

ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

CAPÍTULO 7

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA, UNA ENFERMEDAD EMERGENTE POCO CONOCIDA

ANTONIO LETRÁN CAMACHO
Alergólogo. Hospital HLA Jerez Puerta del Sur

1. Introducción

La Esofagitis Eosinofílica (EoE) es una enfermedad esofágica inflamatoria crónica de base inmunológica antígeno-dependiente, donde la Inmunoglobulina E (IgE) tiene un papel limitado, caracterizada clínicamente por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por una rica inflamación eosinofílica transmural y en donde se han descartado otras causas de eosinofilia esofágica (WASIK, J. 2023). En los últimos años su diagnóstico ha crecido exponencialmente de forma que se presenta como la causa más prevalente de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y como la principal causa de disfagia e impactación alimenticia en niños y adultos jóvenes (BIEDERMANN, L. 2021). Debido a esto, asociando además la frecuente progresión hacia fibrosis subepitelial y estenosis esofágicas (ARIAS-GONZÁLEZ, L. 2024) hacen que la EoE represente un verdadero reto para gastroenterólogos y alergólogos generando costes anuales que en muchas ocasiones superan con creces los de otras enfermedades digestivas como el Crohn o la celiaquía. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

2. Epidemiología

Como ocurre con otras patologías, es complicado aportar datos epidemiológicos precisos de esta enfermedad debido a una variabilidad metodológica en la recogida de éstos, sin embargo, de manera global se estima que la incidencia de EoE oscila en un rango variable entre 1-20 casos nuevos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia entre 13 y 49 casos por 100.000 habitantes (LUCENDO, A.J. 2017) En una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2019, en la que se recogieron datos sobre la prevalencia y la incidencia de la EoE en la población general, la prevalencia de la EoE fue de 42,32 casos por 100.000 habitantes en adultos y 34 casos por 100.000 habitantes en niños. En el mismo estudio, las tasas de incidencias agrupadas fueron de 6,6/100.000 personas-año en niños y 7,7/100.000 en adultos. (NAVARRO, P. 2019). Lo que no admite dudas hoy día es que tanto la prevalencia como la incidencia de la EoE aumentan rápidamente en los países occidentales. Han sido publicados series en EEUU donde la prevalencia aumentaba en población pediátrica de 9,91/100.000 habitantes en 2000 a 42,96/100.000 habitantes en 2003 (NOEL, R.J. 2004) y en Europa (Países Bajos) de 0,01 nuevos casos por 100.000 habitantes en 1995 a 3,16 nuevos casos por 100.000 habitantes en 2019 en tasa de incidencia global (DE ROOIJ, W.E. 2021).

3. Etiología

La etiología de la EoE no está del todo aclarada posiblemente fruto del carácter multifactorial de la inflamación eosinofílica esofágica presente en estos pacientes. El papel de los alérgenos alimentarios en el desarrollo de esta enfermedad empezó a ser considerado a raíz de un estudio publicado en el año 1995. Se trataba de una serie de pacientes pediátricos afectos de EoE que, después de seis semanas en dieta a base de fórmula elemental de aminoácidos, obtenían resolución clínica o mejoría de los síntomas presentados al iniciar el estudio (KELLY, K.J. 1995). Tras ello, son muchos los estudios posteriores que corroboran el papel de los alérgenos alimentarios en la patogénesis de la EoE. Se basan, en un primer lugar, en que un porcentaje muy elevado de pacientes consigue la remisión de la enfermedad si se elimina un alimento específico confirmando que posteriormente

