https://doi.org/10.22516/25007440.1276

Artículo de revisión

Esofagitis eosinofílica: estado del arte en 2024

Eosinophilic Esophagitis: State of the Art in 2024

Fabián Juliao-Baños,[1*] Adán Lúquez-Mindiola.[2]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Juliao-Baños F, Lúquez-Mindiola A. Esofagitis eosinofílica: estado del arte en 2024. Revista. colomb. Gastroenterol. 2024;39(4):435-446. https://doi.org/10.22516/25007440.1276

[1] Médico internista, gastroenterólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
[2] Médico internista, gastroenterólogo. Instituto de salud digestiva, GutMédica. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Fabián Juliao-Baños.
fabianjuliao@hotmail.com

Fecha recibido: 22/08/2024
Fecha aceptado: 08/11/2024

Resumen

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inmune y alérgica que está incluida en los desórdenes gastrointestinales eosinofílicos primarios. La incidencia y prevalencia han aumentado en las últimas décadas, así como la conciencia de esta enfermedad entre los gastroenterólogos. Es más frecuente en hombres jóvenes con antecedentes atópicos. Los criterios diagnósticos incluyen síntomas e histología de esófago con un recuento ≥15 eosinófilos/campo de alto poder o >60 eosinófilos/mm^2, esta eosinofilia debe estar solo en el esófago y se deben descartar otras causas de eosinofilia. El tratamiento se basa en las 3 D: dieta, drogas y dilatación endoscópica. Se han aprobado nuevas terapias biológicas como dupilumab, y están en investigación novedosas estrategias terapéuticas para el manejo de esta enfermedad.

Palabras clave

Esofagitis eosinofílica, esofagitis, eosinofilia, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is an immune-mediated and allergic disease categorized as a primary eosinophilic gastrointestinal disorder. Its incidence and prevalence have increased over the past decades, alongside growing awareness of the condition among gastroenterologists. EoE is more common in young males with a history of atopy. Diagnostic criteria include symptoms and esophageal histology showing a count of ≥15 eosinophils per high-power field or > 60 eosinophils/mm², with eosinophilia restricted to the esophagus and other causes of eosinophilia excluded. Treatment follows the "3 Ds" approach: diet, drugs, and endoscopic dilation. Recently approved biological therapies, such as dupilumab, and novel therapeutic strategies are under investigation for managing this condition.

Keywords

Eosinophilic esophagitis, esophagitis, eosinophilia, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

El término *eosinófilo* fue introducido por Paul Ehrlich para describir unas células con gránulos que tenían afinidad por la eosina y otros colorantes ácidos[1]. Los desórdenes gastrointestinales (GI) eosinofílicos se caracterizan por infiltración eosinofílica del tracto GI con síntomas GI en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia[2]. La esofagitis eosinofílica (EEo) hace parte de los desórdenes eosinofílicos primarios[2]. El primer caso de EEo fue descrito en 1978 por Landres y colaboradores, y fue interpretado como un trastorno de motilidad tipo acalasia[3]. Posteriormente, en 1982, se documentó eosinofilia en el esófago, pero fue malinterpretado y se consideró un biomarcador diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)[4]. Pasaron dos décadas para que se considerara a la EEo como una entidad diferente, con la publi-

cación de dos series de casos, por Attwood y colaboradores en 1993 en Estados Unidos, quienes reportaron 12 casos de pacientes con disfagia, eosinofilia esofágica y monitorización de pH-metría 24 horas normal, y por Straumann y colaboradores en 1994 en Suiza en 10 pacientes con disfagia. Ambas series encontraron que la EEo es más frecuente en hombres con atopias, con hallazgos endoscópicos diferentes a los encontrados en pacientes con ERGE[5,6]. Con la realización del primer consenso de expertos para el diagnóstico y manejo de EEo en 2007, se facilitó el reconocimiento y diagnóstico de esta patología hasta nuestros días[7,8]. En esta revisión se realiza una descripción general de la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la EEo están aumentando a nivel mundial, tanto en niños como en adultos. En una reciente revisión sistemática con 40 estudios, desde 1976 hasta 2022, que incluyó a 288 millones de participantes y 147.668 pacientes con EEo de 15 países de los 5 continentes, la incidencia global fue de 5,31 casos por 100.000 habitantes-año (intervalo de confianza [IC] del 95%; 3,98-6,63) y la prevalencia global fue de 40,04 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 31,10-48,98); es mayor en hombres y en países desarrollados (es más frecuente en Norteamérica que en Europa) y ha aumentado con el tiempo (la incidencia y prevalencia se han incrementado 27,2 y 9,1 veces, respectivamente, en comparación con estudios previos al año 2000)[9]. Esto último puede estar asociado a un incremento global de las enfermedades inmunomediadas, un mayor conocimiento e interés por esta patología, un cambio reciente en los criterios diagnósticos, factores ambientales como la modificación en la producción de alimentos como la leche, el abuso de antibióticos, entre otros, así como también a una mayor sospecha, la posibilidad de realizar endoscopia alta y la toma de biopsias de esófago por parte de los gastroenterólogos[10,11].

Existe un predominio de EEo en el sexo masculino, con una relación 3:1 con respecto al sexo femenino[12]. Más del 65% de los casos ocurren durante la infancia y adolescencia, con un pico de prevalencia entre los 30 y 44 años de edad[13]. En Latinoamérica hay muy pocos datos epidemiológicos publicados. Un estudio colombiano realizado en niños y adolescentes, en el que se incluyó a 46 pacientes, 31 de sexo masculino, encontró que la edad promedio fue 11,8 años (rango: 11 meses-18 años) y el 69% eran adolescentes[14]. En un estudio reciente realizado en población adulta colombiana en el que se incluyeron 152 pacientes, 58,6% hombres, la edad promedio de presentación fue 43,3 años (rango: 18-79 años) y el 51,3% se encontraron entre la cuarta y quinta décadas de la vida[15].

Se ha evidenciado una fuerte asociación familiar con un riesgo relativo desde 10 hasta 64 veces, más en hermanos, padres y hombres; 57,9% en gemelos monocigotos, 36,4% en dicigotos y 2,4% en hermanos no gemelos. Sin embargo, el análisis de la cohorte de gemelos reveló un rol importante del ambiente común (81%) comparado con la heredabilidad genética (14,5%)[16]. Un estudio reciente encontró 35 casos (14,6%) de EEo en 239 familiares de 37 pacientes con EEo, más frecuente en hombres que en mujeres (p = 0,027) y en sujetos con síntomas atópicos[17]. Se han realizado múltiples estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) para identificar *loci* genéticos asociados, centrados especialmente en el ligando de quimiocina 26 (CCL26) y calpaína 14 (CAPN14)[18].

