resultados de ensayos multicéntricos más amplios, sobre todo al demostrarse en un estudio con 30 pacientes adultos tratados durante 16 semanas la ausencia de respuesta histológica<sup>(142)</sup>.

La citocina proinflamatoria TNF $\alpha$  participa en la patogénesis de la EE y se ha demostrado que tanto su síntesis como la expresión esofágica están aumentadas en estos pacientes (39). El **infiximab** es un antagonista del TNF $\alpha$  muy eficaz para enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis<sup>(143)</sup>, pero no existen ensayos controlados en la EE. Tan solo se ha publicado un estudio incluyendo enfermos córtico-dependientes que fueron tratados con infiximab<sup>(77)</sup> sin que se alcanzara respuesta sintomática, aunque disminuyera la infiltración esofágica por eosinófilos y la expresión tisular de TNF $\alpha$ . Estos datos carecen de relevancia terapéutica práctica, por lo que no se recomienda su indicación en la EE y se aconseja la realización de ensayos clínicos amplios para definir las indicaciones precisas, el modo de aplicación y las dosis de infiximab o etanercept, otro anti-TNF $\alpha$ , en pacientes refractarios<sup>(118, 119)</sup>.

La IL-5 es una citocina Th2 con acciones decisivas en los procesos de proliferación, maduración y reclutamiento de eosinófilos<sup>(144)</sup>. Debido a los estudios básicos en los que se ha demostrado que la IL-5 participa en la patogenia de las lesiones de la EE, está ganando interés creciente la opción terapéutica de bloquear esta molécula<sup>(37, 57, 118, 119)</sup>. En un primer estudio con **mepolizumab**, anticuerpo monoclonal frente a IL-5, se demostró que al menos era eficaz en un subgrupo de

pacientes con EE<sup>(17)</sup>. Posteriormente se confirmaron estas expectativas terapéutica positivas en un grupo reducido de enfermos adultos<sup>(47)</sup>. Hasta el presente tan solo se ha publicado los resultados de tres estudios aleatorizados analizando la eficacia del mepolizumab o reslizumab, otro anti-IL5, en pacientes pediátricos y adultos<sup>(145-147)</sup>, observándose globalmente una reducción significativa de la eosinofilia esofágica en los enfermos tratados con el anti-IL-5 frente a los que recibieron placebo e, igualmente, en lo que respecta a los síntomas de la enfermedad. En uno de estos estudios<sup>(145)</sup> se apreció una mejoría de la fibrosis subepitelial y de los marcadores CD25 e IL-13 de activación eosinofílica. Aun con estas evidencias favorables, no obstante, se esperan los datos de estudios controlados antes de sentar una indicación terapéutica con anti-IL-5<sup>(118, 119)</sup>.

A modo de resumen se estima que, en general, hay consenso en cuanto a que los tratamientos biológicos aportan cierta frustración por la ausencia de correlación entre resultados clínicos e histológicos. Aparte de la cuestionable calidad del diseño de muchos estudios, muy pocos RCT, y el reducido número de pacientes, uno de los problemas para evaluar la eficacia de estas terapias experimentales radica en que los datos pudieran estar distorsionados por el hecho de que en ocasiones se mantuvieron los tratamientos concomitantes con corticoides<sup>(147)</sup>. Otra dificultad añadida la constituye la variabilidad del diseño de los ensayos, así como las diferencias en las dosis farmacológicas usadas.

De acuerdo con los hallazgos de la presente RS se puede concluir que la eficacia global de las terapias biológicas se cifra clínica e histológicamente en el 61% y 58%, respectivamente. La respuesta histológica aumentó hasta el 66%, mientras que la clínica apenas ascendió al 62%, cuando se mantuvo el tratamiento esteroideo

concomitante. Así, se considera la necesidad de estudios controlados en pacientes con EE, quizás combinando algunos de estos agentes biológicos o buscando nuevas dianas terapéuticas celulares<sup>(108, 118, 119)</sup>.

#### **4. ÍNDICE NO INVASIVO PARA MONITORIZAR LA ACTIVIDAD DE LA EE**

La EE es una enfermedad crónica con una estrategia diagnóstica y de seguimiento que comporta la realización de repetidas endoscopias digestivas altas con la posible obtención de múltiples biopsias dirigidas. Aparte del elevado incremento del coste asistencial y del trabajo de los profesionales sanitarios, por la práctica estas exploraciones se pueden derivar serias molestias para los enfermos y un deterioro de su calidad de vida, especialmente para los numerosos pacientes en edad pediátrica, además de comportar riesgos y efectos indeseables. Si bien con escasa frecuencia, dichas técnicas pueden presentar complicaciones como hemorragia, perforación, episodios de aspiración, infecciones, arritmia o parada cardio-respiratoria, sin dejar de mencionar un ínfimo riesgo de mortalidad.

Por todo lo expuesto, diferentes autores han considerado la necesidad de definir un índice serológico no invasivo de la enfermedad, basado en sus características patogénicas, que sirviera de utilidad para determinar eficazmente el estadio de actividad inflamatoria de la EE. Los distintos tratamientos previamente revisados, ya convencionales o en fase experimental, así como los ensayos clínicos hoy en marcha y futuros, comportan la obligatoriedad de realizar endoscopias con biopsias dirigidas para evaluar la respuesta terapéutica. Con el objetivo de establecer un índice no invasivo de actividad, e indagar su eficacia para determinar la actividad inflamatoria

de la EE, se ha analizado distintos marcadores relacionados con la patogénesis de la enfermedad.

La concentración de IgE en el suero de los pacientes con EE está más elevada en la fase de mayor actividad inflamatoria<sup>(148)</sup>, aunque existe una variabilidad considerable de los resultados. Determinados productos sintetizados por los eosinófilos, como la neurotoxina derivada del eosinófilo<sup>(149)</sup> y la proteína mayor básica<sup>(150)</sup>, así como la concentración de eosinófilos circulantes y de los alojados en el tejido esofágico están elevadas en los pacientes con una enfermedad más sintomática. En este sentido, se ha visto que la IgE sérica es un marcador fiable de actividad del asma, de forma que sus niveles sirven como índice eficaz para monitorizar la evolución de estos pacientes<sup>(151)</sup>. Igualmente se ha observado la utilidad de la proteína catiónica del eosinófilo para la monitorización clínica de los enfermos con asma y rinoconjuntivitis alérgica<sup>(152)</sup>.

En lo que respecta a la EE los resultados son más inciertos. La correlación positiva hallada entre los niveles séricos de la proteína catiónica del eosinófilo y la eosinofilia periférica<sup>(153)</sup> no se ha podido demostrar al hacer la comparación con la densidad del infiltrado esofágico por eosinófilos<sup>(124)</sup>; por tanto, se estima que dicha proteína catiónica está más relacionada con las patologías atópicas concomitantes, presentes en más del 90% de los pacientes con EE, que con la propia enfermedad esofágica. No obstante, el análisis a nivel local de los productos de la degranulación de los eosinófilos pudiera ser útil para monitorizar la actividad de la EE, según se desprende de los resultados de una técnica mínimamente invasiva recientemente estudiada<sup>(154)</sup>. La eosinofilia periférica también se ha analizado como marcador de actividad de la EE, demostrándose que existe una correlación positiva con el infiltrado

del esófago e, igualmente, que estos niveles circulantes de eosinófilos disminuye en el caso de que se obtenga una respuesta eficaz al tratamiento<sup>(124)</sup>.

Una limitación importante para el diseño de un índice no invasivo eficaz para la monitorización de la actividad de la EE y de la respuesta terapéutica está determinada por distintos factores que influyen en dicha actividad, como los cambios climáticos, las épocas de polinización y los antecedentes de sensibilización de los pacientes<sup>(155)</sup>. Adicionalmente, la mayoría de los estudios son preliminares o en su diseño se incluyen variables diferentes de las que influyen sobre la patogenia de las lesiones de la EE.

A pesar de que estos datos preliminares son esperanzadores, requieren que sean reproducidos por otros autores y, posteriormente, validados antes de que se pueda afirmar que la concentración de eosinófilos en sangre periférica constituye un marcador eficaz; por el contrario, los niveles séricos de IgE total y de proteína catiónica del eosinófilo parecen carecer de utilidad como parámetros para evaluar la actividad de la EE.



## **VII. CONCLUSIONES**

1. La esofagitis eosinofílica afecta principalmente a pacientes jóvenes de sexo masculino, con disfagia como síntoma principal y episodios de impactación alimentaria secundarios a las alteraciones estructurales del esófago.
2. La inducción de las citocinas Th2 IL-5 e IL-13 y de quimiocinas como las eotaxinas 1, 2 y 3 sugiere que la enfermedad está causada por una patogénesis de base atópica, sin que por ahora se hayan reconocido los alérgenos específicos o si estos son inhalados o ingeridos.
3. Los resultados del tratamiento con dietas de eliminación o con corticoides son positivos, aunque aún persiste una proporción elevada de fracasos terapéuticos. La eficacia de los nuevos fármacos biológicos para los pacientes refractarios está en fase experimental y no bien caracterizada por la ausencia de estudios clínicos rigurosos.
4. Las evidencias actuales no permiten diseñar un índice serológico no invasivo fiable para monitorizar la actividad inflamatoria de la esofagitis eosinofílica, aunque la proporción de eosinófilos en sangre periférica es el único parámetro por ahora con posible utilidad práctica en la clínica de rutina.

## **VIII. BIBLIOGRAFIA**

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74:1298-301.
2. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342-63.
3. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:1-9.
4. Zimmermann N, McBride ML, Yamada Y, et al. Siglec-F antibody administration to mice selectively reduces blood and tissue eosinophils. *Allergy* 2008; 63:1156-63.
5. Gonsalves N, Nicolas MP, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:313-9.
6. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:891-4.
7. Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: concepts, controversies, and evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:220-5.
8. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:568-75.
9. Mishra A. IL-5 promotes eosinophilic trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002; 168:2464-9.
10. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1328-36.
11. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:133-43.
12. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology* 2005; 129:985-94.
13. Long JD, Orlando RC. Anatomía, histología, embriología y anomalías del desarrollo del esófago. En: *Sleisenger y Fordtran Enfermedades Digestivas y Hepáticas*, 8ª Edición, Elsevier España, Barcelona 2008: 841-854.
14. Clouse RE, Diamant NE. Funciones motora y sensitiva del esófago y alteraciones de la motilidad esofágica. En: *Sleisenger y Fordtran Enfermedades Digestivas y Hepáticas*, 8ª Edición, Elsevier España, Barcelona 2008: 855-904.
15. Attwood SS, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathological syndrome. *Dis Dis Sci* 1993; 38:109-16.

16. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:1419-29.
17. Attwood SE, Lewis CS, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003; 52:181-185.
18. 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.
19. Prasad GA AJ, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over 3 decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1055-61.
20. Portman S HP, Bussman C. Epidemiology of eosinophilic esophagitis: data from a community-based longitudinal study work carried out by the Swiss EE study group. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 132:A609.
21. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007; 56:615-20.
22. Kugathasan S JR, Hoffman R, Heikenen J, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosis inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:525-31.
23. Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin (Barc)* 2007; 128:590-7.
24. Lucendo AJ, Pascual-Turrion JM, Navarro M, et al. Endoscopic, bioptic, and manometric findings before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy* 2007; 39:765-71.
25. Martin L, Santander Vaquero C, Sanchez Prudencio S, et al. Eosinophilic esophagitis in the adult-clinical, endoscopic, pH-metric, and manometric findings. *Rev Es Enferm Dig* 2008; 100:476-80.
26. Attwood S, Lamb CA. Eosinophilic oesophagitis and other non-reflux inflammatory conditions of the oesophagus: diagnostic imaging and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:639-60.
27. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:598-600.
28. Desai TK SV, Chang CH, Goldstein NI, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:795-801.

29. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:356-61.
30. Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29:197-211.
31. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004; 25:477-82.
32. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev* 2001; 179:139-55.
33. Kay AB, Corrigan CJ. Asthma, eosinophils and neutrophils. *Br Med Bull* 1992; 48:51-64.
34. Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med* 2005; 11:148-52.
35. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:523-30.
36. Evans CM, Fryer AD, Jacoby DB, Gleich GJ, Costello RW. Pretreatment with antibody to eosinophilic major basic protein prevents hyperresponsiveness by protecting neuronal M2 muscarinic receptors in antigen-challenged Guinea pigs. *J Clin Invest* 1997; 100:2254-62.
37. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137:1238-49.
38. Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29:29-40.
39. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1054-9.
40. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116:536-47.
41. Bhattacharya B, Carlsten J, Sabo E, et al. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol* 2007; 38:1744-53.
42. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1934-41.

43. Nielsen RG HS. Eosinophilic esophagitis: Epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol* 2007; 45:281-289.
44. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils in health and disease. *Adv Immunol* 2001; 78:291-328.
45. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122:1216-25.
46. Lucendo AJ, Comas C, Letrán A, et al. Capacidad inmunológica del epitelio esofágico humano: estudio inmunofenotípico mediante estereología aplicado a la esofagitis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol* 2006:162(Abstract).
47. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1312-9.
48. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1090-2.
49. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59:561-70.
50. 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.
51. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:452-6.
52. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISSAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
53. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:22-6.
54. 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.

55. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aero-allergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107:83-90.
56. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:3-12.
57. Ferré-Ybarz L NFS, Plaza-Martín AM. Eosinophilic oesophagitis: clinical manifestations and treatment options. The role of the allergologist. *Allergol Immunopathol* 2008; 36:358-65.
58. Qualietta P CE, Miele F, Pascarella R, Staiano A. Eosinophilic oesophagitis an coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:487-93.
59. Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V, Lemberg DA. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1144-8.
60. Suttor VP, Chow C, Turner I. Eosinophilic esophagitis with Crohn's disease: a new association or overlapping immune-mediated enteropathy? *Am J Gastroenterol* 2009; 104:794-5.
61. Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus with dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:A18.
62. Francalanci P, De Angelis P, Minnei F, et al. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus: an occasional association or an overlap disease? Esophageal 'double trouble' in two children. *Digestion* 2008; 77:16-9.
63. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1198-206.
64. Rothenberg ME. Gastrointestinal eosinophils. *Allergy* 2001; 56 (Suppl 67):21-2.
65. Furuta GT SA. The pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:173-82.
66. Assa'ad A. Eosinophilic esophagitis: association with allergic disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:119-32.
67. Fox VL. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:45-57.
68. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:260-70.



69. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:30-6.
70. Korsapati HR, Babaei A, Bhargava V, Dohil R, Quin AM, Mittal RK. Dysfunction of the longitudinal muscles of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gut* 2009; 58:1056-62.
71. Lin Z, Kahrilas PJ, Xiao Y, et al. Functional luminal imaging probe topography: an improved method for characterizing esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:97-107.
72. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351:940-1.
73. Faubion WA, Jr., Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:90-3.
74. Attwood SE LC, Bronder CS. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52:181-5.
75. Stein ML CM, Villanueva JM. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 118:1312-9.
76. Netzer P GJ, Straumann A, Sendesley A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic esophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:865-9.
77. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:425-7.
78. Gonsalves N YG, Doefler B. A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2008; 134(Suppl):A104.
79. Nurko S, Teitelbaum JE, Husain K, et al. Association of Schatzki ring with eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:436-41.
80. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125:1660-9.

81. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57:407-12.
82. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27:129-49.
83. López Arrieta JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. *La colaboración Cochrane. Med Clin (Barc)* 1996; 107:581-5.
84. Sáenz A, Ausejo M. Guía para leer e interpretar una revisión sistemática. *Rev Soc Mad Fam Comunit* 2000; 2:29-36.
85. Gabriel-Sánchez R, Pladevall-Vila M. Evaluación de la evidencia en medicina: revisiones sistemáticas y metanálisis. *Medicine* 1998; 7:4845-51.
86. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126:376-80.
87. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician* 2002; 65:251-8.
88. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 265:240-8.
89. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272:1367-71.
90. Ceballos C, Valdizán JR, Artal A, et al. ¿Por qué la medicina basada en la evidencia? 20 años de metanálisis. *An Med Interna* 2000; 17:521-6.
91. Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers Handbook 4.2* [updated March 2003]. En: *Review Manager (RevMan)* [computer program]. Version 4.2. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2003. Disponible en: <http://www.cochrane.de/cochrane/hbook.htm>.
92. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127:380-7.
93. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *Br Med Journal* 1998; 317:1185-90.

94. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assesment of effect of publication bias on meta-analyses. *B Med Journal* 2000; 320:1574-7.
95. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 2000; 356:1228-31.
96. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh. Assessing the qualigy of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995; 16:62-73.
97. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
98. Cheng L HK, Cao W. Hydrogen peroxide reduces lower esophageal sphincter tone in human esophagitis. *Gastroenterology* 2005;129:1675-85.
99. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1301-6.
100. Eisenbach C, Merle U, Schirmacher P, Hansmann J, Stiehl A, Stremmel W, Kulaksiz H. Perforation of the esophagus after dilation treatment for dysphagia in a patient with eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2006;38 Suppl 2:E43-4.
101. Hiaro I RJ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668:85.
102. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:211-7.
103. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9.
104. Muller S, Puhl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007;39:339-44.
105. Basavaraju KP HC, Ahluwalia NK. Nine years of recurrent dysphagia. *Lancet* 2007;369:1814.
106. Cantù P, Penagini R. Eosinophilic oesophagitis: the essentials for daily practice. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:528-32.
107. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1013-21.

108. Furuta GT. Eosinophilic oesophagitis: update on clinico-pathological manifestations and pathophysiologic. *Current Opin Gastroenterol* 2011; 27: 383-8.
109. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 231-7.
110. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:509-15.
111. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis : similarities and differences. *Allergy* 2012; 67: 477-90.
112. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:208-17.
113. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:115-9.
114. Dias PM, Barnerjee G. The role of Th17/ IL-17 in eosinophilic inflammation. *J Autoimmunity* 2012 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.07.004>.
115. Meyer GW. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:932.
116. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
117. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003;78:830-5.
118. Moreno-Borque R, Gisbert JP, Santander C. Pathophysiological bases of eosinophilic esophagitis therapy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12:46-53.
119. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
120. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, et al. American College of Gastroenterology clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-92.

121. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110-7.
122. Moawad FJ, Cheatham JG, Dezee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713-20.
123. 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.
124. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526-37.
125. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-29.
126. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400-9.
127. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321-4.
128. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91.
129. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:742-749.
130. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RK. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 366-72.
131. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2013;55:1313-9.
132. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, 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.

133. Ikeda G, Miyahara N, Koga H, et al. Effect of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on experimental emphysema and asthma combined with emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014.
134. Gupta SK, Peters-Golden M, Fitzgerald JF, et al. Cysteinyl leukotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with eosinophilic inflammation: are they all the same? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1125-8.
135. Lee H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Efficacy of leukotriene receptor antagonist for erosive esophagitis: a preliminary retrospective comparative study. *Dis Esophagus* 2012;25:595-9.
136. Vanderhoof JA, Young RJ, Hanner TL, Kettlehut B. Montelukast: use in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:293-4.
137. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. *PLoS One* 2013;8:e59872.
138. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus* 2011;24: 229-34.
139. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, Yague-Compadre JL, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3551-8.
140. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The antiinflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65.
141. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
142. Fang JC, Hilden K, Gleich GJ, et al. A pilot study of the treatment of eosinophilic esophagitis with omalizumab. *Gastroenterology* 2011; 140:S235.
143. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-62.
144. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 147-74.
145. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.

146. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1593-604.
147. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63.
148. Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:157-67.
149. Rao G, Mitchell L, Ohnuki L, et al. Can eosinophil-derived neurotoxin (EDN) act as a surrogate marker of disease activity in children with allergic eosinophilic esophagitis (AEE)? *Gastrointest Endosc* 2004;59:103.
150. Dellon ES, Chen X, Miller CR, Woosley JT, Shaheen NJ. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1503-11.
151. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
152. Cheng KJ, Xu YY, Liu HY, Wang SQ. Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:8-12.
153. Chehade M, Yershov O, Sampson HA. Serum eosinophil cationic protein and eosinophil derived neurotoxin are potential non-invasive biomarkers for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2007;132:A6.
154. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1395-405.
155. Yalcin AD, Basaran S, Bisgin A, Polat HH, Gorczynsky RM. Pollen aero allergens and the climate in Mediterranean region and allergen sensitivity in allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma patients. *Med Sci Monit* 2013;19:102-10.

## **IX. ANEXOS**



## Pathophysiological Bases of Eosinophilic Esophagitis Therapy

Ricardo Moreno-Borque<sup>1</sup>, Javier P. Gisbert<sup>\*2</sup> and Cecilio Santander<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Alergología Clínica (Servicio de Medicina Interna), Hospital Rey Juan Carlos I, Móstoles, Madrid, Spain*

<sup>2</sup>*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain*

**Abstract:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, presenting a dense mucosal infiltration of eosinophils that is not reversible with proton pump inhibitor therapy. Endoscopy has reported EoE commonly polymorphous disease with subtle mucosal changes, accompanied by variations in the caliber of the esophagus. The suggestion of EoE as an allergic disease is still short of evidence and recently, it has only been confirmed that the esophagus mucosal layer infiltrated by eosinophils may determine an association with allergy after exposure to allergens. A comprehensive review of symptoms, risk factors, diagnoses and mechanisms involved in the pathogenesis of EoE was carried out, with an analysis of the different treatment options available for this disease firmly maximizing in incidence and prevalence. The management of EoE is multidisciplinary and can involve gastroenterologists, pathologists, allergists and dietitians, particularly in pediatric patients, because dietary food restrictions appear to be more beneficial in children versus adults. EoE can successfully be treated with topical corticosteroids, which eliminate the clinical manifestations and histological lesions in most cases. Prolonged treatment is advised for EoE because it recurs frequently, particularly on discontinuation of therapy. Experimental treatments using immunotherapy are being investigated, but their safety and efficacy are yet to be defined.

**Keywords:** Budesonide, corticosteroids, endoscopy, eosinophilic esophagitis, fluticasone propionate, immunoallergy, monoclonal antibodies.

### INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a clinicopathological condition characterized by symptoms of esophageal dysfunction and dense mucosal eosinophilia, both of which may persist despite other etiologies being ruled out, such as gastroesophageal reflux disease (GERD), after long-term therapy with proton pump inhibitors (PPI). EoE is a chronic, immunoallergic inflammatory disorder with unknown etiology, and its characteristic is a dense infiltrate of eosinophils throughout the thickness of the esophagus [1, 2]. EoE affects patients at any age, has a striking male predominance and in recent years has shown a dramatic increase in the incidence of newly-diagnosed cases [3]. This chronic condition approximately affects around 40 and 55 subjects per 100,000 inhabitants in the western countries [1-3].

### SYMPTOMS

The clinical presentation of EoE may highly be dependent on patients, with substantial differences between children and adults as shown in Table 1 [4]. The commonest presenting symptoms of EoE are intermittent dysphagia and episodes of food impaction [5]. EoE symptoms can fluctuate spontaneously or attenuate, even with persistent eosinophilic infiltrates by histology. Ineffective esophageal peristalsis is

the most common manometric disorder in EoE; the most frequent esophageal motor abnormality by high-resolution manometry is pan-esophageal pressurization—uniform esophageal pressurization from the upper esophageal sphincter to the esophagogastric junction, with pressures over 30 mm Hg; thus, bolus impaction in patients with EoE can be associated with esophageal pressurization [6]. These changes are not found in other conditions such as Barrett esophagus (BE) where eosinophilic infiltration occurs in up to 7% of patients [7].

**Table 1. Symptoms Presented by Pediatric and Adult Patients with EoE. Adapted from Straumann *et al.* [3]**

<b>Children</b>	Abdominal pain
	Chest pain or heartburn
	Coughing
	Decreased appetite
	Dysphagia
	Food refusal
	Choking/gagging
	Nausea
	Regurgitation
	Sleeping difficulty
	Throat pain
<b>Adults</b>	Dysphagia
	Food impaction
	Retrosternal pain

\*Address correspondence to this author at the Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Diego de León 62 (Planta 3), 28006 Madrid, Spain; Tel: 34-913093911; Fax: 34-914022299; E-mail: [gisbert@meditex.es](mailto:gisbert@meditex.es)

In the daily practice, the consensus of most clinical experts on EoE recommends treatment in the case of histological findings, even in the absence of symptoms, due to the potential risks of stenosis secondary to esophageal fibrosis and remodeling [1, 2].

## RISKS FACTORS INVOLVED IN ETIOPATHOGENESIS AND GENETICS

Instead of data from several investigations, EoE is not definitely confirmed as an allergic disorder and the evidence points only an association. Mild peripheral eosinophilia appears in 5% to 50% of patients with EoE and up to 70% of all of them have elevated total serum IgE values. Additionally, the majority of patients, both adults and children, have a personal or family history of atopy such as allergic asthma, or rhinoconjunctivitis, food allergies, aeroallergen sensitization, and positive allergy test results *in vivo* and *in vitro* [8-14]. In a recent study aimed to define the role of food allergy in EoE adult patients [15] it was concluded that the patients with EoE can be allocated into three different groups of food reactors, with well defined clinical and biological characteristics.

Although a family history may exist in some patients with EoE, several authors accept that all the genetic variants currently described account for only a small proportion of patients with EoE. They suggest that this condition is a polygenic disease in which epigenetic mechanisms are frequently involved [15].

## DIAGNOSES

Recognition of symptoms, along with laboratory data and endoscopic findings, is the practical rule for the early identification of patients with EoE. As long as reliable non-invasive biomarkers with good test accuracy are lacking, endoscopy including biopsies remains the only tool to assess diagnoses and biologic disease activity [3].

Endoscopic ultrasound measurements in EoE found a thickened mucosa both in the proximal and the distal part of the esophagus, as compared to children with GERD and other disease controls; a significant thickening of the muscularis *propria* was also found in the proximal part of esophagus in EoE [16]. Because the density of eosinophilic infiltration is not always similar in the distal and proximal esophagus [17, 18], the diagnosis of EoE requires multiple endoscopic samples at various levels. Further, there is wide variability in the histopathology of biopsy specimens from patients with EoE; hence, multiple biopsies were needed to improve diagnostic sensitivity, reaching nearly 100% when at least 5 samples were obtained [19].

The threshold for the number of eosinophils varies between groups in diagnosing EoE [20-25], but the generally accepted cutoff is  $\geq 15$  eosinophils/high-power field (HPF) in the presence of a consistent clinical history and a disease that does not respond to PPIs [1-3].

## HISTOPATHOLOGY

In EoE the infiltration by eosinophils can be distributed diffusely throughout the mucosal membrane but tend to

accumulate in the apical strata, near the esophageal lumen [18]. Eosinophils can coalesce to form microabscesses in cases of EoE with extensive infiltration, which can destroy the superficial epithelium [26, 27]. Extracellular and cytoplasmic eosinophilic granules and deposits of major basic protein (MBP) can be observed in pathological specimens [18, 28-30]. Microabscesses, extracellular deposition of eosinophilic proteins, and positive immunostaining for MBP are exclusive hallmarks of EoE and are not usually seen in patients with GERD [31, 32]. Other histopathological findings of EoE include basal layer hyperplasia with acanthosis, proliferative stratum cells in higher epithelial levels, elongated papillae in the lamina *propria*, and intercellular edema that enlarges intercellular spaces; all of which appear to be mediated by a nonspecific and proliferative epithelial cell response [27, 33, 34].

Collagen deposition can be observed within the esophageal lamina *propria* in pediatric EoE subjects [28, 35-37]. There are proofs suggesting that esophageal remodeling in pediatric patients may be reversible [38], whereas it tends to persist after prolonged fluticasone propionate [36] and budesonide treatment [39] in adult patients.

## PATHOGENESIS

The use of allergen-free, amino acid-based, elemental liquid diets, the avoidance of selected foods to which the patient is allergic, and the antiallergic therapies can effect clinical and histological remission [40], supporting the hypothesis that EoE is an immunoallergic disorder. It is unknown whether the allergic phenomena predicts a more aggressive disease [41, 42].

In terms of their physiopathological mechanisms, eosinophilic gastrointestinal conditions are considered mixed disorders, some of which have IgE-mediated characteristics such as oral allergy syndrome or anaphylactic reactions triggered by food, and others which are exclusively cell-mediated such as food protein-induced colitis or celiac disease [43]. Clinical and basic studies suggest that EoE is triggered by food or aeroallergens to which the patient is allergic. It is unknown why many patients develop clinicopathological findings following ingestion of certain foods, while others do not. The most accepted theory is that EoE is triggered by an allergic reaction to certain food proteins. Remission of EoE symptoms and a reduction or disappearance of mucosal eosinophils can occur in children and adults who avoid foods to which they are allergic [40].

Several methods have been used to demonstrate that food allergies are involved in EoE: 1) Eliminating foods from a diet to which the patient is positive for IgE *in vivo* or *in vitro*; 2) Starting the patient on an elimination diet of 6 foods that commonly cause allergic reactions (milk, soy, eggs, wheat, tree nuts, and seafood); and 3) Placing subjects on a crystalline, amino acid-based, elemental liquid diet that does not contain allergenic proteins from foods and, thereafter, adding different groups of foods to determine which subset is responsible for the clinicopathological findings [43, 44].

The exact pathogenesis of EoE is unknown, but clinical and basic evidence suggests that it is a distinct disease related to an immune-mediated response that is triggered by an exogenous allergen. The prevalence of EoE varies

seasonally, correlating with pollen counts, implicating aeroallergens in the etiology and pathogenesis of EoE [45]. Eosinophils are particularly active in allergic inflammatory reactions; thus, many eosinophils can accumulate in the esophagus when patients are exposed to allergens. Various allergens can cause EoE in different patients, but generally, the specific allergen is unknown, and it is also unknown whether it has been inhaled or ingested [43-45]. However, it has been suggested that wheat and cow's milk appear to be critical for induction the infiltration by eosinophils in patients with EoE [4].

Eosinophil proliferation and activation are controlled by IL-5, IL-13 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [37, 46]. These cells leave the vascular space by diapedesis and enter the esophageal mucosa, mediated by Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) that act as chemoattractants and subsequently inducing the expression of the beta-integrin VLA-4 on the eosinophil surface and its counterligand, VCAM-1, on endothelia [46]. Chemokines, such as eotaxin-1, -2, and -3, control the migration of eosinophils along a gradient that is released with local mucosal microenvironments [47]. The function of Th2 cytokines in the development of EoE is well-defined, and according to some groups, future therapies may find their basis in targeting specific molecules, such as IL-5, IL-13, and eotaxin-3 [45-47]. Variation in cytokine pattern between eosinophilic and normal subjects exists; cytokine milieu in these patients is dominated by TH2 induction, what it is considered that could be important in terms of future development treatment approaches. On the contrary, pro-inflammatory cytokines such as TNF-alpha and IL-17 may also contribute from the pathogenetic point of view; that is, high serum levels of IL17 were observed in eosinophilic subjects and IL17 was also found at the site of inflammatory exacerbations [48]. Proportions of circulating Th17 cells and serum IL-17 levels were found higher in patients allergic airway diseases, but to the best of our knowledge no data regarding patients with EoE has been reported.

