

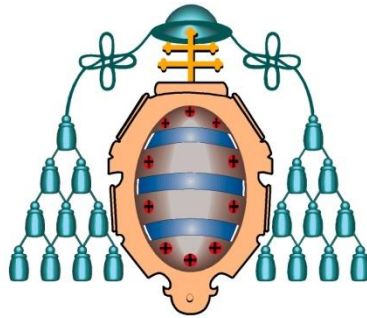
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

# **ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: EPIDEMIOLOGÍA POBLACIONAL Y ANÁLISIS DEL PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN EN DOS ÁREAS GEOGRÁFICAS ESPAÑOLAS**

Nombre del Autor

**ISABEL PÉREZ MARTÍNEZ**



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

# **ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: EPIDEMIOLOGÍA POBLACIONAL Y ANÁLISIS DEL PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN EN DOS ÁREAS GEOGRÁFICAS ESPAÑOLAS**

Nombre del Autor

**ISABEL PÉREZ MARTÍNEZ**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

<b>1.- Título de la Tesis</b>	
Español/Otro Idioma: <b>ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: EPIDEMIOLOGÍA POBLACIONAL Y ANÁLISIS DEL PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN EN DOS ÁREAS GEOGRÁFICAS ESPAÑOLAS</b>	Inglés: <b>EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS: POPULATION-BASED EPIDEMIOLOGY AND ANALYSIS OF SENSITIZATION PROFILES IN TWO SPANISH GEOGRAPHICAL AREAS</b>
<b>2.- Autor</b>	
Nombre: <b>ISABEL PEREZ MARTÍNEZ</b>	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

### RESUMEN (en español)

La esofagitis eosinofílica constituye un proceso inflamatorio crónico del esófago determinado por una respuesta inmunoalérgica frente a diversos antígenos proteicos de la dieta y/o del ambiente. La inflamación esofágica crónica se caracteriza por un predominio de eosinófilos, y clínicamente manifestarse en forma de síntomas de disfunción esofágica, siendo los más característicos la disfagia y los episodios de impactación alimentaria frecuentes.

Pese a que su descripción inicial se realizó hace tan sólo unos 20 años, la EEO representa hoy un problema de salud importante, situándola como la principal causa de disfagia en sujetos jóvenes y la segunda causa de esofagitis crónica tras el reflujo gastroesofágico.

La implicación de una reacción alérgica en el origen de la EEO ha sido propuesta desde la identificación de las primeras series de pacientes con la enfermedad. Hasta un 50% de los pacientes presenta eosinofilia periférica la mayoría presenta una historia personal y familiar de fenómenos alérgicos, tales como asma bronquial, rinitis estacional y conjuntivitis. Muchos de los pacientes afectados muestran resultados positivos en las pruebas cutáneas de alergia, si bien su significado fisiopatológico resulta incierto, en tanto que la evitación de la exposición a alérgenos alimentarios y ambientales ha arrojado resultados dispares en el control de la enfermedad.

Una razón que explicaría la heterogeneidad en la presentación de la EEO y sus formas clínicas podría encontrarse en la falta de estandarización de los estudios alergológicos que se realizan en estos pacientes. Por tanto, resulta imprescindible abordar en este estudio este aspecto y los cambios epidemiológicos acontecidos en los últimos años en la incidencia y prevalencia de la enfermedad en pacientes de diferentes edades y de distintas procedencias geográficas.

Se establecieron los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión sistemática con meta-análisis de las características epidemiológicas de la esofagitis eosinofílica a partir de los estudios disponibles realizados a nivel poblacional en adultos y niños.
2. Describir los cambios acontecidos a lo largo del tiempo en esta enfermedad, analizados comparativamente entre niños y adultos en las diversas áreas geográficas.
3. Describir y analizar las características clínicas y evolutivas de los pacientes adultos con EEO diagnosticados en el HUCA en los últimos tres años.
4. Analizar el perfil de sensibilización a diferentes alérgenos ambientales y alimentarios mediante pruebas cutáneas de sensibilización inmediata mediada por IgE (pruebas cutáneas de *prick*) en nuestro grupo de casos.
5. Comparar el perfil de sensibilización alimentaria y ambiental entre nuestros pacientes y otro grupo de casos seguidos en el Hospital de Tomelloso.

Tras analizar los resultados se plantean en este Trabajo de Investigación las siguientes conclusiones:

1. La incidencia media global de la EEO fue de 3,7 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año (IC 95%: 1,7 a 3,5) y su





- prevalencia fue de 22,7 casos por  $10^5$  habitantes (IC 95%: 12,4 - 36).
2. La incidencia de la EEO resultó ligeramente superior entre los sujetos adultos (7 nuevos casos por  $10^5$  habitantes y año; IC 95%, 1-18,3) que entre los niños (5,1 nuevos casos por  $10^5$  habitantes y año; IC 95%, 1,5 a 10,9) ( $p=0,68$ ).
  3. La tasa de prevalencia poblacional de la EEO en adultos (32,5 casos por  $10^5$  habitantes; IC 95% 12,4-62,2;  $I^2 = 99,9\%$ ) resultó significativamente superior a aquella en población infantil (29,5 por  $10^5$ ; IC 95%, 17,5 - 44,7;  $I^2 = 98,6\%$ ) ( $p=0,02$ ).
  4. Los hombres presentan el doble de riesgo que las mujeres para desarrollar una EEO, con un *odds ratio* (OR) de 2,01 (IC 95% 1,63 a 2,48).
  5. La frecuencia de manifestaciones atópicas y el perfil de sensibilización ambiental mediada por IgE es similar entre los pacientes con EEO y los controles atópicos residentes en la misma zona geográfica.
  6. Los pacientes con EEO de Tomelloso presentan mayor frecuencia de sensibilización ambiental que los de Asturias ( $p<0,005$ ).
  7. El perfil de sensibilización alimentaria, tanto en Asturias como en Tomelloso, es diferente al de sus respectivos controles.
  8. La frecuencia de sensibilización a leche, trigo y huevo, los 3 principales alimentos desencadenantes de EEO, fue similar entre los pacientes con EEO y los controles atópicos.

## RESUMEN (en Inglés)

The eosinophilic oesophagitis (EoE) is a chronic inflammatory condition of the esophagus due to a sharp allergic response against the presence of different protein antigens found either within the diet or environment. The EoE is characterised by the main presence of eosinophils, and it is presented with recurrent symptoms of oesophageal dysfunction, most frequently dysphagia and common episodes of food impaction.

Despite its initial description was made just 20 years ago, the EoE represents currently a very important issue of public health; turning out to be the main cause of dysphagia in young adults and the second cause of chronic oesophagitis after the gastroesophageal reflux disease.

The conclusion of an allergic reaction as the source of the EoE was suggested since the diagnosis of the first group of patients affected by the illness. Until a 50% of patients present peripheral eosinophilia, most of them present a personal and family history of allergic conditions, such as bronchial asthma, seasonal rhinitis and conjunctivitis. Most of the affected patients show positive results during the skin tests done for allergies; however, it is not quiet certain its physiopathology, due to random results obtained after avoiding the exposure to food and ambient allergens as a control method of the disease.

One reason which explains the resulting heterogeneity for the EoE prevalence and its different clinical forms would be the lack of standardised allergic studies that are carried out on these patients. Therefore, it is necessary for the purpose of this study to consider this aspect and the epidemiologic changes having placed during the last years when studying the incidence and prevalence of the disease in patients of different ages and geographic locations.

Aims and objectives sought during the study:

1. To carry out a systematic review with meta-analysis of the epidemiologic characteristics of the EoE in population-based studies
2. To describe the current changes in the disease within the timescale of two evolutive periods, analysed comparing children to adults among different geographic areas.





3. To study the clinical, endoscopic and evolutive features of adult patients with EoE diagnosed at the University Central Hospital of Asturias (HUCA) throughout the last three years.
4. To analyse the sensitization profile to different food and ambient allergens through several immediate-type hypersensitivity (IgE mediated) skin tests (skin prick tests) in our group cases.
5. To compare the sensitization profile among our patients and another group of adults with followed-up cases of EoE in the Tomelloso Hospital.

After analysing the results, the following conclusions were reached during this research study:

1. The pool incidence rate was of EoE was  $3,7/10^5$ /year and the pool prevalence rate was  $22,7/10^5$  (IC 95%: 12,4 – 36).
2. The pool incidence rate tended to be slightly higher for adults (7; 95% CI: 1–18.3 per 100 000 inhabitants/year) than for children (5.1; 95% CI: 1.5–10.9 per 100 000 inhabitants/year;  $p = 0.68$ ).
3. The pool prevalence was generally more prevalent in adults (32.5; 95% CI: 12.4–62.2;  $I = 99.9\%$ ) than in children (29.5 por  $10^5$ ; IC 95%, 17.5 – 44.7;  $I^2 = 98,6\%$ ) ( $p = 0,02$ ).
4. Males were thus at greater risk for presenting EoE compared to females, with an odds ratio (OR) of 2.01 (95% CI: 1.63–2.48).
5. The frequency of atopic manifestations and sensitization profile is similar among patients with atopic controls EoE and living in the same geographical area.
6. Patients with EoE Tomelloso present profile environmental sensitization more often than those of Asturias ( $p < 0.005$ ).
7. The profile of food sensitization of patients with EoE in Asturias and Tomelloso, is different from the respective controls
8. The frequency of sensitization to milk, wheat and eggs, the 3 main food triggers EoE was similar among patients with atopic EoE and controls.

# **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al **Dr. Luis Rodrigo y al Dr. Alfredo J. Lucendo** directores de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años.

A **Ángel Arias**, por su colaboración e inestimable ayuda en el análisis estadístico; y a los doctores **Julián Azofra y Jesús González Cervera** por proporcionarme acceso a los datos clínicos que han permitido la realización del estudio.

Y por último, agradecer a **mi familia**, cuyo apoyo y ánimos han sido fundamentales para el término de este proyecto. Muchas gracias por vuestra confianza.



# ÍNDICE

**TABLA DE CONTENIDOS**

<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.2 FISIOPATOLOGÍA Y BASES MOLECULARES.....	3
1.2.1 INMUNOPATOGENESIS.....	3
1.2.2 ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA Y PREDISPOSICIÓN ALÉRGICA .....	8
1.2.3 GENÉTICA .....	9
1.2.4 FACTORES AMBIENTALES EN EL ORIGEN DE LA EEO.....	10
1.2.5 RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y EOSINOFILIA ESOFÁGICA .....	11
1.3 DIAGNÓSTICO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA .....	14
1.3.1 ASPECTOS CLÍNICOS.....	14
1.3.2 ASPECTOS ENDOSCÓPICOS .....	16
1.3.3 ASPECTOS HISTOLÓGICOS .....	19
1.3.4 NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA MEJORAR EL RECONOCIMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA .....	20
1.4 TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.....	23
1.4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	24
1.4.2 DIETA.....	29
1.4.3 DILATACIONES ENDOSCÓPICAS .....	33
1.5 PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.....	34
1.6 CALIDAD DE VIDA Y REPERCUSIONES PSICOSOCIALES .....	35
1.7 CONCEPTOS EMERGENTES Y ASPECTOS SIN RESOLVER .....	36
<b>2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>39</b>

---

<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>43</b>
<b>4 MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>45</b>
4.1. ESTIMACIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EEO MEDIANTE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA. ....	45
4.1.1 BÚSQUEDA ELECTRÓNICA SISTEMÁTICA.....	45
4.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS .....	46
4.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	46
4.1.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD .....	46
4.1.5 EXTRACCIÓN DE DATOS .....	47
4.1.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	47
4.2 ANÁLISIS DEL PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA DE LOS PACIENTES CON EEO EN RELACIÓN CON CONTROLES ATÓPICOS .....	48
4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	48
4.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES PARTICIPANTES .....	48
4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	49
4.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	52
4.2.5 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO .....	52
4.2.6 ALMACÉN Y SOPORTE DE LA INFORMACIÓN .....	58
4.2.7 VARIABLES ANALIZADAS.....	59
4.2.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	61
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>63</b>
5.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	63
5.1.1 TASAS DE PREVALENCIA Y VARIACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN REGIONAL.....	67
5.1.2 TASAS DE PREVALENCIA DE EEO ESPECÍFICAS POR EDADES.....	68



---

5.1.3	LAS VARIACIONES TEMPORALES EN LAS TASAS DE PREVALENCIA .....	68
5.1.4	TASA DE PREVALENCIA DE EEO POR SEXOS .....	70
5.1.5	TASA DE INCIDENCIA GENERAL Y LAS VARIACIONES TEMPORALES.....	71
5.1.6	LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ACUERDO A LA DISTRIBUCIÓN REGIONAL.....	73
5.1.7	EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN.....	74
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON EEO.....	74
5.3	PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN DE PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.....	81
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>97</b>
<b>8</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>105</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>123</b>
10.1	RELACIÓN DE FIGURAS INCLUIDAS EN EL TEXTO.....	123
10.2	RELACIÓN DE TABLAS INCLUIDAS EN EL TEXTO.....	124

# **ABREVIATURAS**

ANAs: Anticuerpos antinucleares

APT: *Atopy patch test* (pruebas epicutáneas de atopia con parches)

CASP: *Critical Appraisal Skills Program* (programa de habilidades en lectura crítica)

CGA: Campo de gran aumento

CV: Calidad de vida

DESA: Dieta empírica de eliminación de seis alimentos

EEO: Esofagitis eosinofílica

EndoFlip™: Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

FGF-9: Factor de crecimiento de fibroblastos-9

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucina

iNKT: Linfocitos T Natural killer invariantes

LIEs n°: Número de linfocitos intraepiteliales

MBP: Proteína mayor básica

NBI: *Narrow band imaging* (imagen de banda estrecha)

PPI-REE: Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia

TGF-B: Factor de crecimiento tisular tipo B

TGt-2: Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA

Th2: Respuesta inflamatoria crónica tipo T helper 2

TSLP: Linfopoyetina estromal tímica

SPT: *Skin prick test* (pruebas cutáneas de *prick*)

VEGF-A: Factor vascular de crecimiento epitelial



# INTRODUCCIÓN

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, que se origina en una respuesta inmune determinada por la exposición a antígenos. Clínicamente se caracteriza por síntomas relacionados con disfunción esofágica, e histológicamente se define por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en el epitelio del esófago, en el que predominan los eosinófilos como células más características. Además, el diagnóstico de la EEO precisa de la exclusión de afectación de órganos y secciones más distales del tubo digestivo, así como de otras causas potenciales de eosinofilia, incluyendo formalmente el reflujo gastroesofágico, y, hasta hace poco, la eosinofilia esofágica que responde a inhibidores de la bomba de protones(1), si bien este concepto está actualmente sometido a revisión.

Desde la definición de la EEO como una entidad clínico-patológica propia hace poco más de 20 años(2;3), el número de casos comunicados de esta enfermedad se ha incrementado exponencialmente, al igual que las referencias publicadas sobre los distintos aspectos clínicos, epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos. Hoy en día, la EEO representa ya la segunda causa de esofagitis crónica (después del reflujo gastroesofágico) y la primera causa de disfagia en pacientes jóvenes, especialmente en varones. También constituye el trastorno gastrointestinal eosinofílico más prevalente en nuestro medio.

Aunque la EEO se considera especialmente prevalente en los países occidentales y en la regiones con un nivel de desarrollo socio-económico más alto, han sido descritos casos de EEO en todos los continentes, excepto en el África subsahariana, y afectando a individuos de cualquier raza, sexo y edad (4-6). Sin embargo, la enfermedad es más común en niños y adultos menores de 50 años. Además, predomina claramente en varones, con una proporción en relación a las mujeres de entorno a 3-4 frente a 1.

Distintos autores han advertido que la incidencia de la EEO podría estar aumentando en los últimos años. Este incremento en el número de nuevos casos

diagnosticados se ha relacionado con un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos, que la consideran ya como un potencial diagnóstico diferencial ante un paciente con disfagia. El aumento en la frecuencia de la EEO también se ha planteado como una consecuencia de la generalización de la endoscopia como técnica rutinaria en el estudio de las patologías digestivas, lo que también podría haber permitido el diagnóstico de más casos. Sin embargo, el aumento de la frecuencia que la EEO ha experimentado en los últimos años no puede ser explicado únicamente por estos hechos, pues distintos autores han demostrado que el aumento en la incidencia de nuevos diagnósticos de EEO sobrepasa al incremento anual en las exploraciones endoscópicas realizadas (7).

Diversos trabajos han tratado de definir la magnitud de la EEO a partir de las estimaciones de su epidemiología en distintas poblaciones y con distintos criterios metodológicos, desde estudios con base poblacional, hasta otros que definen la frecuencia de EEO en series de endoscopias o en archivos y colecciones de biopsias esofágicas. Si bien los resultados son ampliamente discordantes, a lo largo de los últimos años se ha documentado una tendencia al aumento progresivo en las cifras de prevalencia de la enfermedad, habiéndose estimado que, en la actualidad, la EEO podría afectar hasta entre 45 y 56 pacientes/100.000 habitantes. Sin embargo, la epidemiología de la EEO no ha sido sistemáticamente evaluada hasta la fecha en estudios de base poblacional, lo que nos impide estimar de manera precisa cuál es la verdadera magnitud del problema, su evolución temporal precisa, y por tanto, informar a las autoridades sanitarias sobre la necesidad de destinar recursos para la atención de este problema.

## **1.2 FISIOPATOLOGÍA Y BASES MOLECULARES**

### **1.2.1 INMUNOPATOGENESIS**

Los eosinófilos son células sanguíneas originadas en la médula ósea que participan especialmente en las respuestas frente a parásitos y en la alergia. De manera habitual están presentes en pequeñas cantidades en los tejidos del tubo digestivo, especialmente en el colon, y en condiciones normales están ausentes en el epitelio esofágico normal (8). En la EEO, además de constituir el componente inflamatorio más evidente y que da nombre a la entidad, los



eosinófilos contribuyen de manera relevante a los fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad, y actúan como células efectoras finales del daño epitelial asociado a la enfermedad. La cuantificación de la densidad de eosinófilos intraepiteliales constituye un componente esencial de los criterios diagnósticos de la EEO, pues en el momento actual se establece el límite arbitrario de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en algún nivel de las biopsias epiteliales esofágicas como el pilar histológico del diagnóstico de la EEO (1).

El desarrollo de la EEO se ha reconocido como consecuencia directa de una respuesta inflamatoria crónica de tipo T *helper* 2 (Th2) frente a antígenos presentes en la luz del esófago (9), principalmente antígenos componentes de dieta. El infiltrado inflamatorio de la EEO presenta además una alta densidad de linfocitos T, de los que el 75% aproximadamente son CD8+, y una gran cantidad de mastocitos, siendo ambos tipos celulares significativamente mayores que en los sujetos sanos y que en los pacientes con reflujo gastroesofágico (10), y pudiendo ser demostrados mediante las tinciones inmunohistoquímicas específicas. La alta densidad de mastocitos en la EEO ha sido incluso propuesta como un marcador histopatológico específico para la enfermedad (11). Además, el epitelio esofágico de los pacientes adultos (10) y niños (12) con EEO presenta una pequeña proporción de linfocitos B (CD20+), que tras su maduración a células plasmáticas, producen y secretan inmunoglobulinas.

Trabajos recientes han destacado el papel de los linfocitos T *Natural killer* invariantes (ó iNKT) en el desarrollo temprano de la EEO (13). Estas células participan en las fases iniciales de la respuesta inmune, y pueden contribuir de manera relevante a la generación de tolerancia inmunitaria o autoinmunidad. Su receptor es capaz de reconocer glicolípidos, en lugar de péptidos, que son presentados por la molécula presentadora CD1a. La células iNKT son atraídas a los tejidos por la quimicina CXCL16, derivada de células presentadoras de antígenos y células epiteliales, cuyos niveles se relacionan de manera directa con la densidad de células iNKT (14). De hecho, el desarrollo de ratones recién nacidos en ambientes libres de gérmenes o con tratamiento antibiótico genera altos niveles de CXCL16 y la acumulación de células iNKT en el pulmón e intestino, predisponiendo a estos animales a enfermedades alérgicas y autoinmunes (15;16). Las células iNKT han sido reconocidas además como la principal fuente de citoquinas Th2 en la EEO, al menos en las formas infantiles (17).

El eosinófilo ha sido reconocido como un agente efector de primer orden en la aparición del daño tisular y de la remodelación del esófago en la EEO, así como en la generación de trastornos motores que están en el origen de los síntomas de disfagia y disfunción motora esofágica que presenta estos pacientes. Tanto las reducciones del calibre del órgano secundarias a la remodelación fibrosa, como los trastornos motores asociados a la EEO favorecen la impactación de alimento frecuente entre los síntomas de estos pacientes (18;19). El papel de los mastocitos en ambos fenómenos también parece muy relevante, pero ha sido menos estudiado (20).

A lo largo de las dos décadas de historia de la enfermedad se han sucedido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos íntimos de la EEO, con la implicación de un número creciente de citoquinas y otras moléculas y genes. Entre las citoquinas Th2 implicadas en la EEO, interleucina (IL-5) fue de las primeras implicadas, inicialmente en modelos animales murinos de EEO experimental (21) y posteriormente en estudios en la enfermedad humana (9;22). Los modelos murinos mostraron que IL-5 era esencial para el desarrollo de la enfermedad, en tanto que los ratones que sobreexpresaban IL-5 experimentaban una intensa acumulación de eosinófilos en esófago, proporcional a los niveles séricos de IL-5 (23), mientras que ratones *knock out*, deficientes en IL-5, estaban protegidos del desarrollo de EEO experimental, a la vez que no desarrollaban la remodelación fibrosa subepitelial por depósito de colágeno que caracteriza también a la EEO (24). El efecto principal de IL-5 se ejerce sobre la médula ósea, donde promueve la proliferación, diferenciación, maduración y liberación de eosinófilos hacia el torrente sanguíneo (25). Estudios en humanos, en contraste, han mostrado que el efecto de IL-5 en la EEO no parece tan relevante en el reclutamiento de eosinófilos hacia los tejidos.

Por otro lado, IL-13 parece jugar un papel mucho más relevante en el desarrollo de la EEO humana. Los pacientes con EoE presentan una expresión de su gen significativamente más elevada que los sujetos controles (26), y su efecto directo en la producción de cambios de expresión genética característicos de EEO ha sido demostrado en cultivos de células epiteliales: La incubación de líneas celulares con concentraciones crecientes de IL-13 producía aumentos progresivos en la expresión génica de eotaxina-3/CCL26, y las células presentaban modificaciones de la expresión de sus genes similares a las presentes en el epitelio de los pacientes con EEO (26).

Especialmente relevante resulta en los pacientes con EEO el efecto de eotaxina-3/CCL26 en el reclutamiento de eosinófilos hacia el esófago. Junto con eotaxina-1/CCL11 y eotaxina-2/CC24, forma parte de una familia de quimiocinas eosinofilotropas cuyos genes en el caso humano están codificados en el cromosoma 7. Ejercen un efecto relevante en el reclutamiento de eosinófilos hacia los tejidos pulmonares y gastrointestinales en las enfermedades alérgicas y parasitarias, actuando todas ellas sobre un receptor común (CCR3) expresado primariamente en estos leucocitos. En el caso de la EEO murina, eotaxina-1 parece ser la quimiocina eosinofilotropa más relevante. Por el contrario, aunque la expresión génica de eotaxina-1 en el esófago de pacientes con EEO se ha mostrado significativamente aumentada en algunos estudios (22), es eotaxina-3 la que desempeña el papel más relevante; su gen es el más intensamente sobreexpresado en el transcriptoma genético de las células epiteliales del esófago, y se ha descrito un polimorfismo de un único nucleótido (SPN) en una región no transcrita del gen en el extremo 3', que ha sido sugerido como un posible factor de susceptibilidad para padecer la enfermedad (27). La expresión de eotaxina-1 se correlaciona de manera directa con la densidad de eosinófilos en el tejido (28) y las interacciones IL-13, eotaxina-3 y CCR3 han sido sugeridas como los principales determinantes de la inflamación eosinofílica del esófago (29).

El tejido esofágico de pacientes con EEO muestra también niveles aumentados de diversos factores angiogénicos en comparación con los sujetos controles sanos, incluyendo CD31, factor de von Willebrand, factor vascular de crecimiento epitelial (VEGF-A) y molécula de adhesión celular vascular tipo 1 (ICAM-1), todo lo cual promueve la neo-vascularización, la remodelación angiogénica y el aumento de la permeabilidad vascular (30). Un endotelio activado facilita la llegada desde la médula ósea de células inflamatorias hacia el esófago, que se activan al liberar sus proteínas granulares a nivel local.

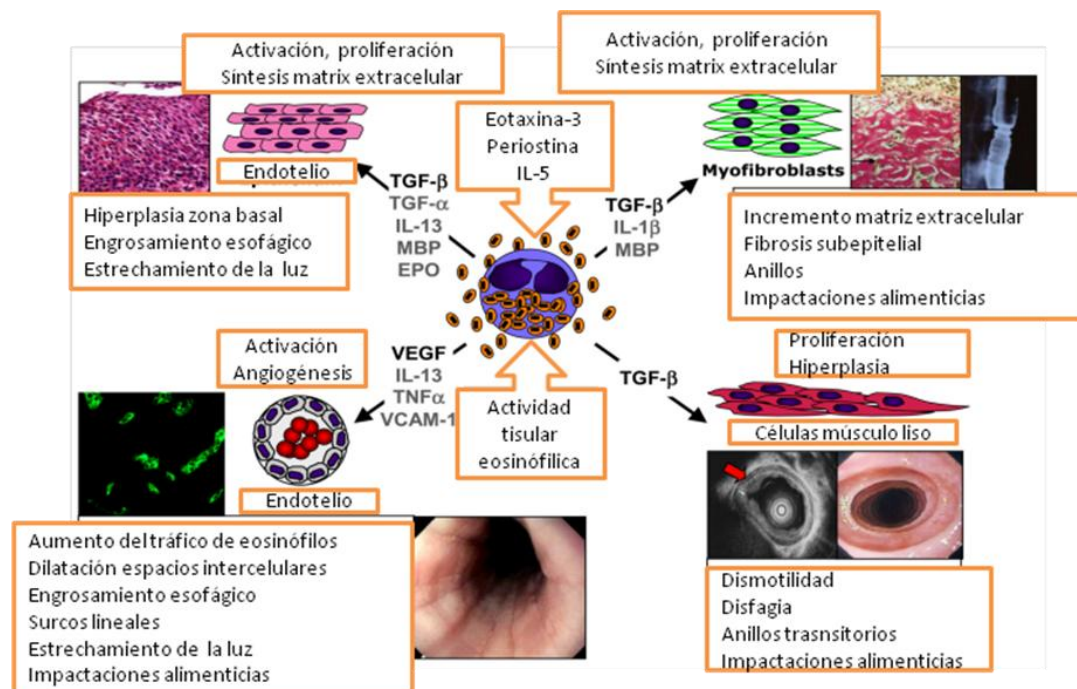
La fibrosis asociada con la EEO se ha relacionado directamente con la activación de eosinófilos, que se pone de manifiesto por la liberación del contenido de las enzimas de sus gránulos citoplasmáticos, demostrada mediante tinción inmunohistoquímica frente a la proteína mayor básica (MBP) (31). De hecho, la MBP per sé aumenta la expresión del gen del factor de crecimiento de fibroblastos-9 (FGF-9) en biopsias de pacientes con EEO (32). La FGF-9 participa en la respuesta proliferativa secundaria al daño tisular, en la activación de fibroblastos y en el depósito de matriz extracelular. Sin embargo, la citocina

más ampliamente estudiada en relación con la remodelación fibrosa es el factor de crecimiento tisular tipo beta (TGF- $\beta$ ), un potente activador de los fibroblastos (33). Diversos investigadores han demostrado un aumento de remodelación fibrosa, por depósito de colágeno subepitelial en niños y adultos con EEO (34;35) con sobreexpresión de TGF- $\beta$ , FGF-9, IL-5 y la quimiocina CCL28.

Las citocinas Th2 IL-4 e IL-13 también pueden inducir la activación de fibroblastos, así como la secreción de diversos componentes de la matriz extracelular y de moléculas pro-inflamatorias (36;37).

La remodelación en los tejidos implica el desarrollo de cambios morfológicos y funcionales en el músculo liso. Los pacientes con EEO, presentan un aumento en la densidad de mastocitos en el epitelio y en la lámina propia del esófago (28), que junto con los eosinófilos constituyen las principales fuentes de TGF- $\beta$ 1, que contribuye al aumento en la contractilidad de las fibras musculares lisas (38). La hipertrofia de la *muscularis mucosae* y de las capas longitudinal y circular de la muscular propia ha sido descrita en niños y adultos con EEO (39). Finalmente, la infiltración eosinofílica de la submucosa y del plexo mientérico neuronal ha sido también descrita en pacientes con EEO (40;41). En la figura 1, se resumen los principales mecanismos celulares y moleculares y su implicación clínica en la EEO, según ha sido revisado de forma exhaustiva recientemente (42).

**Figura 1.** Régimen simplificado de la inmunopatogénesis de la EEO



## 1.2.2 ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA Y PREDISPOSICIÓN ALÉRGICA

La EEO ha sido considerada como una enfermedad alérgica, análoga al asma bronquial y a la dermatitis atópica (43). Estudios recientes revelan la presencia de enfermedades alérgicas concomitantes en el 68% de los pacientes con EEO, siendo la rinitis alérgica la más frecuentemente encontrada (61%), seguida por el asma bronquial (39%) y la dermatitis atópica (29%). La eosinofilia periférica y niveles elevados de IgE en el suero se encuentran presentes en el 50% y 75% de los pacientes, respectivamente (6). Debido a la alta prevalencia de enfermedades atópicas, la EEO ha sido también motivo de interés por parte de los alergólogos, especialmente en cuanto a su asociación con posibles alergias alimentarias y/o ambientales asociadas, así como en el potencial de remisión de la misma mediante cambios en la dieta.