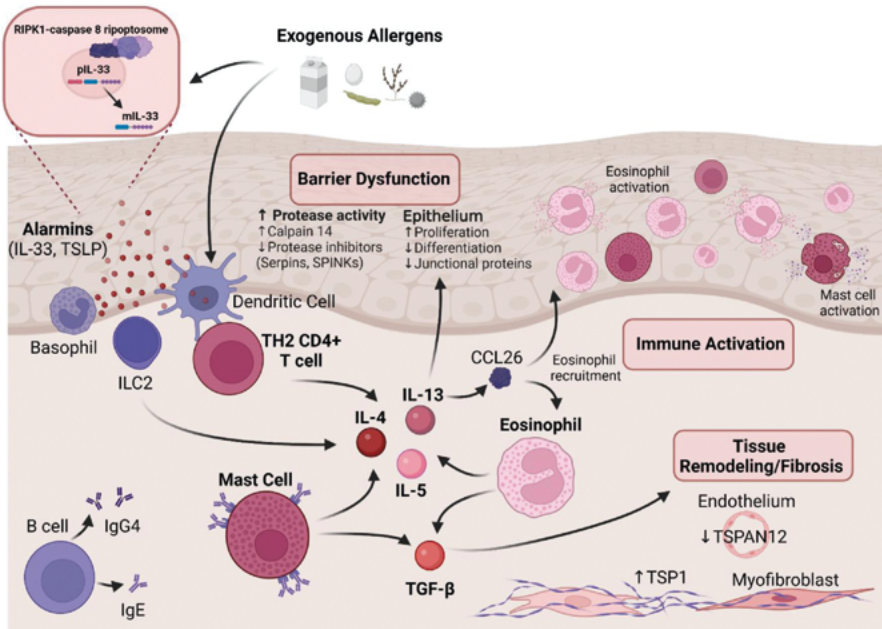
la reintroducción de los alimentos identificados provoca la reaparición de la enfermedad (LUCENDO, A.J. 2013). Además, la EoE también parece estar más presente entre los pacientes sometidos a inmunoterapia oral o sublingual (WILSON, J.M. 2020). Aunque no existen evidencias sólidas del papel de los aeroalérgenos como causantes de la EoE focalizando su rol en fenómenos de reactividad cruzada entre ellos y alérgenos alimentarios, disponemos de algunas publicaciones al respecto. En este modelo experimental tres grupos de ratones recibían instilaciones intranasales, intragástricas u orales de una mezcla alérgica. Sólo los animales que habían recibido las instilaciones intranasales desarrollaron una infiltración eosinofílica esofágica significativa en comparación a los otros dos grupos, y estos animales presentaban además una infiltración eosinofílica bronquial (MISHRA, A. 2001). Con respecto a esto resulta interesante una publicación donde se describe el caso de una paciente diagnosticada de EoE, y polinosis sin sensibilizaciones alimentarias, que sufría exacerbaciones digestivas coincidiendo con las épocas de polinización de las especies frente a las que se encontraba sensibilizada (FOGG, M. 2003).

4. Patogenia

Aunque los eosinófilos están presentes en muchos tejidos, se ha podido demostrar que no se encuentran en el esófago en condiciones normales de ahí que la base patogénica de esta enfermedad sea la patológica acumulación de eosinófilos activados en la mucosa esofágica de estos pacientes. En este sentido el epitelio esofágico desarrolla una labor esencial en la patogenia de la EoE porque la alteración de la función de la barrera epitelial conduce a un aumento de la permeabilidad y del contacto con factores externos, así como con el medio interno. Se estima que bajo la influencia de factores estimulantes (alérgenos alimentarios, por ejemplo), las células epiteliales y dendríticas liberan citocinas epiteliales (IL-25, IL-33, TSLP), que conducen a la activación de células T Natural Killer, linfocitos CD4+ y las células linfoides innatas de tipo 2 con la consiguiente secreción de citocinas de perfil Th-2, como IL-4 IL-5, IL-13, eotaxina-3 y perioxina. Al proceso inflamatorio contribuyen los mastocitos ya que producen IL-13 esofágica junto a citocinas que activan a los eosinófilos (IL-3, IL-5, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), y mediadores inflamatorios,

como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos, aumentando la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. La IL-5 estimula a los eosinófilos para que proliferen y se expandan desde la médula ósea a la sangre circulante y luego a todas las capas del esófago. (ARIAS, A. 2019). La IL-13 está muy presente en el tejido esofágico humano durante la EoE, y la estimulación con IL-13 de células epiteliales humanas cultivadas también promueve la disfunción de la barrera epitelial induciendo la expresión de eotaxina-3, que promueve la quimiotaxis de los eosinófilos y su reclutamiento en el tejido. Por su parte la IL-4 promueve la diferenciación de las células Th-2 y regula el tráfico de eosinófilos mediante la inducción de quimiotaxinas y moléculas de adhesión de eosinófilos. (UNDERWOOD, B. 2023). La IL-13, junto con la IL-4, participan de forma sinérgica en la activación de los fibroblastos para que secreten mayores cantidades de matriz extracelular (proteínas fibrilares, macromoléculas

Figura 1: Modelo patogénico de la EoE.
(UNDERWOOD, B. 2023).



proteicas de matriz múltiple, proteoglicanos y factores de crecimiento, entre otros. (ARIAS-GONZÁLEZ, L. 2024).

Por lo tanto, la degranulación predominantemente eosinofílica a nivel esofágico se convierte en la llave de la patogenia de la enfermedad; de forma que los niveles de eosinófilos esofágicos se correlacionan con la gravedad histopatológica de la enfermedad (p. ej., hiperplasia epitelial) y remodelación tisular y fibrosis. (RAJAN, J. 2016).