Finally, a family history of allergic diseases is commonly observed and up to 10% of patients with EoE have a first-grade family member with this disease, suggesting that a genetic predisposition to EoE exists [49].

## THERAPY

There are many controversies regarding to the management of EoE, in children and adults, which remain unresolved. EoE, like other allergic diseases, is a chronic condition in which eosinophilic infiltration and symptoms usually recur after treatment discontinuation. Adult [50] and pediatric [22] series, followed for 10 years or more, develop a chronic course of EoE in most patients with progression of the disease in severe cases; spontaneous resolution is rare. Whether the disease persists in all children until adulthood is unknown; many adults have reported symptom onset in childhood [1], whereas others have experienced a limited duration of symptoms. Although EoE does not appear to limit life expectancy, it affects quality of life substantially, despite many patients learning to live with their symptoms eventually. The clinical relevance of long-term epithelial fibrous remodeling is unknown, but patients with longer-standing symptoms can have decreased responses to therapy

[50]. As with other allergic conditions, such as bronchial asthma, maintenance therapy is considered for EoE, but definitive data on its risks and costs remain unavailable. The consensus of an expert committee on EoE [1, 2] recommends treatment in the case of histological findings, even in the absence of symptoms, due to the potential risks of stenosis, secondary to esophageal fibrosis and remodeling. Topical corticosteroids are recommended as first line therapy for EoE [3].

Whereas most children and adults with EoE have atopy and experience of other allergic manifestations (e.g., asthma, rhinoconjunctivitis, eczema), some subjects develop EoE symptoms and a compatible histopathological profile in the absence of signs of atopy. These patients do not have positive allergy tests, and pediatric patients fail to respond to an elemental diet [51]. Although they respond to topical steroids, the disease recurs on discontinuation. Whether these patients have the same disease or EoE pathophysiology is one throughout the complete clinical spectrum is unknown [42], but EoE patients have specific cytokine gene expression profiles [52, 53]. Nevertheless, allergic sensitization should be studied thoroughly in all patients, and food and environmental triggers should be identified, because adequate control of exposure to such triggers would be an inexpensive, effective and safe option, regardless of drug therapy requirements.

## Dietary Options

According to the latest recommendations, dietary therapy should be considered in all children and motivated adults with EoE, because such restrictions might need to be continued indefinitely [2]. Two nutritional management strategies have been found effective with regard to avoiding the dietary antigens that evoke the eosinophilic response [43, 54]. Clinical and histological remission was attained in 10 children with GER-attributed EoE using an elemental diet, but symptoms recurred following the reintroduction of a regular diet [54].

Yet, elemental diets have many shortcomings including poor palatability, the frequent requirement of tube feeding, high cost, and the need to monitor nutritional deficiencies, as well as their non-viability for chronic use in adult patients. Although no elimination diet is simple for physicians to perform or for patients to follow, especially children, if one or two allergy-inducing foods can be identified, a near-normal diet can be resumed and drugs can be eliminated. Thus, other alternatives have been proposed, including the exclusion of allergic sensitization-related foods and potentially allergenic foods from the diet [40, 43, 54].

The exclusion of sensitizing foods, as seen in allergy tests, was found to be successful in a study by Spergel *et al.* [15], who identified such foods in 77 of 146 pediatric patients. The disease was adequately controlled in 77% of cases, but 10% of patients showed no improvement. A mean of up to 5 EoE-mediating foods was identified per patient, and 39 cases worsened after reintroduction of a normal diet [40]. Local production of IgE in patients with EoE might explain the absence of a relationship between positive allergy test results and actual EoE food triggers. For applying this treatment, particularly in children, that

potential nutrient deficiencies should be avoided, because food restrictions can become excessive; thus, the participation of a nutritionist specialist is recommended [55].

Another dietary strategy of treating EoE is the suppression of foods that are considered to be allergenic. In its initial application in a series of 35 children with EoE, 6 products were excluded from the diet (milk, soy, eggs, wheat, nuts, and fish), regardless of sensitization [56], after which 34 patients improved or experienced a decline in symptoms while eosinophil numbers in epithelial infiltrates declined significantly. Specific food triggers can be identified by sequentially reintroducing foods under endoscopic and biopsy monitoring [57, 58].

### Endoscopic Management of Food Impaction

Although endoscopic abnormalities occur frequently in EoE, they do not usually explain dysphagia or food impaction episodes. In addition, ineffective esophageal peristalsis is the most prevalent disorder that is associated with this entity, but it is not patently related to the symptoms. Recently, EoE has been considered a risk factor for esophageal perforation from vomiting or endoscopic procedures and can predispose a patient to fungal or viral infections [59]. Esophageal food impaction is the most common complaint that leads to a diagnosis of EoE in adult patients and often requires urgent management by endoscopy [17, 26, 28]. Patient age, a previous history of food impaction, and an atopic basis should be considered when suspecting EoE, as well as in cases of unexplained esophageal strictures, narrow-caliber esophagus, and spontaneous or endoscopic esophageal perforation. The exam should focus on the presence of stenosis or esophageal rings and the aforementioned mucosal changes; if EoE is suspected, biopsy samples should be collected from the mucosa, even if its appearance is macroscopically normal [60, 61].

### Endoscopic Dilation

This procedure is a common treatment approach for fibrous or rigid stenoses that are secondary to the healing of long-term inflammation of the gut mucosa. Stenosis dilation has been used by several groups for EoE, exhibiting immediate symptom relief [62-65]. However, various complications are associated with this technique in EoE, more frequently than in other conditions, including perforations [66-68], hematomas, and unusual tears, the latter of which is particularly common using rigid endoscopy; thus, endoscopic dilation was considered risky in EoE patients [62] and was recommended to avoid as first-line therapy and reserved only for symptomatic patients for whom medical treatment has failed [69]. Recent EoE patient series managed by esophageal dilation has shown a lower complication rate reported by the early EoE literature [70, 71].

### Drug Therapy

Because no drug has been specifically approved for use in EoE, we must use medications for other allergic diseases. The agents that are primarily used to treat EoE are fluticasone propionate and PPI, neither of which modifies

the course of disease for long term or prevents complications, such as esophageal fibrosis [40, 72].

### Proton-Pump Inhibitors

PPIs are not considered to be a specific treatment for EoE, but are useful in distinguishing EoE from GERD and also have shown their efficacy in certain EoE patients who have secondary symptoms of GERD [72]. Thus, although acid secretion inhibitors should not be considered specific for EoE, they can at least relieve its associated symptoms in some individuals [1, 2]. The patients with EoE are hypersensitive to acid perfused in the oesophagus, tolerate less acid perfused in the oesophagus and feel the burning sensation earlier than the healthy volunteers. Reflux from physiological acid may play a role in the symptoms of EoE [73].

Further, a new disease phenotype has recently been introduced to describe a subset of EoE patients whose symptoms and histopathological findings respond well to PPI. This subtype is called PPI-responsive esophageal eosinophilia, which has not shown any association with an antigenic or immunological cause. That these patients respond to PPI might be attributed to the recent identification of their anti-inflammatory and barrier-healing functions [2].

### Corticosteroids

Oral prednisone 0.5 to 1.5 mg/kg/day has been one of the most widely used [74, 75]. At similar oral dosages, methylprednisolone is also effective, although symptoms and esophageal eosinophilic infiltrates reappear several months after discontinuation [35]. Straumann *et al.* [27] examined the best long-term management strategy for EoE and concluded that low-dose (0.25 mg twice daily swallowed) of budesonide is more effective than placebo in maintaining histological and clinical remission of EoE, normalizing signs of esophageal remodeling; moreover, long-term administration of topical budesonide was well tolerated, without inducing epithelial atrophy [76].

Fluticasone propionate, the current most commonly used drug for EoE, must be swallowed, not inhaled and since first used in EoE [77, 78], it has demonstrated a similar efficacy in children [23, 79-82] and adults [83] as systemic steroids [84] while minimizing adverse effects. When fluticasone propionate is adequately swallowed, it decreases eosinophil infiltration and relieves dysphagia in patients with EoE. Notably, it is administered with the same inhaler as in asthma but without the usual spacer, to be deposited in the mouth and swallowed with water; patients are instructed not to eat or drink for at least two hours after each dose. Mouthwash is also recommended after each use to prevent mouth and throat candidiasis. Difficulties in administering fluticasone in pediatric patients can be overcome with viscous budesonide [82], which covers the entire esophagus and is safe and effective. Fluticasone dosages range from 176 µg/day in children up to age 4 years to 1000 µg/day in adults (in 2 doses), usually over 6 to 12 weeks.

### Mast-Cell Stabilizing Substances

Disodium cromoglycate is effective against eosinophilic gastroenteritis, due to its resistance to gastric acidity [85].

Liacouras *et al.* [22] administered up to 100 mg daily (in 4 doses) in 14 children with EoE but failed to observe any clinical or histological improvement after one month later, concluding that this drug should not be recommended for EoE.

### Anti-Leukotrienes

Montelukast was investigated at high doses (up to 100 mg/day) in a series of 8 patients with EoE [86]; after several weeks, 7 subjects reported remission of symptoms, whereas the remaining patient shown symptom of improvement; esophageal histology did not return to normal in any case, and on discontinuation of treatment, the symptoms of EoE reappeared. Similar findings were reported in a recent study by Lucendo *et al.* [87], in which 11 consecutively diagnosed adult EoE patients were studied prospectively, observing that montelukast failed to maintain the histopathological or clinical response that was effected by topical steroids. Another study noted similar expression levels of cysteinyl leukotrienes in the esophageal epithelium in children with EoE and healthy controls [88]. Further studies are required to determine whether montelukast maintains corticosteroid-induced remission.

### Azathioprine/6-Mercaptopurine

An analysis of 3 steroid-dependent adult patients with EoE [89] who were treated daily with 2–2.5 mg/kg of these purine analogs noted symptom remission and improvements in eosinophilic infiltration after 3 to 8 years, obviating the need for steroid therapy; on discontinuation of purine analogs, the disease recurred in 2 patients.

### Monoclonal Antibodies

Mepolizumab is a humanized monoclonal antibody against IL-5, a cytokine that mediates the proliferation, differentiation, survival, and activation of eosinophils in chronic allergic airway conditions [90] and EoE in human and animal models [48, 91, 92]. It has successfully been used in eosinophilic gastritis, hypereosinophilic syndromes [93, 94] and, more recently, EoE [95-98].

Other treatments for EoE have been examined and have shown efficacy in small series. Reslizumab is an IL-5 neutralizing antibody that is undergoing clinical trials in EoE [99]. The anti-IgE monoclonal antibody omalizumab was associated with an improvement in allergic symptoms but not in endoscopic or histological features of EoE in children [100]. Therapy with the anti-TNF antibody infliximab has not been proven to be effective in reducing eosinophilic esophageal tissue infiltration or improving symptoms [3].

### CONCLUSIONS

EoE is a chronic, immunoallergy-based disease, the incidence of which is increasing. Adequate management of this condition requires the cooperation of gastroenterologists, pathologists, allergists, and nutrition specialists, primarily for pediatric patients. EoE should be suspected in any patient with refractory GER symptoms or with dysphagia and food impaction, especially in young males with a history of atopy; clinical suspicion alone is an indication for a prompt endoscopic study and biopsy, even from a normal-looking

esophagus. Dietary management and allergen exposure control are preferred treatments, but topical corticosteroids are the first-line therapy for EoE. Therapeutic research of EoE faces many challenges and approaches to future therapies may find their basis in targeting specific Th2 molecules such as IL-5, IL-13, and eotaxin-3 [45-48] or in allergens specific immunotherapy to reduce IgE-mediated pathological manifestations [101, 102]; however, their applicability has yet to be defined.

### ABBREVIATIONS

EoE	=	Eosinophilic esophagitis
GERD	=	Gastroesophageal reflux disease
PPI	=	Proton pump inhibitors
MBP	=	Major basic proteina
BE	=	Barrett esophagus

### CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

### ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

### REFERENCES

- [1] Furuta, G.T.; Liacouras, C.A.; Collins, M.H.; Gupta, S.K.; Justinich, C.; Putnam, P.E.; Bonis, P.; Hassall, E.; Straumann, A.; Rothenberg, M.E.; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, **2007**, *133*, 1342-1363.
- [2] Liacouras, C.A.; Furuta, G.T.; Hirano, I.; Atkins, D.; Attwood, S.E.; Bonis, P.A.; Burks, A.W.; Chehade, M.; Collins, M.H.; Dellon, E.S.; Dohil, R.; Falk, G.W.; Gonsalves, N.; Gupta, S.K.; Katzka, D.A.; Lucendo, A.J.; Markowitz, J.E.; Noel, R.J.; Odze, R.D.; Putnam, P.E.; Richter, J.E.; Romero, Y.; Ruchelli, E.; Sampson, H.A.; Schoepfer, A.; Shaheen, N.J.; Sicherer, S.H.; Spechler, S.; Spergel, J.M.; Straumann, A.; Wershil, B.K.; Rothenberg, M.E.; Aceves, S.S. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2011**, *128*, 3-20.
- [3] Straumann, A. Eosinophilic esophagitis: a rapidly emerging disorder. *Swiss Med. Wkly*, **2012**, *142*, w13513.
- [4] Straumann, A.; Aceves, S.S.; Blanchard, C.; Collins, M.H.; Furuta, G.T.; Hirano, I.; Schoepfer, A.M.; Simon, D.; Simon, H.U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*, **2012**, *67*, 477-490.
- [5] Martín Martín L.; Moreno-Otero R.; Santander Vaquero C. Recurrent food impaction and eosinophilic esophagitis. *Med. Clin. (Barc)*, **2008**, *131*, 518-519.
- [6] Martín Martín, L.; Santander, C.; Espinoza-Ríos, J.; Chavarria-Herbozo, C.; Gisbert, J.P.; Moreno-Otero, R. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **2011**, *26*, 1447-1450.
- [7] Ravi, K.; Katzka, D.A.; Smyrk, T.C.; Prasad, G.A.; Romero, Y.; Francis, D.L.; Lutzke, L.; Tian, J.; Wang, K.K. Prevalence of esophageal eosinophils in patients with Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, **2011**, *106*, 851-857.
- [8] Meyer, G.W. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter. *Gastrointest. Endosc.*, **2005**, *61*, 932.