Los resultados de las pruebas cutáneas de *prick* y de la determinación de IgE séricas específicas para ciertos alimentos resultan positivos hasta en el 80% de los pacientes con EEO (44). Sin embargo, la eliminación de los alimentos frente a los que se demuestran resultados positivos ha resultado ser una estrategia subóptima para lograr la remisión de la EEO (45).

De hecho, la mejor estrategia para alcanzar la remisión de la enfermedad mediante modificaciones dietéticas, ha resultado ser la eliminación empírica de los alimentos más frecuentemente relacionados con alergias (45). La concordancia entre los alimentos identificados como causa de la EEO mediante pruebas de provocación por reintroducción secuencial en una serie de pacientes españoles, y los resultados de las pruebas cutáneas de *prick* e IgE específicas se mostró totalmente ausente en un reciente estudio español (46). La discordancia entre los resultados de la sensibilización mediada por IgE que asocian muchos pacientes y la causa alimentaria de la enfermedad en los mismos es una prueba de la función limitada que la IgE desempeña en el desarrollo de la EEO. De hecho, investigaciones recientes han puesto de manifiesto que no es la IgE, sino la IgG4 la inmunoglobulina más intensamente expresada en el tejido esofágico de los pacientes adultos con EEO (47), llevando a los autores anteriores a proponer que la EEO no es una enfermedad mediada por IgE, sino asociada a IgG4. Por este motivo, en el momento actual no se recomienda emplear las pruebas cutáneas o serológicas de alergia basadas en la determinación de respuestas mediadas por IgE para el estudio de la EEO,

debiendo restringir su uso al estudio y monitorización de las otras enfermedades atópicas que con frecuencia asocian los mismos pacientes.

### 1.2.3 GENÉTICA

Diversos autores han propuesto la existencia de una base genética subyacente al desarrollo de la EEO (48;49;49). Un 75% de pacientes con EEO presentan antecedentes familiares de trastornos atópicos, un 75% de los pacientes son varones. Los casos descritos son mayoritariamente (90%) individuos de de raza blanca (48).

En cuanto a los factores genéticos heredables específicos, se ha descrito repetidamente en la literatura la asociación de casos de EEO entre familiares (principalmente entre hermanos), observándose que hasta un 7% de los casos de EEO tienen algún otro familiar con la misma enfermedad (50;51). Sin embargo, no se observan diferencias ni clínicas, ni histológicas, ni genéticas entre los casos esporádicos y los casos familiares (52). El ratio de recurrencia de EEO entre hermanos es muy elevado, habiendo sido descrito de hasta del 80% comparado con el 2% que se estima para el asma bronquial (50;51). Estos resultados demuestran que la EEO sigue unos mecanismos genéticos de herencia complejos y no una herencia mendeliana, involucrando potencialmente a multitud de genes.

También un predominio masculino (aproximadamente del 70-75%) ha sido tradicionalmente descrito en la EEO (49), de tal forma que existirían genes relacionados con los cromosomas o factores hormonales capaces de contribuir al desarrollo de dicha enfermedad. Una mutación en el cromosoma X, que afecta a las dos cadenas para el receptor de la IL-13 (IL-13 Ra 1 y 2, situadas en la posición Xq13.1-q28), y que permanecerían inadvertidos por los genes del cromosoma Y, se ha propuesto como una explicación hipotética para el predominio masculino de la EEO (53). Más recientemente, un SNP en el gen situado en las regiones Xp22.3 e Yp11.3 ha demostrado participar directamente en el predominio masculino de la EEO (54).

Las formas esporádica y familiar comparten características clínicas, endoscópicas y perfiles de transcripción muy similares (55). Aún así, aunque los factores epigenéticos que determinan el inicio de la EEO no se han definido claramente, algunos hallazgos recientes han comenzado a arrojar una cierta luz sobre este tema.

Así, en los últimos años se ha comenzado a dilucidar esta contribución de la epigenética a la EEO. Los primeros estudios han demostrado una expresión diferencial en 32 miARN en pacientes con EEO, de los que 21 se encuentran sobre-expresados (siendo miR-21 y miR-223 los de mayor nivel de sobre-expresión), mientras que 11 se encuentran inhibidos. El nivel de expresión se asoció significativamente con la densidad de eosinófilos tisulares (56), y estas alteraciones fueron en gran parte reversibles tras el tratamiento con esteroides. Nuevos estudios son necesarios para corroborar estos resultados, así como otros estudios que analicen el papel específico de estos miARN en la EEO.

#### **1.2.4 FACTORES AMBIENTALES EN EL ORIGEN DE LA EEO**

Diversos factores ambientales se han relacionado ampliamente con las enfermedades de base inmuno-alérgica. En el caso de la EEO, en los últimos años se han publicado diversos estudios que ahondan en estos aspectos. Así en el 2013, en un estudio de casos y controles analizaba las exposiciones ambientales durante el primer año de vida y el desarrollo de EEO se observó un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad en niños que habían consumido antibióticos en la infancia, habían nacido por un parto por cesárea, lactancia materna no exclusiva y contacto con *Streptococcus* del grupo B. Solamente el consumo de antibióticos mostró una asociación significativa con el desarrollo de la EEO (aumentado el riesgo hasta en 6 veces, con un intervalo de confianza de 1,7 a 20,8) (57). Este hecho puede llevar a considerar que modificaciones cuantitativas y/o cualitativas en la exposición a microorganismos ambientales constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de EEO infantil.

Un reciente estudio realizado en Estados Unidos también ha analizado de manera retrospectiva el peso de distintos factores de exposición ambientales frente a los genéticos en gemelos monocigóticos y heterocigóticos con y sin EEO. Se observó un aumento de la frecuencia de EEO en los gemelos monocigóticos respecto a los gemelos heterocigóticos (41% versus 22%), ambos teniendo a su vez una mayor frecuencia de EEO que la observada entre hermanos y en la población general (2,4% y 0,00055% respectivamente) (58). Estas diferencias en la frecuencia de la enfermedad serían debidas más que a la carga genética (que es idéntica entre gemelos monocigóticos), a la exposición ambiental común, ya que los gemelos se desarrollan en ambientes idénticos, mientras que en el resto esta exposición ambiental es distinta.



Un posible efecto de los aeroalérgenos también ha sido sugerido para un pequeño porcentaje de pacientes por algunos estudios, debido a diferencias estacionales en la incidencia de la EEO y la posible asociación con los niveles de pólenes (59;60). Sin embargo, la consulta por agudización de síntomas alérgicos estacionales representaría también una oportunidad para diagnosticar una EEO subyacente, pudiendo observar posibles asociaciones artificiales.

Probablemente una exposición temprana a determinados factores ambientales en sujetos genéticamente susceptibles puede determinar el desarrollo futuro de la enfermedad. Nuevos estudios rigurosos deberán identificar estos factores ambientales que determinan el desarrollo de EEO para poder plantear estrategias preventivas concretas.

### **1.2.5 RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y EOSINOFILIA ESOFÁGICA**

Dado que la presencia de eosinofilia esofágica no es específica de la EEO, las guías de consenso inicial definían la enfermedad tras la ausencia de una respuesta clínica y/o histológica tras un tratamiento de prueba durante 4-8 semanas con fármacos inhibidores de protones (IBPs) (1;61-63). Esta prueba terapéutica fue introducida inicialmente con la intención de eliminar la enfermedad por reflujo (ERGE) como causa de infiltración eosinofílica (61). Sin embargo, ha quedado claro que la relación entre eosinofilia esofágica, EEO y ERGE es mucho más compleja de lo inicialmente planteado (64).

Así, en el estudio de Iwakura *et al* (65) los autores muestran las mismas características clínicas, endoscópicas e histológicas en 12 pacientes con EEO y en 11 pacientes con eosinofilia esofágica que respondía a un inhibidor de la bomba de protones (PPI-REE). Tanto los basófilos como la infiltración de mastocitos fueron significativamente mayores en ambos grupos, pero no en los pacientes con ERGE o en los sujetos controles. Diversos estudios (66-72) recientes no han logrado dilucidar diferencias relevantes entre los pacientes con EEO y PPI-REE (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estudios recientes que muestran idéntica expresión fenotípica y genotípica entre la EEO y PPI-REE, así como los efectos antialérgicos de la terapia con IBPs en PPI-REE. [Adaptado Molina-Infante J et al. (73)]

Primer autor, año publicación	Hallazgos indistinguibles entre EEO y PPI-REE	Efectos específicos de la terapia con IBPs en PPI-REE
Molina-Infante J, 2011(69)	Hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos y monitorización pH	-
Dellon ES, 2013(66)	Hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos	-
Moawad FJ, 2014(68)	Hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos	-
Dellon ES, 2014(67)	Marcadores de inflamación en epitelio esofágico (MBP, eotaxina-3 y triptasa)	-
Molina-Infante J, 2014(70)	Expresión de genes de inflamación alérgica Th2 (eotaxina-3, IL-5, IL-13)	Disregulación de eotaxina-3, IL-5 e IL-13 similar a lo que ocurre después de tratamiento esteroideo en EEO
van Rhijn BD, 2014(71)	Expresión de genes de inflamación alérgica (eotaxina-3, IL-5, IL-13, TSLP, periostina)	Restauración parcial de la integridad de la mucosa epitelial. Disregulación IL-5, eotaxina-3, y periostina
Wen T, 2015(72)	Panel diagnóstico de EEO integrado por 94 transcripciones esofágicas	Reversión del transcriptoma alérgico inflamatorio
Ikawura N, 2015(65)	Infiltración de basófilos y expresión TSLP en epitelio esofágico	-

El estudio de Iwakura se alinea en el concepto actual de que ambas entidades comparten la misma patogénesis. Los autores por lo tanto concluyen que los basófilos pueden desempeñar un papel importante en la EEO, así como la linfopoyetina estromal tímica. Sin embargo, su conclusión es limitada, ya que estos datos no se evaluaron en pacientes con PPI-REE después de la terapia con IBPs (70-72)

En la actualidad la EEO y PPI-REE son consideradas la misma entidad. PPI-REE en realidad podría constituir un subfenotipo de EEO, donde la terapia con los IBPs constituiría la primera forma de tratamiento, dejando a la dieta y a los esteroides (en ausencia de respuesta clínica e histológica tras IBPs) como la segunda opción. En la tabla 2 se muestran las diferencias y similitudes entre pacientes con EEO, PPI-REE y ERGE.

**Tabla 2.** Diferencias y similitudes entre ERGE, EEO y PPI-REE

	<b>ERGE</b>	<b>PPI-REE</b>	<b>EEO</b>
Etiología	Contenido reflujo ácido	Desconocido	Alérgenos alimenticios/ambientales
Panel diagnóstico de EEO	No expresado	Sobreexpresado	Sobreexpresado
Síntomas	Pirosis, regurgitación, menos frecuentemente disfagia	Disfagia, impactación del bolo, menos frecuentemente pirosis	Disfagia, impactación del bolo, menos frecuentemente pirosis
Afectación del esófago	Predominantemente distal	Proximal y distal	Proximal y distal
Monitorización pH-esofágico	ERGE erosiva (80% de exposición ácida) ERGE no erosiva 50% exposición ácida normal	70% exposición ácida 30% exposición normal	50-70% exposición normal 30-50% exposición ácida
Tipo de respuesta inmune/quimio-citocinas involucradas	Th1 IL-8, MCP-1	Th2 Eotaxina-3, IL-5, IL-13	Th2 Eotaxina-3, IL-5, IL-13
Células inflamatorias	Neutrófilos, linfocitos, bajo % eosinófilos	Eosinófilos y mastocitos	Eosinófilos y mastocitos
Tratamiento	Terapia con IBPs efectivo en la mayoría; funduplicatura	IBPs efectivo en todos los pacientes	IBPs no efectivo; esteroides/dieta

## **1.3 DIAGNÓSTICO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

### **1.3.1 ASPECTOS CLÍNICOS**

La EEO puede afectar a individuos de cualquier edad, habiéndose descrito pacientes desde el año de edad hasta los 98 años (5). Sin embargo, la EEO se presenta habitualmente en sujetos jóvenes, incluidos niños, adolescentes y adultos, hasta el punto de que se considera la principal causa de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico en estos grupos de edad, y la principal causa de disfagia en nuestro entorno. La presentación clínica a lo largo de las edades puede variar sensiblemente, por lo que los síntomas deben interpretarse de acuerdo con la edad de cada paciente en el momento de establecer un diagnóstico.

En adultos, la disfagia intermitente para sólidos constituye el síntoma más frecuente (25%-100%), junto con la aparición de episodios recurrentes de impactación del bolo alimenticio (1;74). De hecho, se ha observado que entre el 35 y el 50% de los pacientes adultos presentan al menos un episodio de impactación alimenticia, que les obliga a acudir a un Servicio de Urgencias, para su resolución endoscópica (75;76). No es infrecuente que los pacientes modifiquen sus hábitos alimenticios (por ejemplo, comer más despacio, fraccionar los alimentos en trozos muy pequeños, masticar repetidamente y tomar líquidos abundantes durante y después de cada deglución), tratando de evitar los síntomas esofágicos, pero haciendo que las manifestaciones clínicas de la EEO sean menos evidentes y puedan convivir con los síntomas de la enfermedad. Esto puede contribuir a un retraso en el diagnóstico (77). Una minoría de los pacientes refieren la presencia de episodios de dolor retroesternal, que aparecen espontáneamente, o después de la ingestión de alcohol o alimentos, particularmente cuando la consistencia es seca o rugosa y cuando los pacientes comen demasiado rápido. El dolor torácico relacionado con el ejercicio físico ha sido también descrito recientemente como una manifestación característica de la EEO (78). Otros síntomas tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, pueden también aparecer en menor proporción (61;79). Los síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico, como la pirosis y la regurgitación, son bastante frecuentes en los adultos con EEO. Sin embargo, los porcentajes de prevalencia difieren de

unos estudios a otros, con un amplio rango que oscila desde el 9 hasta el 94% (6).

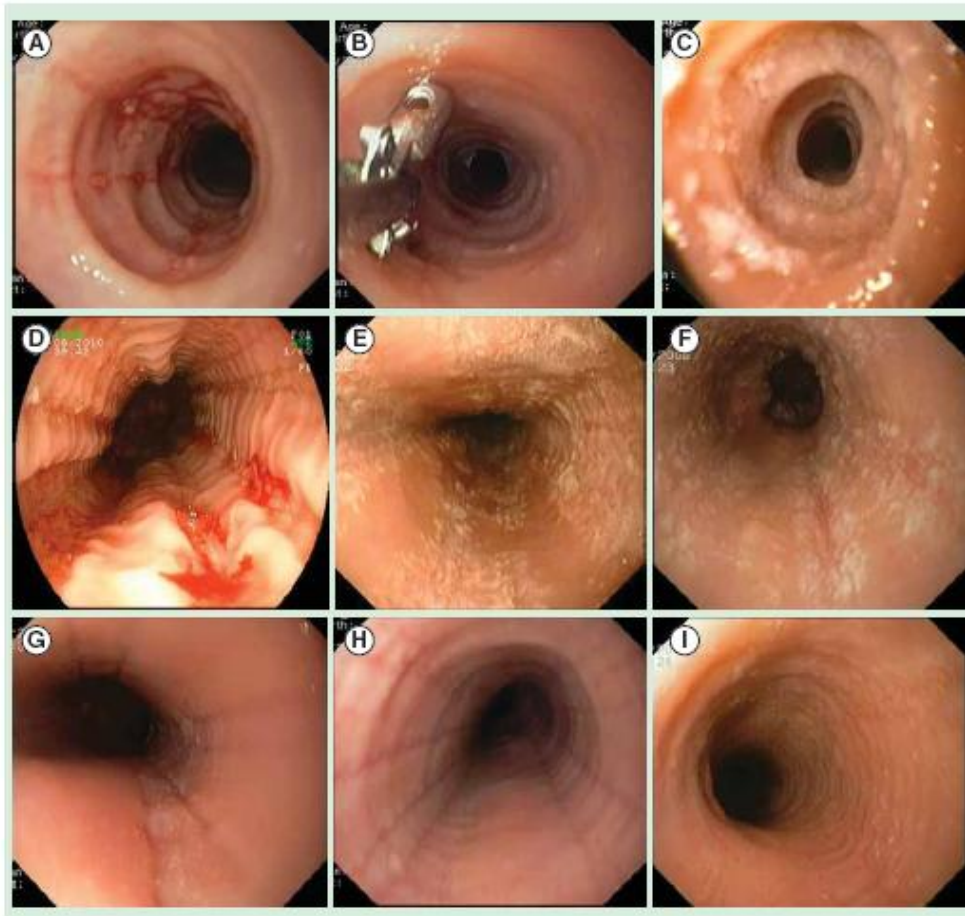
En niños menores de dos años, los trastornos en la alimentación, como el rechazo al alimento, la disminución del apetito, la presencia de problemas en la masticación, el atragantamiento después de la ingesta de líquidos o sólidos y el retraso en el crecimiento y la detención en la ganancia de peso son los síntomas predominantes. Se han descrito además trastornos respiratorios y alteraciones en el sueño. En adolescentes con edades superiores a los 12 años, los vómitos, náuseas, el dolor abdominal, pirosis, y regurgitación representan los síntomas más comunes (con un rango comprendido entre el 5 y 82%) (80). La disfagia, impactación alimenticia, dolor torácico, y diarrea, también pueden estar presentes y su frecuencia se incrementa habitualmente con la edad.

**Tabla 3.-** Similitudes y diferencias en la presentación clínica de adultos y niños con esofagitis eosinofílica (adaptado de Straumann et al. Allergy 2012)

NIÑOS	ADULTOS
Dolor abdominal	Disfagia
Dolor torácico/Pirosis	Impactaciones alimenticias
Pérdida de apetito	Dolor retroesternal
Disfagia	Pirosis
Rechazo al alimento	
Arcadas, Impactaciones	
Náuseas	
Regurgitación	
Dificultad para dormir	
Dolor de garganta	

### 1.3.2 ASPECTOS ENDOSCÓPICOS

En la EEO se pueden observar un conjunto variado de hallazgos endoscópicos. Varían desde una endoscopia normal, hasta la presencia exudados, surcos, anillos o signos de fragilidad mucosa (Figura 2). Incluso cuando hasta en el 30% de los casos la endoscopia esofágica ha sido comunicada como normal, esta proporción se reduce en caso de realizar una exploración detallada y por parte de un endoscopista experto. Los hallazgos endoscópicos por sí solos no permiten establecer el diagnóstico de EEO, siendo la biopsia esofágica en la actualidad imprescindible para alcanzar el diagnóstico de la enfermedad ante un paciente con síntomas de disfunción esofágica.



**Figura 2.** Patrones endoscópicos compatibles con EEO

Características fibroestenóticas: (A) Anillos esofágicos múltiples (B) Luz esofágica de calibre disminuido (C) Traquealización del esófago (D) Esófago "arrugado".

Características inflamatorias: (E) Exudados blanquecinos. (F) Exudados y Eritema.(G) Surcos longitudinales y Exudados. (H) Surcos longitudinales. (I) Patrón "en empedrado".

En una cohorte de 261 pacientes que se sometieron a una endoscopia digestiva alta por disfagia (81), los hallazgos endoscópicos clásicos, tales como anillos y/o surcos, estaban ausentes en una proporción alta de pacientes con EEO (80) (13 de 31 pacientes 42%). Cinco pacientes (16%), presentaban una endoscopia completamente normal y 6 tenían sólo una estenosis distal o anillo de Schatzki. Por el contrario, se identificaron anillos y / o surcos en 14 pacientes, cuyas biopsias no cumplieron criterios diagnósticos para EEO. En otra cohorte, el 10% de los pacientes con endoscopia normal presentaban una EEO de acuerdo con las biopsias, mientras que sólo el 38% de los pacientes con hallazgos endoscópicos sugestivos de EEO tenía infiltración eosinofílica en las biopsias (82). Por lo tanto, no existe ningún hallazgo endoscópico que sea suficientemente sensible y específico de la presencia de EEO como para poder prescindir de las biopsias en el momento actual. Los errores de muestreo en las biopsias podrían explicar algunos errores diagnósticos en casos de EEO. Por otra parte, el umbral para diagnosticar EEO en los dos estudios anteriores se estableció en 20 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA), un umbral que actualmente se ha reducido a 15 eosinófilos por CGA, de acuerdo con las nuevas guías de consenso (1).

Recientemente, Hirano *et al.* (tabla 2) han propuesto una clasificación estandarizada de los hallazgos endoscópicos de la EEO que incorpora las 4 principales características esofágicas (anillos, surcos, exudados y edema) junto con la presencia de características adicionales del esófago, como calibre estrecho, estenosis y mucosa con aspecto de papel crêpe (83). Este sistema de clasificación ha sido denominada EREFS. El acuerdo entre los observadores fue moderado para las 4 características principales de EEO (índice kappa = 0,40-0,54), para estenosis y el esófago con aspecto de papel de crêpe se obtuvo un índice kappa = 0,52 y 0,58, respectivamente. El acuerdo fue intermedio para el calibre estrecho (kappa = 0,30). Queda por determinar si esta clasificación pudiera permitir una correcta evaluación de los pacientes con EEO antes y después del tratamiento.



**Tabla 4.** Clasificación Hirano EEO

**Criterios mayores**

➤ **Anillos fibrosos**

- Grado 0: ninguno
- Grado 1: leve (crestas circunferenciales sutiles)
- Grado 2: moderado (anillos que permiten el paso del endoscopio estándar)
- Grado 3: severo (no permiten el paso del endoscopio)

➤ **Exudados**

- Grado 0: ninguno
- Grado 1: leve (lesiones que afectan a <10% de la superficie del esófago)
- Grado 2: grave (lesiones que afectan a >10% de la superficie del esófago)

➤ **Surcos**

- Grado 0: ausente
- Grado 1: moderado (líneas verticales superficiales)

➤ **Edema**

- Grado 0: ausente
- Grado 1: leve (pérdida de patrón vascular)

➤ **Estenosis**

- Grado 0: ausente
- Grado 1: presente

**Criterios menores**

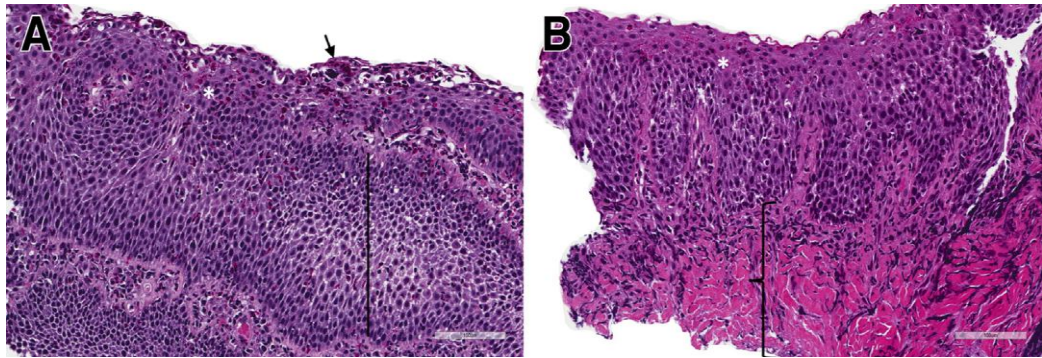
➤ **Fragilidad de la mucosa o laceración tras el paso del endoscopio pero no tras la dilatación**

- Grado 0: ausente
- Grado 1: presente

### 1.3.3 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

El hallazgo histológico más característico de la EEO es la presencia de un infiltrado intraepitelial eosinofílico. En una pequeña densidad, los eosinófilos forman parte de la histología normal de diversos órganos del tracto gastrointestinal, con la excepción del esófago, donde constituyen siempre una condición patológica. De acuerdo con las últimas recomendaciones de consenso, un recuento de 15 eosinófilos / CGA o superior, se considera como el umbral para el diagnóstico de la EEO, tanto en niños como en adultos (1). Otras características que se encuentran en las biopsias de estos pacientes son el hallazgo de microabscesos de eosinófilos (un signo altamente sugestivo de la enfermedad que ha sido reconocido como patognomónico por algunos autores, si bien no está siempre presente), la estratificación superficial de los eosinófilos, la presencia de gránulos de eosinófilos extracelulares, la hiperplasia de las capas de células basales del epitelio, la existencia de espacios intercelulares dilatados, y la fibrosis de la lámina propia (Figura 4). Como se ha advertido anteriormente, es necesario excluir otras causas de eosinofilia esofágica, entre las que destacan la gastroenteritis eosinofílica, la ERGE, la enfermedad de Crohn y la acalasia esofágica (84;84). Como consecuencia de ello, parece razonable realizar biopsias de antro gástrico y duodeno, para descartar otras causas potenciales de eosinofilia, especialmente en niños y en caso de que existan signos o síntomas sugestivos de una afectación de segmentos más distales del tracto digestivo.

En las biopsias obtenidas de niños y adultos diagnosticados de EEO y ERGE, la cifra de mastocitos es también significativamente mayor en los pacientes con EEO, hasta el punto que la presencia de estas células ha sido propuesta como un marcador histológico adicional de la enfermedad, que permite distinguirla del reflujo gastroesofágico y de la mucosa normal (85;86). La confirmación de un diagnóstico de EEO requiere la toma de múltiples biopsias del esófago proximal y distal: Gonsalves *et al.* determinaron que una única biopsia proporcionaba una sensibilidad de tan sólo un 55%, mientras que 5 biopsias permitían diagnosticar una EEO con una sensibilidad del 100% (87). La reunión de consenso recomienda la toma de 2-4 biopsias en el esófago proximal y de 2-4 en el esófago distal (1).

**Figura 3.** Características histológicas de los pacientes con EEO

(A) Muestra de biopsia de esófago que muestra un infiltrado eosinofílico marcado. También se observa degranulación de eosinófilos (asterisco blanco), que a menudo indica la activación de eosinófilos; microabscesos de eosinófilos, definidos como grupos de al menos 4 eosinófilos y capas superficiales con desprendimiento de células epiteliales (flecha); e hiperplasia de células basales, frecuentemente ocupando el 50% del epitelio con espongiosis, resultado de los espacios intracelulares dilatados que refleja una barrera mucosa alterada (barra de color negro). (B) Además del infiltrado eosinofílico y degranulación (asterisco blanco), esta biopsia muestra fibrosis lámina propia (barra negra).

### 1.3.4 NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA MEJORAR EL RECONOCIMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

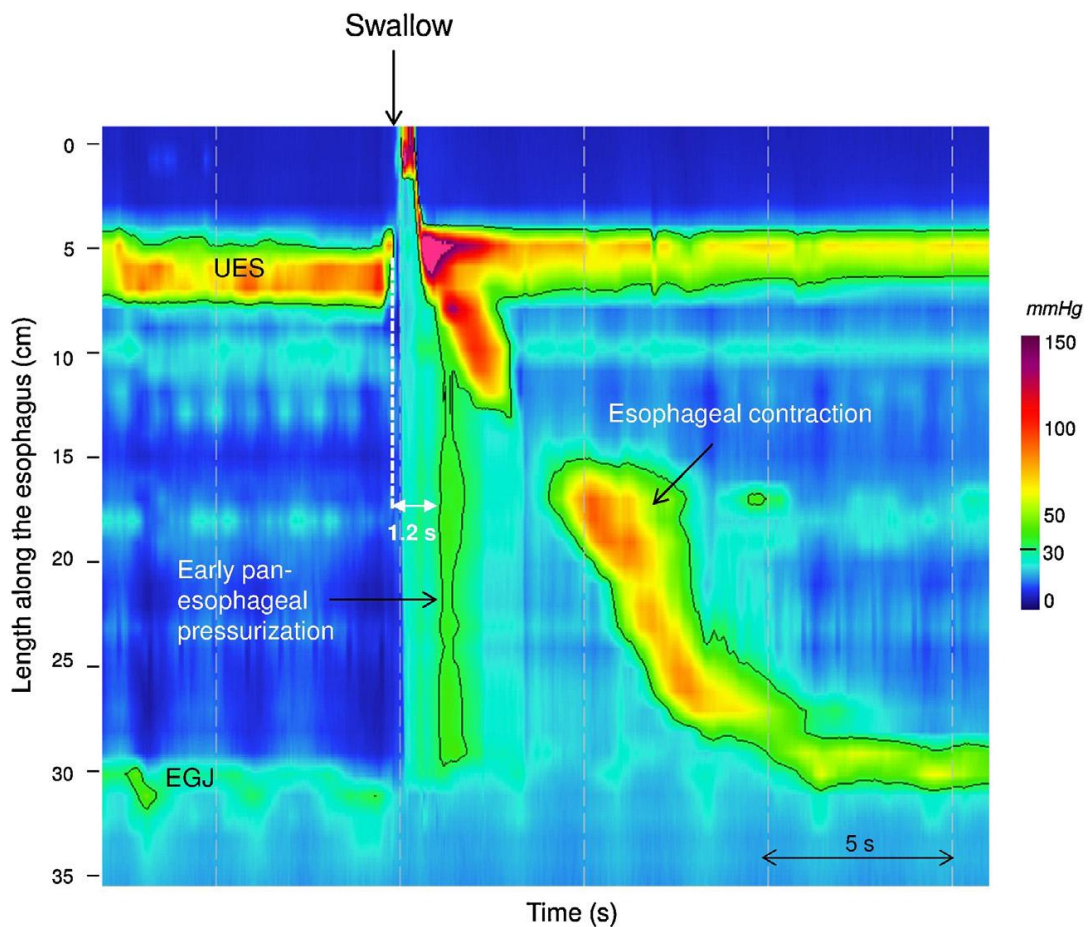
El esofagograma con bario es una técnica clásica que ha sido empleada especialmente en los primeros casos de la enfermedad. Aunque podría ofrecer datos sobre la longitud, diámetro de las estenosis y calibre del esófago, sin embargo, su correlación con el grado de disfagia aún no está claramente establecida. Recientemente ha recuperado cierto interés el estudio de los pacientes con esta técnica radiológica debido a que permite apreciar mejor que la endoscopia un calibre esofágico estrecho.