5. Clínica

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad con una ligera predominancia en niños mayores y entre las décadas de los 30-50 años en adultos, siendo esta variable importante a la hora de definir la forma de presentación. Los síntomas más frecuentes en los niños, algo menos específicos, son los vómitos, náuseas, dolor abdominal, rechazo alimenticio, o fallo de medro. Y en los más mayores, generalmente por encima de los diez años: disfagia e impactación alimenticia. Más parecido pues con los adultos, donde la secuencia suele ser disfagia, impactación alimentaria y pirosis. El dolor torácico o el dolor torácico inducido por el ejercicio pueden ser otros síntomas en los adultos (WASIK, J. 2023). Entre los periodos de exacerbación, muchos pacientes permanecen asintomáticos (hasta el 20% en algunas publicaciones) (FUJIWARA, Y. 2020). Como ya hemos indicado, se ha descrito que la EoE es dos-tres veces más frecuente en hombres que en mujeres, pero no existen diferencias de sexo en cuanto a la gravedad de la enfermedad (LIPOWSKA, A.M. 2018).

Otra característica muy habitual de estos pacientes es la coexistencia de otras patologías atópicas concomitantes como rinitis, asma, dermatitis atópica o alergia alimentaria pudiendo llegar hasta tasas del 80% de los pacientes con EoE. (REED, C.C. 2019). Y es que desde los primeros casos descritos la EoE se ha considerado como una forma particular de hipersensibilidad a alimentos en la que la infiltración eosinofílica esofágica remitía tras cumplimentar exclusivamente dietas elementales basadas en aminoácidos (KELLY, K.J. 1995). Del mismo modo, las pruebas de alergia utilizadas habitualmente para diagnosticar la alergia alimentaria muestran resultados variables cuando se han utilizado en pacientes con EoE: entre el 15 y el 43% de los pacientes con EoE también presentan alergias

alimentarias mediadas por IgE e incluso se ha documentado una alta prevalencia de anafilaxia en pacientes con EoE dando lugar a la hipótesis de que la presencia de alergia alimentaria mediada por IgE podría considerarse un factor predictivo para el posterior desarrollo de EoE en pacientes adultos y pediátricos. Siendo por tanto la EoE una forma diferente de hipersensibilidad a alimentos, la coexistencia de alergia alimentaria IgE mediada es muy común en estos pacientes. (LUCENDO, A.J. 2017).

También es destacable que una proporción considerable de pacientes adultos con EoE sufren trastornos mentales o comorbilidad psiquiátrica, volviéndose hipervigilantes en torno a la comida. Las relaciones sociales, que suelen girar en torno a la comida, disminuyen, lo que justifica en muchas ocasiones situaciones de aislamiento social (FEO-ORTEGA, S. 2022).

6. Diagnóstico

El primer caso de EoE fue descrito en el año 1977 (DOOBINS, J.W. 1977); pero no va a ser hasta el año 1993, a raíz de la publicación de una serie de casos donde se descartó la infiltración eosinofílica en otras localizaciones del tubo digestivo, cuando comienza a considerarse como una entidad clínica independiente del resto de enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal (ATWOOD, S. 1993). La primera guía de consenso en relación con el diagnóstico y tratamiento de esta patología fue publicada en el año 2007 (FURUTA, G.T. 2007), y es en el año 2011 cuando tiene lugar su primera definición formal (LICAOURAS, C.A. 2011).

Considerado como un síndrome clínico-patológico debemos sospechar la EoE cuando nos encontramos ante un paciente con las características clínicas referidas anteriormente en donde se describe un número elevado de eosinófilos (al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento-100% sensibilidad y 96% especificidad- o 15 eosinófilos en 0,3 mm² o más de 60 en 1 mm²) en las muestras de biopsias esofágicas endoscópicas y en donde se hayan descartado otras causas conocidas de eosinofilia esofágica. El diagnóstico se realiza tras la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos; sin observarse correlación entre hallazgos clínicos-endoscópicos y endoscópicos-histológicos, por lo que siempre es preciso la obtención de muestreo por biopsias para el diagnóstico y seguimiento. (DHAR, A. 2022).

A pesar de que endoscópicamente la mucosa puede presentar un aspecto normal, los hallazgos endoscópicos más frecuentes son palidez o eritema, edema y fragilidad de la mucosa, presencia de surcos longitudinales, anillos circunferenciales (“traquealización esofágica”) o la imagen de un punteado blanquecino que se asemeja a una candidiasis esofágica correspondiente con microabscesos eosinofílicos (WASIK, J. 2023).

Con el fin de agrupar adecuadamente los hallazgos endoscópicos, en el año 2012 se introdujo un sistema de clasificación denominado The EoE Endoscopic Reference Score (EREFS), en él se gradúan de 0 a 3 diferentes hallazgos endoscópicos como los anillos fijos, exudados, surcos longitudinales, edema o el grado de estenosis (HIRARO, I. 2013).