- [9] Nielsen, R.G.; Husby, S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology; clinical aspect; and association to allergy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **2007**, *45*, 281-289.
- [10] Spergel, J.M. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, **2007**, *7*, 274-278.
- [11] Armisén, M.; Vidal, C.; López-Rosés, L.; Rodríguez, V.; Bartolomé, B. Eosinophilic esophagitis due to allergy to sheep and goat milk proteins. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, **2008**, *100*, 53-56.
- [12] Martín-Muñoz, M.F.; Lucendo, A.J.; Navarro, M.; Letrán, A.; Martín-Chávarri, S.; Burgos, E.; Martín-Esteban, M. Food allergy and eosinophilic esophagitis: two cases studies. *Digestion*, **2006**, *74*, 49-54.
- [13] Simon, O.; Marti, H.; Heer, P.; Simon, H.U.; Braathen, L.R.; Straumann, A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2005**, *115*, 1090-1092.
- [14] Fogg, M.I.; Ruchelli, E.; Spergel, I.M. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2003**, *112*, 796-797.
- [15] Castellano, M. del R.; Cimbollek, S.; Quiralte, J. Defining the role of food allergy in a population of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Inflamm. Allergy Drugs Targets*, **2010**, *4*, 257-262.
- [16] Dalby, K.; Nielsen, R.G.; Kruse-Andersen, S.; Fenger, C.; Durup, J.; Husby, S. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH; multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand. J. Gastroenterol.*, **2010**, *45*, 1029-1035.
- [17] Mueller, S.; Aigner, T.; Neureiter, D.; Stolte, M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J. Clin. Pathol.*, **2006**, *59*, 1175-1180.
- [18] Lucendo, A.J.; Navarro, M.; Comas, C.; Pascual, J.M.; Burgos, E.; Santamaría, L.; Larrauri, J. Immunophenotypic characterization and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the cellular mechanisms of the disease and the immunologic capacity of the esophagus. *Am. J. Surg. Pathol.*, **2007**, *31*, 598-606.
- [19] Gonsalves, N.; Policarpio-Nicolas, M.; Zhang, Q.; Rao, M.S.; Hirano, I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc.*, **2006**, *64*, 313-319.
- [20] Attwood, S.E.; Smyrk, T.C.; Demeester, T.R.; Jones, J.B. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, **1993**, *38*, 109-116.
- [21] Lucendo Villarín, A.J.; Carrión Alonso, G.; Navarro Sánchez, M.; Martín Chavarri, S.; Gómez Senent, S.; Castillo Grau, P.; Pascual Turrión, J.M.; González Sanz-Agero, P. Eosinophilic esophagitis in adults; an emerging cause of dysphagia. Description of 9 cases. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, **2005**, *97*, 229-239.
- [22] Liacouras, C.A.; Spergel, J.M.; Ruchelli, E.; Verma, R.; Mascarenhas, M.; Semeao, E.; Flick, J.; Kelly, J.; Brown-Whitehorn, T.; Mamula, P.; Markowitz, J.E. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2005**, *3*, 1198-1206.
- [23] Noel, R.J.; Putnam, P.E.; Collins, M.H.; Assa'ad, A.H.; Guajardo, J.R.; Jameson, S.C.; Rothenberg, M.E. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2004**, *2*, 568-575.
- [24] Blanchard, C.; Wang, N.; Stringer, K.F.; Mishra, A.; Fulkerson, P.C.; Abonia, J.P.; Jameson, S.C.; Kirby, C.; Konikoff, M.R.; Collins, M.H.; Cohen, M.B.; Akers, R.; Hogan, S.P.; Assa'ad, A.H.; Putnam, P.E.; Aronow, B.J.; Rothenberg, M.E. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J. Clin. Invest.*, **2006**, *116*, 536-547.
- [25] Lucendo, A.J.; De Rezende, L.; Martín-Plaza, J.; Larrauri, J. Esophageal granular cell tumor and eosinophilic esophagitis: two interesting entities identified in the same patient. *Case Rep. Gastroenterol.*, **2008**, *2*, 33-39.
- [26] Cheung, K.M.; Oliver, M.R.; Cameron, D.J.; Catto-Smith, A.G.; Chow, C.W. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **2003**, *37*, 498-503.
- [27] Lucendo, A.J.; Pascual-Turrión, J.M.; Navarro, M.; Comas, C.; Castillo, P.; Letrán, A.; Caballero, M.T.; Larrauri, J. Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy*, **2007**, *39*, 765-771.
- [28] Dalby, K.; Nielsen, R.G.; Kruse-Andersen, S.; Fenger, C.; Durup, J.; Husby, S. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH; multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand. J. Gastroenterol.*, **2010**, *45*, 1029-1035.
- [29] Desai, T.K.; Stecevic, V.; Chang, C.H.; Goldstein, N.S.; Badizadegan, K.; Furuta, G.T. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest. Endosc.*, **2005**, *61*, 795-801.
- [30] Parfitt, J.R.; Gregor, J.C.; Suskin, N.G.; Jawa, H.A.; Driman, D.K. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod. Pathol.*, **2006**, *19*, 90-96.
- [31] Collins, M.H. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, **2009**, *29*, 109-117.
- [32] Orlando, R.C. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, **2008**, *42*, 584-588.
- [33] Caviglia, R.; Ribolsi, M.; Gentile, M.; Rabitti, C.; Emerenziani, S.; Guarino, M.P.; Pettiti, T.; Cicala, M. Dilated inter cellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2007**, *25*, 629-636.
- [34] Farré, R.; van Malenstein, H.; De Vos, R.; Geboes, K.; Depoortere, I.; Vanden Berghe, P.; Fornari, F.; Blondeau, K.; Mertens, V.; Tack, J.; Sifrim, D. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids; both in acidic and weakly acidic conditions; can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular space. *Gut*, **2008**, *57*, 1366-1374.
- [35] Chehade, M.; Sampson, H.A.; Morotti, R.A.; Magid, M.S. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **2007**, *45*, 319-328.
- [36] Lucendo, A.J.; Arias, A.; De Rezende, L.C.; Yagüe-Compadre, J.L.; Mota-Huertas, T.; González-Castillo, S.; Cuesta, R.A.; Tenias, J.M.; Bellón, T. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2011**, *128*, 1037-1046.
- [37] Lucendo, A.J. Esófagitis eosinofílica. *Med. Clin. (Barc)*, **2007**, *128*, 590-597.
- [38] Aceves, S.S.; Newbury, R.O.; Chen, D.; Mueller, J.; Dohil, R.; Hoffman, H.; Bastian, J.F.; Broide, D.H. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*, **2010**, *65*, 109-116.
- [39] Straumann, A.; Conus, S.; Degen, L.; Frei, C.; Bussmann, C.; Beglinger, C.; Schoepfer, A.; Simon, H.U. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2011**, *9*, 400-409.
- [40] Spergel, J.M.; Andrews, T.; Brown-Whitehorn, T.F.; Beausoleil, J.L.; Liacouras, C.A. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific elimination diet directed by a combination of skin prick and patch test. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **2005**, *95*, 336-343.
- [41] Cantù, P.; Penagini, R. Eosinophilic oesophagitis: the essentials for daily practice. *Scand. J. Gastroenterol.*, **2010**, *45*, 528-532.
- [42] Lucendo, A.J. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand. J. Gastroenterol.*, **2010**, *45*, 1013-1021.
- [43] Furuta, G.T.; Straumann, A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2006**, *24*, 173-182.
- [44] Chehade, M.; Aceves, S.S. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, **2010**, *10*, 231-237.
- [45] Moawad, F.J.; Veerappan, G.R.; Lake, J.M.; Maydonovitch, C.L.; Haymore, B.R.; Kosisky, S.E.; Wong, R.K. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2010**, *31*, 509-515.
- [46] Blanchard C.; Stucke E.M.; Rodriguez-Jimenez, B.; Burwinkel, K.; Collins, M.H.; Ahrens, A.; Alexander, E.S.; Butz, B.K.; Jameson, S.C.; Kaul, A.; Franciosi, J.P.; Kushner, J.P.; Putnam, P.E.; Abonia, J.P.; Rothenberg, M.E. A striking local esophageal cytokine profile in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2011**, *127*, 208-217.

- [47] Garrett, J.K.; Jameson, S.C.; Thomson, B.; Collins, M.H.; Wagoner, L.E.; Freese, D.K.; Beck, L.A.; Boyce, J.A.; Filipovich, A.H.; Villanueva, J.M.; Sutton, S.A.; Assa'ad, A.H.; Rothenberg, M.E. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2004**, *113*, 115-119.
- [48] Dias PM.; Barnerjee G. The role of Th17/ IL-17 in eosinophilic inflammation. *J. Autoimmun.*, **2012**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.07.004>.
- [49] Meyer, G.W. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter. *Gastrointest. Endosc.*, **2005**, *61*, 932.
- [50] Straumann, A.; Spichtin, H.P.; Grize, L.; Bucher, K.A.; Beglinger, C. Simon, H.U. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 10-11.5 years. *Gastroenterology*, **2003**, *125*, 1660-1669.
- [51] Putnam, P.E. Eosinophilic esophagitis in children, clinical manifestations. *Gastroint. Endosc. Clin. North Am.*, **2008**, *18*, 11-23.
- [52] Blanchard, C.; Rothenberg, M.E. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.*, **2008**, *18*, 133-143.
- [53] Lucendo, A.J.; De Rezende, L.; Comas, C.; Caballero, M.T.; Bellón, T. Treatment with topic steroids down regulates IL-s; eotaxin- LICCLII and eotaxin-3/CCL26 gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.*, **2008**, *103*, 2184-2193.
- [54] Kelly, K.J.; Lazenby, A.J.; Rowe, P.C.; Yardley, J.H.; Perman, J.A.; Sampson, H.A. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux, improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*, **1995**, *109*, 1503-1512.
- [55] Peery, A.F.; Shaheen, N.J.; Dellon, E.S. Practice patterns for the evaluation and treatment of eosinophilic oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2010**, *32*, 1373-1382.
- [56] Kagalwalla, A.F.; Sentongo, T.A.; Ritz, S.; Hess, T.; Nelson, S.P.; Emerick, K.M.; Melin-Aldana, H.; Li, B.U. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2006**, *4*, 1097-1102.
- [57] Kagalwalla, A.F.; Shah, A.; Li, B.U.; Sentongo, T.A.; Ritz, S.; Manuel-Rubio, M.; Jacques, K.; Wang, D.; Melin-Aldana, H.; Nelson, S.P. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **2011**, *53*, 145-149.
- [58] Gonsalves, N.; Yang, G.Y.; Doerfler, B.; Ritz, S.; Ditto, A.M.; Hirano, I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*, **2012**, *142*, 1451-1459.
- [59] Straumann, A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.*, **2008**, *18*, 99-118.
- [60] Croese, J.; Fairley, S.K.; Masson, J.W.; Chong, A.K.; Whitaker, D.A.; Kanowski, P.A.; Walker, N.I. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest. Endosc.*, **2003**, *58*, 516-522.
- [61] Straumann, A.; Rossi, L.; Sirnon, H.U.; Heer, P. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest. Endosc.*, **2003**, *57*, 407-412.
- [62] Langdon, D.E. Fluticasone in eosinophilic corrugated ringed esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, **2001**, *96*, 926-927.
- [63] Sanjeevi, A.; Komorowski, R. A.; Shaker, S.; Massey, B. T.; Shaker, R.; Saecian, k.; O'Loughlin, C.; Binion, D.; Hogan, W.J. Eosinophilic esophagitis potential sources for diagnostic error in histopathologic detection (Abstract). *Gastroenterology*, **2005**, *128*, (Suppl. 2), A-7.
- [64] Bohm, M.E.; Richter, J.E. Review article: oesophageal dilatation in adults with eosinophilic esophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2011**, *33*, 7448-7457.
- [65] Zuber-Jerger, J.; Ratiu, N.; Kullman, F. Long-lasting effect of endoscopic dilation of an esophageal stenosis due to eosinophilic esophagitis. *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, **2006**, *15*, 167-170.
- [66] Eisenbach C.; Merle U.; Schirmacher P.; Hansmann J.; Stiehl A.; Stremmel W.; Kulaksiz H. Perforation of the esophagus after dilation treatment for dysphagia in a patient with eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*, **2006**, *38* (Suppl. 2), E43-4.
- [67] Straumann, A.; Bussmann, C.; Zuber, M.; Vannini, S.; Simon, H.U.; Schoepfer, A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2008**, *6*, 598-600.
- [68] Lucendo, A.J. De Rezende, L. Endoscopic dilation for treatment of eosinophilic esophagitis: a strategy with a high perforation risk. *Endoscopy*, **2007**, *39*, 376.
- [69] Schoepfer, A.M.; Gschossmann, J.; Scheurer, U.; Seibold, F.; Straumann, A. Esophageal strictures in adult eosinophilic esophagitis: dilation is an effective and safe alternative after failure of topical corticosteroid. *Endoscopy*, **2008**, *40*, 161-164.
- [70] Dellon, E.S.; Gibbs, W.B.; Rubinas, T.C.; Fritchie, K.J.; Madanick, R.D.; Woosley, J.T.; Shaheen, N.J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest. Endosc.*, **2010**, *71*, 706-712.
- [71] Jung, K.W.; Gundersen, N.; Kopacova, J.; Arora, A.S.; Romero, Y.; Katzka, D.; Francis, D.; Schreiber, J.; Dierkhising, R.A.; Talley, N.J.; Smyrk, T.C.; Alexander, J.A. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc.*, **2011**, *73*, 15-21.
- [72] Molina-Infante, J.; Ferrando-Lamana, L.; Mateos-Rodriguez, J.M.; Perez-Gallardo, B.; Prieto-Bermejo, A.B. Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapy: a review of the literature. *World J. Gastroenterol.*, **2008**, *14*, 1463-1466.
- [73] Krarup, A.L.; Villadsen, G.E.; Mejlgard, E.; Olesen, S.S.; Drewes, A.M.; Funch-Jensen, P. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, **2010**, *45*, 273-281.
- [74] Liacouras, C.A.; Wenner, W.J.; Brown, K.; Ruehelli, E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **1998**, *26*, 380-385.
- [75] Bory, F.; Vázquez, E.; Forcada, P.; Viver, J.M.; Andreu, M. Esófagitis eosinofílica como causa de disfagia de 10 años de evolución. *Gastroenterol. Hepatol.*, **1998**, *21*, 287-288.
- [76] Dohil, R.; Newbury, R.; Fox, L.; Bastian, J.; Aceves, S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized; placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, **2010**, *139*, 418-429.
- [77] Faubion, W.A.; Perrault, J.; Burgart, L.J.; Zein, N.N.; Clawson, M.; Furuta, G.T. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **1998**, *27*, 90-93.
- [78] Arora, A.S.; Perrault, J.; Smyrk, T.E. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis. *Mayo Clin. Proc.*, **2003**, *78*, 830-835.
- [79] Teitelbaum, J.E.; Fox, V.L.; Twarog, F.J.; Nurko, S.; Antonioli, D.; Gleich, G.; Badizadegan, K.; Furuta, G.T. Eosinophilic Esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*, **2002**, *122*, 1216-12325.
- [80] Konikoff, M.R.; Noel, R.J.; Blanchard, C.; Kirby, C.; Jameson, S.C.; Buckmeier, B.K.; Akers, R.; Cohen, M.B.; Collins, M.H.; Assa'ad, A.H.; Aceves, S.S.; Putnam, P.E.; Rothenberg, M.E. A randomized double-blind; placebo controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, **2006**, *131*, 1381-1391.
- [81] Langdon, D.E. Fluticasone in eosinophilic corrugated ringed esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, **2001**, *96*, 926-927.
- [82] Aceves, S.S.; Dohil, R.; Newbury, R.O.; Bastian, J.F. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2005**, *116*, 705-706.
- [83] Remedios, M.; Campbell, C.; Jones, D.M.; Kerlin, P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical; endoscopic; histologic findings; and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest. Endosc.*, **2006**, *63*, 3-12.
- [84] Schaefer, E.T.; Fitzgerald, J.F.; Molleston, J.P.; Croffie, J.M.; Pfefferkorn, M.D.; Corkins, M.R.; Lim, J.D.; Steiner, S.J.; Gupta, S.K. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2008**, *6*, 165-173.
- [85] Moots, R.J.; Prouse, P.; Gumpel, J.M. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responded to oral sodium cromoglycate. *Gut*, **1988**, *29*, 1282-1285.
- [86] Attwood, S.E.; Lewis, C.J.; Bronder, C.S.; Morris, C.D.; Armstrong, G.R.; Whittam, J. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*, **2003**, *52*, 181-185.
- [87] Lucendo, A.J.; De Rezende, L.C.; Jiménez-Conreres, S.; Yagüe-Compadre, J.L.; González-Cervera, J.; Mota-Huertas, T.; Guagnozzi, D.; Angueira, T.; González-Castillo, S.; Arias, A.