Con respecto a las técnicas endoscópicas, Perry et al. realizaron un estudio cuyo objetivo principal era analizar la fiabilidad intra e inter-observador en la identificación de tres signos endoscópicos característicos (anillos, surcos y placas) que se encuentran presentes frecuentemente en pacientes con sospecha de EEO, utilizando endoscopia de luz blanca y con imagen de banda estrecha, o “*narrow band imaging*” (NBI).

La endoscopia de luz blanca y el NBI, identificaron los anillos y surcos con fiabilidad aceptable, pero no sirvieron para identificar las placas, ni distinguir las de las imágenes normales.

Con el empleo de la ultrasonografía endoscópica, se ha demostrado que el espesor de la mucosa y de la capa muscular está aumentado en pacientes con EEO, en comparación con controles (88;89). La utilidad clínica de este hallazgo aún no se ha establecido. Sin embargo, en la práctica clínica, una función importante de la ecografía endoscópica podría ser su realización para descartar otras causas de estenosis, así como poder descartar la existencia de un proceso infiltrativo asociado.

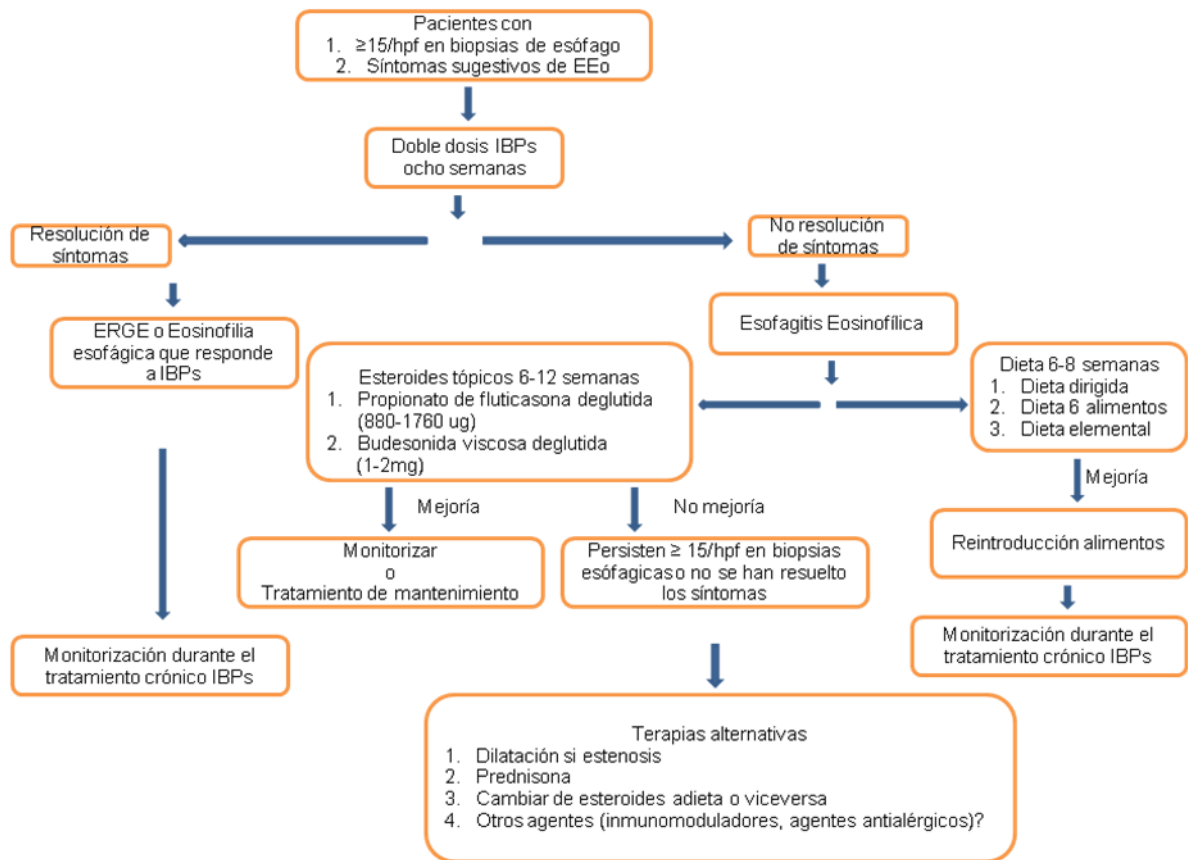
La manometría esofágica se ha propuesto para evaluar la función esofágica en pacientes con EEO. Así con la técnica de manometría estacionaria convencional, Nurko et al. identificaron la presencia de un peristaltismo anormal en el 41% de niños con EEO (90). Con el empleo de la manometría de alta resolución, los trastornos de la motilidad esofágica se distribuyeron de manera similar en pacientes adultos con EEO y ERGE, limitando así el papel de la manometría en el estudio de la EEO (91). Una presurización pan-esofágica temprana (Figura 4) se ha observado más frecuentemente en pacientes con EEO que en los enfermos con ERGE. Este patrón podría ser debido a una disminución de la distensibilidad (*compliance*) esofágica. Sin embargo, este hallazgo sólo se demostró en el 17% de los pacientes evaluados.

**Figura 4.** Manometría de alta resolución en paciente con EEO

El EndoFlip™ (*Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe*) es una nueva técnica revolucionaria empleada para medir las dimensiones y función de diferentes órganos, incluido el esófago, que se ha mostrado prometedora para el manejo de pacientes con EEO. Esta tecnología utiliza un catéter con múltiples electrodos de impedancia y un sensor de presión, colocado dentro de una bolsa llena de solución conductora. La presión y el volumen de la bolsa se miden durante un registro de distensión esofágica calculándose las distensibilidades a nivel de la unión gastroesofágica y del resto del órgano. Los pacientes con EEO muestran una reducción significativa de la distensibilidad del esófago (92). Los estrechamientos o estenosis esofágicas son también perfectamente localizadas con esta técnica. Es necesaria la realización de futuros estudios para evaluar el verdadero papel del EndoFLIP™ para valorar la función del esófago en respuesta a la terapia de la EEO.

## 1.4 TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

En la **Figura 5** se expone un algoritmo terapéutico para los pacientes con EEO.



Los objetivos del tratamiento de la esofagitis eosinofílica incluyen:

- Resolución de los síntomas clínicos
- Alcanzar y mantener la remisión de la enfermedad
- Prevención de complicaciones fibróticas tales como las estenosis
- Evitar los efectos iatrogénicos de los fármacos
- Conseguir una calidad de vida (CV) adecuada.
- Prevención de deficiencias nutricionales con el tratamiento dietético, especialmente en niños

A pesar del enorme interés que ha suscitado esta entidad en los últimos años, el manejo de la EEO en la práctica clínica sigue siendo un tema de controversia. Aunque en la actualidad existen estrategias terapéuticas disponibles que han demostrado su eficacia, no existe ningún medicamento aprobado específicamente para el tratamiento de esta enfermedad. Los IBPs se

están imponiendo lentamente como una primera opción eficaz en una alta proporción de pacientes (93). Los esteroides sistémicos y las formulaciones tópicas son las terapias más antiguas, y éstas últimas las más comúnmente utilizadas en pacientes con EEO.

La mayoría de ellas han sido adaptadas de formulaciones diseñadas para el asma bronquial o la rinitis crónica. Además no existen estudios comparativos sobre la eficacia de diferentes intervenciones terapéuticas (es decir, los esteroides tópicos en comparación con otras drogas, intervenciones dietéticas o dilatación esofágica).

## **1.4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### **1.4.1.1 ESTEROIDES TÓPICOS**

Los primeros casos descritos de EEO fueron tratados con esteroides sistémicos. Hoy en día, estos fármacos han sido sustituidos en su mayor parte por los esteroides tópicos, ya que se ha demostrado que éstos son igual de efectivos, en términos de remisión clínica e histológica, y presentan menos efectos secundarios.

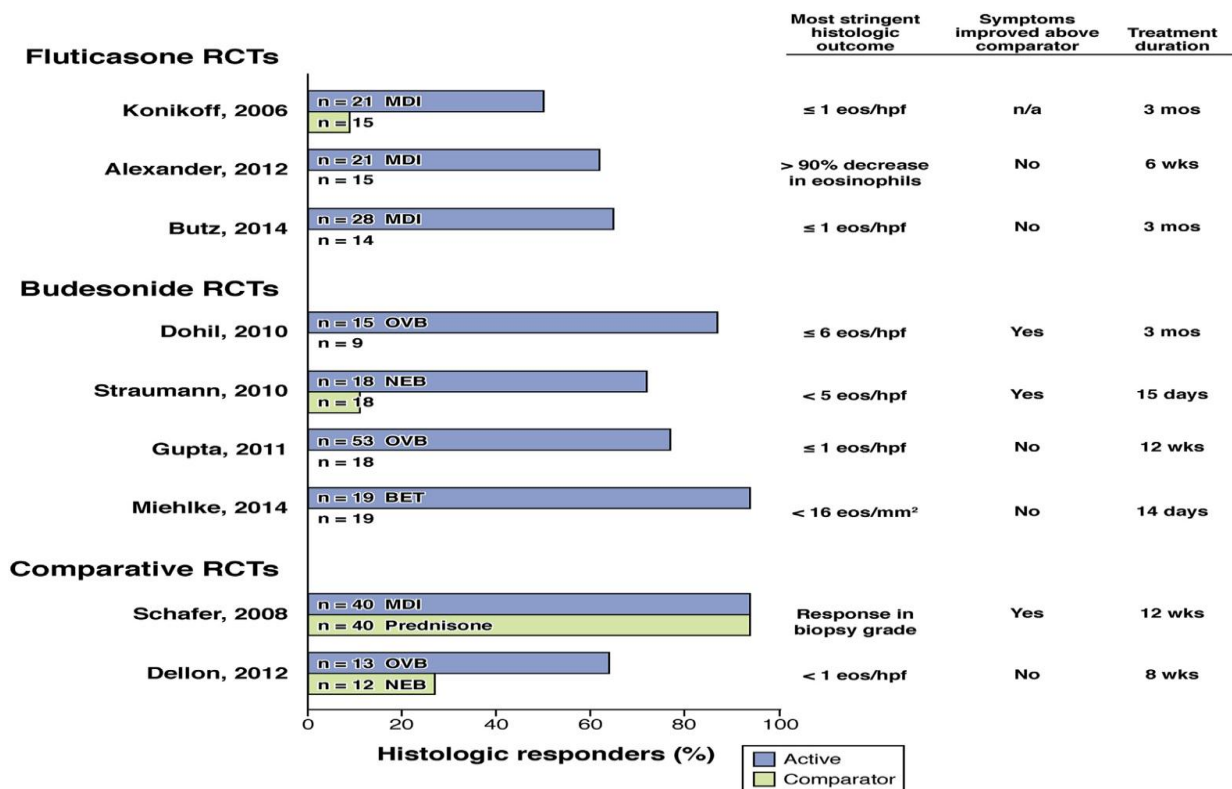
El primero de los esteroides tópicos utilizados que demostró mayor efectividad en pacientes pediátricos y adultos, en comparación con placebo, fue propionato de fluticasona deglutido (94-96). En la figura 6, se muestran los principales estudios publicados de la eficacia del empleo de los corticosteroides tópicos, para el tratamiento de la EEO.

La budesonida viscosa (una suspensión del fármaco en sucralosa) ha surgido también como una alternativa a la fluticasona deglutida eficaz en niños y adultos con EEO. El primero de los estudios, llevado a cabo en niños, demostró que la budesonida viscosa administrada por vía oral resultó ser altamente eficaz para conseguir la remisión histológica y clínica de la enfermedad, sin acompañarse de la aparición de efectos secundarios significativos (97). Un estudio controlado y aleatorizado desarrollado posteriormente en adultos, también demostró que la budesonida fue eficaz para conseguir una rápida remisión histológica y clínica de la enfermedad (98). Dosis bajas de budesonida empleadas a largo plazo fueron sólo parcialmente eficaces, aunque superiores al

placebo (98;99). Resultados preliminares usando tabletas efervescentes y suspensión viscosa, han demostrado una curación mucosa en el 90% de los casos (100).

La ciclesonida, un corticosteroide inhalado relativamente nuevo, utilizado para el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica, también ha sido recientemente incorporado al tratamiento de la EEO (101). Se trata de un profármaco de esteroide tópico, administrado en un inhalador de dosis medida, que se convierte a su forma activa después de ser convertido por las esterasas celulares del epitelio esofágico. Sus ventajas sobre la fluticasona deglutida y la budesonida, son que posee un mayor número de receptores de glucocorticoides (hasta 100 veces mayor) y menos efectos secundarios sistémicos (osteopenia, supresión adrenal, candidiasis oral), debido a su baja biodisponibilidad sistémica. En dos pequeñas series, se reportaron tasas de remisión histológica del 100% y 50% de los pacientes, respectivamente (102).

**Figura 6.** Ensayos clínicos de corticosteroides tópicos para la EEO



Hasta el momento existen tres metaanálisis publicados que resumen los resultados de los estudios con corticoides tópicos. El que arroja datos más importantes incluye siete ensayos clínicos (226 pacientes) (103). Los esteroides tópicos se asociaron a una reducción significativa en el recuento de eosinófilos



de la mucosa del esófago en comparación con la terapia de control, aunque se observó heterogeneidad significativa entre los estudios. El análisis por subgrupos relevó que la reducción en el recuento de eosinófilos sólo estaba presente en los estudios donde se utilizó un inhibidor de la bomba de protones (IBPs) de prueba para excluir otros diagnósticos. Once de cada 127 pacientes que recibieron esteroides tópicos desarrollaron candidiasis esofágica asintomática.

#### **1.4.1.2 INHIBIDORES DE LEUCOTRIENOS (MONTELUKAST)**

El leucotrieno D4 es un quimio-atrayente de eosinófilos bien conocido, cuya acción puede ser bloqueada mediante fármacos que impiden su unión al receptor específico. Entre ellos, Montelukast administrado por vía oral actúa como antagonista de los receptores de los leucotrienos, proporcionando un efecto anti-inflamatorio con mejoría de los síntomas y mínimos efectos secundarios en pacientes asmáticos. Un estudio inicial con montelukast en ocho pacientes adultos con EEO demostró una respuesta sintomática en el 75% de los pacientes, cinco de ellos además, permanecieron asintomáticos utilizando un régimen de mantenimiento con dosis altas, hasta 4 veces superiores a las empleadas habitualmente en la clínica (104). Al carecer de biopsias tras el tratamiento, este estudio no nos permite conocer si el fármaco resultó realmente eficaz.

Sin embargo, estudios posteriores no pudieron demostrar los resultados preliminares antes expuestos, fracasando el tratamiento también para mantener la remisión de la enfermedad lograda con esteroides tópicos (105), de tal forma que hoy en día no se recomienda este medicamento para el tratamiento de la EEO en la práctica clínica habitual.

#### **1.4.1.3 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBPs)**

La evidencia de que los IBPs inducen remisión de la enfermedad, ya sea clínica o histológica, en pacientes con sospecha de EEO fue reportado inicialmente por una serie de casos y tres estudios retrospectivos publicados entre 2005 y 2009 (69;75;106;107). En el año 2011, un gran estudio prospectivo en adultos describe un grupo de pacientes con características clínicas, endoscópicas e histológicas de EEO, en el que el 50% presentaban una respuesta completa tras un curso de 8 semanas de tratamiento con IBPs (69).

En un ensayo controlado aleatorizado que comparaba la eficacia de los IBPs frente a los esteroides tópicos en pacientes con un fenotipo de EEO, los IBPs administrados una vez al día durante 8 semanas mejoraron significativamente los síntomas clínicos, y un 33% de los pacientes alcanzaron una respuesta histológica a pesar de presentar un estudio de pH de 24 horas normal (7). Respuesta similar a los IBPs (33%) se observó en otro ensayo controlado (108). En otro estudio que evaluó el resultado de la infiltración eosinofílica a doble dosis de IBPs, el 74% de los pacientes con un fenotipo EEO experimentaron una respuesta clínica y 35% lograron una remisión histológica (109).

Una reciente revisión sistemática con meta-análisis que resume los resultados de 33 estudios con 619 sujetos reveló que los IBPs fueron eficaces para alcanzar la remisión histológica en el 50,5% (IC del 95%, 42,2% -58,7%) de los pacientes con sospecha de EEO, mientras que el 60,8% (IC del 95%, 48,38% - 72,2%) de los casos reportó mejoría sintomática (93). No se observaron diferencias significativas en la eficacia respecto a la edad, el diseño de los estudios (prospectivo o retrospectivo), ni el tipo IBPs utilizado. Sin embargo, se observó un aumento en la eficacia cuando se administraba el IBPs dos veces al día en comparación con una vez al día y también entre pacientes con evidencia de reflujo gastroesofágico en la pH-metría.

La eficacia a largo plazo de los IBPs en el mantenimiento de la remisión en la eosinofilia esofágica sensible a IBP (PPI-REE) se ha evaluado en un estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes adultos (110). La mayoría (73%) de los pacientes mantuvieron la remisión histológica 1 año después de la reducción de dosis a la dosis mínima eficaz clínica. En esta cohorte, el 60% de los pacientes experimentaron una inflamación recurrente con dosis bajas de IBPs, recuperándose tras la escalada de dosis. El 90% de los pacientes que recaían eran metabolizadores rápidos de CYP2C19.

#### **1.4.1.4 INMUNOMODULADORES**

Debido a la naturaleza crónica de esta enfermedad, la gran mayoría de los pacientes con EEO experimentan una recaída después de la suspensión del tratamiento. Además la respuesta a los esteroides no es universal y existen posibles efectos secundarios tras su uso prolongado. De ahí que la utilización de fármacos ahorradores de esteroides, tales como las tiopurinas (azatioprina o 6-

mercaptopurina) haya sido considerada de posible interés. Los datos publicados hasta el momento se basan tan sólo en una serie de casos (dos pacientes adultos con EEO y otro con gastroenteritis eosinofílica) en la que se demostró la eficacia en el mantenimiento de la remisión de los síntomas y de la infiltración eosinofílica por periodos de 3 a 8 años (111). Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el verdadero papel de las tiopurinas y otros fármacos inmunomoduladores en pacientes con EEO refractaria.

#### **1.4.1.5 ANAGONISTAS DEL RECEPTOR CRTH2 (OC000459)**

OC000459 es un antagonista selectivo de CRTH2 con probada eficacia frente al asma eosinofílica. Un estudio aleatorizado reciente, doble ciego, controlado con placebo realizado en 26 pacientes con EEO (112) demostró que OC000459 era capaz de inducir una disminución significativa tanto de la infiltración eosinofílica (de 114,83 hasta 70,26 eos/HPF,  $p=0,0256$ ) como de los síntomas, con una tendencia además a la mejora en las anomalías endoscópicas en comparación con placebo. Sin embargo, no se alcanzó en ningún caso una reducción del infiltrado inflamatorio por debajo del umbral de diagnóstico de la enfermedad. No se informaron efectos secundarios.

#### **1.4.1.6 TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EMERGENTES**

Los agentes biológicos son anticuerpos monoclonales que se dirigen frente a las citocinas que regulan las vías críticas de la inflamación dentro de una enfermedad. Han demostrado ser útiles en numerosos trastornos autoinmunes, inflamatorios y alérgicos.

Mepolizumab y reslizumab son anticuerpos monoclonales anti-IL-5. Su eficacia en la EEO fue analizada en tres ensayos clínicos controlados con placebo, uno desarrollado en adultos y dos en niños (113-115). Si bien hubo una leve mejora en el recuento de eosinófilos, no se demostró una mejoría de los síntomas en el brazo de tratamiento comparado con placebo.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, utilizado en pacientes asmáticos graves. También ha sido evaluado como tratamiento de la EEO en series de casos y en un ensayo controlado y aleatorizado (116). Ninguno de estos estudios informó de la mejoría en la infiltración eosinofílica o en los síntomas clínicos, después del tratamiento.

Recientemente se ha evaluado la eficacia de un anticuerpo monoclonal anti- IL-13 (QAX576) para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (117). De los 23 pacientes incluidos al inicio, 18 finalizaron el estudio. Se observó una mejoría de los síntomas, fundamentalmente la disfagia .El fármaco fue bien tolerado. Nuevos agentes biológicos, incluyendo los anticuerpos monoclonales anti-IL-4, y eotaxina 3 están bajo investigación, pero todavía no disponibles para su uso.

## **1.4.2 DIETA**

Se han propuesto varios tipos de intervenciones dietéticas para tratar la EEO que son capaces de lograr una remisión tanto a corto plazo como de forma sostenida en los síntomas, así como de la infiltración eosinofílica. Inicialmente evaluados en población pediátrica, en los últimos años han surgido numerosas publicaciones en adultos con terapias dietéticas menos restrictivas, e igual de eficaces. En la figura 8 aparecen reflejadas las principales características de las mismas. Un reciente meta-análisis reveló que las intervenciones dietéticas son útiles en la obtención de la remisión de pacientes con EEO (45). Las dietas elementales y aquellas basadas en la eliminación de seis alimentos resultaron las más eficaces, con una tasa de remisión del infiltrado inflamatorio en el 90% y en el 72% de los pacientes tratados, respectivamente.

### **1.4.2.1 DIETAS ELEMENTALES**

La alimentación exclusiva de los pacientes con EEO con fórmulas elementales basadas en aminoácidos y por tanto carentes de toda capacidad antigénica ha demostrado su eficacia tanto en población pediátrica (118) como en adultos (119), con tasas de remisión histológica y clínica superiores al 90%. Como ventajas tienen su alta efectividad, fácil manejo y menor riesgo de contaminación dietética. Sus inconvenientes incluyen su elevado precio, su sabor desagradable, la baja adherencia al tratamiento y el frecuente abandono de la dieta y la grave repercusión que producen sobre las actividades sociales de los pacientes al impedirles consumir cualquier tipo de alimento convencional. Por tanto, no es posible el uso extendido de esta alternativa en la práctica clínica, y su utilidad real se limita a los casos de niños pequeños, y durante periodos muy limitados de tiempo.

### **1.4.2.2 DIETAS DE ELIMINACIÓN BASADAS EN LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE ALERGIA**

Este tipo de intervención dietética consiste en la eliminación de los alimentos frente a los que se obtengan resultados positivos tras la realización de pruebas de alergia cutánea frente a distintos alimentos mediante inoculaciones (pruebas cutáneas de *prick* o SPT) y/o a través de la colocación de parches epidérmicos (APT). En los niños, esta estrategia mostró inicialmente una tasa de remisión histológica del 77% (120), si bien estos resultados procedían de la adición de aquellos casos tratados con alimentación exclusiva con dieta elemental. El mismo grupo de investigadores ha revisado recientemente su experiencia tras más de 10 años, y los resultados globales de la dieta dirigida por pruebas cutáneas en pacientes pediátricos fueron del 53% (86), no superiores a los de un reciente meta-análisis de 14 estudios (45%, IC 95% 35% - 56%) (45).

Los resultados de la eliminación de alimentos basados en pruebas cutáneas también han sido significativamente peores en adultos que en niños (32.2% frente a 47.9%), de manera que esta estrategia no se recomienda de manera universal, y su uso debería restringirse a aquellos centros con experiencia en los que ha demostrado una utilidad contrastada.

### **1.4.2.3 DIETAS DE ELIMINACIÓN EMPÍRICA DE SEIS ALIMENTOS**

La limitada eficacia de las pruebas de alergia para lograr una eliminación eficaz de los alimentos responsables de la EEO fue el origen de la estrategia consistente en eliminar de manera empírica (e independientemente de los resultados de las pruebas cutáneas) los seis alimentos más comúnmente asociados con alergias alimentarias (dieta de eliminación de seis alimentos o DESA). Esta alternativa se ensayó inicialmente en niños, mediante la eliminación de proteína de leche de vaca, soja, huevos, trigo, frutos secos/nueces, pescados y mariscos, y condujo a una resolución en la inflamación eosinofílica del esófago junto con un alivio importante de los síntomas en el 74% de los niños tratados durante un período de seis semanas (121;122). Esta alta tasa de respuesta a la DESA documentada en niños también ha sido reproducida en adultos en dos series prospectivas de pacientes (americana y europea) (46;123). Vale la pena señalar que la lista original de alimentos se modificó en todos los estudios posteriores; así, el estudio americano excluyó también los alimentos que mostraron un resultado positivo en las pruebas *prick*, o de acuerdo con los

patrones de sensibilización alimentaria geográfica, en el caso del estudio europeo. Una vez conseguida la remisión de la enfermedad, la identificación de los alimentos específicos que desencadenan la EEO se lleva a cabo mediante la reintroducción secuencial de cada alimento, efectuada individualmente cada seis semanas, bajo estrecha y continuada monitorización endoscópica e histológica.

La leche de vaca, el trigo y los huevos han sido identificados en todos los estudios como los principales alimentos desencadenantes de EEO. La prevalencia de los alimentos restantes como causantes de la enfermedad varió entre los diferentes estudios, lo que llevó a los investigadores a diseñar de forma empírica dietas de eliminación adaptadas a la dieta habitual de cada área y a los patrones de sensibilización de cada país o región.

#### **1.4.2.4 DIETAS DE ELIMINACIÓN EMPÍRICA DE CUATRO ALIMENTOS**

Todos los estudios sobre las dietas de eliminación de seis alimentos en niños y adultos, han confirmado a la leche, el trigo, el huevo y la soja / legumbres como los principales desencadenantes de la EEO, con un papel menor para los frutos secos y el pescado/marisco. Además, en la mayoría de los pacientes se identifican solo uno o dos alimentos como causa de la EEO. Por lo tanto, la DESA podría suponer una restricción excesiva para la mayor parte de los pacientes.

Por este motivo, se propuso que una dieta de eliminación empírica de 4 alimentos podría resultar una opción más conveniente para una mayoría de pacientes con EEO, que de este modo podrían identificar la causa alimentaria de su enfermedad más rápidamente y con un menor número de endoscopias. Esta estrategia ha sido ensayada en un reciente estudio multicéntrico prospectivo español (124) que incluía pacientes adultos, y en un estudio norteamericano realizado en niños. El primero de ellos mostró una eficacia global del 54% en alcanzar la remisión de la enfermedad, y una proporción elevada de pacientes no respondedores pudieron ser rescatados con una posterior DESA, alcanzando una eficacia global del 72%.

### 1.4.2.5 OTRAS DIETAS PARA LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La eliminación exclusiva de la proteína de la leche de vaca, el alimento más frecuentemente desencadenante de la EEO, se ha evaluado de forma retrospectiva, en una serie de pacientes pediátricos (125) consiguiendo una remisión de la enfermedad que fue documentada en el 65% de los pacientes, resultados excesivamente optimistas que podrían reflejar un sesgo en la selección de los pacientes incluidos. Una dieta libre de gluten se ha utilizado en algunos informes de casos y series de casos de pacientes con EEO (126), la mayoría de las cuales tenían coexistencia de enfermedad celiaca con resultados desiguales en cuanto a la disminución del infiltrado eosinófilo, pero que globalmente no superaron la eficacia de la dieta sin trigo en las series generales de pacientes con EEO.

**Tabla 5.** Intervenciones Dietéticas para la Esofagitis Eosinofílica: Características principales, Ventajas y Desventajas. [Adaptado de Molina-Infante and Lucendo](127).