FISIOPATOLOGÍA

La EEo es una enfermedad inflamatoria crónica con respuesta celular tipo 2, en la cual los linfocitos T tipo 2 ayudadores (*helper* T_h2) son el eje central de la respuesta inmunitaria adaptativa. La respuesta celular tipo 2 está involucrada en la defensa contra parásitos, venenos y toxinas, y en enfermedades alérgicas. Se cree que las respuestas celulares tipo 2 inician en los tejidos epiteliales con la producción de alarminas (interleucina [IL]-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica), que pueden activar tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa. Las alarminas liberadas por el epitelio activan las células linfoides innatas, que a su vez liberan grandes cantidades de IL-5, IL-9 e IL-13, y de este modo se activan las células efectoras, como los eosinófilos, macrófagos, basófilos y mastocitos. Los mastocitos y basófilos son fuentes adicionales de citocinas tipo 2, particularmente IL-4 e IL-13. La IL-5 es crucial en el desarrollo, crecimiento, maduración, activación y supervivencia de eosinófilos. Las IL-4 e IL-13 tienen funciones esenciales en la inflamación de T_h2, influyendo significativamente en la permeabilidad de la barrera epitelial; la IL-4 inhibe la apoptosis de los eosinófilos e induce su quimiotaxis al incrementar la expresión de eotaxina 3, y ambas IL también inducen remodelación tisular, con depósito de colágeno y angiogénesis[20,21]. La EEo se caracteriza por la expresión de un transcriptoma esofágico único[21].

Asimismo, existe evidencia de una etiología alérgica en EEo. Se ha documentado una alta prevalencia de enfermedades atópicas en estos pacientes, como asma bronquial, y la eliminación de ciertos alimentos de la dieta induce remisión clínica de esta patología y recidiva con reintroducción de los mismos[21]. Esta entidad se caracteriza por una hipersensibilidad a alimentos no mediada por inmunoglobulina (Ig) E, con mayor expresión de IgG4[22,23]. Un resumen de la fisiopatología se muestra en la **Figura 1**[24].

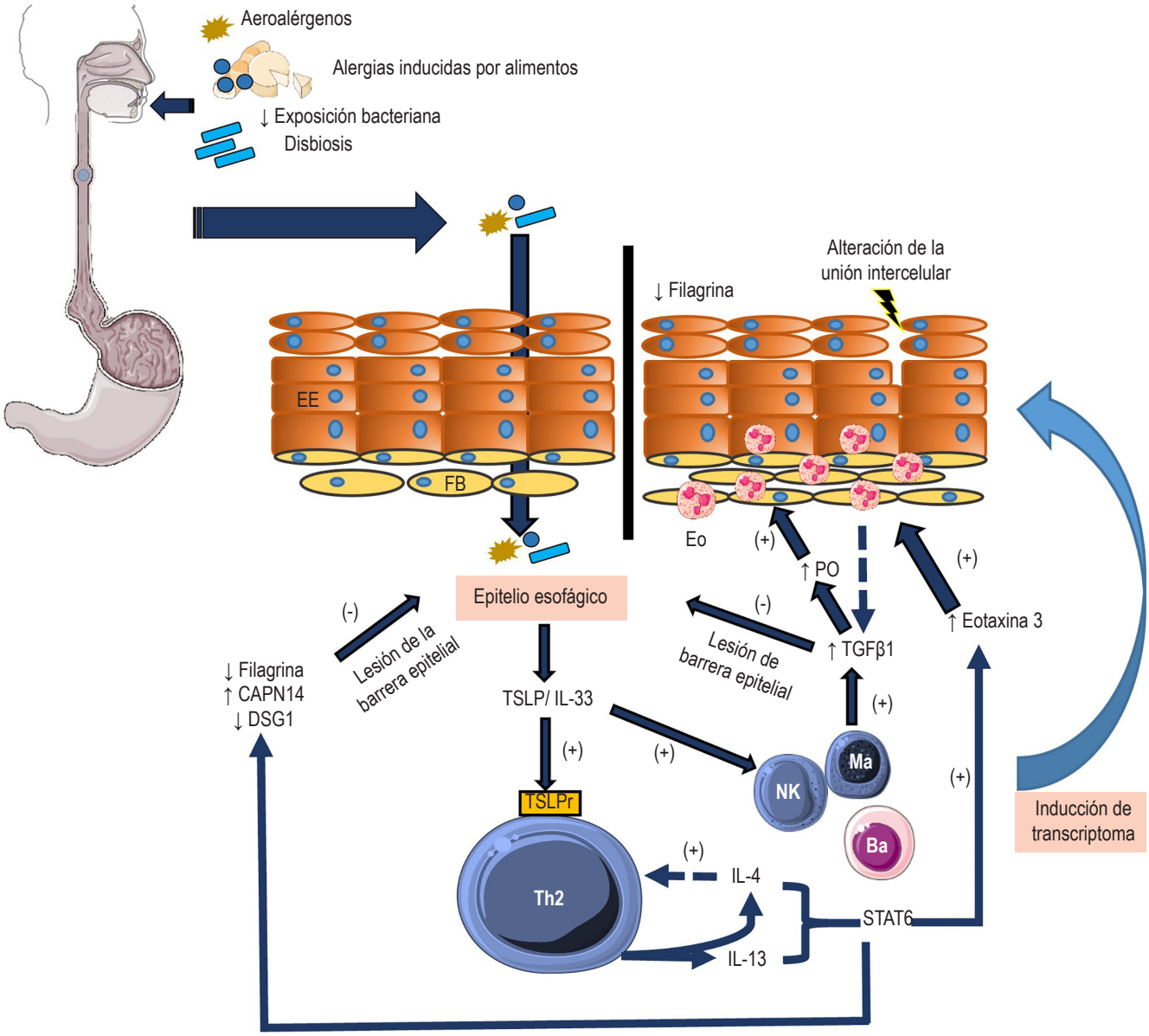


Figura 1. Fisiopatología de la esofagitis eosinofílica. Ba: basófilos; CAPN14: calpaína 14; DSG1: desmogleína 1; EE: epitelio esofágico; Eo: eosinófilos; FB: fibroblastos; IL: interleucina; Ma: mastocitos; NK: células asesinas naturales; PO: periostina; STAT 6: transductor de señal y activador de transcripción 6; TGFβ1: factor de crecimiento transformante beta 1; T_h2: T *helper* tipo 2; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; TSLPr: receptor de linfopoyetina estromal tímica. Modificada de: Gómez-Aldana A, et al. World J Gastroenterol. 2019;25(32):4598-4613[24].