- Montelukast Was Inefficient in Maintaining Steroid-Induced Remission in Adult Eosinophilic Esophagitis. *Dig. Dis. Sci.*, **2011**, *56*, 3551-3558.
- [88] Gupta, S.K.; Peters-Golden, M.; Fitzgerald, J.F.; Croffie, J.M.; Pfefferkorn, M.D.; Molleston, J.P.; Corkins, M.R.; Lim, J.R. Cysteinil leukotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with eosinophilic inflammation: are they all the same? *Am. J. Gastroenterol.*, **2006**, *101*, 1125-1128.
- [89] Netzer, P.; Gschossrann, J.M.; Straumann, A.; Sendensky, A.; Weimann, R.; Schoepfer, A.M. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **2007**, *19*, 865-869.
- [90] Cieslewicz, G.; Tomkinson, A.; Adler, A.; Duez, C.; Schwarze, J.; Takeda, K.; Larson, K.A.; Lee, J.J.; Irvin, C.G.; Gelfand, E.W. The late.; but not early.; asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. *Clin. Invest.*, **1999**, *104*, 301-308.
- [91] Yamazaki, K.; Murray, J.A.; Arora, A.S.; Alexander, J.A.; Smyrk, T.C.; Butterfield, J.H.; Kita, H. Allergen-specific *in vitro* cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig. Di. Sci.*, **2006**, *51*, 1934- 1941.
- [92] Straumann, A.; Bauer, M.; Fiseher, B.; Blaser, K.; Simon, H.U. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2001**, *108*, 954-961.
- [93] Kim, Y.J.; Prussin, C.; Martin, B.; Law, M.A.; Haverty, T.P.; Nutman, T.B.; Klion, A.D. Rebound eosinophilic after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2004**, *114*, 1449-1455.
- [94] Garrett, J.K.; Jameson, S.C.; Thomson, B.; Collins, M.H.; Wagoner, L.E.; Freese, D.K.; Beck, L.A.; Boyce, J.A.; Filipovich, A.H.; Villanueva, J.M.; Sutton, S.A.; Assa'ad, A.H.; Rothenberg, M.E. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for bipereosinophilic syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2003**, *113*, 115-159.
- [95] Stein, M.L.; Collins, M.H.; Villanueva, J.M.; Kushner, J.P.; Putnam, P.E.; Buckmeier, B.K.; Filipovich, A.H.; Assa'ad, A.H.; Rothenberg, M.E. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2006**, *118*, 1312-1319.
- [96] Straumann, A.; Conus, S.; Kita, H.; Kephart, G.; Bussmann, C.; Beglinger, C.; Patel, J.; Byrne, M.; Simon, H.U. Mepolizumab.; a humanized monoclonal antibody to IL-5.; for severe eosinophilic esophagitis in adults: a randomized.; placebo controlled double-blind trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2008**, *121* (Supl. 1), S-44.
- [97] Straumann, A.; Conus, S.; Kita, H.; Kephart, G.; Bussmann, C.; Beglinger, C.; Patel, J.; Byrne, M.; Simon, H.U. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised.; placebo-controlled.; double-blind trial. *Gut*, **2010**, *59*, 21-30.
- [98] Assa'ad, A.H.; Gupta, S.K.; Collins, M.H.; Thomson, M.; Heath, A.T.; Smith, D.A.; Perschy, T.L.; Jurgensen, C.H.; Ortega, H.G.; Aceves, S.S. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, **2011**, *141*, 1593-1604.
- [99] Spergel, J.M.; Rothenberg, M.E.; Collins, M.H.; Furuta, G.T.; Markowitz, J.E.; Fuchs, G. 3rd.; O'Gorman, M.A.; Abonia, J.P.; Young, J.; Henkel, T.; Wilkins, H.J.; Liacouras, C.A. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind.; randomized.; placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2012**, *129*, 456-463.
- [100] Rocha, R.; Vitor, A.B.; Trindade, E.; Lima, R.; Tavares, M.; Lopes, J.; Dias, J.A. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur. J. Pediatr.*, **2011**, *170*, 1471-1474.
- [101] Bonura, A.; Colombo, O. Genetic engineering of allergens for immunotherapy. *Inflamm. Allergy Drugs Targets*, **2009**, *8*, 104-109.
- [102] Calamita, Z.; Potthast, S.B. Immunotherapy in allergies: an update. *Inflamm. Allergy Drugs Targets*, **2013**, *12*, 12-18.



# The therapy of refractory eosinophilic esophagitis

Ricardo Moreno-Borque<sup>1</sup> Cecilio Santander,<sup>2</sup> Olga P Nyssen,<sup>3</sup>  
Ricardo Moreno-Otero,<sup>2</sup> Pablo M Linares<sup>2</sup>

**To cite:** Moreno-Borque R, Santander C, Nyssen OP, *et al.* The therapy of refractory eosinophilic esophagitis. *BMJ Open Gastro* 2014;1:e000005. doi:10.1136/bmjgast-2014-000005

Received 22 April 2014  
Revised 30 June 2014  
Accepted 23 July 2014

## ABSTRACT

**Background:** Eosinophilic esophagitis is an increasingly recognised disease characterised by infiltration of the esophagus by high numbers of eosinophils. Elimination diets and steroids are often used as first-line therapy; however, long-term treated patients show often a reduced or none response. New biological therapies for allergy-related diseases have recently been issued which might help to maintain sustained remission in these patients.

**Aim:** To systematically review the current status of new experimental treatments in patients with eosinophilic esophagitis not responding to first-line therapies.

**Methods:** Publications were identified through electronic searches combining MeSH terms and key words: eosinophilic esophagitis; eosinophilic esophagitis; steroids; elimination diet; anti-interleukin-5; anti-IgE; antileukotriene D4 receptor and antitumour necrosis factor- $\alpha$ . Those relevant articles were identified against the selection criteria.

**Results:** Twenty-two studies (where 12 were randomised clinical trials) were identified. A total of 639 patients were included. Patients were children and adults with suspected eosinophilic esophagitis that had been clinically and histologically reassessed after therapy. Clinical and histological remissions were reported generally low after experimental therapies. Treatment was overall well tolerated and few adverse events were reported, mainly headache, nausea, diarrhoea and abdominal pain.

**Conclusions:** The clinical experience with current dietary and steroid therapies in eosinophilic esophagitis has significantly improved; however, there is still a considerable proportion of treatment failures. The efficacy of experimental therapies for refractory patients was reported low, achieving a histological and clinical response of 58% and 61%, respectively. Moreover, when concomitant steroid treatments were used these figures were slightly increased up to 66% and 62%, respectively.

## INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EoE) is an emerging disease with a constant increasing prevalence. It was first described in 1978<sup>1,2</sup> and represents a chronic inflammatory disorder

that causes significant morbidity and considerably reduces health-related quality of life.<sup>3,4</sup> Whereas the healthy esophagus is devoid of intraepithelial eosinophils, EoE is characterised by intraepithelial eosinophilic infiltration associated with vomiting, chest pain, difficulty swallowing, food impaction and tissue remodelling with narrowing or stricture formation.<sup>5-8</sup>

Characteristically, esophageal pH monitoring studies are normal in patients with EoE.<sup>5,9</sup> Consequently, this disease is a clinicopathological condition defined primarily by histology and resistance to anti gastroesophageal reflux disease (GERD) therapy (acid reduction therapy, such as proton pump inhibitors (PPIs) and histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists).<sup>10-13</sup> In 2007, the first consensus guidelines established that EoE could be distinguished from GERD by either normal esophageal acid exposure on esophageal pH monitoring or persistent esophageal eosinophilia despite high-dose acid suppressive therapy, with the assumption that only GERD respond to PPI therapy.<sup>7</sup> Recently, the 2011 updated guidelines for the diagnosis of EoE highlighted the description of a new potential disease phenotype, the PPI-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE). EoE and PPI-responsive esophageal eosinophilia are similar in clinical, histological and endoscopic features and therefore are indistinguishable without a PPI trial.<sup>14</sup>

Management options for EoE are limited due to concerns regarding long-term safety and lack of compliance with often complex regimens. Consensus guidelines for EoE have been published, but variability in practice patterns exists. Thus, ongoing education and research concerning diagnosis and treatment are needed.<sup>15</sup> To date, the main therapies for EoE are diets modification or restriction and steroid treatment. If food is not identified as the cause of the eosinophilic infiltration, elemental (amino acid-based) diets can be used to induce remission, which may lead to considerable nutritional problems. Even

<sup>1</sup>Clinical Allergology, Service of Internal Medicine, Hospital Universitario and Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Service of Gastroenterology, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD—Instituto de Salud Carlos III), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Centre for Primary Care and Public Health, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

**Correspondence to** Professor Ricardo Moreno-Otero; rmorenoo@salud.madrid.org



177 so, limited data are available on the effect of these  
178 options on complications due to EoE.<sup>16</sup>

179 No specific drug has been approved as a second-line  
180 treatment when first-line agents used to treat EoE fail to  
181 modify the course of the disease. New promising bio-  
182 logical therapies targeting specific molecules have been  
183 already used in different allergic diseases, showing  
184 however controversial results. The aim of our study was  
185 to systematically review the different new experimental  
186 treatment options for those patients not responding to  
187 first-line therapies.

## 130 METHODS

131 Electronic searches were conducted through PubMed  
132 up to May 2013. The following MeSH terms were used:  
133 “eosinophilic esophagitis OR eosinophilic oesophagitis.”  
134 AND “Anti-IL-5 OR anti-TNF-alpha OR montelukast OR  
135 omalizumab OR mepolizumab OR corticosteroids OR  
136 elimination diet OR therapy”. The relevant full-text  
137 studies and abstracts were identified against predefined  
138 selection criteria. Initially, randomised controlled trials  
139 (RCTs) were used to analyse the data and compare the  
140 results. For those treatments where no published RCT  
141 was found, other appropriate study designs (such as non-  
142 controlled trials, open-label trials, prospective transla-  
143 tional studies, as well as prospective and retrospective  
144 series) were included in order to complete the informa-  
145 tion and data about EoE (figure 1).

146 Current accepted therapies for EoE include elimin-  
147 ation diet, corticosteroids and esophageal dilation in  
148 case of stenosis. However, a variable proportion of thera-  
149 peutic failures exist and non-responder patients are clas-  
150 sified as suffering of refractory EoE. Hence, various  
151 novel experimental therapies have been tested during

175 the past years. For this review purpose, these new experi-  
176 mental treatments have been selected as second-line  
177 therapies. However, steroid-treatment, elimination diets  
178 and dilation were also included as concomitant options  
179 to these novel second-line therapies, given that refrac-  
180 tory patients to current therapies should be considered  
181 on a case-by-case basis. The study design, number of  
182 patients, definitions used and outcomes were critically  
183 evaluated and reported. Two reviewers assessed the  
184 studies independently against the selection criteria. Only  
185 studies in English language were included (table 1).  
186 Diagnostic guidelines of EoE are summarised in box 1.<sup>17</sup>

## 189 RESULTS

190 A total of 22 studies were identified and used to perform  
191 the main analysis. Among them, 12 were RCTs and 10  
192 were included to complete the information where no  
193 RCT was found.<sup>17-26</sup> In total, 639 patients with EoE were  
194 included. The sample sizes in studies varied from 11 to  
195 226. Patients included children (67%) and adults (33%),  
196 and were clinically and histologically reassessed after ther-  
197 apies (tables 2-4). Among the 12 RCTs, seven were  
198 double-blind studies,<sup>27-33</sup> one was a single-blind study<sup>34</sup>  
199 and four were open label trials<sup>35-38</sup> (figure 1). Among  
200 those placebo-controlled trials, five studies<sup>27-29 30 36</sup>  
201 including 67 patients used steroids (table 2) and two  
202 studies<sup>31 32</sup> including 174 patients used anti-interleukin-5  
203 (IL-5; table 3). Additionally, data from 10 studies that  
204 were not RCTs are depicted in table 4.

205 In the studies comparing steroids against placebo, the  
206 overall histological response was complete in 72% versus  
207 12% of treated patients, respectively (table 2) whereas in  
208 those studies comparing anti-IL-5 treatment versus  
209 placebo, the overall histological response was complete

154 **Figure 1** Flow diagram.

**Table 1** Selection criteria

Question components	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Individuals with EoE (suspected and/or recurrent)	Individuals with allergic conditions, GERD, asthma respiratory conditions, Barrett's esophagus, abnormal esophageal pH and hiatal hernia
Exposure/intervention	Any current therapies including steroids, elimination diet, corticosteroids and esophageal dilation or any new biological therapies such as anti-IL-5; anti-IgE; anti-LTD4R and anti-TNF- $\alpha$	Not restricted (concomitant therapies were allowed due to the scarcity of studies)
Comparison	Not restricted	Not restricted
Outcomes	Any clinical and/or histological outcomes reporting treatment efficacy: histological remission considered as a decay of $\leq 5$ peak eosinophil number/hpf (eos/hpf) after treatment and clinical remission using dysphagia and quality of life indexes mainly Any adverse events due to treatment	Not reporting any relevant outcome towards the clinical efficacy of the therapy assessed
Study designs	RCTs, non-randomised and non-controlled designs (randomised non-controlled trials, open-label trials, prospective translational studies, as well as prospective and retrospective series)	

anti-IL-5, anti-interleukin-5; anti-LTD4R, antileukotriene D4 receptor; anti-TNF- $\alpha$ , antitumour necrosis factor- $\alpha$ ; GERD, gastroesophageal reflux disease; RCT, randomised controlled trial.

in 58% versus 14%, respectively (table 3). Regarding the clinical remission, 61% of the patients in the anti-IL-5 group and 63% in the steroid group showed a good response compared to those under placebo (52%). Histological remission was considered as a decay of  $\leq 5$  peak eosinophil number/high-power field (eos/hpf) after treatment. Clinical remission was assessed according to the improvement of symptoms, mostly dysphagia and quality-of-life indexes. The most common symptoms reported at baseline screening were dysphagia (50%), abdominal pain (41%) and vomiting (24%). Medication was in general well tolerated, and few adverse events were reported, including headache (15%), diarrhoea (14%), abdominal pain (8%) and nausea (7%).

Given any RCT has been identified on the remaining biological therapies, only a minor number of studies have been included. Montelukast showed to be clinically effective in 75% of patients, but no histological assessment was carried out.<sup>39</sup> In two small retrospective case series<sup>22 40</sup> a complete clinical response was achieved in 38% of patients. However, in a prospective study,<sup>21</sup>

montelukast was inefficient in maintaining fluticasone-induced clinical and histological remission in adult patients with EoE. Regarding to omalizumab, results from two treated patients with EoE and severe food allergy showed clinical improvement in quality of life and allergic symptoms, except for recurrent dysphagia; moreover, no changes were seen in endoscopic and histological findings.<sup>19</sup> Additionally, the data available regarding anti-TNF- $\alpha$  therapy for EoE refer only to a single prospective study on patients with severe steroid-dependent disease, and infliximab treatment resulted ineffective in reducing eosinophilic esophageal infiltration or in symptoms improvement.<sup>18</sup>

## CURRENT THERAPIES

### Dilation

A recent meta-analysis<sup>25</sup> including nine RCTs showed that dilation was a safe procedure with low rate of serious complications (<1%); at short-term, improvement of symptoms occurred in 75% of patients (95% CI 58% to 93%, I<sup>2</sup> 86%).