TIPO DE TRATAMIENTO DIETÉTICO			
	Dieta elemental	Eliminación de alimentos según resultados de pruebas cutáneas de alergia	Dieta empírica de eliminación de seis alimentos
Porcentaje de remisión histológica	>90%	35-56%	70-74%
Alimentos eliminados	Todos fueron eliminados	<6 (5 alimentos en la mayoría de los estudios)	Los 6 alimentos considerados más comúnmente alérgenos
Alimentos responsables	No se dispone de información	Leche, Trigo, Huevo, Soja	Leche, Trigo, Huevo, Legumbres/Soja, Frutos Secos, Pescados/Mariscos
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta efectividad</li> <li>Rápida respuesta en el tiempo</li> <li>Fácil de aplicar</li> <li>Menor riesgo de contaminación</li> <li>No se necesitan tests de alergia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor retirada de alimentos</li> <li>Rápida normalización de la dieta</li> <li>Moderada eficacia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sólo se eliminan los alimentos más alérgenos</li> <li>No se necesitan pruebas de alergia</li> <li>Moderada/Alta eficacia</li> <li>Rápida normalización con la dieta</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sabor desagradable</li> <li>Intubación gástrica en niños</li> <li>Alto precio</li> <li>Pobre adherencia</li> <li>Deficiencias nutricionales y pérdida de masa muscular en tratamientos prolongados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variabilidad de respuestas</li> <li>Baja sensibilidad y especificidad de las pruebas de alergia</li> <li>Escasa estandarización de los parches cutáneos</li> <li>Posible contaminación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgos de contaminación dietética</li> <li>No existen protocolos estandarizados</li> <li>Adecuarse a dietas locales y patrones de sensibilización de cada región</li> <li>Dificultades en la lectura o en la interpretación correcta del etiquetado de alimentos</li> </ul>

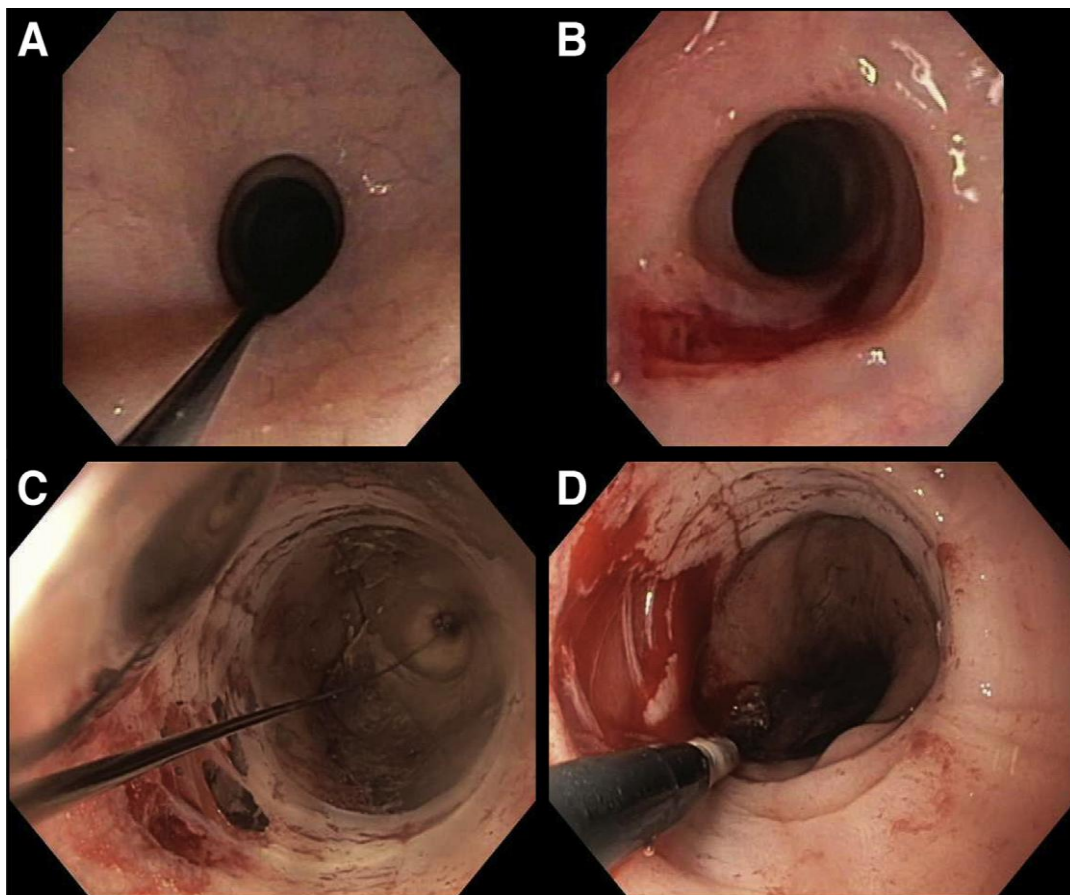
### **1.4.3 DILATACIONES ENDOSCÓPICAS**

La dilatación esofágica (Figura 7) es un procedimiento mecánico que permite una mejoría sintomática rápida en una alta proporción de pacientes con EEO, al menos a corto plazo, según un reciente meta-análisis publicado (128).

Sin embargo, la dilatación endoscópica es un procedimiento mecánico que no tiene ningún efecto sobre la inflamación eosinofílica subyacente. Debido a que los primeros informes sobre el tratamiento mediante dilatación esofágica en los pacientes con EEO describieron una tasa de complicaciones mayores de las esperadas, llegó a ser considerado como un procedimiento arriesgado (129). Sin embargo, trabajos más recientes, que empleaban menores diámetros de dilatadores no han observado una mayor tasa de complicaciones que la esperada para la dilatación en otras patologías estenosantes del esófago.

La dilatación endoscópica ha sido utilizada principalmente en pacientes adultos con EEO y patrón estenosante refractarios al tratamiento médico. Cuando se realiza por endoscopistas experimentados y en centros de mayor volumen, la dilatación es un procedimiento seguro, como se ha demostrado en estudios de casos publicados (130-132) y en un meta-análisis posterior (128). Sin embargo, se han definido varios factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones, que incluyen el presentar una larga historia de disfagia, la presencia de un alta densidad de eosinófilos, la menor edad del paciente, los procedimientos repetidos y el estrechamiento luminal localizado en los tercios esofágicos superior y medio (131).



**Figura 7.** Ejemplos de Dilatación Esofágica en la EEO

(A) Guía que pasa a través de la estenosis (B) Desgarro esofágico tras dilatación esofágica (C) Dilatación con desgarro entre las 7 y 8 horas visto a través del balón (D) Efecto deseado postdilatación con un desgarro.

## 1.5 PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica, con persistencia de síntomas e inflamación crónica del esófago a lo largo del tiempo (133), afectando de modo considerable la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Por otra parte, es un hecho bien conocido que la inflamación eosinofílica puede incrementar la remodelación esofágica con la formación posterior de estenosis, tal y como ha sido bien documentado en estudios retrospectivos recientes.

En este sentido, un estudio mostró que la prevalencia de la estenosis esofágica se correlacionaba significativamente con la duración de la enfermedad no tratada (134). Del mismo modo, la prevalencia de estenosis se duplica por

cada década que aumenta la edad del paciente. Una tercera parte de los pacientes con EEO sufren a lo largo de su evolución al menos algún episodio de impactación esofágica, que precisa de su extracción urgente mediante endoscopia, siendo esta complicación una de las mayores preocupaciones que afecta la calidad de vida de los pacientes (135).

Lo anteriormente expuesto ha permitido que la EEO sea considerada en la actualidad una enfermedad fibroestenósica crónica, asociada a una fibrosis progresiva del esófago, y conducente a estenosis que determinan impactaciones alimentarias repetidas.

Es de destacar que tanto los corticosteroides tópicos como las intervenciones dietéticas (136) pueden prevenir, e incluso revertir, el proceso de remodelación esofágica, modificando la historia natural de la enfermedad. Por tanto, una terapia anti-inflamatoria de mantenimiento, bien sea con corticoides tópicos o mediante cambios en la dieta, debería ser considerada en todos los niños y adultos con EEO como uno de los tratamientos de elección. Hasta la actualidad, no se conoce la existencia un potencial maligno relacionado con esta enfermedad.

## **1.6 CALIDAD DE VIDA Y REPERCUSIONES PSICOSOCIALES**

Las enfermedades crónicas afectan notablemente la calidad de vida (CV) de los pacientes, obligándolos a adoptar estrategias que normalmente modifican su vida cotidiana, en términos de funcionamiento psicosocial y/o conductual. Ha sido bien documentado que la EEO impacta negativamente tanto a nivel psicológico como social en los pacientes que la padecen, lo que no se refleja adecuadamente en la valoración habitual de estos pacientes mediante cuestionarios estandarizados y no adaptados, basados fundamentalmente en la valoración de la frecuencia e intensidad de sus molestias, principalmente la disfagia (137). Asimismo los instrumentos genéricos que se emplean para valorar la calidad de vida no recogen muchas de las inquietudes y preocupaciones de estos pacientes en cuanto a su patología. Ante la falta de instrumentos específicos para esta enfermedad, Taft y colaboradores han desarrollado un cuestionario dirigido a pacientes adultos denominado EoQ-QOL-A (Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life) (138), que consta de 37 ítems agrupados en 5 categorías (impacto en la dieta, impacto social, impacto

emocional, ansiedad derivada de la enfermedad en general y ansiedad generada por la impactación esofágica), cuya elaboración se ha basado en datos recogidos en entrevistas realizadas a pacientes con esta enfermedad. El cuestionario ha sido adaptado y validado al español en una muestra multicéntrica de pacientes mayores de edad, habiéndose confirmado su fiabilidad y validez al ser correlacionada con otras escalas generales de calidad de vida, percepción de salud y enfermedad, y repercusión emocional de las mismas (135).

Recientemente, Schoepfer et al. (139) han elaborado también una escala específica para evaluar la disfagia y las conductas adaptativas a los síntomas en pacientes adultos con EEO, mediante una puntuación basada en siete apartados, que analiza los síntomas aparecidos durante un periodo de siete días.

## **1.7 CONCEPTOS EMERGENTES Y ASPECTOS SIN RESOLVER**

La esofagitis eosinofílica es una entidad emergente y dinámica, en la que nuevos cambios surgen para aportar un conocimiento actualizado a un problema de salud cada vez más relevante en nuestro medio. Esto hecho, ilustra que hayan aparecido hasta el momento cuatro Guías de Práctica Clínica durante los últimos seis años. A pesar de ellas, la enfermedad mantiene muchas cuestiones sin resolver.

Con respecto a la terapia de mantenimiento y el tratamiento de los pacientes refractarios, se conoce que los pacientes con EEO recaen frecuentemente tras la suspensión del tratamiento (80), planteándose por lo tanto una serie de incógnitas sobre la necesidad de un tratamiento de mantenimiento, continuo o intermitente en todos los pacientes. Las directrices más recientes recomiendan la realización de un tratamiento de mantenimiento en todos los pacientes con EEO, especialmente en aquellos con enfermedad severa, recurrencia rápida de los síntomas, historia de impactación de alimentos, estenosis que requieren dilataciones periódicas o historia previa de perforación esofágica. Así, si un paciente ha sido tratado con éxito con la dieta de eliminación y se han identificado cuales son los alimentos responsables de sus recaídas, la eliminación de los mismos, debe utilizarse como tratamiento de mantenimiento. Existe una gran controversia, acerca de si los corticosteroides

deben utilizarse de forma indefinida, debido a sus efectos adversos potenciales y a la falta de resultados de estudios disponibles a lo largo plazo. Un enfoque útil podría ser, la reducción progresiva de la dosis hasta la más baja que mantenga al paciente en remisión, al menos hasta que se dispongan de nuevas alternativas de tratamiento.

A partir de los ensayos clínicos controlados sobre corticosteroides tópicos y de los estudios con terapias dietéticas, se podría extrapolar que hasta una cuarta parte de los pacientes con EEO podrían no responder a distintas opciones terapéuticas (EEO refractaria a tratamiento) (140;141). El primer factor que debemos tener en cuenta a la hora de analizar los resultados, es si el paciente se ha adherido de forma correcta a la terapia prescrita, y si la formulación empleada es capaz de lograr una adherencia a la mucosa esofágica que permita una eficacia terapéutica. Si es así, es importante determinar qué componente de la enfermedad no ha respondido: síntomas, la inflamación, o remodelación. Si persiste la eosinofilia, entonces sería razonable cambiar de corticosteroides a la dieta, o viceversa, ampliar la dieta de eliminación, considerar una fórmula elemental, aumentar la dosis de corticosteroides o considerar incluso la posibilidad de administrar nuevos fármacos biológicos en desarrollo. Si existe una estenosis persistente, estaría indicada la realización de dilataciones periódicas. Debe excluirse previamente, la posible existencia de una infección sobrenañadida. Si la inflamación se ha resuelto, pero el paciente continúa con síntomas, deben excluirse otras causas para los mismos. Existen pocos datos acerca del tratamiento farmacológico de segunda línea, tercera o de terapias de combinación. Pero, en general, podríamos considerar que la mayor parte de los pacientes con EEO responderán satisfactoriamente a alguna alternativa de tratamiento.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

## **2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La esofagitis eosinofílica (EEo) constituye un proceso inflamatorio crónico del esófago determinado por una respuesta inmunoalérgica frente a diversos antígenos proteicos de la dieta y/o del ambiente. La inflamación esofágica crónica se caracteriza por un predominio de eosinófilos, que predominan entre otras células inflamatorias, su restricción al esófago sin afectar a otros órganos digestivos más distales, y manifestarse clínicamente por síntomas de disfunción esofágica, siendo los más característicos la disfagia y los episodios de impactación alimentaria frecuentes (1).

La EEo es una enfermedad emergente, cuyos casos comunicados han crecido de manera relevante en las últimas décadas, principalmente en países desarrollados (4-6). Pese a que su descripción inicial se realizó hace tan sólo dos décadas, la EEo representa hoy un problema de salud relevante, que se estima podrían padecer en los países de Europa y en los Estados Unidos entre 45 y 55 individuos /100.000 habitantes, según estudios realizados por centros de referencia. Estas cifras la sitúan como la principal causa de disfagia en sujetos jóvenes y la segunda causa de esofagitis crónica tras el reflujo gastroesofágico. Aunque este aumento en la frecuencia de la enfermedad podría deberse a una incidencia real creciente, una mayor conciencia y la búsqueda activa de casos por parte de los gastroenterólogos y los patólogos, así como la creciente realización de endoscopias a lo largo de las últimas décadas hasta generalizar estas exploraciones invasivas como elementos de rutina en el diagnóstico de las enfermedades digestivas, podrían también haber contribuido de manera relevante al aumento de la epidemiología de la EEo. A pesar de todo lo anterior, muchos aspectos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos de la enfermedad no han sido completamente dilucidados.

Las enfermedades alérgicas se reconocen como respuestas inmunológicas y patológicas derivadas de la activación inapropiada del sistema inmune frente a antígenos inocuos, determinando respuestas agresivas del sistema inmune inapropiadas, cambios funcionales secundarios, la aparición de

daños estructurales orgánicos, y alterando la calidad de vida de los sujetos que las padecen.

La implicación de una reacción alérgica en el origen de la EEO ha sido propuesta desde la identificación de las primeras series de pacientes con la enfermedad. Hasta un 50% de los pacientes presenta eosinofilia periférica (1); la mayoría presenta una historia personal y familiar de fenómenos alérgicos, tales como asma bronquial, rinitis estacional, conjuntivitis recidivante y eczema, y responden a distintas intervenciones terapéuticas, que son también útiles en otras formas de alergia o autoinmunidad. Ha sido igualmente descrita la existencia de un predominio estacional en cuanto al comienzo y diagnóstico de nuevos casos de EEO, si bien estos resultados no han sido corroborados por otros estudios. Muchos de los pacientes afectados muestran resultados positivos en las pruebas cutáneas de alergia, si bien su significado fisiopatológico resulta incierto, en tanto que la evitación de la exposición a alérgenos alimentarios y ambientales ha arrojado resultados dispares en cuanto al control de la enfermedad.

Una razón que explicaría la heterogeneidad en la presentación de la EEO y sus formas clínicas podría encontrarse en la falta de estandarización de los estudios alergológicos que se realizan en los pacientes: Así, la caracterización de las sensibilizaciones atópicas no ha sido uniforme en los distintos trabajos disponibles en la literatura, y hasta el momento, ningún estudio publicado ha caracterizado de manera precisa el perfil de sensibilización de los pacientes con EEO en relación con los que presentan otras formas comunes de atopia, como el asma bronquial y la rinoconjuntivitis, y con quienes comparten exposiciones ambientales comunes.

Por tanto, resulta imprescindible abordar en este estudio los aspectos epidemiológicos que afectan a la EEO y los cambios acontecidos en los últimos años en la incidencia y prevalencia de la enfermedad en pacientes de diferentes edades y de distintas procedencias geográficas. La mejor comprensión de la fisiopatología de la EEO y su relación con la atopia precisa de estudios comparativos sobre la frecuencia y perfiles de sensibilizaciones en pacientes atópicos con EEO en relación a los individuos atópicos sin EEO, que comparten idénticas exposiciones ambientales.

Las hipótesis de trabajo que se explorarán en el presente estudio se exponen a continuación:

1. Es posible estimar la epidemiología de la EEO, su incidencia y prevalencia, los cambios acontecidos en el tiempo, y la distribución de la enfermedad a lo largo de las edades y áreas geográficas mediante una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios de base poblacional publicados hasta la fecha en la literatura médica.

2. Los pacientes con EEO presentan un perfil de sensibilización alérgica ambiental similar a la de los pacientes con atopía y sin EEO que residen en los mismos ambientes y, por tanto, se exponen a alérgenos inhalados comunes. Para ello analizaremos dos cohortes de pacientes con EEO, cuyos perfiles de sensibilización ambiental y alimentarias se compararán con los de sujetos atópicos sin EEO, procedentes de áreas geoclimáticas diferentes de nuestro país (Asturias y Castilla-La Mancha), ambientalmente distintas en cuanto a la variedad, composición y concentración de pólenes. Por el contrario, los pacientes con EEO podrían presentar un patrón de sensibilización alimentaria significativamente diferente de los sujetos atópicos del mismo área de residencia.



# OBJETIVOS

### 3 OBJETIVOS

1. Realizar una revisión sistemática con meta-análisis de las características epidemiológicas de la esofagitis eosinofílica a partir de los estudios disponibles realizados a nivel poblacional en adultos y niños.
2. Describir los cambios acontecidos a lo largo del tiempo en esta enfermedad, analizados comparativamente entre niños y adultos, en las diversas áreas geográficas.
3. Describir y analizar las características clínicas de los pacientes adultos con EEO diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias durante los últimos tres años.
4. Analizar el perfil de sensibilización frente a diferentes alérgenos ambientales y alimentarios mediante pruebas cutáneas de sensibilización inmediata mediada por IgE (pruebas cutáneas de *prick*) en dos series de casos procedentes de regiones geoclimáticas diferentes.
5. Comparar el perfil de sensibilización alimentaria y ambiental de los pacientes adultos con EEO y los controles atópicos sin EEO estudiados en dos regiones españolas durante el mismo periodo de tiempo.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. ESTIMACIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EEO MEDIANTE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

#### **4.1.1 BÚSQUEDA ELECTRÓNICA SISTEMÁTICA**

Los documentos de interés potencial para estudiar la incidencia y prevalencia poblacional de la EEO fueron identificados mediante búsquedas electrónicas sistemáticas en las 3 mayores fuentes bibliográficas de contenido médico (PubMed, EMBASE y Scopus): Se seleccionaron todos los documentos publicados desde la instauración de cada una de las bases hasta diciembre de 2014. Con este fin, se diseñó un protocolo de investigación de acuerdo con las recomendaciones sobre criterios de calidad para las revisiones sistemática y meta-análisis sobre estudios observacionales en epidemiología (142;143).

Se realizaron búsquedas bibliográficas siguiendo criterios exhaustivos para identificar con la mayor sensibilidad posible los documentos relacionados con la epidemiología poblacional de la EEO:

a) Las consultas se realizaron con las palabras clave de los tesauros para MEDLINE (MeSH) y EMBASE (EMTREE) utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: ("eosinophilic esophagitis" OR "eosinophilic oesophagitis") AND ("epidemiology" OR "incidence" OR "prevalence" OR "demography"). Respecto a la base de datos Scopus se realizaron búsquedas empleando exclusivamente textos libres. La búsqueda no fue restringida respecto al lenguaje de publicación.

b) Asimismo, se examinaron los listados de referencias de cada uno de los documentos seleccionados.

c) Finalmente, se examinaron resúmenes incluidos en las actas de los congresos más relevantes de la especialidad de Gastroenterología para identificar otros estudios relevantes: Se consultaron para ello los libros de resúmenes de la Semana de las Enfermedades Digestivas (DDW), los congresos

del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG), y la Semana Europea de Gastroenterología (UEGW) entre los años 2005 y 2014.

Esta revisión sistemática fue registrada previamente a su desarrollo en la base de datos PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO)) con número de referencia CRD42014014078.). El presente informe de investigación se redactó siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (144).

#### **4.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se consideraron exclusivamente aquellos estudios de base poblacional, incluyendo aquellos que proporcionaban estimaciones nacionales, provinciales ó locales, y también si proporcionaban datos originales sobre la prevalencia y / o la incidencia de la EEO en niños y/o adultos, con independencia del formato del documento, o de la población considerada, o del diseño del estudio.

#### **4.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Nuestro análisis excluyó las guías clínicas, documentos de consenso, y los artículos de revisión que no proporcionaban datos epidemiológicos originales. También se excluyeron los estudios no realizados en seres humanos, los documentos que proporcionasen una información duplicada (resúmenes presentados en congresos que posteriormente eran publicados como artículo completo, o resúmenes presentados en más de un congreso).

#### **4.1.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD**

El riesgo de sesgo, y por tanto la calidad metodológica de cada uno de los estudios se evaluó mediante un formulario específico desarrollado para los estudios observacionales por nuestro grupo y basado en las recomendaciones STROBE y en las hojas de lectura crítica de CASPe (*Critical Appraisal Skills Program-España*). Un estudio fue considerado de bajo riesgo de sesgo si cada uno de los elementos relevantes considerados podría clasificarse como de bajo riesgo. Dos investigadores asignaron de forma independiente a cada estudio un riesgo general de sesgo alto, bajo, o poco claro. En caso de surgir desacuerdos, se consultó con un tercer revisor.

#### 4.1.5 EXTRACCIÓN DE DATOS

Tres revisores extrajeron de forma independiente la información relevante de cada uno de los estudios elegidos, utilizando para ello una hoja de extracción de datos estandarizada y luego se procedió a cotejar los resultados.

Los datos extraídos incluyeron el apellido del primer autor, año de publicación, período de estudio, región de estudio, ámbito del estudio (nacional, estatal, provincial, local), la edad y el sexo de los participantes del estudio, tamaño de la muestra (total, así como por sexo y por número de subgrupos regionales), información sobre la prevalencia y/o incidencia con sus intervalos de confianza del 95%, y prevalencia y/o incidencia por sexo y grupos de edad, en caso de estar disponibles estos datos.

Cuando no se presentaban de manera explícita, las tasas de incidencia se calcularon usando la población utilizada para calcular las tasas de prevalencia. Se calcularon los períodos de exposición suponiendo que las poblaciones de referencia se mantuvieron estables durante los periodos de estudio.

Los datos sobre el tipo de diseño metodológico y la evaluación de la calidad de todos los estudios seleccionados fueron también extraídos. Los desacuerdos entre los revisores con respecto a la extracción de datos se resolvieron mediante acuerdo.

#### 4.1.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las estimaciones de prevalencia de incidencia se llevaron a cabo con la ayuda de los métodos Der Simonian y Laird.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante una prueba de chi-cuadrado (estadístico Q de Cochrane) y la inconsistencia se cuantificó con el estadístico  $I^2$ . De manera general, el índice  $I^2$  se utilizó para evaluar el nivel de heterogeneidad, asignando las categorías de baja, moderada y alta heterogeneidad a valores de  $I^2$  de 25%, 50% y 75%, respectivamente (145). El sesgo de publicación se evaluó con las pruebas de Begg-Mazumda (146) y Harbord (147).

Se realizaron análisis basados en el origen geográfico de los pacientes, el sexo, la edad (adultos *versus* niños), y las fechas de estudio (antes y después

del 2008). También se especificó el error estándar de las variables dependientes (incidencia o prevalencia) dentro de cada estudio (Stata 13.0, StataCorp LP, Texas).

## **4.2 ANÁLISIS DEL PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA DE LOS PACIENTES CON EEO EN RELACIÓN CON CONTROLES ATÓPICOS**

### **4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional transversal de casos y controles reclutados prospectivamente, llevado a cabo en dos hospitales españoles, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en Oviedo y Hospital General de Tomelloso, en la provincia de Ciudad Real.

### **4.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES PARTICIPANTES**

La selección y reclutamiento de pacientes y controles, así como el período de seguimiento del estudio se llevó a cabo en las consultas de gastroenterología y alergología de los centros participantes entre Enero de 2012 y Enero del 2015.

#### **A) Grupo de casos de EEO**

Pacientes con diagnóstico de EEO diagnosticados según criterios aceptados (1), incluyendo la presencia de a) síntomas referidos a disfunción esofágica, b) biopsias esofágicas compatibles, y c) exclusión de otras enfermedades que pudieran condicionar eosinofilia esofágica, especialmente enfermedad por reflujo gastroesofágico o ERGE).

#### **B) Grupo de controles**

Pacientes con asma bronquial y/o rinoconjuntivitis estacional que acudieron a una consulta de Alergia durante el periodo de estudio, y residentes habituales en las mismas áreas geográficas, en los que se pudo descartar previamente la presencia de EEO debido a la ausencia de síntomas esofágicos (elemento imprescindible para alcanzar el diagnóstico de EEO) mediante la aplicación de dos cuestionarios específicos dirigidos para síntomas esofágicos:

Escala de disfagia de Zaninotto (148) y la versión validada al español del cuestionario sobre alteraciones de reflujo (Gerd-Q) (149).

### **4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

#### **a) Grupo de casos de EEO**

- Hombres y mujeres adultos, con edades comprendidas entre los 18-75 años de edad, consecutivamente reclutados, procedentes de las dos áreas de Salud donde se realizó el estudio, y con residencia habitual en la zona durante los últimos 10 años.
- Diagnóstico clínico-patológico de EEO de acuerdo a los criterios diagnósticos internacionales aceptados en la guía clínica de consenso (1):
  - Historia de síntomas relacionados con disfunción esofágica (al menos uno de los siguientes: disfagia, episodios previos de impactación, dolor torácico, pirosis, disconfort epigástrico, vómitos/regurgitación).
  - Presencia de un infiltrado eosinófilo característico a nivel de la mucosa esofágica, documentado mediante análisis patológico de biopsias esofágicas múltiples obtenidas durante una endoscopia alta, y caracterizada por una densidad de  $\geq 15$  eosinófilos por campo de gran aumento (CGA).

#### **b) Grupo de controles atópicos**

- Hombres y mujeres con edades entre 18-75 años con atopia (rinoconjuntivitis o asma bronquial), consecutivamente seleccionados, que acuden a una consulta de Alergia y que ha residido en el área de salud donde se realiza el estudio al menos diez años.
- En los que se haya descartado la presencia de síntomas sugestivos de EEO mediante la realización de cuestionarios dirigidos de síntomas esofágicos escala de Zaninotto (Fig. 8) y cuestionario GerdQ (Fig. 9).



**Figura 8:** Escala de Zaninnoto

Severidad de la disfagia	Puntuación
Ninguna	0 puntos
Leve: sensación de paso de alimentos por cardias	2 puntos
Moderado: tiene que beber líquido para tragar	4 puntos
Obstrucción severa	6 puntos
Frecuencia	
Nunca	0 puntos
De vez en cuándo	1 punto
Una vez al mes	2 puntos
Una vez a la semana	3 puntos
Dos veces por semana	4 puntos
A diario	5 puntos

**Figura 9:** Cuestionario sobre alteraciones del reflujo (GerdQ)

**1. En la última semana, ¿cuántas veces ha tenido sensación de quemazón o ardor en el pecho que le ha subido a la garganta?**

- 0 nunca
- 1 1 día
- 2 2-3 días
- 3 4-7 días

**2. En la última semana, ¿cuántos días ha notado que el contenido del estómago (alimentos y/o líquidos) le ha subido a la garganta o la boca?**

- 0 nunca
- 1 1 día
- 2 2-3 días
- 3 4-7 días

**3. En la última semana, ¿cuántos días ha sentido dolor en la boca del estómago?**

- 3 nunca
- 2 1 día
- 1 2-3 días
- 0 4-7 días

**4. En la última semana, ¿ cuántos días ha tenido náuseas o ganas de vomitar?**

- 3 nunca
- 2 1 día
- 1 2-3 días
- 0 4-7 días

**5. En la última semana, ¿cuántas noches ha dormido mal por tener ardores de pecho o por notar que el contenido del estómago le subía a la garganta o a la boca?**

- 0 nunca
- 1 1 día
- 2 2-3 días
- 3 4-7 días

**6. En la última semana, ¿ cuántos días ha tomado alguna otra medicación, aparte de la que le recetó el médico, por tener ardor o por notar que el contenido del estómago le sube a la boca (cómo Gelal®, Maalox®, Mylanta®, Reflugel®, Baytalcid®, Bisal®, Pepsamar®, sales de frutas)?**

- 0 nunca
- 1 1 día
- 2 2-3 días
- 3 4-7 días

**Interpretación de resultados:**

- Diagnóstico sugerido NO ERGE: Si la suma de las preguntas:  $1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 = < 8$ .
- Diagnóstico sugerido ERGE: Si la suma de las preguntas:  $1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 = \geq 8$ . Y además la puntuación obtenida en las preguntas  $5 + 6 = < 3$ .
- Diagnóstico ERGE SEVERA: Si la suma de las preguntas:  $1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 = \geq 8$ . Y además la puntuación obtenida en las preguntas  $5 + 6 = \geq 3$ .

#### 4.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

##### a) Grupo de casos de EEO

- Signos clínicos (regurgitación ácida o pirosis) y hallazgos endoscópicos (esofagitis erosiva) sugestivos de ERGE.
- Pacientes con eosinofilia esofágica respondedora a IBPs, de acuerdo a los criterios diagnósticos vigentes (1) en el momento de realización de los estudios, definida por la presencia de síntomas y hallazgos endoscópicos e histopatológicos similares a los pacientes con EEO, pero en los que se demuestra una respuesta clínico-histológica tras el tratamiento durante 4-8 semanas con IBP a dosis dobles (Omeprazol 40 mg/día, Pantoprazol 80 mg/día, Esomeprazol 80 mg/día, Lansoprazol 60 mg/día o Rabeprazol 40 mg/día).
- Exclusión de otras enfermedades que puedan causar disfagia y alteración histopatológica esofágica, como achalasia, esclerodermia o esclerosis sistémica.
- Otras causas evidentes de eosinofilia esofágica (enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, vasculitis, síndrome hipereosinofílico, enfermedades del tejido conectivo, infección parasitaria, enfermedad injerto contra huésped, e hipersensibilidad a fármacos).

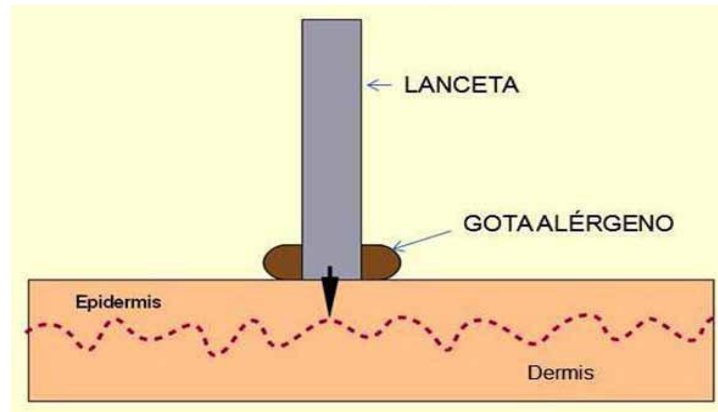
##### b) Grupo de controles atópicos

- Presencia de síntomas esofágicos crónicos de acuerdo con los cuestionarios de Zaninotto (Figura 8) y GerdQ (Figura 9).