DIAGNÓSTICO

La EEo es una patología inflamatoria crónica inmunoalérgica. En un consenso de expertos en 2018, se definió la EEo como una patología caracterizada por síntomas de disfagia o impactación de alimentos en adultos y problemas de alimentación, dolor abdominal o vómito en niños, con histología de esófago que muestra un conteo de eosinófilos ≥15 eosinófilos/campo de alto poder (CAP) o >60 eosinófilos/mm^2, y esta eosinofilia debe estar solo en el esófago[25]. Condiciones atópicas y hallazgos endoscópicos como anillos, surcos longitudinales, edema de la mucosa, exudados blanquecinos, estenosis y desgarros de la mucosa aumentan la sospecha del diagnóstico. Adicionalmente, deben descartarse otras causas de eosinofilia, como acalasia, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, reacción

a medicamentos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades del tejido conectivo, gastroenteritis eosinofílica, vasculitis e infecciones (hongos, virus). La EEo y la ERGE no son mutuamente excluyentes, y no es necesario realizar una prueba terapéutica con inhibidor de la bomba de protones (IBP) para establecer el diagnóstico de EEo[25]. Un algoritmo diagnóstico se muestra en la **Figura 2** (11).

Los tres pilares del diagnóstico de la EEo son los síntomas, la histología y los hallazgos endoscópicos. En niños pequeños, los síntomas son inespecíficos: náuseas, vómito, rechazo a las comidas, dolor abdominal y retardo del crecimiento. En niños mayores y adultos se manifiesta con pirosis, dolor torácico, disfagia para sólidos e impactación alimentaria. Existen varios índices para cuantificar disfagia en EEo, y el más mencionado es el cuestionario de disfagia (DSQ)[11,26]. En pacientes con disfagia para sólidos, el estudio inicial es realizar una endoscopia digestiva superior; en EEo, solo 5% de la mucosa esofágica es endoscópicamente normal.

Se ha desarrollado un índice endoscópico para determinar la gravedad, denominado *marcador de referencia endoscópico* (EREFS), que incluye los cinco signos endoscópicos más prominentes (**Figura 3**): edema ("Edema"), anillos ("Rings"), exudados ("Exudates"), surcos ("Furrows") y estenosis ("Strictures"); el puntaje es de 0-9 y, a mayor puntaje, mayor gravedad; es el índice que se debe usar de rutina en la descripción endoscópica de pacientes con EEo, para usar los mismos términos entre los gastroenterólogos[27]. Un consenso reciente de endoscopia en EEo recomienda tomar tres biopsias en el esófago proximal y tres biopsias en el esófago distal ante la sospecha diagnóstica y para el seguimiento de los pacientes[28]. Aparte de un recuento de ≥15 eosinófilos/CAP, otros cambios histológicos, como la espongiosis, hiperplasia de la zona basal, mastocitosis y elongación de papilas, se encuentran en pacientes con EEo[29]. Un nuevo índice de gravedad de EEo (I-SEE) propuesto por un consenso multidisciplinario de expertos internacionales, que incluye aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos, permite determinar la gravedad de estos pacientes en la consulta: un puntaje de 0-6 es leve, de 7-14 es moderado y ≥15 es grave[30].

TRATAMIENTO

Las metas de tratamiento en EEo son el control de síntomas y la inflamación para prevenir complicaciones, como la aparición de estenosis y la impactación de alimentos. Para lograr esos objetivos se ha recomendado la regla de las 3 D (dieta, drogas y dilatación); de estas, la única que trata la causa es la dieta, mientras que la dilatación endoscópica es un tratamiento para aliviar los síntomas, sin efectos en la inflamación ni en la modificación del curso de la enfermedad. Observar no es una opción en el tratamiento de EEo; una vez se diagnostique, el paciente debe iniciar el tratamiento para inducir y mantener la remisión de la enfermedad por un alto riesgo de recurrencia de la misma[11].

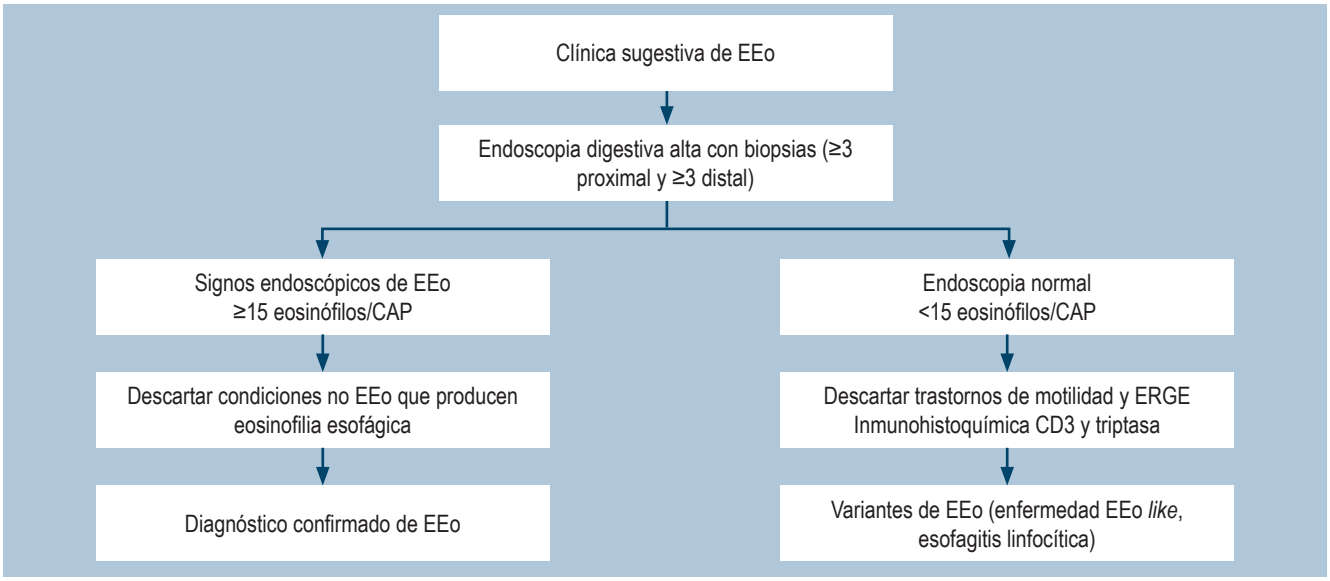


Figura 2. Diagnóstico de esofagitis eosinofílica. CAP: campo de alto poder; EEo: esofagitis eosinofílica; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. Modificada de: Biedermann L, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(2):101-119[11].