Debido a que la inflamación mural puede ser parcheada se recomienda al menos realizar 6 biopsias repartidas entre diferentes localizaciones, generalmente divididas a nivel proximal y a nivel distal. Del mismo modo se recomienda biopsiar tanto áreas de anormalidad macroscópica, principalmente zonas con exudados blanquecinos o surcos longitudinales, como áreas de aparente normalidad. Igualmente se recomienda realizar biopsias duodenales y gástricas con vistas a descartar gastroenteritis eosinofílica. Son signos también característicos la hiperplasia de la capa basal, dilatación de espacios intercelulares, la papilomatosis, esclerosis subepitelial y la presencia de los ya citados microabscesos eosinófilos superficiales (LUCENDO, A. J. 2017).

Aunque en las primeras descripciones se consideraban dos patologías excluyentes, en las últimas guías publicadas se acepta que la EoE y la ERGE pueden coexistir, independientemente o interactuando en el mismo paciente. Si bien su coexistencia puede ser meramente accidental, se han publicado varias interacciones posibles entre la ERGE y la EoE: La EoE puede agravar o causar la ERGE debido a un retraso en la eliminación del ácido tras el reflujo gastroesofágico, debido a los efectos de la remodelación tisular y la fibrosis subepitelial en el peristaltismo esofágico o bien por aumento de la permeabilidad de la mucosa esofágica, debido a sustancias citotóxicas liberadas por los eosinófilos. También es posible que el aumento de la permeabilidad de la mucosa debido a la ERGE predispone al desarrollo de la EoE, al permitir que los alérgenos alimentos penetren en la mucosa esofágica. (DAHR, A. 2022).

Debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras causas conocidas de eosinofilia esofágica como las enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, hipersensibilidad a medicamentos, síndrome hipereosinofílico o enfermedad de Crohn.

Hay que reconocer que el creciente conocimiento de la esofagitis eosinofílica ha hecho que el retraso diagnóstico de 12,7 años antes de 2007 disminuyera a 0,7 años después de 2018. Se trata de un cambio importante, ya que un diagnóstico más precoz de la enfermedad puede ser asociado a una progresión más corta de la fibrosis esofágica. (NAVARRO, P. 2022).

Figura 2: Hallazgos endoscópicos inflamatorios en EoE. Enfermedad localizada: (A) exudados focales en esófago proximal, (B) exudados, surcos y edema en esófago distal y (C) exudados, surcos y edema en esófago medio. Enfermedad difusa: (D) exudados, surcos y edema, (E) marcados exudados y edema y (F) exudados, edemas y anillos. (DELLON, E.S. 2022).

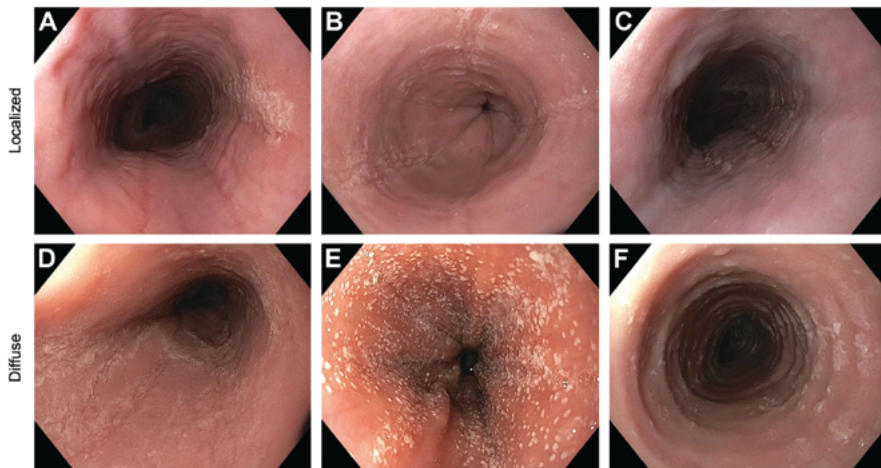
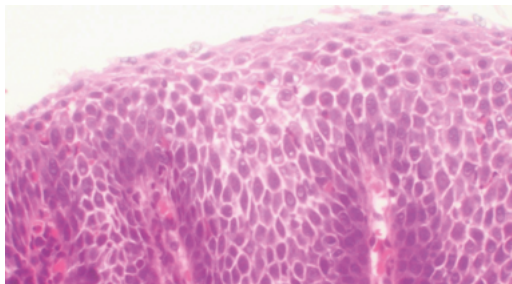


Figura 3. Muestra de mucosa esofágica en EoE. Se observan más de 15 eosinófilos por campo gran aumento, papilomatosis e hipertrofia de la capa basal. (LETRÁN, A. 2006).