#### 4.2.5 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

A todos los pacientes y controles reclutados para este estudio se les realizó una prueba cutánea de *prick* (SPT). Esta prueba fue introducida por Blackleys y cols. a finales del siglo XIX y descrita por primera vez por Lewis y Grant en 1924, pero no fue hasta 1975, cuando tras las modificaciones realizadas por Pepys, se generalizó y estandarizó su uso.

El SPT es una prueba rápida, sencilla, de elevada especificidad y sensibilidad, de alta fiabilidad y de bajo coste, que resulta muy útil para confirmar una sospecha diagnóstica de alergia. Se basa en la reproducción de una reacción de hipersensibilidad tipo IgE-mediada, al introducir en la epidermis, con una lanceta adecuada, un extracto del alérgeno sospechoso (Fig. 10), que desencadenará la liberación de histamina de los mastocitos de la piel, provocando una pápula y eritema en la zona de la punción.



**Figura 10.** Técnica de *prick* cutáneo (o SPT).

### **Material**

El material necesario para realizar el procedimiento (Figura 11) incluye extractos alérgénicos, lancetas y controles



**Figura 11:** Material necesario para la realización de *Prick-test*

### **Extractos alergénicos**

Se deben utilizar extractos alergénicos de calidad que reúnan unos requisitos mínimos como:

- Estar estandarizados, expresando preferentemente en unidades biológicas o microgramos la cantidad y concentración de los alérgenos principales contenidos.
- Contener todos los alérgenos de la fuente natural y en la misma proporción.
- No ser irritantes ni tóxicos.
- Mantener la potencia alergénica de lote a lote.
- Ser estables en el tiempo, al menos hasta su fecha de caducidad, para lo cual deben ser almacenados en frigorífico entre 4 y 8°C.

En nuestro estudio se incluyeron los siguientes extractos de alérgenos: Dermatophagoides pteronyssinus (DTP), Lepidoglifus, epitelio de perro, epitelio de gato, Alternaria, Aspergillus, Phleum, Cynodon, Olea, Cipresus, Salsola, Abedul, Profelina, Leche, Clara de huevo, Pescado blanco, Pescado azul, Trigo, Maíz, LTP, Melocotón, Gamba, Lenteja, Avellana, Cacahuete, Nuez, Almendra, Arroz, Soja.

### **Lancetas**

Deben tener unas características especiales para que la prueba se realice en condiciones idóneas, con una punta de 1 mm y unas “hombreras” o topes laterales para que sólo se introduzca la punta en las capas superficiales de la piel. Actualmente hay disponibles varios tipos que cumplen estos requisitos (Figura 12).



**Figura 12.** Tipos de lancetas

### **Sujetos controles**

Para poder realizar una correcta interpretación de las pruebas de *prick* se deben utilizar, además de los extractos alérgicos, controles negativos y positivos (Figura 13) que permitan detectar errores en los resultados, esto es, falsos positivos y negativos, relacionados con la técnica o la variabilidad individual.



**Figura 13.** Controles positivos y negativos del SPT.

El diluyente y las condiciones de conservación de los controles son los mismos que los de los extractos de alérgenos. El control positivo (CP) más utilizado en las pruebas intraepidérmicas en Europa es el clorhidrato de histamina a concentración de 10 mg/ml. El valor óptimo de la histamina, debe mostrar una pápula  $\geq 3$  mm de diámetro. Su resultado evalúa la reactividad de la piel a los mediadores inflamatorios de la reacción alérgica. Si es  $<3$  mm o no hay reacción, indica una menor o falta de reactividad cutánea, bien por la toma previa de determinados fármacos (Figura 14), por enfermedad concomitante o por pobre respuesta a la histamina en algunos individuos, o por errores en la ejecución de la técnica.

Si esto ocurre, el resultado negativo de los extractos podría corresponder a un falso negativo. Como control negativo (CN) se recomienda utilizar el disolvente utilizado en la preparación del extracto, o en su defecto suero fisiológico. No debe producir pápula, ni eritema. Un resultado positivo de un *prick test* con el extracto de alérgeno debe tener una pápula de  $\geq 3$  mm superior al control negativo.

**Figura 14:** Medicamentos que pueden interferir en el resultado del SPT.

<b>Fármacos</b>	<b>Evitar antes de la prueba Inhibición de la respuesta cutánea</b>
<b>Antihistamínicos</b>	De 2 a 7 días ++++
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	De 10 a 21 días ++++
<b>Neurolépticos</b>	Hasta 10 días + a ++
<b>β- adrenérgicos por vía oral o parenteral</b> <b>Corticoides tópicos cutáneos</b>	Retirar 6 a 72 horas antes De 7 a 21 días + a ++
<b>Corticoides sistémicos</b>	No es necesario suspenderlos
Dosis bajas (< 10 mg/día) o hasta dosis equivalentes a 30 mg de prednisona/día durante 7 días	
Inhibición respuesta cutáneas: máxima (++++), leve o moderada (+ a ++)	

### **Procedimiento de la prueba cutánea de *prick***

Colocar al paciente en una posición cómoda, sentado y con el antebrazo apoyado. Se deposita una gota del extracto alérgico (Figura 15) sobre la piel de la cara anterior del antebrazo previamente marcada con los números correspondientes a los extractos seleccionados para estudio, en el mismo orden que se encuentren en la hoja de recogida de los resultados. Para dar mayor agilidad a la prueba, se colocan todas las gotas de una tira y se realiza la punción de todas ellas. A través de la gota se punciona con una lanceta durante un segundo, en posición perpendicular a la piel con un ángulo de 90°, cuya punta introduce una pequeña cantidad de la solución en la epidermis (3.3x10<sup>-6</sup> ml). Después de la punción de toda una tira, se retiran las gotas con papel secante, sin friccionar, ni arrastrar las gotas. Siempre deben hacerse pruebas de *prick* con control positivo y negativo, para valorar el resultado. Esperar 15-20 minutos para la lectura del resultado.

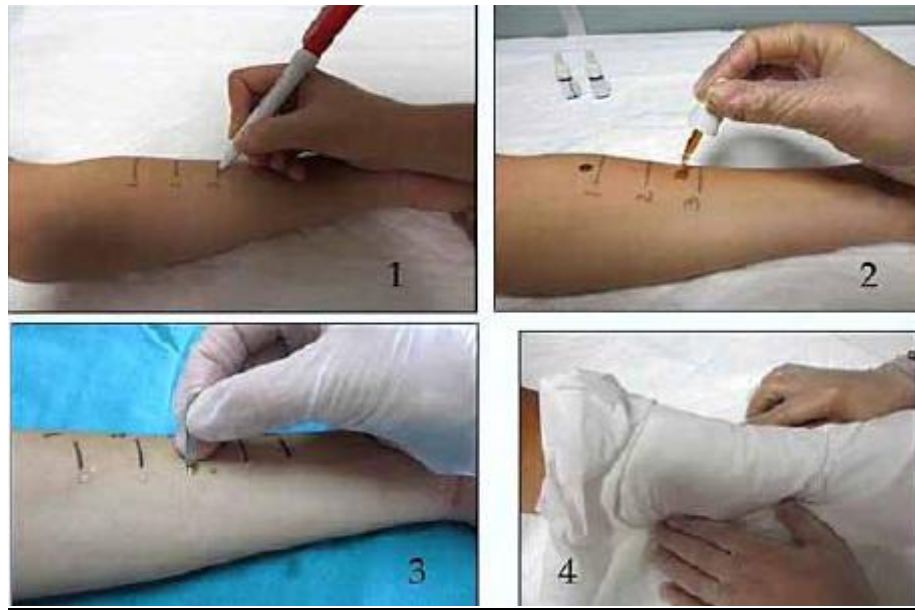


Figura 15. Procedimiento de realización del SPT

### Lectura del Prick-test

La reacción inmediata se produce entre 15 y 20 minutos y se caracteriza por un habón o pápula, rodeado por un halo eritematoso (Figura 16)



Figura 16. Ejemplos de resultados positivos del SPT



### **Técnicas de registro**

Se utilizan distintas técnicas de medición del resultado de la reacción producida por las pruebas cutáneas de *prick*, basados en métodos gráficos, semicuantitativos o cuantitativos.

En nuestro estudio se ha empleado el método de gradación escandinavo (Figura 18) que se basa en la relación (expresada en porcentaje) entre el tamaño del habón producido por el extracto alérgico y el producido por el control positivo o histamina. El resultado se registra con cruces (0, +, ++, +++, +++) según el tamaño de la pápula. Es el más utilizado en la práctica clínica habitual, por tratarse de un método rápido y sencillo.

**Figura 17.** Gradación de la prueba de punción según el método escandinavo

<b>GRADO</b>	<b>Porcentaje (%) del área del habón del alérgeno en relación con el control positivo o histamina</b>
(-)	Mismo tamaño que el control positivo
(+)	25% del control positivo
(++)	50% del control positivo
(+++)	100% del control positivo
(++++)	200% del control positivo

#### **4.2.6 ALMACÉN Y SOPORTE DE LA INFORMACIÓN**

Se diseñó específicamente para el presente estudio, una hoja de recogida de datos con el programa estadístico Excell (Microsoft corporation), donde eran incluidos todos los informes referentes a cada uno de los pacientes. La información obtenida fue transferida a una base de datos informatizada, utilizando la aplicación STATA 13.0, para su análisis estadístico.

## 4.2.7 VARIABLES ANALIZADAS

### Características epidemiológicas generales:

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo, de las características demográficas y epidemiológicas de la población incluida en cada cohorte, para comprobar la homogeneidad de ambas muestras. Se han elegido dos controles para cada caso, para evitar así la posible existencia de factores de confusión. Las principales variables analizadas fueron:

- Sexo
- Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)
- Fecha del diagnóstico (DD/MM/AAAA)
- Residencia: Definida en Áreas dentro de Asturias y Tomelloso (A y T)
- Nivel de estudios y ocupación (Categorías)
- Consumo de tabaco y alcohol (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Peso y Talla incluyendo también el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (cuantitativo)

### Características alérgicas:

- Antecedentes familiares de alergia y parentesco (dicotómica y categórica)
- Alergia a fármacos (cualitativa dicotómica)
- Conjuntivitis, rinitis, dermatitis, asma (cualitativa dicotómica)

### Características clínicas:

- Duración de los síntomas en meses (cuantitativa)
- Disfagia y su duración en años (cuantitativa)
- Impactación (cualitativo dicotómico)
- Número de impactaciones alimentarias precisando extracción mediante endoscopia (cuantitativa)
- Pirosis (cualitativo dicotómico)

- Regurgitación (cualitativo dicotómico)
- Dolor torácico (cualitativo dicotómico)
- Vómitos (cualitativo dicotómico)
- Pérdida de peso (cualitativo dicotómico)
- Tipos de tratamiento: Inhibidores de la bomba protones (IBP), corticoides tópicos, corticoides sistémicos, dilataciones endoscópicas (cualitativa dicotómica para cada uno de ellos)
- Intervenciones dietéticas: Dieta elemental, dirigida según pruebas de alergia, y empírica de seis alimentos (SEFD)(cualitativa dicotómica)

Variables endoscópicas, histológicas y funcionales analizadas:

- Esófago normal (cualitativo dicotómico)
- Anillos concéntricos esofágicos múltiples (cualitativo dicotómico)
- Calibre disminuido de la luz esofágica (cualitativo dicotómico)
- Anillo de Schatzki (cualitativo dicotómico)
- Hernia de hiato (cualitativo dicotómico)
- Número de eosinófilos por campo de gran aumento (Nº eosinófilos/CGA)
- Biopsias gástricas y duodenales (Hallazgos)
- Grado de la clasificación de Marsh para las biopsias duodenales
- Número de linfocitos intraepiteliales (LIEs nº) (cuantitativo)
- Presencia de *Helicobacter pylori* (cualitativo dicotómico)
- Manometría y/o pH-metría: resultados normales o patológicos.

Variables analíticas incluidas:

- Títulos de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (TGt-2) (cuantitativo)
- Niveles de Inmunoglobulina E (IgE) total, IgE frente a trigo, IgE frente a leche, IgE frente a huevo, IgE frente a pescado, IgE frente a centeno, IgE frente

a polen, IgE frente a ácaros del polvo, IgE frente a epitelios animales, todas ellas en suero (cuantitativo)

- Concentración de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM en suero (cuantitativo)
- Anticuerpos antinucleares (ANAs) (cualitativo dicotómico y cuantitativo si positivos)
- Niveles séricos de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, fibrinógeno, glucemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FA, LDH, PCR, sideremia, transferrina, índice de saturación de transferrina (IST), ferritina, proteínas totales, albúmina, calcio, TSH, T3, T4, anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO) (cuantitativos)
- Porcentaje y valores absolutos de granulocitos, linfocitos, basófilos, eosinófilos y monocitos, dentro de la fórmula leucocitaria (cuantitativo)
- *Prick test* frente a los siguientes alérgenos: (cualitativo dicotómico y semi-cuantitativo si positivos): histamina, suero salino, D.P.T, *Lepidoglyphus*, epitelio de perro y gato, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Phleum*, *Cynodon*, *Olea*, *Cipresus*, *Salsola*, *Abedul*, *Profelina*, Leche, Clara de huevo, Pescado blanco, Pescado azul, Trigo, Maíz, LTP, Melocotón, Gamba, Lenteja, Avellana, Cacahuete, Nuez, Almendra, Arroz y Soja.

#### 4.2.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio observacional no requería realizar exploraciones adicionales a los pacientes al margen de aquellas necesarias para el estudio y tratamiento de sus manifestaciones alérgicas. El estudio se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y fue aprobado por los comités de investigación de los centros participantes. Todos los pacientes y controles firmaron un modelo de consentimiento informado para el uso anónimo de los resultados de sus estudios con fines de investigación.

# RESULTADOS

## **5 RESULTADOS**

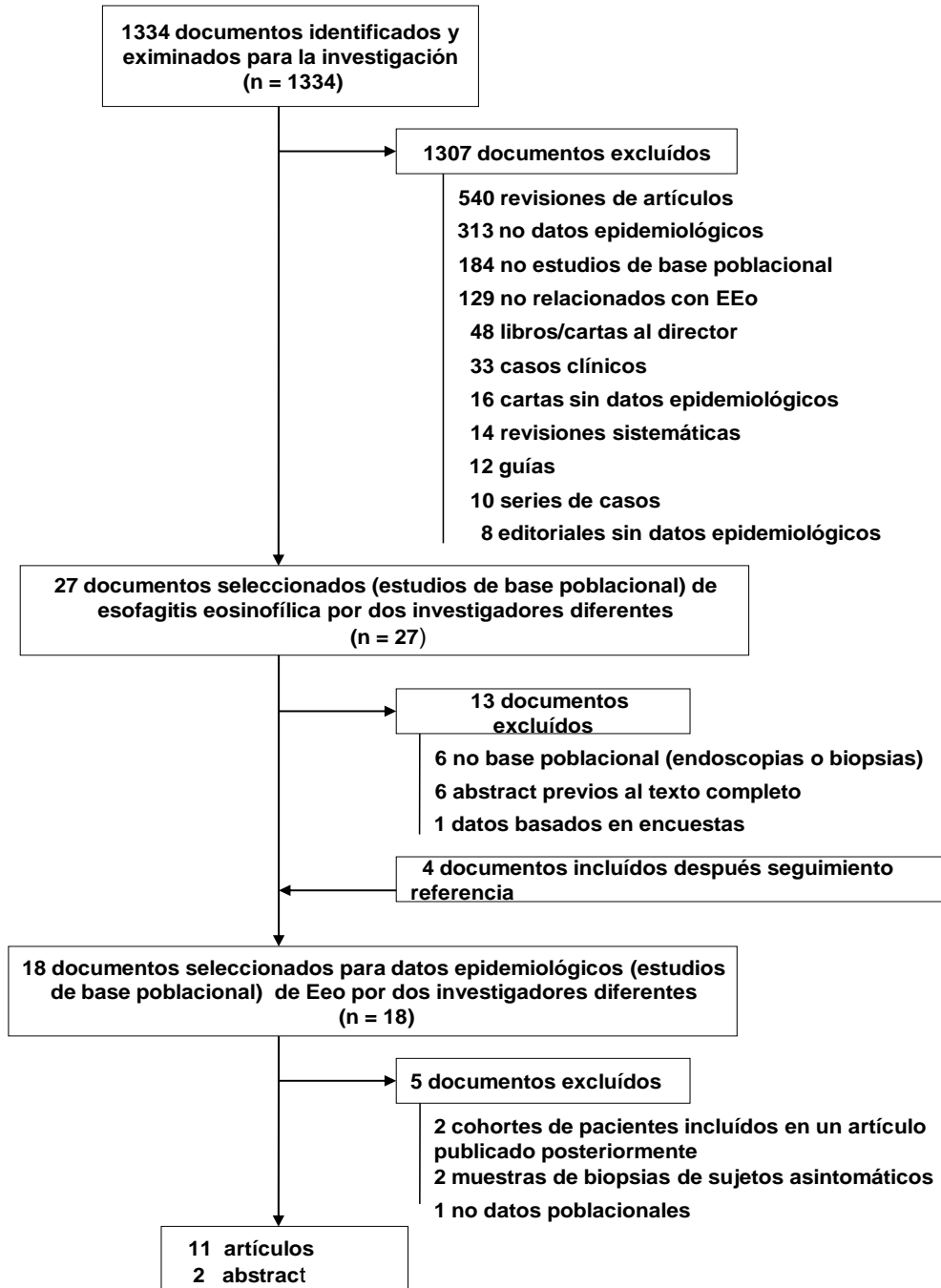
### **5.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

La búsqueda sistemática de documentos sobre la epidemiología de la EEO en estudios de base poblacional identificó 1.334 referencias. De ellas, 1307 se excluyeron después de revisar el título y/o resumen. Se revisó el texto completo de los 27 estudios restantes, y 13 de ellos fueron excluidos por distintas razones enumeradas en la Figura 19.

Por otro lado, 4 documentos adicionales fueron recuperados a través del rastreo de la lista de referencias de los artículos recuperados. Así quedaron 18 documentos para el estudio final, incluyendo 15 artículos publicados en texto completo (4;150-162), y 3 publicados únicamente en forma de resumen (163-165), uno de los cuales ha sido recientemente publicado como texto completo (165).

Cinco de los 18 documentos seleccionados incluyen subgrupos de pacientes que fueron incluidos en los artículos subsiguientes publicados por el mismo grupo de investigación y con solapamiento de datos, y por lo tanto fueron excluidos. La Tabla 2 resume las características de los 13 estudios incluidos en el meta-análisis final. La mayoría de ellos (69,2%) mostraron un bajo riesgo de sesgo.

**Figura 18.** Diagrama de flujo de nuestra revisión sistemática, describiendo el proceso de selección de documentos.



**Tabla 6.** Demografía y características de los estudios poblacionales incluidos en la revisión sistemática de estudios sobre la epidemiología de la EEO con base poblacional.

Primer autor, año de publicación	País	Población de Referencia	Casos de EEO	Diseño del estudio	Edad de los pacientes	Periodo del estudio	Incidencia/ 100.000 (95% CI)	Prevalencia/ 100.000 (95% CI)	Tasa /edad
							Promedio del periodo	Tasa anual / edad	
Noel R et al. 2004	USA	239.758*	103	Retrospectivo	Niños	2000 - 2003	10.7 (8.8 – 13)*	2000: 9.1	2000: 9.91
								2001: 9.9	2001: 19.83
								2002: 10.3	2002: 30.16
								2003: 12.8	2003: 42.96
Cherian S et al. 2006	Australia	3.198.653*	285	Retrospectivo	Niños	1995, 1999, 2004	NA	1995: 0.5	
								1999: 3.1	
								2004: 8.9	
Gill R et al. 2007	USA	600.000	44	Retrospectivo	Niños	1995 - 2004	0.7 (0,5 – 1)*	7.3	
Prasad G et al. 2009	USA	120.000	78	Retrospectivo	55 Adultos & 23 Niños	1976 - 2005	2.2 (1.7 – 2.7)*	1991-1995 0.35 (0-0.9)	55 (42.7 – 67.2)
								2001-2005 9.4 (7.1 – 11.8)	
Dalby K et al. 2010	Dinamarca	256.164	6	Prospectivo	Niños	2005 - 2007	1.6 (0.6 – 3.4)	2.3	
Hruz P et al. 2011 (including Straumnan A et al. 2005)	Suiza	90.000	46	Retrospectivo	Adultos	1989 – 2009	2.45	1989–1991: 1.2 (0.3 – 3.5)	1989–1991: 3.6 (0.7–10.6)
								1992-1994: 1.6 (0.4-3.98)	1992-1994: 7.9 (3.3-16.8)
								1995-1997: 1.1 (0.2-3.4)	1995-1997: 11.5 (5.5-21.1)
								1998-2000: 0.7 (0.1-2.7)	1998-2000: 12.5 (7.1-23.8)
								2001-2003: 0.7 (0.1–2.7)	2001-2003: 13.4 (8.6-26.4)
								2004-2006: 4.4 (2.3-7.8)	2004-2006: 26.6 (18.9-42.4)
								2007-2009: 7.4	2007–2009: 42.8



								(4.5-11.3)	(37-67.3)
Syed A et al. 2012 & Stewart M et al. 2013	Canada	1.250.000	421	Retrospectivo	338 Adultos & 83 Niños	2004 - 2008	6.7 (6.1 - 7.4)*	2004: 2.1 2005: 5 2006: 7.2 2007: 9.4 2008: 10.7	33.7*
Arias A et al. 2012	España	89.642	40	Retrospectivo	Adultos	2005 - 2011	6.37 (6.31 - 6.44)	44.62 (30 - 59)	
Van Rhijn B et al. 2013	Países bajos	16.615.394	674	Retrospectivo	538 Adultos & 136 Niños	1996 - 2010	0.28 (0.26 - 0.3)	1996 0.01 (0-0.02) 2010 1.3 (1.1-1.5)	4.05*
Prakash R et al. 2013	USA	14.360.300	4680	Retrospectivo	Adultos & Niños	2010 - 2013	2.3 (2.3 - 2.4)*	Adultos: 2.1 (2 - 2.1)* Niños: 2.9 (2.7 - 3)*	Adultos: 29 Niños: 40
Ally M et al. 2014	USA (Población Militar)	10.180.515	987	Retrospectivo	728 Adultos & 259 Niños	2008 - 2009	4.8 (4.5 - 5.2)*	Adultos 4.7 (4.4 - 5.1)* Niños 5.2 (4.6 - 5.9)*	9.7 (9.1 - 10.3) Adultos 9.5 (8.8 - 10.3) Niños 10.5 (9.2 - 10.3)
Dellon E et al. 2014	USA	11.569.217	6513	Retrospectivo	4700 Adultos & 1813 Niños	2009 - 2011	18.8 (18.3 - 19.2)*	Adultos 19.6 (19.1-20.2)* Niños 16.8 (16.1-17.6)*	56.7 Adultos: 58.9 Niños: 50.5
Dellon E et al. 2015	Dinamarca	5.528.985*	763	Retrospectivo	Adultos & Niños	1997 - 2011	0.9 (0.9 - 1)*	1997: 0.1	13.8

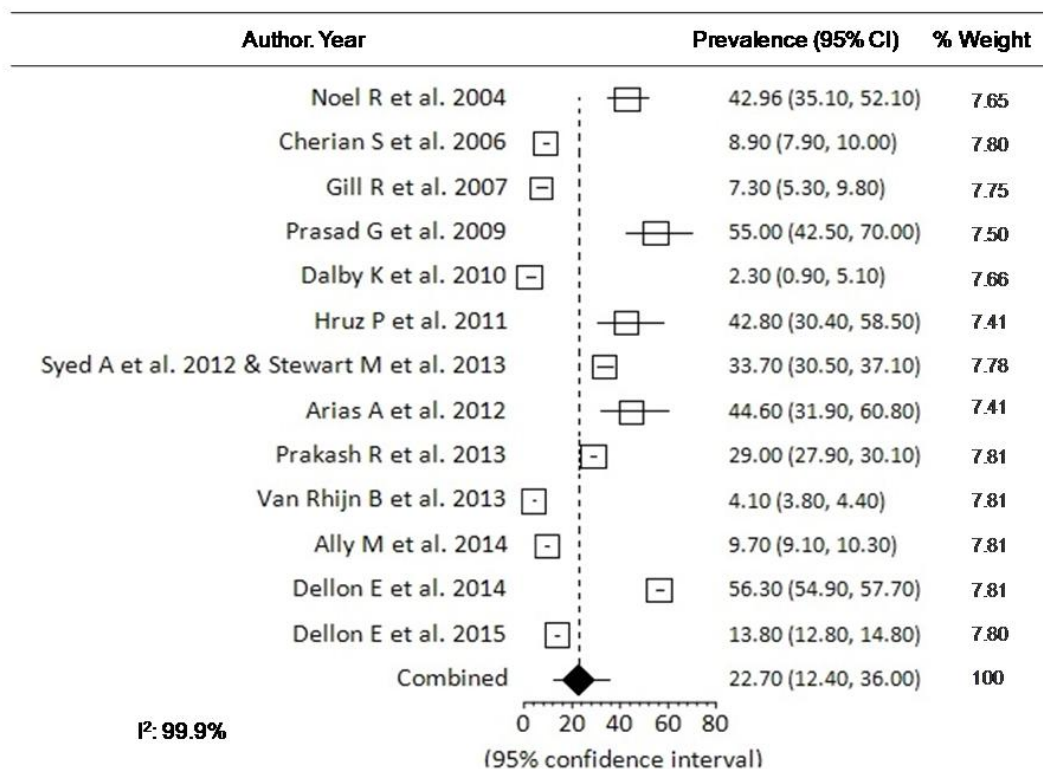
Tasa de incidencia y prevalencia de los estudios individuales, excepto (\*), que denota cifras calculadas / estimadas a partir de datos originales proporcionados en la investigación; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no disponible.

### 5.1.1 TASAS DE PREVALENCIA Y VARIACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN REGIONAL

De los 13 documentos incluidos en la revisión sistemática, 8 estudios se han realizado en América del Norte, incluyendo 6 estudios en Estados Unidos (4;152;154;161;163;164;166) y uno en Canadá (158;159), y 2 estudios más se han desarrollado en el norte de Europa (155-157;165;167), 2 en Europa Central (6;160;162) y uno en el sur de Europa (151). Un estudio adicional se llevó a cabo con datos del Oeste de Australia (153).

La prevalencia global de EEO en los 13 estudios recuperados fue 22,7 casos por 100.000 habitantes (IC 95%, 12,4 - 36;  $I^2 = 99,9\%$ ) (Figura 19). Se documentaron variaciones en la prevalencia de EEO de acuerdo con las distintas regiones consideradas. Así, la prevalencia de EEO fue mayor para América del Norte (30,7; IC 95%, 16,2 - 49,8;  $I^2 = 99,9\%$ ) que en Europa (16,1; IC 95%, 7,9 - 27,1;  $I^2 = 99,4\%$ ), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,25$ ).

**Figura 19.** Tasas de prevalencia global de EEO



### **5.1.2 TASAS DE PREVALENCIA DE EEO ESPECÍFICAS POR EDADES**

De manera global, el análisis de subgrupos no mostró diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de EEO de acuerdo con la edad de los pacientes, a pesar de que la EEO era generalmente más frecuente en los adultos (32,5; IC 95% 12,4-62,2;  $I^2 = 99,9\%$ ) que en los niños (29,5; IC 95% 17,5 – 44,7;  $I^2 = 98,6\%$ ) ( $p = 0,01938$ ). Cinco estudios proporcionaron datos generales para pacientes sin discriminación de edades y no pudieron ser incluidos en este análisis (4;6;150;158-162).

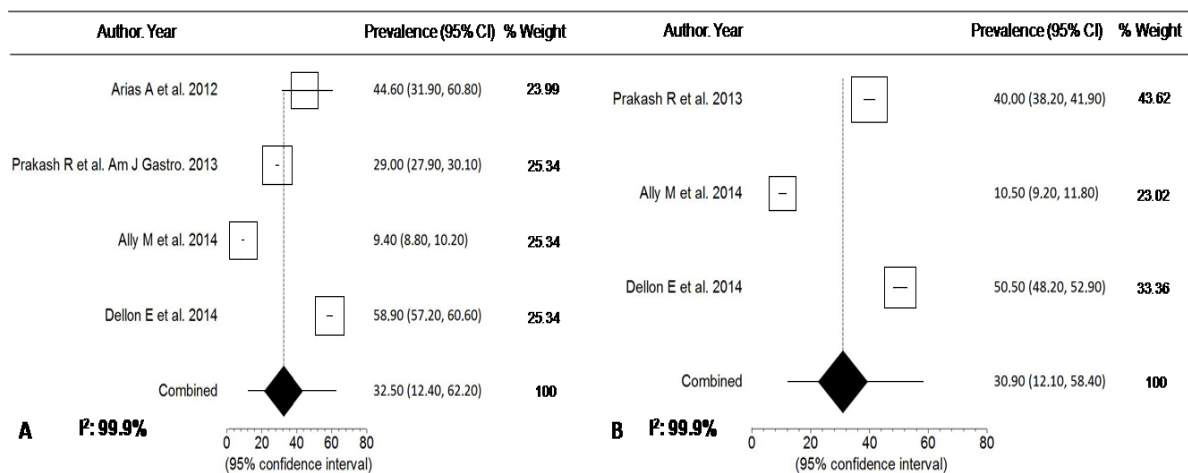
### **5.1.3 LAS VARIACIONES TEMPORALES EN LAS TASAS DE PREVALENCIA**

Se observó una tendencia al aumento en la prevalencia de EEO a lo largo del tiempo, cuando se compararon los estudios desarrollados antes y después del año 2008. Así las tasas globales de prevalencia en estudios realizados antes de 2008 fue de 17,9 casos por 100.000 habitantes / año (IC 95%, 7,4-32,9;  $I^2 = 98,3\%$ ), que se elevó a 26,3 casos por 100.000 (IC 95%, 12,3 - 45,5;  $I^2 = 99,9\%$ ) en la investigación llevada a cabo en 2008 o posteriormente, pero no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,46$ ). Los análisis por subgrupos también confirmaron esta tendencia (Tabla 7). La Figura 20 muestra las tasas de prevalencia individuales y estimaciones para los estudios pediátricos y adultos llevados a cabo después de 2008.