### Elimination diets

In order to avoid dietary allergens, that are often related with EoE pathogenesis, food elimination has showed to improve both clinical and histological response.<sup>26</sup> There are three different strategies, including complete liquid amino-acid-based formula elemental diet (ELED), six-food elimination diet (SFED), which excludes dairy, soy, eggs, wheat, peanuts and fish/shellfish and targeted elimination diet (TED) removing the food that could possibly cause the symptoms. No randomised studies on elimination diets have yet performed.<sup>41</sup>

## Box 1 Diagnostic guidelines of eosinophilic esophagitis<sup>17</sup>

Clinical symptoms of esophageal dysfunction  
Symptoms related to esophageal dysfunction  
 $\geq 15$  eos/hpf in at least 1 esophageal biopsy specimen, with few exceptions  
Eosinophilia limited to the esophagus  
Other causes of esophageal eosinophilia excluded, particularly PPI-REE  
eos/hpf, eosinophil number/high-power field; PPI-RRE, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia.



**Table 2** Randomised clinical trials of current therapies for the treatment of patients with EoE

First author, year, country	Design	N	Subjects	Therapy, dose, n	Comparator, dose, n	Duration	Histological remission			Clinical response				
							Definition	Therapy, n, (%)	Comparator, n, (%)	Definition	Therapy, n, (%)	Comparator, n, (%)	Other findings	
Moawad 2013 USA <sup>20</sup>	Prospective single-blinded randomised controlled trial	42	Adults	Fluticasone 440 µg twice daily (n=21)	Esomeprazole 40 mg once daily (n=21)	8 weeks	Improvement in endoscopic findings and other histological markers	Overall, there was no significant differences in resolution of eosinophilia between fluticasone and esomeprazole (19 vs 33%, p=0.484)	3 (23%)	MDQ score significantly decreased after treatment with esomeprazole (19±21 vs 1.4±4.5, p<0.001), but not with fluticasone (17±18 vs 12±16, p=0.162)	22 (100%) 25-16	(17±18 vs 12±16, p=0.162)	-	
Deillon 2012 USA <sup>18</sup>	Randomised, single-center, prospective, open-label	25	Adults	Budesonide 2 mg/d (n=13)	Budesonide 2 mg/d (n=12)	8 weeks	Complete response (<1 eos/hpf)	11 (73%)	0 (0%)	Complete dysphagia improvement	12 (63%)	7 (33%)	Esophageal candidiasis developed in 26% of participants who received fluticasone (5 of 19), but in none of the participants in the placebo group (p=0.05). Budesonide, but not placebo, reduced non-eosinophilic markers of inflammation	
Alexander 2012 USA <sup>22</sup>	Double-blind, randomised, placebo-controlled	42	Adults	Fluticasone 1760 µg/d (n=21)	Placebo (n=15)	6 weeks	Complete response (<90% eos decrease)	0.4-31.8 eos/hpf	0.7-65.0 eos/hpf	Symptom score maintenance	The symptom scores developed in a similar manner in the 2 groups	5.6-2.2	5.3-4.7	White exudates and red furrows were reversed in patients given budesonide, based on endoscopy examination
Straumann 2011 Switzerland <sup>25</sup>	Randomised, double-blind, placebo-controlled	28	Adults	Budesonide 0.5 mg/day (n=13)	Placebo (n=15)	50 weeks	Histological remission (<5 eos/hpf) maintenance	13 (72%)	2 (11%)	Dysphagia symptom score				
Straumann 2010 Switzerland <sup>24</sup>	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	36	Adults	Budesonide 2 mg/day (n=18)	Placebo (n=18)	15 days	Histological remission (<5 eos/hpf)							

Continued



465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522

Table 2 Continued

First author, year, country	Design	N	Subjects	Therapy, dose, n	Comparator, dose, n	Duration	Histological remission			Clinical response			
							Definition	Therapy, n, (%)	Comparator, n, (%)	Definition	Therapy, n, (%)	Comparator, n, (%)	Other findings
Dohil 2010 USA <sup>26</sup>	Randomised, placebo-controlled trial	24	Children	Budesonide 1–2 mg/day (n=15) Fluticasone 880 µg/day (n=15)	Placebo (n=9)	3 months	Complete response (≤6 eos/hpf)	13 (87%)	0 (0%)	Symptom score (all symptoms)	3.5–1.2	2.7–1.8	–
Peterson 2009 USA <sup>19</sup>	Prospective randomised controlled trial	30	Adults	Fluticasone 880 µg/day (n=15) Fluticasone 1760 µg/d (n=40)	Esomeprazole 40 mg/day (n=15) Prednisone 2 mg/Kg/d (maximum 60 mg) (n=40)	8 weeks	Complete resolution (≤5 eos/hpf)	2 (15%)	4 (33%)	Dysphagia improvement	6 (50%)	3 (25%)	–
Schaefer 2008 USA <sup>26</sup>	Prospective randomised trial	80	Children	Fluticasone 880–1760 µg/d (n=40)	Prednisone 2 mg/Kg/d (maximum 60 mg) (n=40)	12 weeks (4 weeks therapy)	Histological response on biopsy grade	34 (94%)	32 (94%)	Presenting symptom improved	35 (97%)	40 (100%)	Candidal overgrowth seen in 15% of the fluticasone arm patients
Konikoff 2006 USA <sup>21</sup>	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	36	Children	Fluticasone 880 µg/day (n=21)	Placebo (n=15)	3 months	Complete response (≤1 eos/hpf)	11 (50%)	2 (9%)	NA	NA	NA	Effective treatment with FP decreased the number of CD8(+) T lymphocytes and mast cells in the proximal and distal esophagus (p<0.05)

Values are given as mean±SD.  
MDQ, Mayo Dysphagia Questionnaire.

Table 3 Randomised clinical trials of experimental therapies for refractory patients with EoE

First author, year, country	Design	n	Subjects	Therapy, dose, n	Comparator, dose, n	Duration (weeks)	Histological remission			Clinical response			
							Definition	Therapy, n, (%)	Comparator, n, (%)	Definition	Therapy, n, (%)	Comparator, n, (%)	Other findings
Assaad 2011, USA <sup>27</sup>	International, multicenter, double-blind, randomised, prospective study	59	Children	Anti-IL-5 2.5, 10 mg/Kg or 10 mg/Kg (n=40)	Anti-IL-5 0.55 mg/Kg (n=19)	12	Complete response (<5 eos/hpf)	2 (5%)	3 (18%)	Complete response (≤5 eos/hpf)	No change in symptoms (0%)*	–	–
Spiegel 2012, USA <sup>28</sup>	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial	226	Children	Anti-IL-5 1, 2, 3 mg/Kg (n=169)	Placebo (n=57)	15	Per cent of decrease in eosinophil peak count	0.64	0.24	Decrease in symptom score	104 (62%)	41 (72%)	Concomitant medication was allowed (inhaled corticosteroids, anti-IL-5)
Straumann 2010, Switzerland <sup>29</sup>	Randomised, placebo-controlled, double-blind trial	11	Adults	Anti-IL-5 1500 mg (n=6)	Placebo (n=6)	13	Complete remission (<5 eos/hpf)	0 (0%)	0 (0%)	Global symptoms improvement	3 (60%)	3 (50%)	–

Anti-IL-5, anti-interleukin -5.

523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580



Table 4 Other relevant studies included in this review

First author, year, country	Design	N	Subjects	Therapy, dose, n	Duration	Histological remission		Clinical response		Other findings
						Definition	Therapy, n (%)	Definition	Therapy, n (%)	
Stein 2006, USA <sup>17</sup>	Open-label phase I/II safety and efficacy study	4	Adults	Mepolizumab 750 mg monthly (3 doses)	3 months	Decrease in mean and maximal eosinophilic oesinophilia	All 4/4 patients had a decrease in mean (-87%) and maximal (-82%) eosinophilic oesinophilia	Improvement in quality of life	All 4 patients (100%) reported a better clinical outcome	Peripheral blood eosinophilia and per cent of CCR3 cells decreased by 6.4-fold and 7.9-fold respectively, after anti-IL-5 treatment
Straumann, 2008, Switzerland <sup>18</sup>	Prospective translational study	3	Adults	2 Infliximab infusions (5 mg/kg body weight each, at weeks 0 and 2)	2 weeks	Decrease in mean values of eosinophils in the esophageal tissue per hpf	Just in 1 patient (33%) mean values of eosinophils in the esophageal tissue decreased	Decrease in symptom score	1 patient achieved a partial response (33%)	-
Rocha 2011, Portugal <sup>19</sup>	Prospective serie	2	Adolescents	Omalizumab	5 months	-	No improvement was seen regarding histology	Improvement in quality of life	Both patients improved symptoms and quality of life (100%)	-
Lee 2012, Korea <sup>20</sup>	Retrospective comparative study	73	ND	Long-term treatment with leukotriene receptor antagonist (LTRA)	-	Not done	Not done	A higher incidence of minimal change esophagitis was found in the controls compared with the LTRA group (15% vs 2%)	-	-
Lucendo 2011, Spain <sup>21</sup>	Consecutive prospective serie	11	Adults	Montelukast 10 mg/day mothly (maintaining steroid-induced remission after 6-month treatment with fluticasone propionate)	3 months	Decrease in eosinophils density into the esophageal epithelium and lamina propria	No improved in eosinophils density was seen	No patient was able to maintaining remission after montelukast treatment 0%	-	-
Stumphly 2010, USA <sup>22</sup>	Retrospective review	8	Children	Montelukast (range 4-10 mg daily)	-	Histological response could not be verified in this study	-	Symptoms improvement	3/8 (38%) of patients symptoms improvement was attributed to montelukast	-

Continued

581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638

639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696

**Table 4** Continued

First author, year, country	Design	N	Subjects	Therapy, dose, n	Duration	Histological remission			Clinical response		
						Definition	Therapy, n (%)	Definition	Therapy, n (%)	Definition	Other findings
Garrett 2004, USA <sup>23</sup>	Open-label trial	4	Adults	Mepolizumab 3 intravenous doses of 10 mg/kg, maximum 750 mg	3 months	Reduction in tissue eosinophilia	In 1/4 (25%) patients, tissue eosinophilia was 10-fold reduced	Quality of life improvement	All 4/4 (100%) patients improved their clinical and quality of life		
Stein 2008, USA <sup>24</sup>	Open-label phase I/II trial	25	Adults	Mepolizumab 10 mg/kg (maximum, 750 mg) at weeks 8, 12, and 16	3 months	Decreased blood eosinophil levels	16/21 (76.2%) of subjects displayed significantly decreased peripheral blood eosinophil levels for 3 months after the final mepolizumab infusion				
Moawad 2013, USA <sup>25</sup>	Meta-analysis	-	9 studies were included in the final analysis	Dilation	-				Clinical improvement from dilation occurred in 75% of patients (95% CI 58 to 93%, I <sup>2</sup> 86%)	There were three cases of perforation (95% CI 0 to 0.9%, I <sup>2</sup> 0%) and one haemorrhage (95% CI 0 to 0.8%, I <sup>2</sup> 0%). Six studies reported postprocedural chest pain in 2% of cases (95% CI 1 to 3, I <sup>2</sup> 53%)	
Gonsalves 2012, USA <sup>26</sup>	Open study	50	Adults	6-food elimination diet	-	Histological responders, defined by $\leq 5$ eosinophils/high-power field (eos/hpf) and peak counts of $\leq 10$ eos/hpf	After the SFED, (32/50) 64% of patients had peak counts $\leq 5$ eos/hpf and (35/50) 70% had peak counts of $\leq 10$ eos/hpf	Symptom score	Symptom scores decreased in 94% of patients	After food reintroduction, esophageal eosinophil counts returned to pretreatment values (p<0.0001)	

Anti-IL-5, anti-interleukin-5; SFED, six-food elimination diet.

697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754

755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812

ELED in children with EoE showed to be effective in resolving symptoms within 7–10 days, while tissue lesion regression follows in 4–6 weeks<sup>41</sup>; disadvantages included both the high cost and poor taste, requiring nasogastric or gastrostomy tube placement in case of non-tolerance. Therefore, this option is mainly used in children with multiple food allergies who have to follow a high-restricted diet.<sup>41 42</sup> Also a large study including 381 paediatric patients demonstrated that dietary restriction using an amino acid-based formula significantly improved both the symptoms and histology in 20% and 45% of the patients, respectively; but the average number of esophageal eosinophils did not reach <5 eos/hpf.<sup>10</sup> Recently, in a prospective study including 18 adults treated with ELED for 4 weeks, a complete or nearly complete response ( $\leq 10$  eosinophils) was reported in 72% of the patients; however, symptoms did not improve and dietary compliance was not completely achieved.<sup>43</sup>

SFED was used in a prospective study including 67 adult patients with EoE. Among those, 49 (73%) showed a significantly reduced eosinophil peak count (<15 eos/hpf) with clinical improvement.<sup>44</sup> Additionally, SFED showed in another study<sup>26</sup> including 50 adult patients a significant decrease of the symptom scores in up to 94%, but with a lower histological response (64% reaching peak counts of  $\leq 5$  eos/hpf). The benefits of TED were observed in a study including 146 patients with EoE, as 122 (70%) presented a complete resolution of symptoms and esophageal inflammation, whereas only 15 (10%) did not respond; however, the main disadvantage of TED is that patch testing requires validation which it is not widely available.<sup>45</sup>

### Corticosteroids

This therapy demonstrated clear benefits in the clinicopathological features of unresponsive patients with EoE to elimination diets or in those who cannot tolerate dietary treatment. Nevertheless, the side effects associated with long-term steroid administration may limit their use as a maintenance medication. The bibliographical searches identified nine RCTs. In one study the agent was budesonide,<sup>35</sup> whereas the remaining ones compared fluticasone versus esomeprazole,<sup>34 37</sup> fluticasone versus placebo,<sup>27 30</sup> budesonide versus placebo,<sup>28 29 36</sup> and fluticasone versus prednisone.<sup>38</sup>

Corticosteroids were effective in adults and children,<sup>13 38 46–49</sup> although steroid resistance has been reported.<sup>50</sup> In a RCT including 80 adult patients, comparing prednisone versus fluticasone, similar effects achieving histological and clinical regression were reported: the patients under fluticasone that responded were 34 of 36 (94%) compared to 30 of 32 (94%) in the prednisone group. All the patients treated with prednisone and 35 of 36 (97%) under fluticasone improved their symptoms at week four; however, symptom relapse was common in both groups and occurred within a mean of 5.8–8 weeks following discontinuation of therapy.<sup>38</sup>

Fluticasone has also been compared to placebo in different trials, reaching promising results: the histological response was achieved in 11 of 21 (50%)<sup>30</sup> and in 11 of 15 (62%)<sup>27</sup> patients in the fluticasone groups compared to 2 of 15 (9%)<sup>30</sup> and none<sup>27</sup> of the patients receiving placebo. Additionally, results from a recent meta-analysis demonstrated a greater histological remission in the patients treated with fluticasone compared to placebo (50% vs 9%, respectively; RR=5.5, (95% CI 0.81 to 37.49,  $p=0.05$ )). The clinical response defined as a dysphagia improvement was obtained in 12 of 21 (57%) of patients on fluticasone compared to 7 of 21 (33%) of those receiving placebo.<sup>51</sup> The most common adverse event was esophageal candidiasis, reported in 5 of 19 (26%) of the patients treated with fluticasone compared to none in the placebo groups ( $p=0.05$ ).<sup>27</sup> Furthermore, treatment with fluticasone decreased the CD8(+) T lymphocytes and mast cells counts in the proximal and distal esophagus ( $p<0.05$ ) of these patients.<sup>30</sup>

When comparing fluticasone versus esomeprazole,<sup>37</sup> a histological response was observed in two of 12 (15%) patients in the fluticasone group compared to four of 12 (33%) in the esomeprazole group. The clinical response, defined by dysphagia improvement, was reported better in the fluticasone group than in the esomeprazole group, with an improvement in six of 12 (50%) patients versus three of 12 (25%) patients, respectively.<sup>37</sup> Treatment with viscous budesonide reached a histological response in 13 of 15 patients (86.7%),<sup>36</sup> defined as the decrease in mean pretreatment/post-treatment peak eosinophil counts (66.7 and 4.8 eos/hpf, respectively), compared to placebo where both measures were reported null.<sup>28 29 36</sup> Moreover, the mean total dysphagia scores significantly improved among patients receiving budesonide compared to those under placebo (5.61 vs 2.22;  $p<0.0001$ ).<sup>29</sup> Another recent study with budesonide (oral viscous vs nebulised) showed a histological response of <1 eos/hpf in seven of 12 (58%) patients in the viscous group compared to 3 of 13 (23%) in the nebulised group. The dysphagia scoring system showed a good response in 22 (100%) patients.<sup>35</sup>

As per these findings, the treatment with steroids showed generally highly effective in inducing a histological and clinical remission in adolescent and adult patients with active EoE; however, the discontinuation of treatment is often followed by disease relapse.<sup>5</sup>

### EXPERIMENTAL TREATMENTS

For the treatment of refractory EoE, alternative, novel therapeutic approaches that avoid the use of corticosteroids have recently been assayed; but its development is currently on-going and these options are being just considered as second-line therapies.