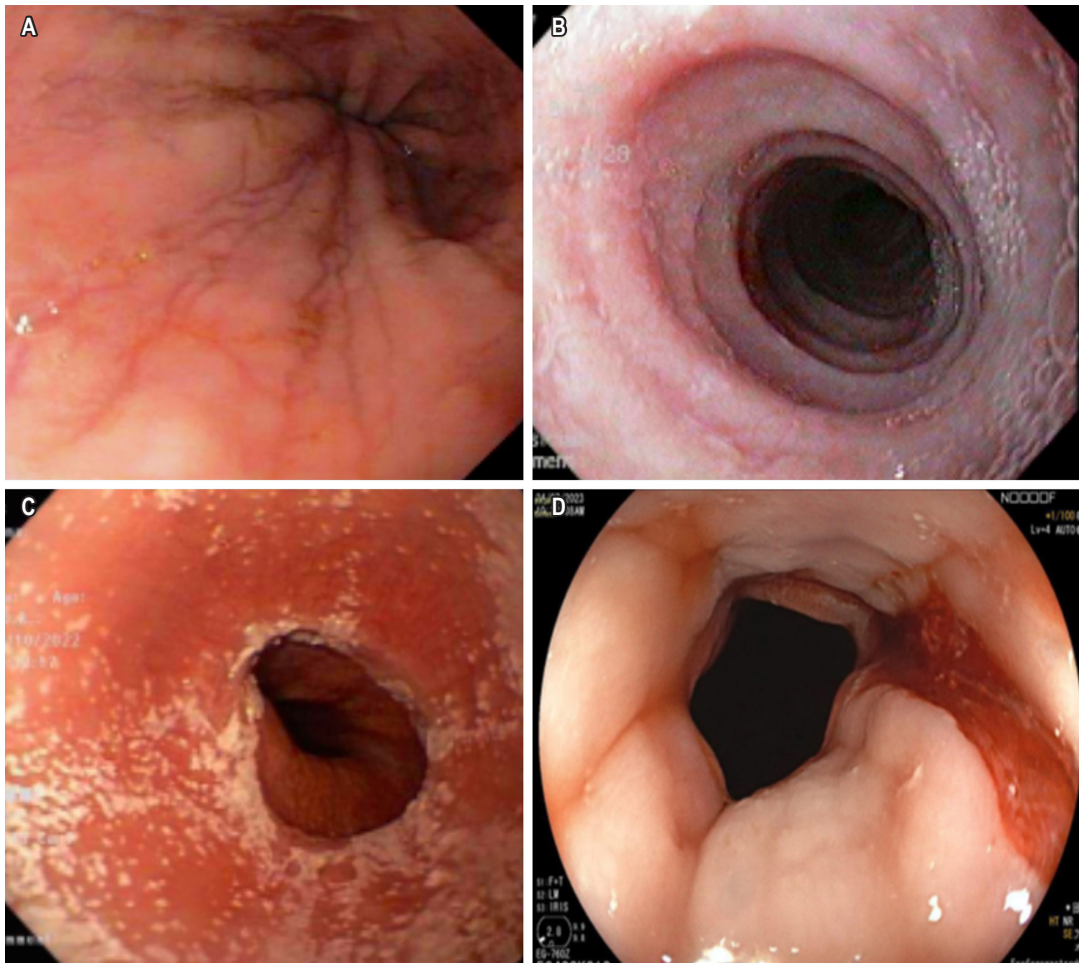


Figura 3. Hallazgos endoscópicos en esofagitis eosinofílica. **A.** Edema y surcos longitudinales. **B.** Anillos. **C.** Exudados blanquecinos. **D.** Desgarro mucoso. Imágenes propiedad de los autores.

Dieta

La respuesta inflamatoria en pacientes con EEo es ocasionada por la exposición del epitelio esofágico a proteínas de alimentos; por tanto, el tratamiento con dieta elemental proporciona altas tasas de remisión clínica, endoscópica e histológica. El primer estudio con dieta exclusiva con aminoácidos se remonta hacia 1995 en 10 niños con EEo atribuida a ERGE refractario[31]. Una revisión sistemática de 6 estudios observacionales reportó remisión histológica con dieta elemental en 93,6% de los pacientes, comparado con 13,3% con placebo (riesgo relativo [RR]: 0,07; IC 95%: 0,05-0,12)[32].

A pesar de lo anterior, el manejo dietético de mantenimiento en pacientes con EEo es un reto, pues no existen pruebas confiables para identificar cuál alimento es el que está provocando la enfermedad, y las guías internacionales tampoco las recomiendan; por tanto, la escogencia de los alimentos a restringir sigue siendo empírica, teniendo en cuenta su potencial alergénico, y la adherencia estricta es un reto debido a que altera la calidad de vida de los pacientes. El objetivo del manejo dietético en EEo es disminuir en lo posible los alimentos disparadores de respuesta inflamatoria, para asegurar una adecuada nutrición al paciente y minimizar al máximo alteraciones en su calidad de vida[11].

La dieta de eliminación empírica de 6 alimentos con riesgo alergénico (leche de vaca, trigo, soya, huevo, nueces y comida de mar) fue el primer régimen aplicado tanto a niños como a adultos con EEo, con mayor adherencia que la dieta elemental, pero la reintroducción de los alimentos consume tiempo y costos, ante la necesidad de realizar endoscopia con biopsia de esófago para identificar

cuál de los elementos es el que desencadena la eosinofilia. Sin embargo, estos estudios pudieron determinar cuál de estos alimentos eran más alergénicos; por ejemplo, la leche de vaca y el trigo son más alergénicos que las nueces y la comida de mar, lo cual ha abierto la posibilidad de hacer estudios con dietas menos restrictivas[33]. Una revisión sistemática de dieta de eliminación en EEo, con 34 estudios y 1762 pacientes, que incluía dieta de eliminación de 6 alimentos, dieta de exclusión de 4 alimentos (lácteos, trigo, huevo y soya), dieta de eliminación de solo lácteos y dieta de eliminación dirigida por prueba de alergia, encontró una tasa de remisión histológica de 61,3% (IC 95%: 53,0%-69,3%), 49,4% (IC 95%: 32,5%-66,3%), 51,4% (IC 95%: 42,6%-60,1%) y 45,7% (IC 95%: 32,0%-59,7%), respectivamente, y la tasa de respuesta clínica fue de 92,8% (IC 95%: 81,2%-99,6%), 74,1% (IC 95%: 49,8%-92,6%), 87,1% (IC 95%: 58,4%-99,9%) y 69,0% (IC 95%: 50,2%-85,3%)[33]. Un estudio más reciente aleatorizado y multicéntrico, en 129 adultos con EEo, no encontró diferencias significativas en cuanto a remisión histológica comparando la dieta de exclusión de seis alimentos con exclusión de solo lácteos, a seis semanas de seguimiento (40% frente a 34%; $p = 0,58$; IC 95%: 11-23)[34]. Con todo lo anterior, es recomendable iniciar tratamiento dietético con exclusión solo de lácteos en pacientes con EEo motivados, y según la respuesta, excluir otros alimentos.