7. Tratamiento

El tratamiento de la EoE puede dividirse en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Los tratamientos no farmacológicos incluyen las dietas restrictivas y los procedimientos esofágicos endoscópicos para el tratamiento de las complicaciones. El objetivo principal del tratamiento es eliminar la inflamación, es decir, obtener una disminución de los eosinófilos por debajo de 15 células por campo de gran aumento en las muestras y una imagen endoscópica normal del esófago.

7.1. Tratamientos dietéticos

El enfoque dietético empírico en la EoE consiste en eliminar de la dieta de los pacientes los alimentos asociados con la alergia alimentaria, independientemente de los resultados de las pruebas de alergia. Se ha comprobado que la llamada dieta de eliminación de seis alimentos (en inglés: 6-FED) (leche, trigo, huevo, soja, frutos secos, pescado/marisco) proporcionaba una remisión histológica de la EoE tras evitar los alimentos de hasta el 70%. (KAGALWALLA, A. F. 2006). Debido a que se ha podido comprobar el papel primordial patogénico de la leche y de los cereales con gluten seguidos de huevos, soja/legumbres se preconiza en la actualidad la dieta de eliminación de estos cuatro grupos de alimentos (4-FED), con una eficacia del 54-64% en términos de inducir la remisión clínico-histológica de la EoE. Igualmente es materia de estudio la utilidad de dieta de eliminación de dos grupos (2-FED) retirando leche y cereales con gluten e incluso la dieta exenta sólo de leche y derivados. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

7.2. Inhibidores de bomba de protones (IBP)

El uso de IBP en el tratamiento de la EoE ha sido uno de los mayores avances en la corta vida de la EoE. Desde el año 2006 son diversas las publicaciones que ponen de manifiesto la existencia de pacientes con características clínicas, endoscópicas e histológicas compatibles con EoE que muestran respuesta clinicopatológica al tratamiento con IBP. Estos fármacos, independientemente de sus propiedades antisecretoras, son capaces limitar la expresión génica esofágica de eotaxina-3 y otras citoquinas Th2 como la IL-5 e IL-3. También restauran la integridad de la

mucosa esofágica dañada y revierten la remodelación fibrosa restaurando las características fibróticas en la endoscopia. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

La dosis óptima en adultos es de 20-40 mg de omeprazol o una dosis equivalente dos veces al día durante 8 semanas, en niños 1-2 mg/kg. La dosis puede aumentarse si la respuesta es subóptima porque existe una relación dosis-respuesta. Igualmente se ha descrito que en los pacientes con EoE que responden a los IBP, el tratamiento a largo plazo es eficaz para mantener la remisión. (BARNI, S. 2021).

7.3. Corticoides tópicos deglutidos

Otro grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la EoE son los corticosteroides tópicos deglutidos. Con más de 1000 pacientes tratados en ensayos terapéuticos en todo el mundo se pueden considerar que estos fármacos son los mejor estudiados en la EoE. Su función en la EoE es modular el sistema inmunitario suprimiendo la respuesta inflamatoria, como la infiltración eosinofílica y la infiltración de células T. Los más usados son la Fluticasona y la Budesonida, que son los que han mostrado potencias comparables. Pero se utilizan en vehículos diferentes para depositarlos en la superficie esofágica: mientras que la Fluticasona se ha administrado principalmente a partir de inhaladores multidosis, gotas nasales o soluciones acuosas para nebulizadores, la Budesonida se ha aplicado sobre todo con soluciones viscosas y más recientemente con comprimidos bucodispersables. Comprimidos bucodispersables de Budesonida que proporcionaron una eficacia de casi el 100% en la consecución de la remisión histológica tras 2-6 semanas de tratamiento en pacientes adultos (LUCENDO, A.J. 2016). Ha sido aprobada por la agencia europea del medicamento como primer fármaco para el tratamiento de la EoE en pacientes adultos y está disponible en varios países europeos, en el nuestro, en la actualidad su financiación está restringida para los casos pacientes adultos no respondedores o refractarios a los IBP tras, al menos, 8 semanas de tratamiento con los mismos y dieta de eliminación, y (una o ambas de las siguientes condiciones): Fenotipo fibro-estenotante o pacientes con afectación moderada-grave. (CENTENO, G. 2022).