### Immunomodulators

Both azathioprine and 6-mercaptopurine therapy have been studied in three patients with EoE who were



resistant to corticosteroids, and proved to be effective leading to symptom resolution. However, no further adequate larger studies on the effectiveness of this therapy in patients with EoE have been identified to date.<sup>52</sup>

### Montelukast

This leukotriene receptor antagonist (LTRA) actively and selectively blocks the leukotriene D4 (LTD4) receptor.<sup>53</sup> Cysteinylleukotrienes are chemoattractants for eosinophils that play a key role in their recruitment into the tissue, and eventually cause damage.<sup>54 55</sup> Recent studies have demonstrated that cysteinylleukotrienes production in patients with EoE is up-regulated and may, therefore, play a role in the pathophysiology of the EoE.<sup>20 21</sup>

In previous works on patients with eosinophilic gastroenteritis, a good clinical response to montelukast has been reported.<sup>56–59</sup> Also in the treatment of patients with eosinophilic asthma, montelukast has shown promising results by reducing significantly the amount of eosinophils in blood: reported as the mean differences (MD)  $-0.29 \times 10^9/L$ , 95% CI  $-0.44$  to  $-0.14 \times 10^9/L$ ,  $p=0.0001$ , and in sputum: (MD)  $-6.05\%$ , 95% CI  $-9.34$  to  $-2.77\%$ ,  $p=0.0003$ , with a significant improvement in the quality of life score MD from 0.26, 95% CI 0.03 to 0.49,  $p=0.03$ .<sup>60</sup> To our knowledge, no randomised clinical trials assessing montelukast on patients with EoE have been yet published; therefore, only a minor number of studies have been included in this section.

Montelukast has been used in an open trial of patients with EoE who were unresponsive to acid suppression therapy, showing to be clinically effective in six of eight patients with EoE (75%) using a dose range from 20 to 40 mg/day. Interestingly, five patients remained completely asymptomatic on a maintenance regimen; nevertheless, no histological assessment was made, being placebo effect quite likely.<sup>39</sup> A partial or complete response (100% vs 38%, respectively) was achieved in two small paediatric retrospective case series of three<sup>40</sup> and eight<sup>22</sup> patients with EoE treated with montelukast at a dose range of 4–10 mg/day. Furthermore, montelukast presented in both case series a minimal risk of adverse reactions compared to steroid therapy.<sup>22</sup>

After these promising and early results, Lucendo *et al*<sup>21</sup> demonstrated in a prospective study that fluticasone propionate (400 µg/twice a day), followed by montelukast (10 mg/day), was not efficient in maintaining neither the histopathological nor the clinical responses achieved in 11 adult patients with EoE. Symptom scores and density of eosinophils in the esophageal epithelium and lamina propria, that had been reduced ( $p=0.003$ ) during the steroid treatment, returned to baseline levels after montelukast therapy.<sup>21</sup> Recently, a retrospective comparative long-term study including patients with endoscopic erosive esophagitis under LTRA therapy showed a low incidence of endoscopic minimal change esophagitis (2.4%) compared to controls (14.5%); ( $p<0.001$ ).<sup>20</sup> Thus, although limited available information has shown

that montelukast should not be routinely recommended for extensive use, it might be reserved as a second-line agent in selected patients.

### Omalizumab

This anti-IgE monoclonal antibody selectively binds to the C3 domain of IgE at the site of high affinity FcAR1 on the surface of mast cells and basophils. It forms complexes that block binding of free serum IgE to effector cells; thus, it inhibits the immune system's response to allergens by averting IgE-mediated inflammatory changes.<sup>61 62</sup> It has been used in patients with severe asthma and other allergic disorders with positive results.<sup>63–65</sup> In a prospective series of nine children and adults with eosinophil-associated gastrointestinal disorders, patients received omalizumab every 2 weeks for 16 weeks with a dose range from 0.0073 to 0.025 mg/kg/IU(IgE)/mL. Omalizumab therapy was associated with a decrease in the absolute eosinophil count at the end of the follow-up (34%,  $p=0.004$ ). Tissue eosinophils also decreased in the duodenum by 59%, but this clinical reduction did not reach a statistical significance ( $p=0.074$ ). Esophageal eosinophil counts remained also unchanged. Total symptom scores decreased by 70% at the end of the study ( $p<0.005$ ).<sup>66</sup>

There is only one randomised, multicentre double-blind, placebo-controlled trial in the literature assessing other eosinophilic syndromes treated with omalizumab.<sup>67</sup> Patients included children with allergic asthma, and omalizumab was compared to placebo after an inhaled steroid-reduction phase. Response was defined by the fractional concentration of exhaled nitric oxide after treatment. It was found that the response was similar in both groups suggesting an anti-inflammatory action of omalizumab by inhibiting eosinophilic inflammation.<sup>67</sup> No additional RCT was found regarding omalizumab in the treatment of EoE. Nonetheless, Rocha *et al*,<sup>19</sup> reported results from a prospective case series of two patients with EoE and severe food allergy treated with omalizumab; both patients significantly improved their quality of life, including allergic symptoms, except for a recurrent dysphagia. However, no positive change was seen with respect to their endoscopic and histological findings in the short term. These given outcomes together with the EoE persistence may be due to the fact that part of the immunological process is unlikely to be IgE dependent. These preliminary clinically positive results and the irregular endoscopic and histological responses suggest that further randomised, placebo-controlled, blinded clinical trials with larger sample sizes are needed in order to prove that omalizumab might be a successful therapeutic approach in patients with EoE.

### TNF- $\alpha$ antagonists

In addition to Th2 cytokines, TNF- $\alpha$ , a proinflammatory cytokine produced by macrophages/monocytes during an acute inflammation process, is known to be up-regulated and highly expressed in the esophagus in

patients with active EoE.<sup>68 69</sup> It is responsible for a diverse range of signalling events within cells, leading to necrosis or apoptosis.<sup>70</sup> Blocking the TNF- $\alpha$  activity with infliximab, a chimeric IgG1 mAb inhibitor of TNF- $\alpha$ , has demonstrated a high efficacy in the treatment of several chronic inflammatory diseases.<sup>71-73</sup> In a randomised, double-blind trial assessing eosinophilic airway inflammation in patients with mild-to-moderate allergic asthma, the TNF- $\alpha$  antagonist etanercept was compared to placebo and was reported not to attenuate the pulmonary eosinophilia; therefore, it showed not to be effective to prevent allergen-mediated eosinophilic airway inflammation.<sup>74</sup>

Given any RCT has been identified on anti-TNF- $\alpha$  treatment for EoE, the results reported in this systematic review refer only to a single prospective study<sup>18</sup> on patients with severe corticosteroid-dependent EoE. Infliximab therapy (two infusions of 5 mg/kg body weight each, at weeks 0 and 2) was ineffective in reducing the eosinophilic esophageal infiltration, as well as the peak and mean eosinophil count in almost none but one of the three adult patients included (33%). Moreover, any improvement in the symptoms was reported, and only the T-cell count (CD31 cells) were significantly lower after the treatment, whereas the levels of eotaxin-3, a chemotactic chemokine for eosinophils, remained unaltered. The value of this study<sup>18</sup> is limited and further randomised and placebo-controlled studies working with alternative infliximab application modes and dosages are therefore needed to develop therapeutic options for patients with severe refractory EoE.<sup>16 75</sup>

### Anti-IL-5

IL-5, a disulfide-linked homodimer, is a lineage-specific Th2 cytokine for eosinophilopoiesis which plays an important role in diseases associated with increased eosinophils. It has been proposed to be a key factor in regulating the release of eosinophils from the bone marrow into the peripheral circulation, maturation, recruitment, antigen-induced eosinophilia and tissue survival of eosinophils.<sup>76-80</sup> IL-5 antagonist therapies are currently being developed and for this review purpose monoclonal anti-IL-5 antibodies such as mepolizumab and reslizumab, that bind directly to IL-5, have been the main ones included.<sup>81</sup> Given that a number of basic studies have demonstrated a key role of IL-5 in the pathogenesis of EoE, the targeting of this molecule has gained greater interest in the treatment of EoE.<sup>16</sup>

Previous studies, where patients with hypereosinophilic syndrome (HES) were treated with anti-IL-5 therapy, demonstrated a significant reduction in the esophageal eosinophilia (10-fold)<sup>23</sup> and the blood eosinophil counts (20-fold).<sup>24</sup> Moreover, the shown decrease in the circulating eosinophils remained low for the further 3 months after the final infusion in 76% of the patients.<sup>24</sup> Additionally, in a randomised, double-blind, placebo-controlled study conducted by Rothenberg *et al.*<sup>82</sup> mepolizumab therapy showed also the same

promising results in 85 patients with steroid-dependent HES. Those patients randomised to the mepolizumab group were able to better maintain their clinical stability once prednisone was gradually decreased, whereas a lower maintenance of clinical stability was noted in the placebo group: 87% versus 57% of patients, respectively. In the mepolizumab group, 95% of patients were also able to maintain low blood eosinophil counts, whereas in the placebo group it happened only in 45% of the patients.<sup>82</sup>

The use of anti-IL-5 antibody in EoE was first studied in an open-label trial and it was found to be clinically effective in at least a subgroup of patients.<sup>39</sup> After this successful treatment approach, mepolizumab was later used effectively in the treatment of eosinophilic gastritis as well.<sup>5 83</sup>

Besides, data from an early challenging study on a small group of adult patients with long-standing EoE treated with mepolizumab<sup>17</sup> were generally consistent with previous results: a decrease in peripheral blood eosinophilia (sixfold reduction) and esophageal eosinophilia (ninefold reduction in the mean eosinophil density), together with an improvement of both symptoms and quality of life were observed. However, these promising results should be taken cautiously given the design of the studies, and the fact that the patients did not change their concomitant therapies (most of them were under topical fluticasone due to their steroid dependence) during the anti-IL-5 treatments; hence, it could have led to misleading outcomes showing, for instance, an enhanced eosinophil depletion and, therefore, a greater clinical benefit than in either treatments alone.<sup>17</sup>

The effectiveness of anti-IL-5 in the treatment of EoE has been assessed in several small studies in young and adult patients. To date, there are only three randomised studies examining the use of mepolizumab/reslizumab for EoE,<sup>31-33</sup> and two of them were placebo-controlled trials.<sup>31 32</sup> Taking together these three studies, there was a reduction of mean esophageal eosinophilia after treatment by 54%<sup>32</sup> and 64%<sup>31</sup> in the mepolizumab/reslizumab groups compared to 5%<sup>32</sup> and 24%<sup>31</sup> in the placebo groups. The overall histological response (<5 eos/hpf) was complete in only five out of 233 (2%) of the total of patients treated with anti-IL-5 including the three studies.<sup>33</sup> The clinical response was achieved in three out of 5 (60%)<sup>32</sup> and in 104 out of 169 (62%)<sup>31</sup> of patients in the mepolizumab/reslizumab arms compared to three of six (50%)<sup>32</sup> and 41 of 57 (72%)<sup>31</sup> in the placebo groups. In those patients receiving anti-IL-5 versus placebo, the overall clinical response was of 61% versus 52%, respectively. Anti-IL-5 doses ranged from 0.55 mg/kg<sup>33</sup> to 10 mg/kg.<sup>31</sup>

In a study by Straumann *et al.*<sup>32</sup> subepithelial fibrosis was one of the histological features that improved after treatment. On the other hand, expression of eosinophil activation markers CD25 and IL-13 did not vary after treatment, which suggests that the relative proportions

1161 of potential functionally different eosinophil subgroups  
1162 remained unchanged. The mean numbers of eosino-  
1163 phils and mean levels of IL-5Ra expression on eosino-  
1164 phils, mast cells (tryptase-positive cells) and T cells  
1165 (CD3-positive cells) infiltrating the duodenal tissues  
1166 were also assessed. No differences between the mepoli-  
1167 zumab, even at a 1500 mg high-dose level, and placebo  
1168 groups were detected.<sup>32 84</sup> At week 43 (34 weeks after  
1169 the last infusion), the blood eosinophil numbers in the  
1170 mepolizumab group returned to the baseline values and  
1171 there were no longer differences compared to the  
1172 placebo group.<sup>32</sup>

1173 Assa'ad *et al*<sup>33</sup> designed a larger randomised trial  
1174 evaluating mepolizumab in children with EoE. The  
1175 weakest point of this study was that the clinical outcomes  
1176 were not clearly reported, so it was not possible to make  
1177 any association between neither of the histological nor  
1178 the symptom parameters. Nevertheless, when focusing  
1179 on the symptoms, a limited effect was shown and this  
1180 might be due to both the low baseline symptom severity  
1181 and frequency. Eleven out of 59 participants (19%)  
1182 reported no disease-related symptoms during the base-  
1183 line screening.

1184 More recently, Spergel *et al*<sup>31</sup> evaluated the effect of  
1185 reslizumab, another humanised anti-IL-5 monoclonal  
1186 antibody, on 226 children and adolescents with EoE.  
1187 Patients treated with reslizumab showed clinical relevant  
1188 improvement and clear reductions in esophageal eosino-  
1189 phil counts compared to those who received placebo;  
1190 though, these reductions were not accompanied by signi-  
1191 ficant differences between the reslizumab and placebo  
1192 groups in the physician's global assessment scores.  
1193 These results are similar to those observed in smaller  
1194 studies with the anti-IL-5 antibody mepolizumab in  
1195 adult<sup>32</sup> and paediatric<sup>31 33</sup> patients with EoE. Thus, it  
1196 could be concluded that anti-IL-5 may induce clinical  
1197 improvement, although these benefits are not associated  
1198 with changes in esophageal eosinophil counts.