Drogas

Esteroides

La primera experiencia con esteroides en EEo se publicó en 1998, con 20 pacientes pediátricos con síntomas de ERGE refractarios a tratamiento antirreflujo, con buena respuesta a la metilprednisolona oral[35]. Posteriormente, se utilizaron esteroides en inhalocámaras con posterior deglución. Una revisión sistemática de 8 ensayos controlados aleatorizados de esteroides tópicos comparados con placebo encontró que 64,9% de los pacientes lograron la remisión histológica en comparación con 13,3% de individuos tratados con placebo (RR: 0,39; IC 95%: 0,26-0,58). En cuanto a los eventos adversos, se presentaron en el 43% del grupo con esteroides en comparación con el 36% del grupo placebo (RR: 1,0; IC 95%: 0,85-1,19)[32]. La dosis recomendada de fluticasona propionato es de 880-1760 µg/día, 2-4 *puffs* 2 veces/día; cada *puff*, dependiendo de la presentación, contiene de 125-250 µg. La dosis de budesonida es de 2-4 mg/día, administrada dos veces al día[36].

Existen nuevas presentaciones de esteroides tópicos deglutidos, entre ellos la budesonida oral dispersable efervescente, aprobada en 2018 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y la budesonida en suspensión oral viscosa aprobada en febrero de 2024 en Estados Unidos. Hay estudios en curso con fluticasona en tabletas orodispersables[11]. Se recomienda no tomar o comer 30 a 60 minutos después de la ingestión y posteriormente enjuagar la boca para evitar moniliasis. Entre los efectos adversos de los esteroides se ha descrito la candidiasis oral (1%) y la candidiasis esofágica (5%-30%), e insuficiencia suprarrenal en el 16% de los pacientes[24].

Inhibidores de la bomba de protones

Existen varios mecanismos que explican la respuesta de pacientes con EEo al tratamiento con IBP. En primer lugar, tiene una actividad antisecretora, al aumentar el pH del refluido, que restaura la integridad de la mucosa esofágica y previene la dilatación de espacios intercelulares, lo que disminuye la inflamación y restaura la barrera epitelial. Adicionalmente, los IBP tienen mecanismos antiinflamatorios: bloquean las moléculas de adhesión evitando la activación de citocinas proinflamatorias, impiden la activación de STAT6, la cual media la expresión de eotaxina 3 reclutadora de eosinófilos, y, por último, bloquea la IL-13, lo que evita la activación de eosinófilos[37]. Una revisión sistemática de 23 estudios observacionales encontró que los pacientes con IBP lograron remisión histológica en 41,7% de los casos, comparado con 13,7% de placebo (RR: 0,66; IC 95%: 0,61-0,72)[32]. Se recomiendan dosis de IBP moderadas (20 mg) o altas (40 mg) dos veces al día[38]. La mayoría de pacientes mantienen la remisión clínica e histológica con dosis de IBP iguales o menores de 40 mg/día[39].

Bloqueadores de ácido competitivo del potasio (P-CAB)

Este grupo novedoso de medicamentos bloqueadores de ácido sería una alternativa para el tratamiento. En células de pacientes con EEo se han observado efectos antiinflamatorios, similares a los IBP, al parecer mediado por una bomba de protones no gástrica que media la secreción de eotaxina 3 estimulada por citocinas T_h2[40]. La primera serie de casos fue publicada en Japón en 2016, sobre cuatro pacientes que no lograron la remisión histológica con esomeprazol 20 mg/día durante tres meses[41]. En un estudio retrospectivo, el vonoprazán mostró eficacia similar a los IBP con respecto a la respuesta sintomática, endoscópica e histológica en pacientes con EEo[42].

Terapia biológica

En pacientes con EEo grave o refractaria al tratamiento convencional, se ha propuesto utilizar terapia biológica; teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad, se han realizado estudios clínicos con agentes que bloquean concomitantemente IL-4/IL-13 e IL-5. Dentro de estos, el más estudiado ha sido el dupilumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que bloquea la cadena α, subunidad del receptor de IL-4 (IL-4Rα), que comparten la IL-4

y la IL-13, que inhibe la señal de ambas IL[43]. Un estudio de fase tres, aleatorizado, controlado y multicéntrico en 81 pacientes con EEo demostró una remisión histológica en el 60% de los pacientes con dupilumab 300 mg subcutáneo semanal comparado con el 5% de pacientes con placebo (p <0,001) a las 24 semanas de seguimiento; la respuesta fue sostenida a las 52 semanas, con un perfil de seguridad aceptable[44]. Un reciente estudio, en pacientes de 1 a 11 años con EEo refractaria a los IBP, también demostró eficacia y seguridad del dupilumab comparado con placebo[45]. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), en Estados Unidos, aprobó el uso de dupilumab en pacientes con EEo como primera o segunda línea desde mayo de 2022; sin embargo, consideramos que en nuestro medio se debería utilizar como terapia de segunda línea en pacientes con EEo grave refractaria al tratamiento convencional.

Otros biológicos, anticuerpos monoclonales anti-IL-5 como mepolizumab, reslizumab y benralizumab, se han estudiado en EEo, con disminución en la eosinofilia periférica y tisular, pero con mínima respuesta clínica, principalmente disfagia[46-48].