**Tabla 7.** Resumen de estimaciones e IC del 95% de las tasas de prevalencia de la esofagitis eosinofílica en los estudios epidemiológicos de base poblacional en niños, adultos.

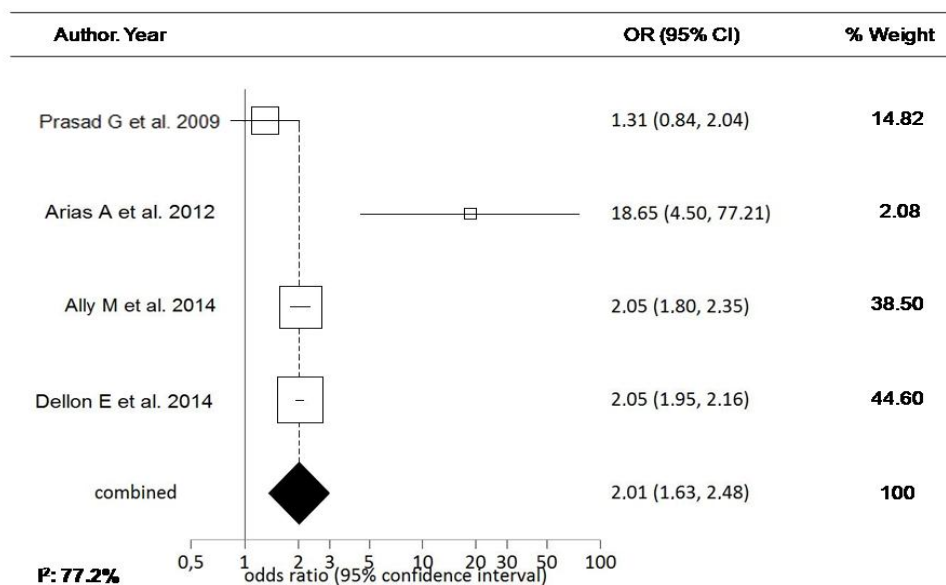
Prevalencia	Total/100,000	n	Niños/100,000	n	Adultos/100,000	n	Edad no definida /100.000	n
Total	22.7 (12.4 – 36)	13	19.1 (7.9 – 35.2)	7	32.5 (12.4 – 62.2)	4	25.6 (12.4 – 43.1)	5
Subgrupos de acuerdo a áreas geográficas								
Norte de América (USA & Canada)	30.7 (16.2 – 49.8)	7	26.9 (12.3 – 47.3)	5	28.9 (8.2 – 62.3)	3	43.1 (24.7 – 66.7)	2
Europa	16.1 (7.9 – 27.1)	5	-	1	-	1	15.9 (6.3 – 30)	3
Subgrupos de acuerdo a año de publicación								
Antes 2008	17.9 (7.4 – 32.9)	5	11.9 (4.3 – 23.5)	4	-	0	-	1
2008 y después	26.3 (12.3 – 45.5)	8	30.9 (12.1 – 58.4)	3	32.5 (12.4 – 62.2)	4	29.1 (8.3 – 37.2)	4
Subgrupos de acuerdo con el riesgo de sesgos								
Medio/bajo	28.1 (13 – 49)	9	29.5 (17.5 – 44.7)	4	43.4 (22.5 – 71.2)	3	23.7 (11.7 – 38.9)	4
Alto	12.2 (8.6 – 16.4)	4	9.2 (7.7 – 10.7)	3	-	1		1

**Figura 20.** Tasas de prevalencia individuales y estimaciones para los estudios pediátricos y en adultos llevados a cabo después de 2008.



#### 5.1.4 TASA DE PREVALENCIA DE EEO POR SEXOS

Las diferencias en la prevalencia de EEO por géneros fueron analizadas en cinco estudios (4;150;151;161;165;167). Aunque se observó una heterogeneidad significativa en los resultados, expresada a través del estadístico  $I^2$ , la prevalencia combinada de EEO entre los pacientes varones fue 53,8 (IC 95%, 14,2 - 118,9) pacientes por cada 100.000 habitantes, mientras que en las mujeres fue 20,1(IC 95%: 3,8 - 49,1). Los varones tenían mayor riesgo de presentar EEO en comparación con las mujeres, con una *odds ratio* (OR) de 2,01 (IC 95% 1,63 a 2,48) (Figura 21).

**Figura 21.** Tasa de prevalencia de EEO por sexos

### 5.1.5 TASA DE INCIDENCIA GENERAL Y LAS VARIACIONES TEMPORALES

En los 12 estudios de los cuáles las cifras de incidencia de EEO podrían ser extraídos o calculados (4;6;150;150-152;154;157-161;164) la incidencia anual varió entre 0,28 y 19,69 casos por 100.000 habitantes / año. La tasa de incidencia global fue de 3,7 por 100.000 habitantes/año (IC 95%, 1,7 a 6,5) (Tabla 8; Figura 22).

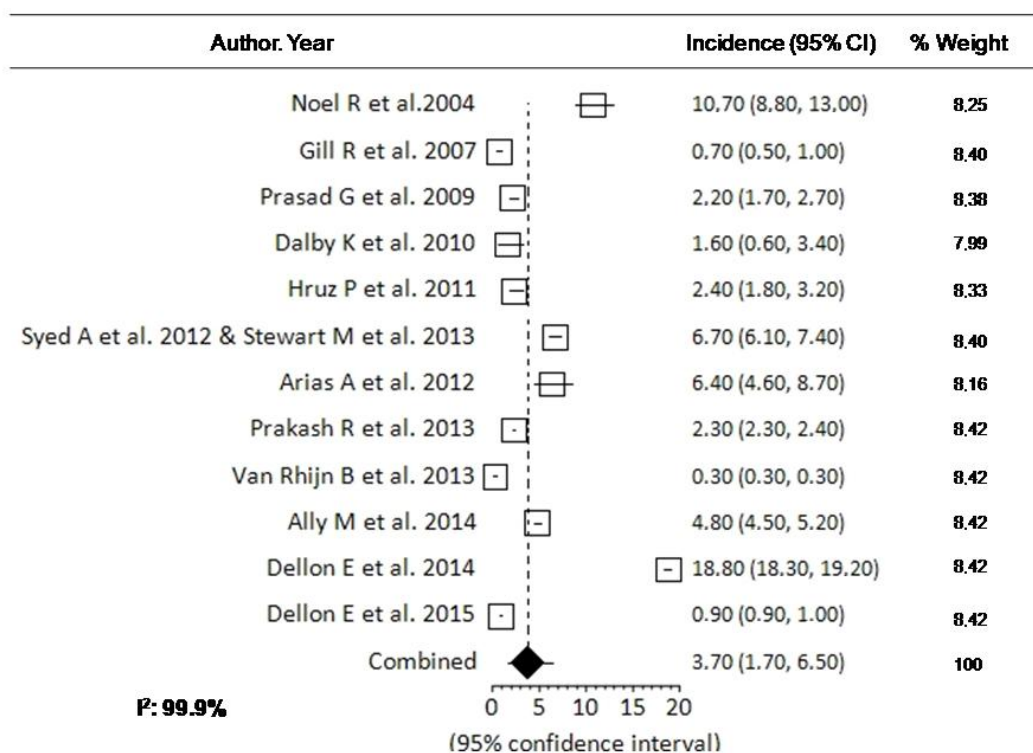
No se observaron diferencias significativas en las tasas de incidencia diferenciadas por edades, aunque éstas tendieron a ser ligeramente más alta para adultos (7; IC 95%, 1-18,3 habitantes/año) que para niños (5,1; IC 95%, 1.5 - 10.9 habitantes/año) ( $p = 0.68$ ).

El análisis de subgrupos demostró cambios a lo largo del tiempo para las tasas de incidencia al comparar los estudios realizados antes y después del año 2008. Así, de manera global, la incidencia de EEO en los estudios realizados en 2008 o después (7,2 / 100.000 habitantes/año; IC 95% 0.8 - 20.2) fue mayor que la de los estudios realizados antes de 2008 (2,8 / 100.000 habitantes/año, 95% IC 1.7 - 4.1) ( $p = 0,07$ ).

**Tabla 8.** Tasas de incidencia de EEO en los estudios epidemiológicos de base poblacional en niños y adultos

<b>Incidencia</b>	<b>Total/100,000</b>	<b>n</b>	<b>Niños/100,000</b>	<b>n</b>	<b>Adultos/100,000</b>	<b>n</b>	<b>Edad no especificada /100,000</b>	<b>n</b>
Total	3.7 (1.7 – 6.5)	12	5.1 (1.5 – 10.9)	6	7 (1 – 18.3)	4	2 (0.9 – 3.5)	5
Subgrupos de acuerdo a áreas geográficas								
Norte de América (USA & Canada)	5.4 (1.6 – 11.5)	7	6 (1.7 – 12.9)	5	7.2 (0.6 – 21)	3	4.2 (0.9 – 9.8)	2
Europa	1.7 (1 – 2.7)	5	-	1	-	1	1 (0.4 – 1.9)	3
Subgrupos de acuerdo a año de publicación								
Antes 2008	2.8 (1.7 – 4.1)	9	3.3 (0.02 – 112)	3	-	1	2 (0.9 - 3.5)	5
2008 y después	7.2 (0.8 – 20.2)	3	7.3 (1.2 – 18.5)	3	7.2 (0.6 - 21)	3	-	-
Subgrupos de acuerdo con el riesgo de sesgos								
Medio/bajo	3.8 (1.5 – 7.2)	9	6.8 (1 – 17.7)	4	7.9 (0.2 - 26.8)	3	1.3 (0.6 – 2.1)	4
Alto	3.6 (0.1 – 7.7)	3	2.5 (0.03 – 8.9)	2	-	1	-	1

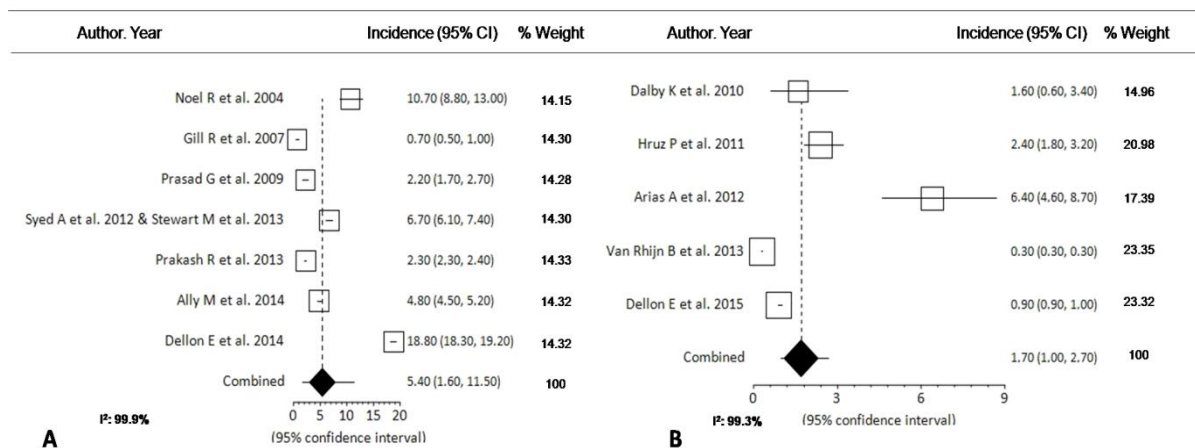
Figura 22. Tasas de incidencia general



### 5.1.6 LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ACUERDO A LA DISTRIBUCIÓN REGIONAL

Las tasas anuales de incidencia de la EEO variaron por región geográfica (Figura 23), con estimaciones que oscilaron entre de 5,4 (IC 95%, 1,4 a 11,5;  $I^2 = 99,9\%$ ) por 100.000 habitantes / año en América del Norte a 1,7 (IC 95%, 1,0-2,7;  $I^2 = 99,3\%$ ) por 100.000 habitantes / año en Europa ( $p = 0,11$ ). No se encontraron diferencias significativas entre los estudios individuales con diferente calidad metodológica.



**Figura 23.** Tasas anuales de incidencia de la EEO por región geográfica

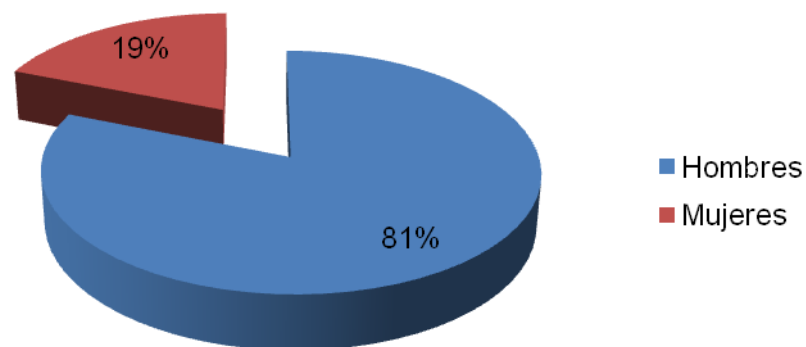
### 5.1.7 EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN

Los análisis mediante diagrama de embudo (*funnel plot*) de los estudios que evaluaban la prevalencia poblacional de la EEO no revelaron ningún sesgo de publicación significativo, con unos valores de p para la prueba de rangos de Begg-Mazumda de 0,329, mientras que para la prueba de sesgos de Harbord arrojó un valor de p de 0,795. Igualmente, los estudios que informaron sobre la incidencia de la EEO no mostraron tampoco sesgos de publicación significativos (p para el test de rangos de Begg-Mazumda = 0,654; p para el test de Harbord = 0,1).

## 5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON EEO

Entre Enero de 2012 y enero de 2015 se diagnosticaron un total de 76 pacientes con esofagitis eosinofílica en los centros participantes en este estudio (37 pacientes en Asturias y 39 en Tomelloso). Las características demográficas, clínicas y epidemiológicas aparecen resumidas en la Tabla 9.

La frecuencia de EEO en ambas regiones fue mayor en hombres que en mujeres (Figura 24).

**Figura 24.** Frecuencia de EEO en Asturias

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 38.5 años en Asturias y de 25.4 años en Tomelloso.

Los pacientes con EEO y los controles atópicos presentaron una frecuencia similar para las distintas formas de manifestaciones atópicas consideradas, con la excepción de la rinitis, que fue más común entre los controles de ambos hospitales.

La frecuencia de las manifestaciones de atopia entre los pacientes con EEO y los controles atópicos no mostró diferencias clínicamente relevantes, si bien en algunos casos alcanzaron significación estadística debido al pequeño tamaño muestral. Así, las frecuencias de conjuntivitis, dermatitis, asma bronquial, e incluso rinitis entre los pacientes con EEO no fue muy distinta de aquellas mostradas por los pacientes atópicos de su mismo área geográfica. Tampoco se observaron diferencias en cuando a la frecuencia de alergia a fármacos (especialmente penicilinas).

Sin embargo, una mayor frecuencia de alergia alimentaria fue descrita entre los sujetos con EEO con respecto a sus respectivos controles atópicos sin EEO.

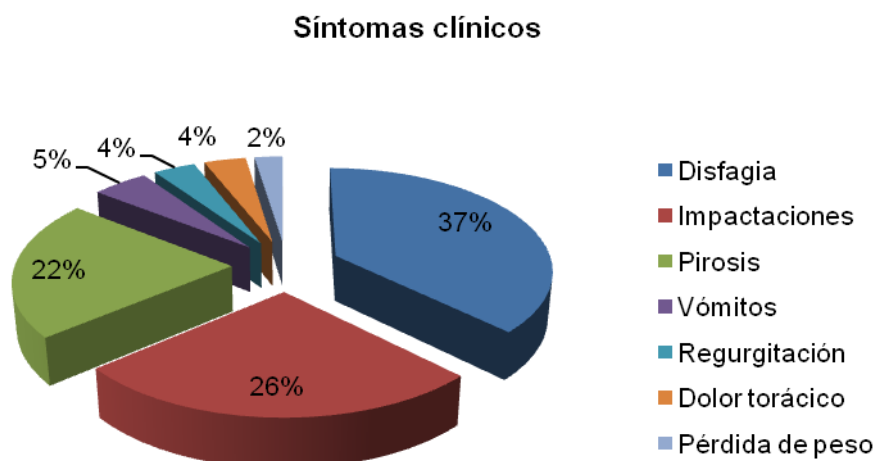
Al comparar las características de sensibilización alérgica de los pacientes y controles entre las dos regiones estudiadas, se observaron diferencias en los pacientes con EEO entre los dos hospitales participantes. Así, en Asturias sólo el 16.2% de los pacientes presentaba conjuntivitis frente al 69,2% en Tomelloso ( $p<0,001$ ), un 40,5% tenían rinitis frente al 91,3% en Tomelloso ( $p<0,001$ ), y 10,8 % eran asmáticos frente al 53% ( $p<0,05$ ). Estas diferencias en la frecuencia de atopia asociada a la EEO podrían explicarse por la distinta prevalencia de atopia entre ambas regiones, determinadas por la diferente exposición a alérgenos ambientales determinantes de estas manifestaciones atópicas en cada una de las regiones analizadas, y podrían englobarse en el bien reconocido gradiente de atopia y sensibilización alérgica norte-sur.

**Tabla 9.** Características clínicas, epidemiológicas y demográficas de los pacientes con EEO y los controles atópicos incluidos en nuestro estudio y procedentes de dos regiones españolas.

Características	Asturias			p	Tomelloso			p	Asturias/ Tomelloso
	Controles (n = 74)	Pacientes (n = 37)	Total (n = 111)		Controles (n = 76)	Pacientes (n = 39)	Total (n = 115)		
Media Edad (DE; rango)	36.2 (15.9; 14-73))	38.9 (13.9; 14-77)	37.1 (15.2; 14-77)	0.376	37.1 (13.4; 14-65)	27.8 (9.9; 10 – 53)	32.3 (12.5; 10 – 65)	<b>0.003</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Mediana Edad (IQR)	33.6 (26.3)	38.5 (15.7)	36.3 (23.7)	0.351	33.8 (22)	25.4 (14.3)	30.3 (17.8)	<b>0.011</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Sexo (% H)	27 (36.5%)	30 (81.1%)	57 (51.4%)	<b>&lt; 0.001</b>	38 (50%)	35 (89.7%)	73 (63.5%)	<b>&lt; 0.001</b>	0.283
Fumador	No Fumador	27 (73%)	-	-	58 (76.3%)	33 (84.6%)	91 (79.1%)	-	-
	Fumador	-	6 (16.2%)	-	-	2 (5.1%)	14 (12.2%)	0.247	0.280
	Ex fumador	-	4 (10.8%)	-	6 (7.9%)	4 (10.3%)	10 (8.7%)	-	-
Peso (Kg)	-	71.6 (10.3)	-	-	-	73.5 (2.1)	-	-	0.804
Conjuntivitis	16 (21.6%)	6 (16.2%)	22 (18.8%)	0.501	68 (82.9%)	27 (69.2%)	90 (78.3%)	0.093	<b>&lt; 0.001</b>
Rinitis	58 (78.4%)	15 (40.5%)	73 (65.8%)	<b>&lt;0.001</b>	73 (96.1%)	32 (82.1%)	105 (91.3%)	0.003	<b>&lt;0.001</b>
Asma	No	40 (60.8%)	30 (81.1%)	-	31 (40.8%)	18 (47.4%)	49 (43%)	-	-
	Estacional	29 (39.2%)	4 (10.8%)	0.001	43 (56.6%)	18 (47.4%)	61 (53%)	0.448	<b>0.003</b>
	Intrínseco	-	3 (8.1%)	-	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)	-	-
	Otros	0	0	-	2 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (2.6%)	-	-
Dermatitis	11 (14.9%)	1 (2.7%)	12 (10.8%)	0.058	6 (8%)	2 (5.1%)	8 (7%)	0.713	> 0.999
Alergia Fármacos	No	70 (94.6%)	37 (100%)	107 (96.4%)	70 (92.1%)	35 (89.7%)	105 (91.3%)	-	-
	Penicilina	4 (5.4%)	0	4 (3.6%)	3 (3.9%)	2 (5.1%)	5 (4.3%)	0.913	0.135
	Otros	0	0	0	3 (8.1%)	2 (5.1%)	5 (4.3%)	-	-
Alergia Alimentaria	17 (23%)	7 (18.9%)	24 (21.6%)	0.625	12 (15.8%)	16 (41%)	28 (24.3%)	<b>0.003</b>	<b>0.036</b>
Antec. familiares de atopía	-	15 (40.5%)	-	-	-	-	-	-	-

Analizando de forma particular los pacientes de Asturias (Tabla 10) observamos que la duración media de los síntomas hasta llegar al diagnóstico fue de 75.5 meses (rango 1-300). Los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron la disfagia (83.8%) seguido de la impactación (59.5%) (Fig. 25)

**Figura 25.** Síntomas clínicos al diagnóstico



Con respecto a los hallazgos endoscópicos el 29,7% de los pacientes mostraron algún grado de reducción en el calibre del esófago, y el 50% presentaban anillos. De manera relevante, casi la mitad de los pacientes (48,6%) no mostraron alteraciones, ya sea en el calibre del esófago o la apariencia de la mucosa, reforzando por tanto el concepto de que los hallazgos endoscópicos por sí solos, no permiten establecer ni excluir un diagnóstico de EEO, siendo la biopsia esofágica en la actualidad imprescindible para alcanzar el diagnóstico de la enfermedad, incluso en presencia de una endoscopia de aspecto normal.

Las guías de consenso también recomiendan tomar biopsias duodenales y de antro gástrico, al menos en niños para descartar gastroenteritis eosinofílica o cuando el paciente presenta síntomas referidos a estos segmentos. Aunque parece razonable llevarlo a cabo también en adultos, hay pocos datos que apoyen el muestreo de rutina en ausencia de síntomas o anomalías en la mucosa (1). Se realizaron biopsias gástricas en el 37,8% de nuestros pacientes; de ellos presentan una histología normal el 21,65%, gastritis superficial el 13,5% y hubo un caso de gastroenteritis eosinofílica (2,7%). Las biopsias duodenales se tomaron en el 59,5% de los pacientes, el 27% eran normales y el 32,4%

correspondían a una enteritis linfocítica. Ningún paciente presentaba atrofia vellositaria definida como grado III de la clasificación de Marsh-Oberhuber.

Con el fin de excluir una enfermedad por reflujo concomitante, el 40% de los pacientes se sometieron a una pH-metría esofágica, que resultó normal en la mitad de los casos.

**Tabla 10.** Síntomas, hallazgos endoscópicos y funcionales

Características		Asturias (n = 37)
Duración media síntomas (meses) (DE) (rango)		75.5 (78,3; 1 – 300)
Disfagia, n (%)		31 (83,8%)
Impactaciones, n(%)		22 (59,5%)
Nº medio impactaciones (DE) (rango)		0.9 (1,3; 0- 5)
Pirosis, n (%)		18 (48,6%)
Regurgitación, n (%)		3 (8,1%)
Dolor torácico, n (%)		3 (8,1%)
Vómitos, n (%)		4 (10,8%)
Pérdida de peso, n (%)		2 (5,4%)
Esófago Normal, n (%)		18 (48,6%)
Anillos, n (%)		17 (45,95)
Calibre disminuido, n (%)		11 (29,7%)
Schatzki, n (%)		3 (8,1%)
Hernia hiatal, n (%)		6 (16,25)
Nº Eosinófilos (DE) (rango)		22.5 (8,3; 15 – 54)
Manometría	No realizada, n (%)	21 (56,8%)
	Normal, n (%)	6 (16,2%)
	Alterada, n (%)	10 (27%)
pH-metría	No realizada, n (%)	22 (59,5%)
	Normal, n (%)	8 (21,6%)
	Alterada, n (%)	7 (18,9%)
Tratamiento	Ninguno, n (%)	10 (27%)
	IBPs, n (%)	14 (37,8%)
	Fluticasona Deglutida, n(%)	9 (24,3%)
	Fluticasona Deglutida + IBPs	3 (8,1%)
Biopsias gástricas	Dilatación, n (%)	1 (2,7%)
	No tiene, n (%)	23 (62,2%)
	Normal, n (%)	8 (21,6%)
	Gastritis superficial, n (%)	5 (13,5%)
Helicobacter pylori	Gastritis eosinofílica transmural	1 (2,7%)
	Negativo, n (%)	10 (27%)
	Positivo, n (%)	5 (13,5%)
	Ns/Nc, n (%)	22 (59,5%)
Biopsias de duodeno	No realizadas, n (%)	15 (40,5%)
	Normal, n (%)	10 (27%)
	Marsh 1, n (%)	12 (32,4%)
Media LIEs, media, n (DE) (rango)		29 (7,6; 18 – 40)
Transglutaminasa (U/ml), media (DE) (rango)		0.55 (0,36; 0,1- 1,8)
IgE total (mg/dl), media (DE) (rango)		227.9 (249; 2,4 – 961)
IgE trigo, media (DE) (rango)		11.8 (52,1; 0.03 –239)
IgE leche, media (DE) (rango)		0,2 (0,2; 0,01 – 0,5)

IgE huevo, media (DE) (rango)		0,08 (0,1; 0 – 0,4)
IgE centeno, media (DE) (rango)		0,2 (0,5; 0,02 – 1,8)
IgG, media (DE) (rango)		10,5 (2,7; 4 – 18,4)
IgA, media (DE) (rango)		2,6 (2,8; 0,07 – 17,2)
IgM, media (DE) (rango)		1,2 (0,6; 0,3 – 2,7)
ANAs	Negativos, n (%)	23 (69,7%)
	Positivos, n (%)	10 (30,3%)

La mayoría de los parámetros bioquímicos y hematológicos (Tabla 11) se presentaron dentro de rangos normales, a excepción del recuento de eosinófilos que estaba por encima de 350 células/ $\mu$ l en el 58% de los pacientes con EEO. No se observaron tampoco alteraciones en los parámetros indicativo del estado nutricional o de ferrocínica.

**Tabla 11.** Valores medios analíticos de los pacientes de Asturias

Valores Medios Analítica (DE; rango)	Asturias (n = 37)
Hcto (%)	42,5 (7,6; 13,4 – 50,3)
Hb (g/dl)	16,6 (6,5; 12,8 – 44,4)
Leucocitos ( $10^3$ )	6382,8 (1421,8; 3400 – 9500)
Granulocitos (%)	50,9 (8,9; 28,1 – 65,5)
Linfocitos (%)	34,9 (9,3; 20,7 – 57,4)
Eosinófilos (%)	5,2 (3,7; 0,3 – 15,1)
Basófilos (%)	0,8 (1,1; 0 – 6,5)
Monocitos (%)	7,4 (7,5; 0,4 – 48,2)
Plaquetas ( $10^3$ )	244055,6 (54258,1; 116000 – 396000)
Recuento eosinófilos ( $\text{mm}^3$ )	0,4 (0,3; 0,1 – 1)
Fibrinógeno (mg/dl)	348,1 (89; 220 – 567)
Glucemia	90,1 (13,8; 40 – 129)
Urea	36,1 (8,2; 22 – 54)
Creatinina	0,9 (0,1; 0,7 – 1)
Ácido Úrico	5,2 (1,1; 3,2 – 7)
Colesterol	210,4 (42,7; 135 – 299)
Colesterol – HDL	58,6 (15,8; 27 – 93)
Triglicéridos	102,9 (25,8; 39 – 311)
FA	71,2 (45,7; 34 – 303)
AST	23 (7,1; 12 – 41)
ALT	24,1 (12,6; 5 – 54)
GGT	22,5 (12,5; 7 – 66)
LDH	175,3 (41,4; 143 – 222)
PCR	0,2 (0,2; 0 – 0,7)
Sideremia	97,5 (32,6; 41 – 170)
Transferrina	270,3 (48,9; 216 – 425)
IST (%)	25,1 (7,8; 8 – 37)
Ferritina	151,7 (137,4; 14 – 590,7)
Proteínas Totales	72,5 (4,4; 63 – 81)
Albúmina	47,2 (2,7; 42 – 53,5)
Calcio	4,5 (3,3; 2,3 – 10,2)
TSH	1,9 (0,7; 0,9 – 3,7)
Anti-peroxidasa tiroidea	Negativo 26 (89,7%)
	Positivo 3 (10,3%)

### 5.3 PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN DE PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

En la Tabla 12 se muestran los resultados de las pruebas cutáneas de *prick* (SPT). Los pacientes con EEO de ambas regiones presentan un perfil de sensibilización ambiental muy similar a la de sus respectivos controles, sin observar diferencias significativas para la mayoría de los alérgenos ambientales analizados en cuanto a los resultados positivos en las pruebas cutáneas de *prick* entre pacientes con EEO y controles atópicos de su misma procedencia geográfica.

La frecuencia de sensibilización frente a pólenes y epitelios fue significativamente mayor en los pacientes con EEO y en los controles atópicos castellano-manchegos que en los respectivos asturianos. Por el contrario, la sensibilización a ácaros fue más común en todos los sujetos de Asturias que en los de Castilla-La Mancha, como reflejo de los diferentes patrones de exposición ambiental entre ambas regiones.