Los corticoides tópicos deglutidos parecen tener un perfil de seguridad favorable cuando se utilizan para tratar la EoE sin haberse descrito efectos secundarios graves a corto plazo (salvo infecciones micóticas generalmente asintomáticas y detectadas de forma incidental). En la actualidad es materia de debate sus efectos

inhibitorios sobre el cortisol sistémico cuando se usan a largo plazo y sobre todo en población pediátrica. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

7.4. Fármacos biológicos

Tras la escasa respuesta beneficiosa en los ensayos clínicos con los fármacos Omalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que limita la actividad de los mastocitos uniéndose a la IgE), Mepolizumab y Reslizumab (bloqueantes de la unión de IL-5 a su receptor) son muy prometedores los resultados obtenidos por Dupilumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α), con una gran capacidad de inhibir la respuesta Th-2 (bloqueo IL-4/IL-13). (LAM, A.Y. 2022). Cabe mencionar que Dupilumab fue aprobado por la FDA en 2022 como el primer fármaco biológico para el tratamiento de la EoE en personas mayores de 12 años y con un peso mínimo de 40 kg. Una de las indicaciones de Dupilumab en la EoE, aparte de las enfermedades atópicas, es la forma grave de la enfermedad, es decir, los pacientes con estenosis esofágicas clínicamente significativas y aquellos con retraso del crecimiento o pérdida de peso debidos a la EoE. (ACEVES, S.S. 2022).

7.4. Tratamiento de las complicaciones

En los casos más graves, en donde es habitual la presencia de estenosis esofágicas, se plantea la dilatación del esófago como opción terapéutica. Sin embargo, a pesar del alivio inmediato, el efecto es sólo sintomático. (YOUNG, E. 2022).

8. Conclusiones

La EoE es una emergente enfermedad inflamatoria crónica del esófago asociada a una heterogeneidad clínica y molecular caracterizada por defectos de la barrera epitelial y una remodelación tisular que conduce a una disfunción esofágica progresiva. Aunque la etiopatogenia exacta de la EoE aún no se conoce, la mayor aprobación de fármacos para su tratamiento aumenta las posibilidades de éxito terapéutico. Se necesitarán estudios prospectivos para seguir definiendo cómo las intervenciones terapéuticas específicas modulan la patogénesis de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Figura 4: Dosis inicial de esteroides tópicos deglutidos para tratar la esofagitis eosinofílica. (FEO-ORTEGA, S. 2022).

Drug	Target population	Induction dosing (usually divided doses)	Maintenance dosing (usually divided doses)
Fluticasone propionate ^a	Children	880–1760 µg/day	440–880 µg/day
	Adults	1760 µg/day	880–1760 µg/day
Fluticasone propionate suspension ^b	Adults	2000–4000 µg/day	Not reported
Budesonide viscous solution ^c	Children ^d	1–2 mg/day	1 mg/day
	Adults	2–4 mg/day	2 mg/day
Budesonide orodispersible tablet ^e	Adults	2 mg/day	1 mg/day
Mometasone furoate	Adults	800 µg/day ^f	Not reported
Mometasone viscous suspension ^g	Children	750–1500 µg/day, depending on patient's height	Not reported
Beclomethasone dipropionate ^h	Adults	320 µg/day	Not reported

^aIf an inhaler is used, the patient should be instructed to puff the medication into their mouth during a breath hold. Regardless of the form of administration (nebulized or swallowed nasal drops), patients should fast at least 30–60 min after medication in order to minimize esophageal drug clearance.

^bThe medication was formulated as a viscous suspension by mixing powdered fluticasone with a hydroxypropyl methylcellulose gel at a concentration of 1 mg/8 ml.

^cOral viscous budesonide preparation consists of mixing 1–2 mg budesonide with 5 mg of sucralose or similar.

^dSpecific doses in children will be determined by age, height, or weight.

^eAvailable in several European countries, the daily dose is divided into two doses.

^fFour doses of 50 µg applied orally by spray four times daily.

^gA 150 mg/ml suspension is composed of powder forms of mometasone furoate, hydroxypropyl methylcellulose, potassium sorbate, citric acid, stevia, sodium benzoate, and liquid flavoring agent.

^hProvided at inhalation aerosol 80 µg per puff; two puffs swallowed twice a day.

Figura 5: Propuesta de manejo de EoE.
(WASIK, J. 2023).