Dilatación

La EEo es una enfermedad crónica y progresiva; si no se trata de forma oportuna y adecuada, conduce a remodelación y rigidez de la pared esofágica, con formación de estenosis[49]. Un estudio en 200 pacientes con EEo demostró que la prevalencia de estenosis esofágica incrementa con la duración en el retraso en el diagnóstico, pasando de 17,2% con un retraso de 2 años, a 70,8% cuando el retraso es de más de 20 años (p <0,001)[50]. La dilatación mecánica ha demostrado ser efectiva para reducir los síntomas como la disfagia y es segura para los pacientes, aunque no modifica la inflamación. Las dos técnicas más utilizadas para dilatación son el balón neumático y con bujías de Savary-Gilliard. Recientemente, se ha utilizado un dispositivo cónico transparente llamado BougieCap, de diferentes diámetros, el cual se adosa a la punta del endoscopio y permite dilatación con visualización directa, con mejoría clínica y segura en 50 pacientes con EEo[51]. Se realizó una revisión sistemática de 27 estudios en 845 pacientes con estenosis, de los cuales 87 fueron niños; se reportó el resultado de 1820 dilataciones esofágicas, con un promedio de tres dilataciones por paciente, y la respuesta clínica fue del 95%, con una tasa de perforación de 0,38%, de sangrado de 0,05% y de hospitalización de 0,67%, y no se reportaron muertes asociadas a la dilatación[52]. La recomendación es utilizar dilatación en caso de estenosis, pero si hay EEo activa, requiere otra modalidad de tratamiento con dieta, IBP o esteroides, o una combinación de estos. Lo ideal es primero controlar la inflamación, y realizar dilatación en aquellos con persistencia de disfagia o estenosis.

PROPUESTA DE MANEJO DE EEo

La dieta, los IBP y el uso de esteroides se consideran tratamientos de primera línea para el control de la inflamación en pacientes con EEo. La terapia biológica con dupilumab se considera un tratamiento de segunda línea en pacientes con EEo grave y refractarios al tratamiento convencional, o con otras condiciones atópicas concomitantes como eccema, asma moderada a grave y rinosinusitis crónica con poliposis nasales[53]. La dilatación endoscópica se reserva para pacientes con persistencia de estenosis a pesar del control de la inflamación con el tratamiento médico.

Al comparar las diferentes opciones terapéuticas, se puede decir que los IBP tienen bajo costo, son fáciles de usar y son bien tolerados, pero las tasas de respuesta están entre el 30% y el 50% como monoterapia y son menos efectivos en el fenotipo fibroestenosante. Las dietas de eliminación son naturales, no tienen eventos adversos, rara vez hay deficiencias nutricionales, pero el problema es la adherencia a largo plazo y la necesidad de repetir la endoscopia con biopsias para monitorizar la respuesta. Los esteroides deglutidos son más efectivos que los IBP, pero más costosos, y presentan eventos adversos como moniliasis esofágica. El dupilumab es efectivo, pero requiere aplicación subcutánea semanal; el problema es el costo y algunos efectos adversos como infección en el sitio de inyección y conjuntivitis. No hay consensos para establecer qué medicamento se debe escoger primero; por tanto, el tratamiento médico va a depender de la experiencia del médico, de la motivación del paciente (adherencia) y de la disponibilidad o la aprobación de utilización de los medicamentos en cada país, particularmente diversas presentaciones de esteroides tópicos y dupilumab. Los datos con respecto a la combinación de tratamientos son muy escasos en EEo[53,54].

Similar a lo que se maneja en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se ha propuesto un esquema de tratamiento ascendente (*step up*) y un esquema agresivo y temprano (*top down*), como se muestra en la **Figura 4**[54]. Este último esquema se reservaría en casos graves o con fenotipo estenosante, o cuando coexista la EEo con otras enfermedades atópicas; sin embargo, son necesarios más estudios para poder determinar la utilidad y costo-efectividad de este esquema[55]. Una encuesta realizada con 228 gastroenterólogos de 18 países de Europa reportó que el 82,9% usa los IBP como tratamiento de primera línea; el 41,6%, esteroides tópicos; el 20,6%, dietas de eliminación, y 9,2% terapias combinadas. El 21,5% no utiliza terapia de mantenimiento[56].

Dos aspectos muy importantes son la necesidad de terapia de mantenimiento y la monitorización de la enfermedad. Un consenso de un grupo multidisciplinario de expertos en EEo concluye que el tratamiento de manteni-

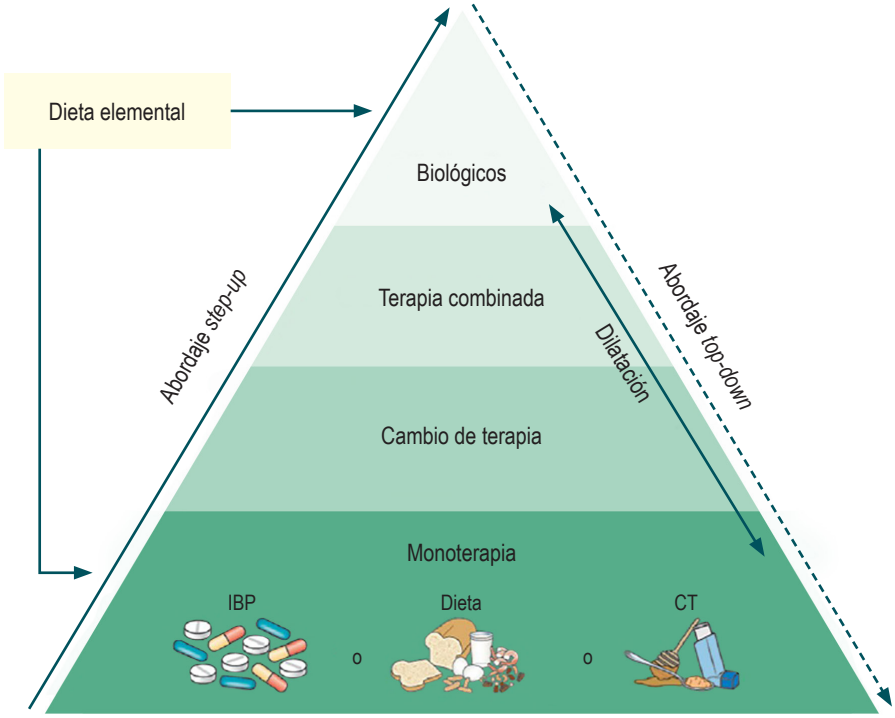


Figura 4. Pirámide terapéutica en esofagitis eosinofílica. CT: corticoide tópico; IBP: inhibidor de la bomba de protones. Modificada de: Oliva S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(9):1763-1769[54].

miento probablemente reduce el desarrollo de complicaciones, y que un seguimiento regular y no "a demanda" es necesario debido a que los síntomas se correlacionan solo moderadamente con la actividad histológica y endoscópica. Es necesario en todos los pacientes medir la actividad de la enfermedad, monitorizar los eventos adversos de los medicamentos, ajustar la terapia y verificar la adherencia al tratamiento. Para monitorizar la enfermedad es necesario evaluar los síntomas, determinar el recuento de eosinófilos y la actividad endoscópica utilizando el marcador de referencia EREFS. La endoscopia con biopsias esofágicas debe realizarse 8-12 semanas después del inicio de la terapia de inducción y, en caso de respuesta, se debe continuar la terapia de mantenimiento. La necesidad de reevaluación endoscópica debe ser individualizada, usualmente en 1 año; en caso de que no haya respuesta y haya cambio de tratamiento, debe realizarse una endoscopia con biopsias de control en 8-12 semanas[57]. Se propone un algoritmo de tratamiento en la **Figura 5**[53].