En contraste, los pacientes con EEO y los controles atópicos de cada una de las áreas geográficas analizadas presentaban marcadas diferencias en cuando al perfil de sensibilización frente a alérgenos alimentarios, siendo mucho más comunes los resultados positivos en las pruebas SPT para alimentos entre los pacientes con EEO que entre los controles de sus respectivas áreas geográficas, alcanzándose la significación estadística en la mayoría de ellos ( $p < 0,001$ ).

Con respecto al estudio de alérgenos alimentarios existió una variabilidad entre Asturias y Tomelloso. La sensibilización a pescados, huevos, trigo, frutos secos y legumbres fue más común en Tomelloso ( $p < 0,005$ ).



**Tabla 12.** Resultados de estudios de sensibilización ambiental y alimentaria en las pruebas cutáneas de *prick* en pacientes con EEO y en controles atópicos de las áreas de Oviedo (Asturias) y Tomelloso.

Características	Asturias				Tomelloso				Asturias/Tomelloso
	Controles	Pacientes	Total	p	Controles	Pacientes	Total	p	p
DPT	42 (56.8%)	17 (45.9%)	59 (53.2%)	0.282	16 (21.1%)	13 (33.3%)	29 (25.2%)	0.151	0.261
Lepidoglifus	23 (31.1%)	9 (24.3%)	32 (28.8%)	0.459	13 (17.1%)	11 (28.2%)	24 (20.9%)	0.166	0.701
Perro	5 (6.8%)	5 (13.9%)	10 (9.1%)	0.291	32 (42.1%)	22 (56.4%)	54 (47%)	0.146	< 0.001
Gato	13 (17.6%)	7 (18.9%)	20 (18%)	0.861	29 (38.2%)	17 (43.6%)	46 (40%)	0.574	0.021
Alternaria	1 (1.4%)	3 (8.1%)	4 (3.6%)	0.107	9 (11.8%)	13 (33.3%)	22 (19.1%)	0.006	0.007
Aspergillus	0	0	0	-	1 (1.3%)	9 (23.1%)	10 (8.7%)	< 0.001	0.002
Phleum	26 (35.1%)	16 (43.2%)	42 (37.8%)	0.406	56 (73.7%)	29 (74.4%)	85 (73.9%)	0.938	0.006
Cynodon	6 (8.1%)	10 (27%)	16 (14.4%)	0.007	53 (69.7%)	27 (69.2%)	80 (69.6%)	0.955	< 0.001
Olea	4 (5.4%)	6 (16.2%)	10 (9%)	0.081	65 (85.5%)	29 (74.4%)	94 (81.7%)	0.142	< 0.001
Cupresus	1 (1.4%)	2 (5.4%)	3 (2.7%)	0.257	30 (39.5%)	15 (38.5%)	45 (39.1%)	0.916	0.001
Salsola	3 (4.1%)	2 (5.4%)	5 (4.5%)	>0.999	59 (77.6%)	30 (76.9%)	89 (77.4%)	0.931	< 0.001
Abedul	7 (9.5%)	5 (13.5%)	12 (10.8%)	0.530	23 (30.3%)	16 (41%)	39 (33.9%)	0.248	0.007
Profilina	1 (1.4%)	6 (16.2%)	7 (3.6%)	0.005	19 (25%)	13 (33.3%)	32 (27.8%)	0.345	0.085
Leche	0	1 (2.7%)	1 (0.9%)	0.333	2 (2.6%)	4 (10.3%)	6 (5.2%)	0.178	0.359
Clara de	0	1 (2.7%)	1 (0.9%)	0.333	1 (1.3%)	9 (23.1%)	10 (8.7%)	< 0.001	0.014
Pescado	1 (1.4%)	1 (2.7%)	2 (1.8%)	>0.999	3 (3.9%)	10 (25.6%)	13 (11.3%)	0.001	0.004
Pescado Azul	1 (1.4%)	3 (8.3%)	4 (3.6%)	0.107	3 (3.9%)	12 (30.8%)	15 (13%)	<0.001	0.015
Trigo	3 (4.1%)	4 (10.8%)	7 (6.3%)	0.219	9 (11.8%)	10 (25.6%)	19 (16.5%)	0.059	0.004
Maíz	2 (2.7%)	1 (2.7%)	3 (2.7%)	>0.999	13 (17.1%)	19 (51.4%)	32 (28.3%)	<0.001	< 0.001
LTP-	3 (4.1%)	8 (21.6%)	11 (9.9%)	0.006	13 (17.1%)	17 (43.6%)	30 (26.1%)	0.002	0.042
Gamba	2 (2.7%)	1 (2.7%)	3 (2.7%)	>0.999	5 (6.6%)	9 (23.1%)	14 (12.2%)	0.016	0.014
Lenteja	1 (1.4%)	7 (18.9%)	8 (7.2%)	0.002	12 (15.8%)	22 (56.4%)	34 (29.6%)	< 0.001	0.001
Avellana	4 (5.4%)	10 (27%)	14 (12.6%)	0.002	10 (13.2%)	17 (43.6%)	27 (23.5%)	< 0.001	0.132
Cacahuete	5 (6.8%)	11 (29.7%)	16 (14.4%)	0.001	28 (36.8%)	22 (56.4%)	50 (43.5%)	0.045	0.019
Nuez	2 (2.7%)	7 (18.9%)	9 (8.1%)	0.006	13 (17.1%)	19 (48.7%)	32 (27.8%)	< 0.001	0.006
Almendra	2 (2.7%)	6 (16.2%)	8 (7.2%)	0.016	23 (30.3%)	18 (46.2%)	41 (35.7%)	0.047	0.005
Arroz	0	1 (2.7%)	1 (0.9%)	0.333	5 (6.6%)	10 (25.6%)	15 (13%)	0.004	0.004
Soja	0	3 (8.1%)	3 (2.7%)	0.035	15 (19.7%)	16 (41%)	31 (27%)	0.015	0.001

# DISCUSIÓN

## 6 DISCUSIÓN

La presente investigación proporciona datos novedosos y relevantes que se añaden al actual conocimiento sobre la EEO. En primer lugar, hemos realizado una revisión sistemática de la literatura para conocer la incidencia y la prevalencia de la EEO en la actualidad y sus cambios evolutivos temporales, considerando la población general como referencia. Estos datos hasta ahora no habían sido comunicados por investigación alguna, y tan sólo disponíamos de algunos datos parciales para población pediátrica. Por tanto, nuestros resultados permiten conocer la magnitud actual de la EEO, a partir de la condensación de los resultados de 18 estudios individuales.

Hasta la fecha, la epidemiología de la EEO se había comunicado como proporción de diagnósticos en series de endoscopias en pacientes sintomáticos, o casos con histología concordante en colecciones de biopsias. Diversos autores habían evaluado la epidemiología de la EEO en base a las poblaciones generales de referencia, pero la calidad de los estudios que proporcionan estos resultados hasta el momento no había sido evaluada de manera sistemática, y no habían sido comunicados de manera global ni resumidos en un meta-análisis. Las variaciones temporales y por grupos de edad tampoco habían sido anteriormente evaluadas.

El término “estudio poblacional” tradicionalmente se emplean para describir a aquellos estudios que implican a una “población general” definida, como concepto opuesto a “poblaciones hospitalarias”, que como se ha dicho anteriormente, han fundamentado diversos estudios en EEO a partir de registros de endoscopias o colecciones de biopsias. Los criterios de inclusión que contempló nuestra revisión sistemática establecieron la recuperación de todos los estudios de base poblacional considerados a nivel nacional, regional o local, que proporcionasen datos originales sobre la incidencia y/o prevalencia de la EEO en niños y adultos, en poblaciones de tamaño conocido, y con independencia de tipo de diseño del estudio o formato del documento final en el que se comunican los resultados. Empleando estos criterios, nuestra investigación ha atendido la necesidad tácita de que los estudios poblacionales se fundamenten en poblaciones, y como tanto, la mayoría de los estudios

epidemiológicos podrían ser considerados, de manera laxa, como estudios poblacionales. Precisamente este ha sido el criterio considerado para nuestra revisión sistemática.

Para no limitarnos a proporcionar datos restringidos a nuestro medio, nuestra revisión sistemática ha considerado estudios poblacionales procedentes de todas las regiones geográficas, y hemos podido recuperar datos sobre la prevalencia y la incidencia de la EEO en distintos países de Europa, de Estados Unidos de América y de Canadá, y de Australia. La disponibilidad geográfica de estudios limitados a entornos de países desarrollados no es extraña si tenemos en cuenta que la EEO es una enfermedad específicamente descrita inicialmente en entornos occidentalizados, con una mayoría de estudios procedentes de Estados Unidos de América y de Europa. De hecho, la EEO representa en la actualidad la causa más prevalente de síntomas esofágicos crónicos o recurrentes tras la ERGE en estos países, y la principal causa de disfagia en niños y adultos jóvenes en Europa y Norteamérica (61). En los años recientes, sin embargo, la EEO ha emergido como un trastorno de frecuencia creciente en América central y Sudamérica (168-171) Asia (172-174) y norte de África (175;176). Como resultado, la EEO representa en la actualidad una patología creciente, que debido a su prevalencia en aumento, constituye ya, y seguirá constituyendo más aún en el futuro una carga significativa para los sistemas de salud. Por ejemplo un estudio reciente ha estimado que la atención de los pacientes con EEO representa en la actualidad un coste de 1.400 millones de dólares en Estados Unidos (177).

El análisis de los 13 estudios individuales recuperados para nuestra revisión sistemática reveló una tasa de incidencia global de diagnóstico de EEO de 3.7 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, con una amplia variabilidad entre los diferentes estudios, como muestra la amplitud del intervalo de confianza del 95% (que varió de 1,7 y hasta 6,5 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año). Estas cifras en sí mismas son poco explicativas, por lo que realizamos análisis de subgrupos por edad, procedencia, fecha de realización del estudio (y de obtención de la estimación de incidencia) y de riesgo de sesgos, de acuerdo con la solidez metodológica del estudio.

Así, los estudios más recientes muestran un aumento notable de la incidencia de la EEO a partir del año 2008, con un ratio de incidencia que ascendió hasta 7,2 (IC 95% 0,8 - 20,2) nuevos casos por 100.000 habitantes y

año. Estas tasas de incidencia son similares a las descritas para otra enfermedad inflamatoria crónica digestiva, como es la enfermedad inflamatoria intestinal en Europa (178;179), subrayando así la importancia de la EEO y la carga que la atención de los pacientes que la padecen representa para los sistemas de salud de nuestro entorno.

Cuando se consideraron los estudios poblacionales con un menor riesgo de sesgo, las tasas de incidencia fueron superiores en adultos que en los niños, con ratios de 7 (IC 95%: 1 – 18.3) y 5,1 (IC 95%: 1.5 -11.9) casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Estos hallazgos podrían estar en relación con la naturaleza crónica de la EEO (133), el largo periodo de evolución de los síntomas que habitualmente presentan los pacientes con EEO, de hasta 4 años de media en nuestro entorno (180) y la progresión de la enfermedad desde la infancia hasta la edad adulta, y su persistencia en estos últimos pacientes.

En paralelo a la tasa de incidencia creciente, nuestros resultados también demuestran que la que EEO es una enfermedad prevalente en nuestro medio, afectando globalmente a una media de 22,7 pacientes por 100.000 habitantes, de acuerdo con nuestros resultados. De manera similar a lo que observado con las tasas de incidencia, la prevalencia mostró también una variabilidad amplia entre los estudios disponibles, con un IC 95% oscilando entre 12.4 y 36 casos por 100.000 habitantes.

Los análisis de subgrupos arrojan nuevos datos sobre las diferencias en la prevalencia de la EEO de acuerdo con aspectos regionales, etarios, y con el riesgo de sesgos de los estudios. De este modo, la prevalencia de la EEO fue mayor en los pacientes de Norteamérica (30.7; IC 95% 16.2 – 49.8) que en los europeos (16,1; IC 95% 7.9 – 27.1), si bien no se demostraron diferencias significativas para estos dos valores.

Nuestros resultados también indican que la prevalencia global de la EEO es mayor en adultos que en niños (32.5; IC 95% 12.4 – 62.2 por 100.000 habitantes, frente a 19.1; IC 95% 7.9 – 35.2 por 100.000 habitantes, respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Este dato es novedoso en la literatura sobre EEO y no había sido advertido hasta la fecha por otros autores. Finalmente, y en paralelo con lo observado con la incidencia de la enfermedad, la prevalencia de la EEO aumentó de forma no estadísticamente significativa en los estudios desarrollados en 2008 y posteriormente (26,3; IC 95% 12.3 - 26.3 por 100.000 habitantes) en

comparación con los estudios anteriores (17.9; IC 95% 7.4 – 32.9 por 100.000 habitantes).

Debido a que esta investigación representa el primer meta-análisis que evalúa la prevalencia e incidencia de la EEO basado datos referidos a la población general, los resultados no son directamente comparables a las estimaciones anteriores (162;181-183). Sin embargo, nuestras cifras si reflejan la creciente frecuencia de este trastorno como se ha informado en una investigación desarrollada en un único centro en los últimos años. Así, la prevalencia de la EEO en el cantón suizo de Olten, aumentó de 23 (167) a 42.8 (162) casos por 100.000 habitantes entre los años 2003 y 2009, mientras que en el condado de Olmsted, Minnesota, la prevalencia de la EEO ha aumentado en las tres últimas décadas hasta llegar a 56,1 por 100.000 habitantes (4).

A diferencia de los estudios previos que investigaron la prevalencia de la EEO en pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta por cualquier indicación, o los que presentaban un estudio histológico positivo tras haber realizado una endoscopia por dolor abdominal (181;182) nuestro estudio se centra exclusivamente en datos epidemiológicos basados en la población general, un enfoque no se había empleado en las investigaciones anteriores. Al igual que se ha documentado en otros estudios, nuestras datos también ponen de manifiesto que la EEO es más frecuente en varones que en mujeres (2-3/1), y hemos cuantificado esta diferencia por vez primera en estudios de base poblacional.

En esta revisión sistemática hemos tratado de superar las limitaciones de las revisiones anteriores sobre la epidemiología de la EEO, que no se basaban en datos poblacionales, sino en registros de casos o de biopsias con base hospitalaria, y en la evaluación endoscópica de sujetos debidos a síntomas gastrointestinales. La amplia variabilidad de los resultados de las diferentes investigaciones que resume esta revisión pueden deberse a distintos motivos, que incluyen variaciones en el acceso a recursos endoscópicos en diferentes entornos, que pueden variar entre países y regiones, la diferente conciencia de los clínicos y los endoscopistas para realizar endoscopias y biopsias esofágicas de manera habitual ante un pacientes con síntomas de disfunción esofágica sugestivos de EEO, especialmente en el caso de los niños, y las diferencias culturales que podrían modificar las percepciones de los síntomas por parte de

los pacientes, y por tanto, su disponibilidad para acudir a una consulta especializada.

Otro factor con influencia en la heterogeneidad de los resultados es la obtención de biopsias en el momento de la endoscopia de manera sistemática, con independencia del aspecto macroscópico de la mucosa del esófago o de su calibre (181;182).

Aunque estos factores podrían impactar sobre los resultados de distintos estudios poblacionales, la mayoría de los estudios incluidos en nuestra revisión proceden de centros con larga trayectoria científica en el estudio de la EEO, pero la amplia variabilidad persistió incluso tras los análisis de subgrupos.

Las principales fortalezas de nuestra investigación derivan de la recopilación de documentos a partir de una búsqueda exhaustiva de estudios en las más importantes bases bibliográficas y en los libros de resúmenes de los congresos más importantes relacionados con la especialidad de Aparato Digestivo, la evaluación crítica de todos y cada uno de los documentos recuperados e incluidos en nuestra revisión sistemática, y la participación de varios investigadores independientes en todos y cada uno de los pasos del proceso, y en la extracción de datos de los estudios individuales. La posibilidad de no haber recuperado toda la información relevante publicada sobre el tema de estudio ha sido, de este modo, minimizada. Además, los análisis de *funnel plot* no encontraron sesgos de publicación significativos en los documentos sobre el tema de estudio. La posibilidad de no haber recuperado, a pesar de todo lo expuesto, toda la información disponible sobre el tema, persiste como una de las posibles limitaciones de nuestro trabajo.

Además, el riesgo de sesgos en los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática fue evaluado mediante una herramienta no validada, debido que carecemos de instrumentos específicamente validados y comúnmente aceptados para valorar la calidad de los estudios observacionales. Nuestra herramienta de evaluación se basa en algunos ítems de la declaración STROBE y en los formularios para la lectura crítica de estudios observacionales desarrollados por CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*), en el mismo sentido que otras herramientas de evaluación recientemente propuestas (184;185). La utilización de nuestra herramienta se justifica porque al menos, es útil para evaluar el diseño y desarrollo de los estudios observacionales. Además, la mayor parte de la información recuperada procede de estudios retrospectivos, de centros

individuales, y observacionales. Desafortunadamente, los únicos estudios basados en muestras aleatorias de la población general tuvieron que ser excluidos debido a que se fundamentaban en evaluaciones histopatológicas sin considerar la presencia de síntomas esofágicos (155;156), siendo ambos criterios imprescindibles para alcanzar un diagnóstico de EEO.

Los estudios poblacionales, que se limitan principalmente a América del Norte y Europa, han demostrado de forma consistente el predominio de la EEO entre los adultos en comparación con los niños. Nuestros resultados confirman que la EEO constituye un trastorno muy prevalente, con aumento de las tasas de incidencia y prevalencia en los últimos años. Con nuestros datos, podemos decir que la EEO puede afectar hasta un 0,281% de la población en Europa y los EE.UU. Tanto las instituciones sanitarias como los profesionales deberían tener en cuenta los costes asociados al diagnóstico y tratamiento de la EEO, así como su naturaleza crónica, y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (135;186;187), a fin de diseñar políticas de salud sostenibles. Estudios epidemiológicos prospectivos adicionales deben corroborar la validez de nuestros resultados.

Más allá de estimar la magnitud de la EEO en términos epidemiológicos, las tendencias temporales en su incidencia y prevalencia, los cambios en estos parámetros en relación con la geografía, y las variaciones en la epidemiología de la enfermedad cuando afecta a niños o a adultos, nuestra investigación también analizó los patrones de sensibilización a alimentos y antígenos ambientales en dos cohortes amplias de pacientes, con el fin de contribuir a esclarecer la patofisiología de la enfermedad y el posible papel potencial que los alérgenos ambientales podrían desarrollar en la misma.

La EEO es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, que se origina en una respuesta inmune determinada por la exposición a antígenos, generalmente alimentarios. Sin embargo, los aeroalérgenos han sido implicados en la patogénesis de la EEO desde poco tiempo después de describirse la enfermedad. Así, la frecuente asociación entre la EEO y otras enfermedades atópicas, como la rinitis (40-75% de los pacientes con EEO en distintas series asocian esta manifestación), el asma bronquial (4-60%) y dermatitis atópica (14-70%) (188;189) han llegado a constituir un elemento de valor diagnóstico para sospechar EEO en presencia de síntomas esofágicos crónicos en un paciente atópico. En un estudio llevado a cabo en Cleveland, se identificó que el 50% de



los pacientes tenían una o más pruebas cutáneas positivas frente alérgenos alimentarios (190). En nuestro entorno, Castro et al. (191) analizaron también las características alérgicas de pacientes con EEO, mostrando que los pacientes presentan una alta prevalencia de atopia y de sensibilización ambiental y alimentaria. Mishra y colaboradores han desarrollado además un modelo experimental murino de EEO, mediante la administración intranasal repetida con *Aspergillus fumigatus* a ratones (21), que era capaz de inducir una eosinofilia en la mucosa esofágica intensa, pero también en la mucosa del árbol bronquial.

Volviendo al caso de la enfermedad en humanos, Fogg describió el caso de una mujer joven con EEO, que presentaba exacerbación de sus síntomas durante la estación de polen, y resolución de los mismos y de la eosinofilia tisular esofágica durante los meses de invierno (192). De hecho, la variabilidad estacional en los nuevos diagnósticos de EEO ha sido descrita en varias series de casos retrospectivos de niños y adultos con EEO (59), que han servido para proponer una prueba indirecta del papel etiológico que los alérgenos ambientales podrían desempeñar en la EEO. Sin embargo, también disponemos de estudios que ofrecen datos en contra de este predominio de EEO en los meses con mayor carga ambiental de pólenes, y que por tanto restringirían el posible papel de los alérgenos estacionales, especialmente pólenes, en el desarrollo de la EEO. Una reciente revisión sistemática de los 18 estudios que han analizado las variaciones estacionales en la EEO que incluía un total de 16.846 pacientes individuales no ha podido demostrar diferencias significativas en la incidencia de nuevos casos ni en la presentación de recrudescencia sintomática de la enfermedad, determinada como episodios de impactación alimentaria, en los pacientes con EEO (193). Los autores de esta revisión atribuyen la descripción de nuevos casos de EEO en la estación del polen a varias razones, entre ellas la más importante sería la mayor oportunidad para alcanzar el diagnóstico de EEO que representa la estación del polen en un paciente que además asocia enfermedades atópicas, que sí se ven exacerbadas durante esta estación.

Además de la frecuente sensibilización frente a alérgenos ambientales, distintas manifestaciones de alergia alimentaria, incluyendo el síndrome de alergia oral y las reacciones anafilácticas determinadas por alimentos, son también más frecuentes entre los pacientes con EEO.

En todo caso, una mayoría de los pacientes con EEO presentan sensibilización a alimentos o alérgenos ambientales en las pruebas cutáneas y serológicas de alergia. Sin embargo, hasta el momento no disponíamos de estudio comparativo alguno sobre el perfil de sensibilización de pacientes con EEO atópicos y pacientes atópicos que no asocian EEO. Los datos de la segunda parte de nuestra investigación, por tanto, se añaden a la literatura actual para contribuir a definir la influencia que la exposición ambiental podría tener en el desarrollo de la EEO.

Nuestros pacientes con EEO presentaban una frecuencia de manifestaciones atópicas (incluyendo conjuntivitis, asma, dermatitis y rinitis) similar a los sujetos atópicos sin EEO empleados como controles. Sólo observamos una frecuencia de alergia alimentaria significativamente mayor entre los pacientes con EEO que entre los controles.

Además, en nuestro estudio hemos observado que los pacientes con EEO y los controles atópicos del área del Hospital General de Tomelloso, en Castilla-La Mancha, presentan mayor frecuencia de sensibilización ambiental, que podría relacionarse con la climatología local y la exposición a una mayor concentración de pólenes de hierbas (*Phleum*, *Cynodon*, *Salsola*) y árboles (*Olea*, cupresáceas), sin diferencias significativas con Asturias respecto a pólenes de *Abedul*. Tomelloso está localizado en el centro de España, con un clima continental seco, con inviernos fríos y veranos cálidos y secos, y con una mayor carga de pólenes de gramíneas, herbáceas y olivo. La posibilidad de reactividad cruzada entre pólenes y ciertos alimentos debe ser también contemplada (194). En Asturias el clima es predominantemente de tipo atlántico, con temperaturas suaves en invierno y una alta humedad relativa ambiental durante todo el año, lo que podría favorecer el haber hallado una más frecuente sensibilización a ácaros entre los pacientes con EEO y controles atópicos asturianos en relación con los procedentes de Tomelloso.

Otro rasgo interesante que arroja nuestro estudio es que los pacientes con EEO, con independencia de su procedencia geográfica, presentan con mayor frecuencia sensibilización a alimentos (determinada mediante resultados positivos en SPT) en relación a los controles atópicos sin EEO. La EEO constituye una forma particular de alergia alimentaria, para que se ha descrito coexistencia con otras formas de alergia alimentaria, incluyendo el síndrome de alergia oral y la anafilaxia desencadenada por alimentos. Sin embargo, los alimentos

---

causantes de EEO no suelen ser los responsables de otras alergias alimentarias, y además los pacientes tienden a evitar aquellos alimentos que les generan atopia conocida.

El perfil de sensibilización alimentaria de los pacientes con EEO se caracterizó por una frecuencia de sensibilización a legumbres (lenteja, cacahuete y soja), frutos secos (almendra, nuez y avellana) y frutas (melocotón) significativamente mayor que en el resto de los pacientes atópicos sin EEO. En contraste, la frecuencia de sensibilización a la leche y a sus proteínas, cereales (incluyendo trigo, arroz y maíz) y huevo fue muy similar entre pacientes con EEO y controles atópicos. Es importante resaltar que estos tres alimentos (leche, trigo y huevo) constituyen en este mismo orden las principales causas alimentarias de la EEO, tal y como han sido identificados repetidamente en diferentes estudios desarrollados en Estados Unidos y España, que incluían niños (118;195) y adultos (46;124;196).

Por tanto, unos de los resultados más relevantes de este estudio es la incapacidad de los test cutáneos de *prick* (SPT) para identificar una mayor frecuencia de sensibilización mediada por IgE frente a los alimentos que con mayor probabilidad determinan la EEO en una serie amplia de pacientes adultos con esta enfermedad, en relación con los controles atópicos. Estos resultados cuestionan de forma indirecta la sensibilidad de las pruebas basadas en SPT para dirigir una eliminación alimentaria eficaz en el tratamiento de pacientes con EEO, y de manera más general, el limitado papel que la IgE desempeñaría en el origen de la EEO.

De este modo, distintas pruebas se han acumulado en los últimos años en contra de que la IgE desempeñe un papel relevante en la fisiopatología de la EEO. La primera de ellas ha sido comentada en la introducción de esta tesis, y se refiere a la muy limitada eficacia de las pruebas cutáneas basadas en determinación de respuestas mediadas por IgE en el manejo de la EEO, que alcanza una eficacia global del 45% para la inducción de la remisión histológica, de acuerdo con un reciente meta-análisis (45). Los grupos con mayor experiencia en el tratamiento dietético de la EEO mediante eliminación de alimentos dirigida por pruebas cutáneas no han logrado una eficacia mayor del 53% (197) y esta "alta" tasa de resultados no ha podido ser reproducida por otros grupos de investigadores, especialmente en el caso de los pacientes adultos.

En paralelo a lo anterior, un creciente cuerpo de evidencia ha puesto en duda la participación de reacciones mediadas por IgE en el origen de la EEO, junto con el creciente reconocimiento de que la EEO podría representar una enfermedad restringida principalmente al esófago con muy limitadas manifestaciones sistémicas: Así, los niveles de IgE en suero no se correlacionan con la clínica o actividad histopatológica de la enfermedad y los niveles de IgE específica para alimentos han demostrado repetidamente una sensibilidad y especificidad muy limitadas, de alrededor del 50%, en la identificación de los alimentos responsables de EEO (46;123;198;199).

La exposición a los alimentos que desencadenan EEO rara vez causan anafilaxia (20) y aunque se ha demostrado síntesis local de IgE dentro de la mucosa esofágica de niños con EEO, independientemente de presentar otras formas de atopia (12) esta IgE parece no mediar reacciones inmunes inmediatas.

Además, los mastocitos (que son un tipo celular abundante en el infiltrado inflamatorio de los pacientes con EEO que por lo general son activados por IgE) no muestran diferencias significativas en su densidad o en su actividad entre los pacientes con EEO que presentan asociada atopia y aquellos otros con EEO no asociada a atopia (28)

Otra prueba de peso en contra de un papel destacado para la IgE en la fisiopatología de la EEO ha sido proporcionada por el hecho de que el tratamiento con anticuerpos monoclonales que bloquean la IgE (omalizumab) se ha mostrado repetidamente ineficaz para la alcanzar mejoría de la EEO en niños y en adultos, de acuerdo a estudios observacionales y un reciente ensayo clínico (200) (47) .

Sin embargo, todavía es posible que la IgE puede jugar un papel limitado en las primeras etapas del desarrollo de la EEO, especialmente en los pacientes más jóvenes: la inmadurez del sistema enzimático digestivo y de la barrera mucosa intestinal en los niños más pequeños favorece la absorción de péptidos parcialmente digeridos de la dieta. Esto estimularía reacciones de tipo Th2, con secreción de citoquinas y producción de IgE (201) Debido a que este proceso disminuye con la edad, el papel de la IgE en los pacientes mayores haría también disminuir progresivamente su función en la fisiopatología de la EEO. De hecho, EoE ha sido reconocido recientemente como un trastorno asociado a IgG4, en lugar de una enfermedad mediada por IgE (47) después de que se

demostrara una infiltración densa por células plasmáticas intensamente positivas para IgG4 localizadas alrededor de los vasos de la lámina propia de pacientes adultos con EoE.

Las diferencia entre las frecuencias de sensibilización alimentaria observadas entre los controles atópicos y los pacientes atópicos con EEO para los dos hospitales participantes en este estudio muestran en todo caso una mayor prevalencia de sensibilización alimentaria en los pacientes castellano-manchegos. Si bien las razones que justificarían esta mayor frecuencia de sensibilización alimentaria sobrepasan los objetivos de la presente investigación, una posible reactividad cruzada entre alérgenos ambientales (más presentes en el área de La Mancha) y alimentos, diferencias en el perfil de sensibilización debidas a exposiciones diferentes derivadas de hábitos nutricionales y culinarios variables, o incluso la existencia de un posible sesgo de selección de los pacientes con EEO y sus controles respectivos deben ser contempladas como posibles explicaciones. En este sentido, en nuestros pacientes atópicos que formaron el grupo control se descartó que padecieran una EEO mediante la ausencia de síntomas esofágicos, determinada mediante cuestionarios específicos referidos a manifestaciones clínicas que remiten a este órgano, pero no mediante endoscopia o biopsias. Si bien hubiera sido ideal descartar una EEO mediante endoscopia en todos los controles, razones prácticas (derivadas de la escasa disponibilidad por parte de pacientes sin síntomas para someterse a este examen invasivo) e incluso éticas hubieran impedido el desarrollo. No obstante, consideramos que una EEO pudo ser excluida de manera razonable en todos los casos al no existir manifestaciones clínicas específicas en ninguno de los casos. La EEO se define como una enfermedad clínico-patológica, en la que ambos la presencia de síntomas de disfunción esofágica como la existencia de un denso infiltrado eosinofílico epitelial, son necesario para establecer el diagnóstico. Por tanto, la presencia de eosinofilia esofágica intensa en un paciente asintomático no podría ser caracterizada como una verdadera EEO. Este fue el criterio contemplado a la hora de diseñar los grupos controles de nuestra investigación.