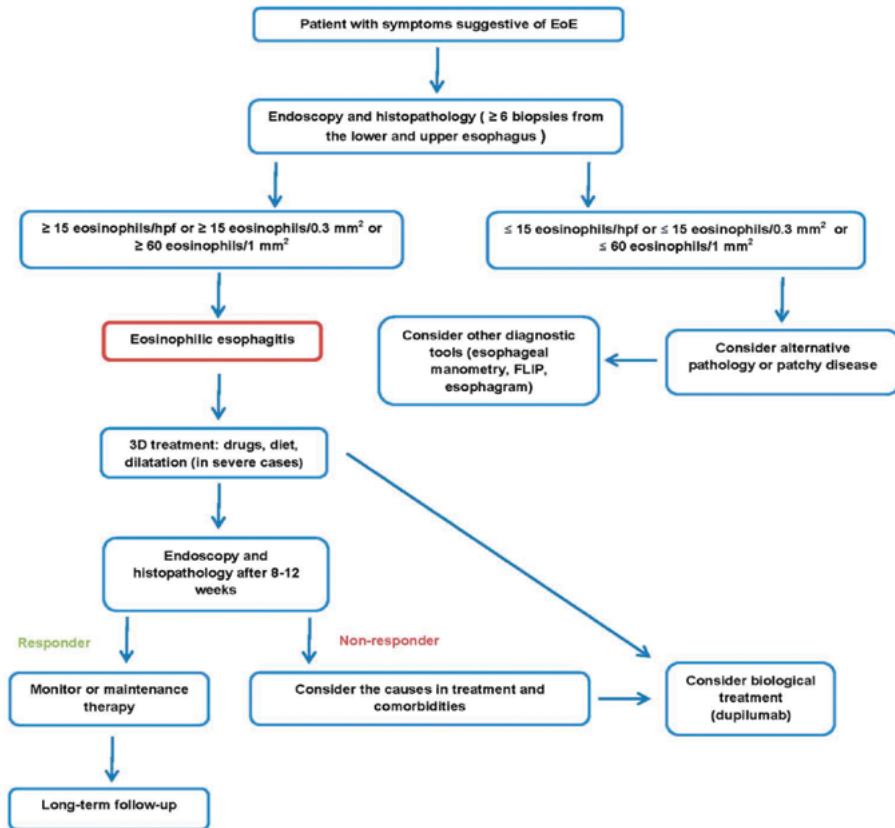
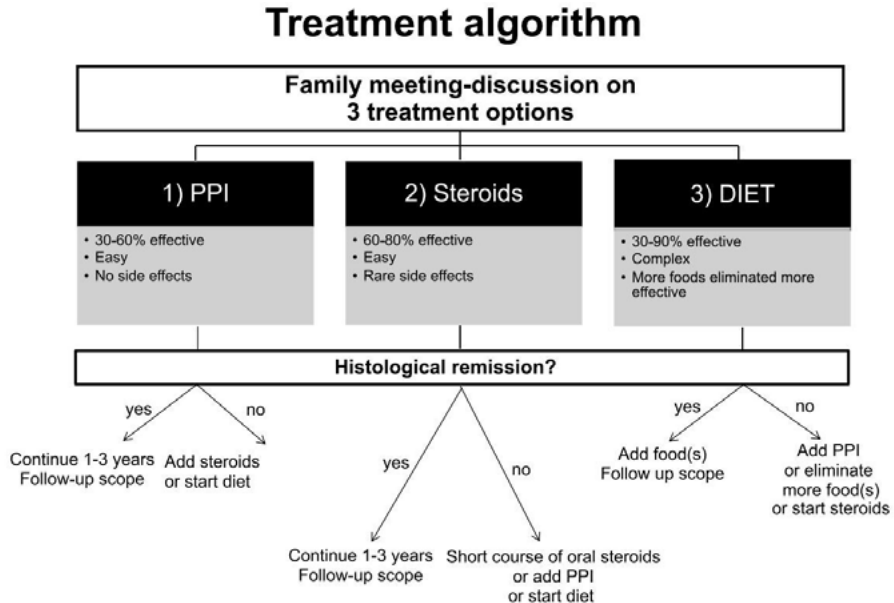


Figura 6: Algoritmo clínico práctico de EoE en pediatría.
(BARNI, S. 2021).



9. Bibliografía

- 1) ACEVES, S. S. et al. (2022). «Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: A yardstick», *Ann. Allergy Asthma Immunol.* [Online] 130 (3), pp. 371–378
- 2) ARIAS, A. et al. (2019). «Molecular basis and cellular mechanisms of eosinophilic esophagitis for the clinical practice», *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* [Online] 13 (2), pp. 99–117.
- 3) ARIAS-GONZÁLEZ L. et al. (2024). «Fibrous Remodeling in Eosinophilic Esophagitis: Clinical Facts and Pathophysiological Uncertainties», *J. Mol. Sci* [Online] 25, pp. 927
- 4) ATTWOOD, S. et al. (1993). «Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome», *Digest Dis Sci.* [Online] 38 (1), pp.109-119.