CONCLUSIÓN

La EEo es una enfermedad alérgica inmunomediada tipo 2, compleja, multifactorial, crónica y progresiva, de descubrimiento relativamente reciente, con criterios diagnósticos definidos, cuyas prevalencia e incidencia vienen en incremento a nivel mundial. Un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado son necesarios para prevenir complicaciones a largo plazo. Es fundamental el tratamiento con dieta, esteroides tópicos e IBP, y la dilatación endoscópica es necesaria en casos de estenosis. Nuevas terapias biológicas como dupilumab han demostrado eficacia y seguridad en EEo, y están en investigación novedosas estrategias terapéuticas para el manejo de esta entidad.

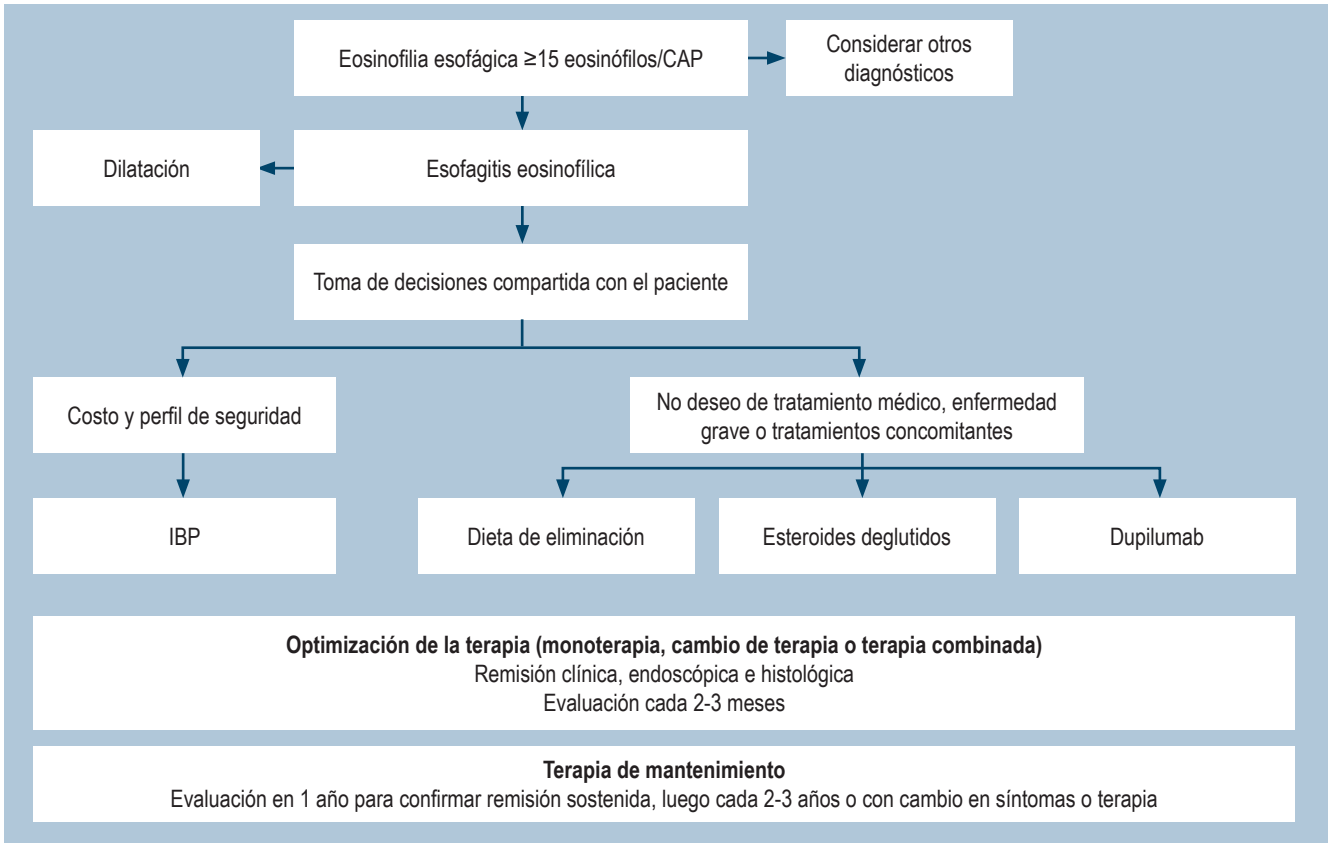


Figura 5. Manejo de esofagitis eosinofílica. CAP: campo de alto poder. IBP: inhibidor de la bomba de protones. Modificada de: Sauer BG, et al. Am J Gastroenterol. 2023;118(5):780-783[53].

REFERENCIAS

1. Kay AB. The early history of the eosinophil. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):575-82. https://doi.org/10.1111/cea.12480
2. Hua S, Cook D, Walker MM, Talley NJ. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(9):1195-209. https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1190268
3. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. Gastroenterology. 1978;74(6):1298-1301. https://doi.org/10.1016/0016-5085(78)90710-2
4. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology. 1982;83(4):818-23. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(82)80011-5
5. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci. 1993;38(1):109-16. https://doi.org/10.1007/BF01296781
6. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr. 1994;124(33):1419-29.
7. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2007;133(4):1342-63. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.017
8. Hirano I. 2015 David Y. Graham Lecture: The First Two Decades Of Eosinophilic Esophagitis-From Acid Reflux To Food Allergy. Am J Gastroenterol. 2016;111(6):770-6. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.136
9. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(13):3270-