## 1200 CONCLUSIONS

1201 Adults with EoE typically present with dysphagia and  
1202 food impaction, while children present with abdominal  
1203 pain, vomiting and growth failure. Adult patients often  
1204 present with fibrostenotic features, while children  
1205 present with inflammatory features. EoE is the same  
1206 disease in children and adults, but with different pheno-  
1207 typic presentations. In spite of these clinical differences,  
1208 the therapeutic options are the same for both groups of  
1209 patients. No extensive prospective controlled studies  
1210 comparing the efficacy of treatments between children  
1211 and adults are presently available.

1212 Currently, therapies including ELEDs and steroids are  
1213 effective in a short-term use, but due to their cost and  
1214 side effects, they cannot be administered in the long  
1215 term. Among the existing accepted treatments, dilation  
1216 has a reported clinical improvement in 75% of the  
1217 patients, whereas dietary therapies reach 72% and 94%

1219 regarding histological and clinical remission, respectively.  
1220 Steroid treatment alone has a histological response of  
1221 72% and a clinical response of 63%. Apart from these  
1222 first-line options, there are no definite alternative therap-  
1223 ies that have been formally trialled to assess treatment for  
1224 those patients who are refractory to current therapies.

1225 To date, several biological drugs used in other HES  
1226 and asthma diseases are being implemented for their  
1227 use in non-responsive patients with EoE to current ther-  
1228 apies. Data from some of the studies discussed along this  
1229 review suggest that patients treated with anti-IL-5 experi-  
1230 enced reductions in blood and esophageal intraepithe-  
1231 lial eosinophil counts which may lead to an  
1232 improvement of the endoscopic findings of EoE.  
1233 Nevertheless, clinical outcomes are disappointing due to  
1234 the lack of association between symptoms and histo-  
1235 logical results. So far, most of the studies on anti-IL-5 (as  
1236 well as anti-TNF- $\alpha$ , anti-IgE or anti-LTD4-receptors) treat-  
1237 ment that have been reviewed are of poor quality as only  
1238 three RCTs are available in the literature. One of the  
1239 problems assessing the efficacy of these experimental  
1240 therapies is that previous or concomitant treatments,  
1241 such as corticosteroids, during the biological therapy  
1242 may reduce the frequency of exacerbations and hence  
1243 mask the assessment of the subjective symptoms as those  
1244 of the placebo effect.

1245 Also, the lack of consensus on the quality-of-life ques-  
1246 tionnaires and the varied drug dosage used in the  
1247 studies evaluated makes it difficult to assess the effect of  
1248 these biological drugs on patient with EoE symptoms  
1249 after treatment. Most of the studies do agree regarding  
1250 the safety of the biological therapies but a variety of  
1251 adverse events have been observed. However, without a  
1252 control group, it is not possible to be certain whether  
1253 those were indeed therapy-induced side effects.

1254 Therefore, it can be concluded that although in  
1255 recent years the clinical experience on EoE has signifi-  
1256 cantly increased, the efficacy of second-line options  
1257 using new biological therapies for EoE is low, achieving  
1258 a histological and a clinical response in 58% and 61% of  
1259 the patients, respectively. When concomitant steroid  
1260 treatments are included, these figures tend to increase,  
1261 specially the histological response (up to 66%), whereas  
1262 the clinical response remains still low (62%). Thus,  
1263 more controlled studies are needed to fully understand  
1264 the clinical benefit of the experimental therapies in  
1265 treating patients with EoE. Future research may be opti-  
1266 mised by a combination of different therapies, targeting  
1267 additional inflammatory mediators and other cell types  
1268 apart from eosinophils that may perpetuate the disease  
1269 activity.

1270 **Contributors** RM-B was involved in study concept and design, literature  
1271 search, data analysis, interpretation and drafting of the manuscript. CS and  
1272 OPN were involved in interpretation of data, critical revision of the manuscript  
1273 and drafting of the manuscript. RM-O was involved in study concept, design,  
1274 study supervision and drafting of the manuscript. PML took part in study  
1275 concept and design, literature search, data extraction, entry, data analysis,  
1276 interpretation and writing of the manuscript.

1277 **Competing interests** None.

1278 **Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

1279 **Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with  
1280 the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license,  
1281 which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-  
1282 commercially, and license their derivative works on different terms, provided  
1283 the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: [http://](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)  
1284 [creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

## 1286 REFERENCES

- 1287 1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a  
1288 patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298–301.
- 1289 2. Forget P, Eggermont E, Marchal G, et al. Eosinophilic infiltration of  
1290 the esophagus in an infant. *Acta Paediatr Bel* 1978;31:91–3.
- 1291 3. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of  
1292 eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*  
1293 2008;18:33–44.
- 1294 4. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, et al. The adult eosinophilic  
1295 oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of  
1296 health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:790–8.
- 1297 5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis  
1298 in children and adults: a systematic review and consensus  
1299 recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*  
1300 2007;133:1342–63.
- 1301 6. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, et al. Distinguishing eosinophilic  
1302 esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic  
1303 features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:252–6.
- 1304 7. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis:  
1305 updated consensus recommendations for children and adults.  
1306 *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3–20.
- 1307 8. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary  
1308 eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to  
1309 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660–9.
- 1310 9. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in  
1311 adults: an emerging problem with unique esophageal features.  
1312 *Gastrointest Endosc* 2004;59:355–61.
- 1313 10. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic  
1314 esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol*  
1315 *Hepatol* 2005;3:1198–206.
- 1316 11. Straumann A, Beglinger C. Eosinophilic esophagitis: the  
1317 endoscopist's enigma. *Gastrointest Endosc* 2006;63:13–15.
- 1318 12. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*  
1319 2006;22:429–32.
- 1320 13. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis  
1321 in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to  
1322 treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc*  
1323 2006;63:3–12.
- 1324 14. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton  
1325 pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis.  
1326 *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1157–64.
- 1327 15. Peery AF, Shaheen NJ, Dellon ES. Practice patterns for the  
1328 evaluation and treatment of eosinophilic oesophagitis. *Aliment*  
1329 *Pharmacol Ther* 2010;32:1373–82.
- 1330 16. Moreno-Borquez R, Gisbert JP, Santander C. Pathophysiological  
1331 bases of eosinophilic esophagitis therapy. *Inflamm Allergy Drug*  
1332 *Targets* 2013;12:46–53.
- 1333 17. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab)  
1334 therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*  
1335 2006;118:1312–19.
- 1336 18. Straumann A, Bussmann C, Conus S, et al. Anti-TNF-alpha  
1337 (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis.  
1338 *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425–7.
- 1339 19. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment  
1340 of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*  
1341 2011;170:1471–4.
- 1342 20. Lee H, Park JC, Shin SK, et al. Efficacy of leukotriene receptor  
1343 antagonist for erosive esophagitis: a preliminary retrospective  
1344 comparative study. *Dis Esophagus* 2012;25:595–9.
- 1345 21. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Conterras S, et al.  
1346 Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission  
1347 in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551–8.
- 1348 22. Stumphly J, Al-Zubeidi D, Guerin L, et al. Observations on use of  
1349 montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the  
1350 future. *Dis Esophagus* 2011;24:229–34.
- 1351 23. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5  
1352 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy*  
1353 *Clin Immunol* 2004;113:115–19.
- 1354 24. Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5  
1355 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and  
1356 increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol*  
1357 2008;121:1473–83.
- 1358 25. Moawad FJ, Cheatham JG, Dezee KJ. Meta-analysis: the safety and  
1359 efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol*  
1360 *Ther* 2013;38:713–20.
- 1361 26. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively  
1362 treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies  
1363 causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451–9.
- 1364 27. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone  
1365 improves histologic but not symptomatic response of adults with  
1366 eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:742–9.
- 1367 28. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide  
1368 maintenance treatment is partially effective for patients with  
1369 eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400–9.
- 1370 29. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in  
1371 adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis.  
1372 *Gastroenterology* 2010;139:1526–37.
- 1373 30. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind,  
1374 placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric  
1375 eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–91.
- 1376 31. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in  
1377 children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a  
1378 double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin*  
1379 *Immunol* 2012;129:456–63.
- 1380 32. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody  
1381 treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a  
1382 randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:  
1383 21–30.
- 1384 33. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5  
1385 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in  
1386 children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*  
1387 2011;141:1593–604.
- 1388 34. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled  
1389 trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole  
1390 for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:366–72.
- 1391 35. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more  
1392 effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic  
1393 esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321–4.
- 1394 36. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is  
1395 effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized,  
1396 placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418–29.
- 1397 37. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of  
1398 esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic  
1399 esophagitis. *Dig Dis Sci* 2013;55:1313–19.
- 1400 38. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral  
1401 prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic  
1402 esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol*  
1403 *Hepatol* 2008;6:165–73.
- 1404 39. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis:  
1405 a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003;52:181–5.
- 1406 40. Martin de Carpi J, Gomez Chiari M, Castejon Ponce E, et al.  
1407 [Increasing diagnosis of eosinophilic esophagitis in Spain].  
1408 *An Pediatr (Barc)* 2005;62:333–9.
- 1409 41. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis.  
1410 *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1066–78.
- 1411 42. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis  
1412 attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino  
1413 acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–12.
- 1414 43. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces  
1415 histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J*  
1416 *Gastroenterol* 2013;108:759–66.
- 1417 44. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food  
1418 elimination diet induced and maintained prolonged remission in  
1419 patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on  
1420 the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*  
1421 2013;131:797–804.
- 1422 45. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of  
1423 eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed  
1424 by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma*  
1425 *Immunol* 2005;95:336–43.
- 1426 46. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of  
1427 dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc*  
1428 2003;78:830–5.
- 1429 47. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in  
1430 children: immunopathological analysis and response to fluticasone  
1431 propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216–25.
- 1432 48. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and  
1433 immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic  
1434 esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568–75.

- 1393 49. Faubion WAPerrault J, Burgart LJ, *et al.* Treatment of eosinophilic  
1394 eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*  
1395 1998;27:90–3. 1451
- 1396 50. Dellon ES, Chen X, Miller CR, *et al.* Tryptase staining of mast cells  
1397 may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal  
1398 reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:264–71. 1452
- 1399 51. Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for  
1400 eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):  
1401 CD004065. 1453
- 1402 52. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, *et al.* Corticosteroid-  
1403 dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and  
1404 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission.  
1405 *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865–9. 1454
- 1406 53. Ikeda G, Miyahara N, Koga H, *et al.* Effect of a cysteinyl leukotriene  
1407 receptor antagonist on experimental emphysema and asthma  
1408 combined with emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:  
1409 18–29. 1455
- 1410 54. Gupta SK, Peters-Golden M, Fitzgerald JF, *et al.* Cysteinyl  
1411 leukotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with  
1412 eosinophilic inflammation: are they all the same? *Am J Gastroenterol*  
1413 2006;101:1125–8. 1456
- 1414 55. Capra V, Thompson MD, Sala A, *et al.* Cysteinyl-leukotrienes and  
1415 their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical  
1416 update and emerging trends. *Med Res Rev* 2007;27:469–527. 1457
- 1417 56. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis  
1418 with montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:506. 1458
- 1419 57. Schwartz DA, Pardi DS, Murray JA. Use of montelukast as  
1420 steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig*  
1421 *Dis Sci* 2001;46:1787–90. 1459
- 1422 58. Vanderhoof JA, Young RJ, Hanner TL, *et al.* Montelukast: use in  
1423 pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disease. *J Pediatr*  
1424 *Gastroenterol Nutr* 2003;36:293–4. 1460
- 1425 59. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, *et al.* Clinical efficacy and  
1426 pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal  
1427 eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:343–51. 1461
- 1428 60. Liu Y, Zhang S, Li DW, *et al.* Efficacy of anti-interleukin-5  
1429 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-  
1430 analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE*  
1431 2013;8:e59872. 1462
- 1432 61. Noga O, Hanf G, Brachmann I, *et al.* Effect of omalizumab treatment  
1433 on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with  
1434 allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1493–9. 1463
- 1435 62. Holgate S, Casale T, Wenzel S, *et al.* The anti-inflammatory effects  
1436 of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic  
1437 inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459–65. 1464
- 1438 63. D'Amato G, Piccolo A, Salzillo A, *et al.* A recombinant humanized  
1439 anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the therapy of  
1440 moderate-to-severe allergic asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy*  
1441 *Drug Discov* 2007;1:225–31. 1465
- 1442 64. Bez C, Schubert R, Kopp M, *et al.* Effect of anti-immunoglobulin E  
1443 on nasal inflammation in patients with seasonal allergic  
1444 rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1079–85. 1466
- 1445 65. van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, *et al.* Eosinophils  
1446 in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of  
1447 anti-IgE treatment. *Allergy* 2009;64:72–80. 1467
- 1448 66. Foroughi S, Foster B, Kim N, *et al.* Anti-IgE treatment of  
1449 eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin*  
1450 *Immunol* 2007;120:594–601. 1468
- 1451 67. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, *et al.* Exhaled nitric oxide in  
1452 children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal  
1453 anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113:e308–12. 1469
- 1454 68. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, *et al.* Eotaxin-3 and a uniquely  
1455 conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin*  
1456 *Invest* 2006;116:536–47. 1470
- 1457 69. Straumann A, Bauer M, Fischer B, *et al.* Idiopathic eosinophilic  
1458 esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory  
1459 response. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:954–61. 1471
- 1460 70. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor  
1461 superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*  
1462 2000;50:184–95. 1472
- 1463 71. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al.* A short-term study  
1464 of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha  
1465 for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35. 1473
- 1466 72. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, *et al.* Randomised double-blind  
1467 comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis  
1468 factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*  
1469 1994;344:1105–10. 1474
- 1470 73. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, *et al.* The effects of a  
1471 monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in  
1472 asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753–62. 1475
- 1473 74. Rouhani FN, Meitin CA, Kaler M, *et al.* Effect of tumor necrosis  
1474 factor antagonism on allergen-mediated asthmatic airway  
1475 inflammation. *Respir Med* 2005;99:1175–82. 1476
- 1476 75. Straumann A. Eosinophilic esophagitis: rapidly emerging disorder.  
1477 *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13513. 1477
- 1478 76. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5)  
1479 regulates the production of eosinophils in human bone marrow  
1480 cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and  
1481 GM-CSF. *Blood* 1989;73:1504–12. 1478
- 1482 77. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*  
1483 1992;79:3101–9. 1479
- 1484 78. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*  
1485 2006;24:147–74. 1480
- 1486 79. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation.  
1487 *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:651–63. 1481
- 1488 80. Milburn MV, Hassell AM, Lambert MH, *et al.* A novel dimer  
1489 configuration revealed by the crystal structure at 2.4 Å resolution of  
1490 human interleukin-5. *Nature* 1993;363:172–6. 1482
- 1491 81. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic  
1492 diseases. *Discov Med* 2012;13:305–12. 1483
- 1493 82. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, *et al.* Treatment of patients  
1494 with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J*  
1495 *Med* 2008;358:1215–28. 1484
- 1496 83. Kim YJ, Prussin C, Martin B, *et al.* Rebound eosinophilia after  
1497 treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic  
1498 gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700.  
1499 *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1449–55. 1487
- 1500 84. Conus S, Straumann A, Bettler E, *et al.* Mepolizumab does not alter  
1501 levels of eosinophils, T cells, and mast cells in the duodenal mucosa  
1502 in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:175–7. 1488
- 1503 1490  
1504 1491  
1505 1492  
1506 1493  
1507 1494  
1508 1495  
1509 1496  
1510 1497  
1511 1498  
1512 1499  
1513 1500  
1514 1501  
1515 1502  
1516 1503  
1517 1504  
1518 1505  
1519 1506  
1520 1507  
1521 1508