- 5) BARNI, S. et al. (2021). «Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician», *Italian Journal or Pediatrics*. [Online] 47(1), pp. 230.
- 6) BIEDERMANN, L. et al. (2021). «Eosinophilic esophagitis-establish facts and new horizons», *Seminars in immunopathology*. [Online] 43 (3), pp. 319-335.
- 7) DELLON, E. S. (2022). «A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions», *Gastroenterology*. [Online] 163(1): pp. 59–76.
- 8) DE ROOIJ, W. E. et al. (2021). «Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort», *Neurogastroenterol. Motil.* [Online] 33 (7), pp. 14072
- 9) DHAR, A. et al. (2022). «British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults», *Gut* . [Online] 71 (8), pp. 1459–1487
- 10) DOBBINS, J. W. et al. (1977). «Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement», *Gastroenterology*. [Online] 72 (6), pp. 1312-1316.
- 11) FEO-ORTEGA, S. et al. (2022). «Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician», *Ther Adv Gastroenterol* [Online] 15, pp.1-19.
- 12) FOGG, M. et al. (2003). «Pollen and eosinophilic esophagitis», *J Allergy Clin Immunol* [Online] 112 (4), pp. 796-797.
- 13) FUJIWARA, Y. (2009). «Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis», *J. Gastroenterol.* [Online], 55 (9), pp. 833–845.
- 14) FURUTA, G.T. et al. (2007). «Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systemic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment», *Gastroenterology*. [Online] 133 (4), pp. 1342-1363.
- 15) CENTENO G. (2022). «Informe de Posicionamiento Terapéutico de budesónida comprimidos bucodispersables (Jorveza®) en el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis eosinofílica» URL: Información sobre la reunión del 8 de Julio de 2013 (aemps.gob.es). [15/01/2024]
- 16) HIRANO, I. et al (2013). «Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system», *Gut*. [Online] 62 (4), pp. 489–495.

- 17) KAGALWALLA, A.F. et al (2006) «Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis», *Clin Gastroenterol Hepatol.* [Online] 4(9), pp. 1097–1102.
- 18) KELLY, K. J. et al (1995). «Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula», *Gastroenterology.* [Online] 109 (5), pp. 1503-1512.
- 19) LAM, A. Y. et al (2022). «Eosinophilic esophagitis: New molecules, better life?», *Current Opinion in Pharmacology.* [Online] 63, pp. 102183.
- 20) LETRÁN, A. et al (2006). «Esofagitis eosinofílica. ¿Cuándo debemos sospecharla?», *Pediátrika.* [Online] 26(3), pp. 69-74..
- 21) LIACOURAS, C. A. et al. (2011). «Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults», *J Allergy Clin Immunol.* [Online] 128 (1), pp. 3-20.
- 22) LIPOWSKA, A. M. et al (2018). «Demographic Features of Eosinophilic Esophagitis», *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* [Online] 28 (1), pp. 27–33.
- 23) LUCENDO, A. J. et al (2017). «Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults», *United European Gastroenterology Journal.* [Online] 5(3), pp. 335–358.
- 24) LUCENDO, A. J. et al (2016). «Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial», *Gastroenterology.* [Online] 157(1), pp. 74–86.
- 25) LUCENDO, A. J. et al (2013). «Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease», *J Allergy Clin Immunol.* [Online] 131(3), pp. 797-804.
- 26) MISHRA, A. et al (2001). «An etiological role for aeroallergen and eosinophils in experimental esophagitis», *J Clin Invest* [Online] 107 (1), pp. 83-90.
- 27) NAVARRO, P. et al (2019). «Systematic review with meta-analysis: The growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies», *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Online] 49 (9), pp.1116–1125.
- 28) NAVARRO, P. et al (2022). «Accurate and timely diagnosis of Eosinophilic Esophagitis improves over time in Europe. An analysis of the EoE

- CONNECT Registry», *United Eur. Gastroenterol. J.* [Online] 10 (5), pp. 507–517.
- 29) NOEL, R. J. et al. (2004). «Eosinophilic esophagitis», *N Engl J Med.* [Online] 351 (9), pp. 940-941.
- 30) RAJAN, J. et al. (2016). «Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids», *J Allergy Clin Immunol.* [Online] 137 (1), pp.147–156.
- 31) REED, C.C. et al. (2019). «Eosinophilic esophagitis», *Med Clin North Am.* [Online] 103 (1), pp. 29-42.
- 32) UNDERWOOD, B. et al (2023). «Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis», *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Online] 130(1), pp. 28–39
- 33) WASIK, J. et al (2023). «Eosinophilic Esophagitis-What we know so far?», *J. Clin.Med.* [Online] 12 (6), pp. 2259.
- 34) WILSON, J.M. et al (2020). «The Role of Food Allergy in Eosinophilic Esophagitis», *J. Asthma Allergy.* [Online] 13, pp. 679–688.
- 35) YOUNG, E. et al (2022). «Pathophysiology of Dysphagia in Eosinophilic Esophagitis: Causes, Consequences, and Management», *Dig. Dis. Sci.* [Online] 67 (4), pp. 1101–1115.