3284.e77.
https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.06.005
10. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA. 2021;326(13):1310-1318. https://doi.org/10.1001/jama.2021.14920
11. Biedermann L, Straumann A. Mechanisms and clinical management of eosinophilic oesophagitis: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(2):101-119. https://doi.org/10.1038/s41575-022-00691-x
12. 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(5):1316-21. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.016
13. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319-332.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067
14. Jurado Zambrano LF, Arroyave-Benavides J, Jiménez-Uribe AM, Vera-Chamorro JF, Zambrano-Pérez CA, López-Panqueva RP. Caracterización clínico-patológica de la esofagitis eosinofílica en niños y adolescentes en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Rev Colomb Gastroenterol. 2019;34(1):23-30. https://doi.org/10.22516/25007440.264
15. Juliao-Baños F, Lúquez-Mindiola A, Gómez-Venegas A, Parra-Izquierdo V, Marulanda-Fernández H, Carvajal-Gutiérrez J, et al. Características clínicas, sociodemográficas y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en población adulta en Colombia. 2024; in press.
16. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1084-1092.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.021
17. Peterson K, Clayton F, Qeadan F, Gorman D, Robson J, Allen-Brady K, et al. Esophageal Eosinophilia Is Common Among Relatives of Eosinophilic Esophagitis Patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(5):e957-e963. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.023
18. Ryu S, Lee KH, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Effenberger M, et al. Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects. Int J Mol Sci. 2020;21(19):7253. https://doi.org/10.3390/ijms21197253
19. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. Science. 2012;337(6093):431-5. https://doi.org/10.1126/science.1221064
20. Arias Á, Lucendo AJ. Molecular basis and cellular mechanisms of eosinophilic esophagitis for the clinical practice. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(2):99-117. https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1546120
21. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):333-345. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065
22. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy. 2016;71(5):611-20. https://doi.org/10.1111/all.12846
23. Lee SY, Nahm JH, Kim MJ, Kim Y, Kim JH, Youn YH, et al. Expression of Immunoglobulin G4 in Eosinophilic Esophagitis. J Clin Med. 2024;13(8):2175. https://doi.org/10.3390/jcm13082175
24. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2019;25(32):4598-4613. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4598
25. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;155(4):1022-1033.e10.
26. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(6):634-42. https://doi.org/10.1111/apt.12413
27. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013;62(4):489-95. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817
28. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, Bredenoord AJ, Day L, Dellon ES, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. Gastrointest Endosc. 2022;96(4):576-592. https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.05.013
29. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Dis Esophagus. 2017;30(3):1-8. https://doi.org/10.1111/dote.12470
30. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, et al. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. Gastroenterology. 2022;163(1):59-76. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.025
31. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. Gastroenterology. 1995;109(5):1503-12. https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90637-1
32. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA

Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. Gastroenterology. 2020;158(6):1789-1810.e15. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.039
33. Mayerhofer C, Kavallar AM, Aldrian D, Lindner AK, Müller T, Vogel GF. Efficacy of Elimination Diets in Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(9):2197-2210.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.019
34. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, Katzka DA, Abonia JP, Aceves SS, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(5):408-421. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00012-2
35. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;26(4):380-5. https://doi.org/10.1097/00005176-199804000-00004
36. Główczewski A, Krogulska A. Formulations of Topical Steroids in Eosinophilic Esophagitis-Current Treatment and Emerging Possibilities. J Clin Med. 2022;11(5):1454. https://doi.org/10.3390/jcm11051454
37. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. J Asthma Allergy. 2022;15:281-302. https://doi.org/10.2147/JAA.S274524
38. Muftah M, Goldin AH, Barshop K, Hsu Blatman K, Hamilton MJ, Lo WK, et al. Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Induces Higher Remission Rate in Eosinophilic Esophagitis Than Once-Daily Regimen Regardless of Total Daily Dose. Am J Gastroenterol. 2024;119(5):991-995. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002712
39. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sanchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):534-40. https://doi.org/10.1111/apt.13496
40. Odiase E, Zhang X, Chang Y, Nelson M, Balaji U, Gu J, et al. In Esophageal Squamous Cells From Eosinophilic Esophagitis Patients, Th2 Cytokines Increase Eotaxin-3 Secretion Through Effects on Intracellular Calcium and a Non-Gastric Proton Pump. Gastroenterology. 2021;160(6):2072-2088.e6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.016
41. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained Acid Suppression by Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) May Be An Attractive Treatment Candidate for Patients with Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1203-4. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.167
42. Kuzumoto T, Tanaka F, Sawada A, Nadatani Y, Otani K, Hosomi S, et al. Vonoprazan shows efficacy similar to that of proton pump inhibitors with respect to symptomatic, endoscopic, and histological responses in patients with eosinophilic esophagitis. Esophagus. 2021;18(2):372-379. https://doi.org/10.1007/s10388-020-00783-0
43. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020;50(1):5-14. https://doi.org/10.1111/cea.13491
44. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2022;387(25):2317-2330. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205982
45. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2024;390(24):2239-2251. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312282
46. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Gut. 2010;59(1):21-30. https://doi.org/10.1136/gut.2009.178558
47. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G 3rd, 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(2):456-63, 463.e1-3. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.044
48. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Bredenoord AJ, Hirano I, Peterson KA, et al. Eosinophil Depletion with Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2024;390(24):2252-2263. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313318
49. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. Gastrointest Endosc. 2014;79(4):577-85.e4. https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.027
50. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology. 2013;145(6):1230-6.e1-2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015
51. Schoepfer AM, Henchoz S, Biedermann L, Schreiner P, Greuter T, Reinhard A, et al. Technical feasibility, clinical effectiveness, and safety of esophageal stricture dilation using a novel endoscopic attachment cap in adults with eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc. 2021;94(5):912-919.e2. https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.05.017
52. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-

analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(2):96-105. https://doi.org/10.1111/apt.14123
53. Sauer BG, Barnes BH, McGowan EC. Strategies for the Use of Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2023;118(5):780-783. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002206
54. Oliva S, Aceves SS, Zevit N, Rothenberg ME, Furuta GT, Dellon ES. Crafting a Therapeutic Pyramid for Eosinophilic Esophagitis in the Age of Biologics. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(9):1763-1769. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.04.020
55. Visaggi P, Barberio B, Del Corso G, de Bortoli N, Black CJ, Ford AC, et al. Comparison of drugs for active eosinophilic oesophagitis: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2023;72(11):2019-2030. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-329873
56. Sorge A, Coletta M, Elli L, Bredenoord AJ. Clinical practices and adherence to guidelines for eosinophilic esophagitis: A European survey. Dig Liver Dis. 2024;56(7):1196-1203. https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.12.011
57. Arnim UV, Biedermann L, Aceves SS, Bonis PA, Collins MH, Dellon ES, et al. Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(10):2526-2533. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.018