En este trabajo ha quedado corroborado que el patrón de sensibilización alérgica en la atopia está determinado por la exposición ambiental y depende de las diferencias geoclimáticas, incluso cuando se analizan a pequeña escala al

comparar dos áreas geográficas en un mismo país. Pero de manera más importante, hemos demostrado por primera vez que los pacientes adultos con EEO presentan características de atopia y de sensibilización ambiental mediada por IgE (y determinada por SPT) similares a las del resto de los pacientes atópicos de su área de procedencia.

En contraste, tanto la alergia alimentaria como la sensibilización frente a alimentos (determinada mediante SPT) en los pacientes con EEO es más común que en sus controles atópicos. Las pruebas de SPT no fueron, sin embargo, capaces de demostrar diferencias significativas en la frecuencia de resultados positivos para los principales alimentos desencadenantes de EEO (leche, trigo y huevo) entre los pacientes con EEO, lo que añade un elemento más en contra de que las reacciones mediadas por IgE desempeñen un papel relevante en esta enfermedad, al menos para una amplia mayoría de pacientes. Futuros estudios deberán confirmar nuestros resultados en otras poblaciones y también en series de pacientes pediátricos, y especialmente definir la relevancia y significado de la más frecuente sensibilización cutánea IgE-mediada frente a alimentos entre los pacientes adultos con EEO.

# CONCLUSIONES

## 7 CONCLUSIONES

- En la revisión sistemática realizada para este trabajo de tesis doctoral, la incidencia media global de la EEO fue de 3,7 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año (IC 95%, 1,7 a 6,5) y su prevalencia fue de 22,7 casos por 10<sup>5</sup> habitantes (IC 95%, 12,4 - 36).
- La incidencia de la EEO resultó ligeramente superior entre los sujetos adultos (7 nuevos casos por 10<sup>5</sup> habitantes y año; IC 95%, 1-18,3) que entre los niños (5,1 nuevos casos por 10<sup>5</sup> habitantes y año; IC 95%, 1,5 a 10,9) ( $p= 0,68$ ).
- La tasa de prevalencia poblacional de la EEO en adultos (32,5 casos por 10<sup>5</sup> habitantes; IC 95% 12,4-62,2;  $I^2 = 99,9\%$ ) resultó significativamente superior a aquella en población infantil (29,5 por 10<sup>5</sup>; IC 95%, 17,5 – 44,7;  $I^2 = 98,6\%$ ) ( $p= 0,02$ ).
- Los varones presenta el doble de riesgo que las mujeres para desarrollar una EEO, con un *odds ratio* (OR) de 2,01 (IC 95%, 1,63 a 2,48), en base a estudios poblacionales.
- La prevalencia global de la EEO resultó superior en los estudios poblacionales realizados en Norteamérica (30,7; IC 95%, 16,2-49,8;  $I^2 = 99,9\%$ ) que en los de origen europeo (16,1; IC 95%, 7,9–27,1;  $I^2 = 99,4\%$ ), si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0,25$ ).
- Se observó un marcado aumento en la incidencia y prevalencia de la EEO al comparar los estudios realizados antes y después del año 2008.
- En el estudio de los pacientes de Asturias, la relación de sexos (4:1) fue más elevada que en los estudios poblacionales de la revisión sistemática. La mediana de edad de los pacientes fue de 38,5 años y la duración media de síntomas antes de llegar al diagnóstico de 75,5 meses (rango 1 – 300); siendo los principales síntomas al diagnóstico la disfagia (83,8%) seguida de la impactación alimentaria (59,5%).



- La frecuencia de manifestaciones atópicas y el perfil de sensibilización ambiental mediada por IgE es similar entre los pacientes con EEO y los controles atópicos residentes en las mismas zonas geográficas.
- Los pacientes con EEO de Ciudad Real presentan mayor frecuencia de sensibilización ambiental que los de Asturias ( $p < 0.005$ ).
- El perfil de sensibilización alimentaria mediada por IgE de los pacientes con EEO, tanto en Asturias como en Castilla-La Mancha (Tomelloso), es diferente al de sus respectivos controles, siendo más común tanto la alergia alimentaria como la sensibilización mediada por IgE frente a alimentos entre los pacientes con EEO.
- La frecuencia de sensibilización a leche, trigo y huevo, los 3 principales alimentos desencadenantes de EEO, fue similar entre los pacientes con EEO y sus respectivos controles atópicos.

# RESUMEN

## 8 RESUMEN

La esofagitis eosinofílica (EEO) constituye un proceso inflamatorio crónico del esófago determinado por una respuesta inmunoalérgica frente a diversos antígenos proteicos de la dieta y/o del ambiente. En la inflamación esofágica crónica que caracteriza a esta enfermedad existe un predominio de eosinófilos, que se restringe al esófago sin afectar a otros órganos digestivos más distales. Clínicamente se manifiesta por síntomas variados indicativos de disfunción esofágica, siendo los más característicos la disfagia y los episodios de impactación alimentaria frecuentes.

Pese a que su descripción inicial se realizó en fechas tan recientes como 1993, la EEO representa hoy un problema de salud relevante, al haberse convertido en la segunda causa de esofagitis crónica (después del reflujo gastroesofágico) y la primera causa de disfagia en pacientes varones jóvenes en Europa y Norteamérica. Recientemente también ha emergido como un trastorno de frecuencia creciente en América central y Sudamérica, Asia y norte de África. En el aumento de la frecuencia de la EEO concurren, además de un número creciente de casos, una mayor concienciación sobre la enfermedad y una mayor búsqueda de diagnósticos específicos por parte de los clínicos, los endoscopistas y los patólogos, y un creciente uso de la endoscopia como elemento de diagnóstico básico en los países de nuestro entorno, hasta haberla posicionado como un examen rutinario en las enfermedades digestivas. Al mismo tiempo, carecemos en este momento de estudios que analicen sistemáticamente la incidencia y la prevalencia de la EEO en distintas regiones del mundo, así como sus cambios a lo largo del tiempo y la afectación que produce sobre pacientes de distintas edades y géneros.

En el origen de la EEO se ha implicado una reacción alérgica. Así, la asociación de la EEO con la atopia es muy común, pues un 50% de los pacientes presenta eosinofilia periférica; la mayoría de los casos presentan una historia personal y familiar de fenómenos alérgicos, tales como asma bronquial, rinitis estacional y conjuntivitis. Muchos de los pacientes afectados muestran resultados positivos en las pruebas cutáneas de alergia, si bien su significado fisiopatológico resulta incierto, en tanto que la evitación de la exposición a alérgenos alimentarios y ambientales ha arrojado resultados dispares en cuanto

al control de la enfermedad. Sin embargo, la asociación entre EEO y atopia no es universal, pues se han documentado repetidamente casos de pacientes en los que no se documenta otra enfermedad atópica concurrente, y las frecuencias con las que se describen los distintas enfermedades atópicas entre los pacientes con EEO son ampliamente variables.

Una razón que explicaría la heterogeneidad en la presentación de la EEO y en la variable asociación con distintas formas clínicas de atopia podría encontrarse en la escasa de estandarización de los estudios alergológicos que se realizan en estos pacientes. La caracterización de las sensibilizaciones atópicas no ha sido uniforme en los distintos trabajos disponibles en la literatura, y hasta el momento, ningún estudio publicado ha caracterizado de manera precisa el perfil de sensibilización de los pacientes con EEO en relación con los que únicamente presentan otras formas comunes de atopia, como el asma bronquial y la rinoconjuntivitis, y que comparten exposiciones ambientales comunes.

Por lo tanto, nuestro estudio persigue los siguientes objetivos: a) realizar una revisión sistemática con meta-análisis de las características epidemiológicas de la EEO a partir de los estudios disponibles realizados a nivel poblacional en adultos y niños ; b) describir los cambios acontecidos a lo largo del tiempo en esta enfermedad, analizados comparativamente entre niños y adultos en las diversas áreas geográficas; c) analizar el perfil de sensibilización a diferentes alérgenos ambientales y alimentarios de los pacientes con EEO en relación con los sujetos atópicos sin EEO, mediante el uso pruebas cutáneas de sensibilización inmediata mediada por IgE (pruebas cutáneas de *prick*) en dos series de casos procedentes de regiones geoclimáticas diferentes; y d) comparar el perfil de sensibilización alimentaria y ambiental de los pacientes adultos con EEO y los controles atópicos sin EEO estudiados en dos regiones españolas durante el mismo periodo de tiempo.

Para estimar la magnitud de la EEO en términos epidemiológicos, las tendencias temporales en su incidencia y prevalencia, así como los cambios acontecidos en el tiempo tanto en niños como en adultos realizamos una exhaustiva búsqueda de estudios en las más importantes bases bibliográficas y en los libros de resúmenes de los congresos más importantes relacionados con la especialidad de Aparato Digestivo.

El análisis de los 13 estudios poblacionales individuales recuperados para nuestra revisión sistemática reveló una tasa de incidencia global de diagnóstico de EEO de 3.7 (IC 95%, 1.7 – 6.5) nuevos casos por 100.000 habitantes y año hasta 2008, que ascendió hasta 7,2 (IC 95% 0,8 - 20,2) nuevos casos por 100.000 habitantes y año cuando se analizan los estudios después de 2008.

En paralelo a la tasa de incidencia creciente, nuestros resultados también demuestran que la que EEO es una enfermedad prevalente en nuestro medio, afectando globalmente a una media de 22,7 (IC95%, 12,4 – 36) pacientes por 100.000 habitantes, siendo mayor en adultos que en niños. Nuestros datos también ponen de manifiesto que la EEO es más frecuente en varones que en mujeres (con una relación de 2 – 3 frente a 1). Igualmente, la enfermedad resultó más prevalente en los estudios realizados en Norteamérica frente a los europeos, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Además de estimar la magnitud de la EEO en términos epidemiológicos, las tendencias temporales en su incidencia y prevalencia, los cambios en estos parámetros en relación con la geografía, y las variaciones en la epidemiología de la enfermedad cuando afecta a niños o a adultos, nuestra investigación también analizó los patrones de sensibilización a alimentos y antígenos ambientales en dos cohortes amplias de pacientes, con el fin de contribuir a esclarecer la patofisiología de la enfermedad y el posible papel potencial que los alérgenos ambientales podrían desarrollar en la misma. Para ello se han reclutado un total de 76 pacientes (37 pacientes en un hospital de Asturias y 39 en uno de Castilla-La Mancha, en Tomelloso) junto a sus respectivos controles atópicos y sin EEO durante un periodo de 3 años.

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes con EEO y los controles atópicos del área de Tomelloso, presentan mayor frecuencia de sensibilización ambiental que los pacientes de Asturias, hecho que podría relacionarse con la climatología local (más seco en Tomelloso y tipo atlántico en Asturias).

De la misma forma en nuestro trabajo se ha observado que los pacientes con EEO de ambas regiones no presentan diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de manifestaciones atópicas en relación con los sujetos controles, ni tampoco muestran un perfil de sensibilización frente a alérgenos ambientales significativamente diferente del de los sujetos atópicos de sus mismas regiones. Por el contrario, los pacientes con EEO si presentaban una

mayor frecuencia de sensibilización frente a legumbres (lenteja, cacahuete y soja), frutos secos (almendra, nuez y avellana) y frutas (melocotón) que el resto de pacientes atópicos sin EEO. Sin embargo las pruebas cutáneas de *prick* fueron incapaces de demostrar diferencias significativas en la frecuencia de resultados positivos para los principales alimentos desencadenantes de EEO (leche, trigo y huevo), lo que hace corroborar el papel limitado de las reacciones mediadas por IgE en la génesis de esta enfermedad. Los resultados de la segunda parte de este estudio, no obstante, deben ser tomados de forma cautelosa, teniendo en cuenta las limitaciones propias de un trabajo de pequeño tamaño muestral y la existencia de un posible sesgo de selección de los pacientes con EEO y sus controles respectivos.

Las principales fortalezas de nuestra investigación son la recopilación de datos epidemiológicos en estudios de base poblacional, nunca realizada hasta ahora ya que la mayor parte de los datos disponibles sobre la frecuencia de la enfermedad procedía de series de endoscopias en pacientes sintomáticos, o casos con histología concordante en colecciones de biopsias. De la misma forma éste ha sido el primer estudio que ha intentado analizar el perfil de sensibilización de pacientes con EEO y pacientes atópicos sin EEO y comparar sus frecuencias en dos áreas geoclimáticas distintas (Asturias y Tomelloso).

# BIBLIOGRAFÍA

## 9 BIBLIOGRAFIA

- (1) Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):3-20.
- (2) Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(1):109-16.
- (3) 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(33):1419-29.
- (4) Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(10):1055-61.
- (5) 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.
- (6) Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1349-50.
- (7) 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(3):366-72.
- (8) Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998;252(3):418-25.
- (9) 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(6):954-61.
- (10) Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E, Santamaria L, et al. 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(4):598-606.



- (11) Justinich CJ, Ricci A, Jr., Kalafus DA, Treem WR, Hyams JS, Kreutzer DL. Activated eosinophils in esophagitis in children: a transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(2):194-8.
- (12) Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, Collins MH, Mingler MK, Ahrens A, et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2010;59(1):12-20.
- (13) Lexmond WS, Neves JF, Nurko S, Olszak T, Exley MA, Blumberg RS, et al. Involvement of the iNKT cell pathway is associated with early-onset eosinophilic esophagitis and response to allergen avoidance therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109(5):646-57.
- (14) Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol* 2013;13(2):101-17.
- (15) Scanlon ST, Thomas SY, Ferreira CM, Bai L, Krausz T, Savage PB, et al. Airborne lipid antigens mobilize resident intravascular NKT cells to induce allergic airway inflammation. *J Exp Med* 2011;208(10):2113-24.
- (16) Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13(5):440-7.
- (17) Akbari O, Stock P, Meyer E, Kronenberg M, Sidobre S, Nakayama T, et al. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2003;9(5):582-8.
- (18) Nurko S, Fox V, Fortunato C et al. Esophageal motor abnormalities in patients with allergic esophagitis. a study with prolonged esophageal pH/manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:417-8.
- (19) Lucendo AJ, Castillo P, Martin-Chavarri S, Carrion G, Pajares R, Pascual JM, et al. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(5):417-24.
- (20) Lucendo AJ, Bellon T, Lucendo B. The role of mast cells in eosinophilic esophagitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(6):512-8.
- (21) Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002;168(5):2464-9.
- (22) Lucendo AJ, De RL, Comas C, Caballero T, Bellon T. Treatment with topical steroids downregulates IL-5, eotaxin-1/CCL11, and eotaxin-3/CCL26 gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2184-93.
- (23) Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107(1):83-90.

- 
- (24) Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, Collins MH, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology* 2008;134(1):204-14.
- (25) Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137(4):1238-49.
- (26) Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1292-300.
- (27) Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116(2):536-47.
- (28) Arias A, Lucendo AJ, Martinez-Fernandez P, Gonzalez-Castro AM, Fortea M, Gonzalez-Cervera J, et al. Dietary Treatment Modulates Mast Cell Phenotype, Density, and Activity in Adult Eosinophilic Esophagitis. *Clin Exp Allergy* 2016;46:78–91.
- (29) Bullock JZ, Villanueva JM, Blanchard C, Filipovich AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Interplay of adaptive th2 immunity with eotaxin-3/c-C chemokine receptor 3 in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(1):22-31.
- (30) Persad R, Huynh HQ, Hao L, Ha JR, Sergi C, Srivastava R, et al. Angiogenic remodeling in pediatric EoE is associated with increased levels of VEGF-A, angiogenin, IL-8, and activation of the TNF-alpha-NFkappaB pathway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):251-60.
- (31) Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57(1):30-6.
- (32) Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(3):319-28.
- (33) Mulder DJ, Pacheco I, Hurlbut DJ, Mak N, Furuta GT, MacLeod RJ, et al. FGF9-induced proliferative response to eosinophilic inflammation in oesophagitis. *Gut* 2009;58(2):166-73.
- (34) Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, Rea BA, Masterson JC, Mukkada V, et al. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1387-96.
- (35) Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):206-12.
- (36) Lucendo AJ, Arias A, De Rezende LC, Yague-Compadre JL, Mota-Huertas T, Gonzalez-Castillo S, et al. 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 Nov;128(5):1037-46.
- (37) Hoeck J, Woisetschlager M. Activation of eotaxin-3/CCL126 gene expression in human dermal fibroblasts is mediated by STAT6. *J Immunol* 2001;167(6):3216-22.
- (38) Hoeck J, Woisetschlager M. STAT6 mediates eotaxin-1 expression in IL-4 or TNF-alpha-induced fibroblasts. *J Immunol* 2001;166(7):4507-15.
- (39) Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF-beta1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1198-204.
- (40) Lucendo AJ. Motor disturbances participate in the pathogenesis of eosinophilic oesophagitis, beyond the fibrous remodelling of the oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(8):1264-7.
- (41) Fontillon M, Lucendo AJ. Transmural eosinophilic infiltration and fibrosis in a patient with non-traumatic Boerhaave's syndrome due to eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(11):1762.
- (42) Lucendo AJ. Cellular and molecular immunological mechanisms in eosinophilic esophagitis: an updated overview of their clinical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(6):669-85.
- (43) Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67(4):477-90.
- (44) 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(5):1090-2.
- (45) Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146(7):1639-48.
- (46) Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):797-804.
- (47) Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147(3):602-9.
- (48) Putnam PE. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18(1):11-23.

- 
- (49) Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, Spergel JM. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(4):415-9.
- (50) Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):274-8.
- (51) Spergel JM. New genetic links in eosinophilic esophagitis. *Genome Med* 2010;2(9):60.
- (52) Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(6):621-9.
- (53) Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):160-5.
- (54) Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010 Apr;42(4):289-91.
- (55) Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1054-9.
- (56) Lu TX, Sherrill JD, Wen T, Plassard AJ, Besse JA, Abonia JP, et al. MicroRNA signature in patients with eosinophilic esophagitis, reversibility with glucocorticoids, and assessment as disease biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):1064-75.
- (57) Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(1):67-71.
- (58) 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):1084-92.
- (59) Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, Devault KR, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):828-33.
- (60) Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, Maydonovitch CL, Haymore BR, Kosisky SE, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(4):509-15.
- (61) 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.

- 
- (62) Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):679-92.
- (63) Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):107-18.
- (64) Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(6):1301-6.
- (65) Iwakura N, Fujiwara Y, Tanaka F, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, et al. Basophil infiltration in eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):776-84.
- (66) Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108(12):1854-60.
- (67) Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(12):2015-22.
- (68) Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(6):603-8.
- (69) Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(2):110-7.
- (70) Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M. Remission in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and TH2 cytokines, similarly to eosinophilic esophagitis after steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:955-65.
- (71) van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RM, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ;12(11):1815-23.
- (72) Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive

- esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):187-97.
- (73) Molina-Infante J, Moawad FJ, van Rhijn BD. Editorial: Is eosinophilic oesophagitis different to proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia? *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(10):1023-4.
- (74) Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(1):11-8.
- (75) Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61(7):795-801.
- (76) Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 Feb;18(2):211-7.
- (77) Katzka DA. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18(1):25-32.
- (78) Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, Straumann A, Hruz P. Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med* 2015;128(2):196-9.
- (79) Haas AM, Maune NC. Clinical presentation of feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(1):65-75.
- (80) Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(12):1198-206.
- (81) Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia--a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1140-6.
- (82) Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2627-32.
- (83) 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.
- (84) E.Savarino, L.Gemignani, P.Zentilin. A case of achalasia with dense eosinophilic infiltrate responding to steroidal treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:1104-6.
- (85) Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):824-32.
- (86) Sridhara S, Ravi K, Smyrk TC, Kita H, Kephart GM, Weiler CR, et al. Increased numbers of eosinophils, rather than only etiology, predict

- histologic changes in patients with esophageal eosinophilia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(7):735-41.
- (87) Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64(3):313-9.
- (88) Dalby K, Nielsen RG, 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(9):1029-35.
- (89) Korsapati H, Babaei A, Bhargava V, Dohil R, Quin A, Mittal RK. Dysfunction of the longitudinal muscles of the oesophagus in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2009;58(8):1056-62.
- (90) Nurko S, Rosen R, Furuta GT. Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):3050-7.
- (91) Roman S, Hirano I, Kwiatek MA, Gonsalves N, Chen J, Kahrilas PJ, et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23(3):208-14.
- (92) Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, Rothe J, Luger D, Pandolfino JE. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;140(1):82-90.
- (93) Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histological Remission in Patients with Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016 Jan;14(1):13-22.
- (94) 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(1):90-3.
- (95) Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122(5):1216-25.
- (96) Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(2):165-73.
- (97) Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102(10):2271-9.
- (98) Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139(5):1526-37.

- 
- (99) Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(5):400-9.
- (100) Mielhke S HPVAU. Two new budesonide formulations are highly efficient for treatment of active eosinophilic esophagitis: results from a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter trial. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S-16.
- (101) Schroeder S, Fleischer DM, Masterson JC, Gelfand E, Furuta GT, Atkins D. Successful treatment of eosinophilic esophagitis with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1419-21.
- (102) Lee JJ, Fried AJ, Hait E, Yen EH, Perkins JM, Rubinstein E. Topical inhaled ciclesonide for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(4):1011-2.
- (103) Chuang MY, Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Wong GR, Cock C, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e82.
- (104) Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52(2):181-5.
- (105) Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, Yague-Compadre JL, Gonzalez-Cervera J, Mota-Huertas T, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3551-8.
- (106) Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):393-9.
- (107) Dranove JE, Horn DS, Davis MA, Kernek KM, Gupta SK. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154(1):96-100.
- (108) 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* 2010;55(5):1313-9.
- (109) Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(10):1312-9.
- (110) Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M. Remission in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and TH2 cytokines, similarly to eosinophilic esophagitis after steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:955-65.



- 
- (111) Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(10):865-9.
- (112) Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013;68(3):375-85.
- (113) 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.
- (114) Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141(5):1593-604.
- (115) Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, III, 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.
- (116) Fang JC HKGG. A pilot study of the treatment of eosinophilic esophagitis with omalizumab. *Gastroenterology* 2011;140:5.
- (117) Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):500-7.
- (118) Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(6):1570-8.
- (119) Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):759-66.
- (120) 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(4):336-43.
- (121) Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(9):1097-102.
- (122) Gonsalves N DBSS. Prospective trial of four food elimination diet demonstrates comparable effectiveness in the treatment of adult and pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2013;144(1):154.

- 
- (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(7):1451-9.
- (124) Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodriguez-Sanchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):1093-9.
- (125) Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, Ritz S, Manuel-Rubio M, Dunne K, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(6):711-6.
- (126) Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(4):397-9.
- (127) Molina-Infante J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: a practical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(8):925-34.
- (128) Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(7):713-20.
- (129) Lucendo AJ, De RL. Endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy* 2007;39(4):376.
- (130) Bohm M, Richter JE, Kelsen S, Thomas R. Esophageal dilation: simple and effective treatment for adults with eosinophilic esophagitis and esophageal rings and narrowing. *Dis Esophagus* 2010;23(5):377-85.
- (131) Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, Fritchie KJ, Madanick RD, Woosley JT, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest Endosc* 2010;71(4):706-12.
- (132) Ally MR, Dias J, Veerappan GR, Maydonovitch CL, Wong RK, Moawad FJ. Safety of dilation in adults with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2013;26(3):241-5.
- (133) 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(6):1660-9.
- (134) 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.
- (135) Lucendo AJ, Sanchez-Cazalilla M, Molina-Infante J, Perez-Martinez I, Tenias JM, Barrio J, et al. Transcultural adaptation and validation of the

- "Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire" into Spanish. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(6):386-94.
- (136) Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, Yershov O, Chehade M. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy* 2012;67(10):1299-307.
- (137) Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Quality of life in paediatric eosinophilic oesophagitis: what is important to patients? *Child Care Health Dev* 2012;38(4):477-83.
- (138) Taft TH, Kern E, Keefer L, Burstein D, Hirano I. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(9):769-74.
- (139) Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147(6):1255-66.
- (140) Mukkada VA, Furuta GT. Management of refractory eosinophilic esophagitis. *Dig Dis* 2014;32(1-2):134-8.
- (141) Wolf WA, Cotton CC, Green DJ, Hughes JT, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Predictors of response to steroid therapy for eosinophilic esophagitis and treatment of steroid-refractory patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):452-8.
- (142) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283(15):2008-12.
- (143) Urrutia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)* 2010;135(11):507-11.
- (144) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- (145) Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.
- (146) Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088-101.
- (147) Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med* 2006;25(20):3443-57.
- (148) Zaninotto G, Costantini M, Molena D, Buin F, Carta A, Nicoletti L, et al. Treatment of esophageal achalasia with laparoscopic Heller myotomy

- and Dor partial anterior fundoplication: prospective evaluation of 100 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 2000;4(3):282-9.
- (149) Zavala-Gonzales MA, Azamar-Jacome AA, Meixueiro-Daza A, Ramos A, JR J, Roesch-Dietlen F, et al. Validation and diagnostic usefulness of gastroesophageal reflux disease questionnaire in a primary care level in Mexico. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20(4):475-82.
- (150) Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(4):589-96.
- (151) Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(2):208-12.
- (152) Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351(9):940-1.
- (153) Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91(12):1000-4.
- (154) Gill R, Durst P, Rewalt M, Elitsur Y. Eosinophilic esophagitis disease in children from West Virginia: a review of the last decade (1995-2004). *Am J Gastroenterol* 2007;102(10):2281-5.
- (155) Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56(5):615-20.
- (156) Ludvigsson JF, Aro P, Walker MM, Vieth M, Agreus L, Talley NJ, et al. Celiac disease, eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease, an adult population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(7):808-14.
- (157) Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Ljungberg S, et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(3):280-2.
- (158) Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):950-8.
- (159) Stewart MJ, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck PL, Storr MA. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis in children and adults. *BMC Gastroenterol* 2013;13:96.
- (160) van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(1):47-52.

- 
- (161) Ally MR, Maydonovitch CL, Betteridge JD, Veerappan GR, Moawad FJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population. *Dis Esophagus* 2015;28(6):505-11.
- (162) Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):418-9.
- (163) Buckmeier BK RMCM. The incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):71.
- (164) Prakash R MCFR. Eosinophilic esophagitis is much less common than previously thought: a large nationwide database study. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):33.
- (165) Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(7):662-70.
- (166) Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(4):589-96.
- (167) Dellon ES ERBJ. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Gastroenterology* 2014;18(1):664.
- (168) Rezende ER, Barros CP, Ynoue LH, Santos AT, Pinto RM, Segundo GR. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. *BMC Res Notes* 2014;7:47.
- (169) Pinheiro MI, de Goes Cavalcanti LP, Honorio RS, de Alencar Moreno LH, Fortes MC, da Silva CA. Eosinophilic esophagitis in brazilian pediatric patients. *Clin Med Insights Pediatr* 2013;7:41-8.
- (170) Cruz-Patino E, Ruiz J, I, Meixueiro DA, Grube PP, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM. Eosinophilic esophagitis prevalence in an adult population undergoing upper endoscopy in southeastern Mexico. *Dis Esophagus* 2015;28(6):524-9.
- (171) Rodriguez H, Cuestas G, Sasson L. Eosinophilic esophagitis associated with laryngeal papillomatosis in a child. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65(6):383-4.
- (172) Tomomatsu Y, Yoshino J, Inui K, Wakabayashi T, Kobayashi T, Miyoshi H, et al. Clinical features of eosinophilic esophagitis: ten Japanese cases. *Dig Endosc* 2013;25(2):117-24.
- (173) Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiyama Y, et al. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion* 2014;90(1):49-57.

- 
- (174) Ma X, Xu Q, Zheng Y, Zhao Y, Lu J, Wang R, et al. Prevalence of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: a population-based endoscopic study in Shanghai, China. *Dig Dis Sci* 2015;60(6):1716-23.
- (175) Saadah OI, Aburiziza AJ, Abu Shakra RI. Eosinophilic esophagitis in children from Western Saudi Arabia: relative frequency, clinical, pathological, endoscopic, and immunological study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:328253.
- (176) Hunter SS HDZNE-TTE-SM. Eosinophilic esophagitis in Egyptian adult patients presenting with upper gastrointestinal symptoms. *Open J Gastroenterol* 2014;4:88-95.
- (177) Jensen ET, Kappelman MD, Martin CF, Dellon ES. Health-care utilization, costs, and the burden of disease related to eosinophilic esophagitis in the United States. *Am J Gastroenterol* 2015;110(5):626-32.
- (178) Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekblom A, et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009. *J Crohns Colitis* 2014;8(3):215-22.
- (179) Lucendo AJ, Hervias D, Roncero O, Lorente R, Bouhmidi A, Angueira T, et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(12):1399-407.
- (180) Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Rodrigo L, Nantes O, et al. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilic oesophagitis in children and adults: results from a Spanish registry of clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013;45(7):562-8.
- (181) Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(1):72-80.
- (182) Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(6):712-9.
- (183) Sealock RJ, Kramer JR, Verstovsek G, Richardson P, Ruge M, Parente P, et al. The prevalence of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis: a prospective study in unselected patients presenting to endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(8):825-32.
- (184) Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag* 2014;3(3):123-8.
- (185) Shamliyan TA, Kane RL, Ansari MT, Raman G, Berkman ND, Grant M, et al. Development quality criteria to evaluate nontherapeutic studies of incidence, prevalence, or risk factors of chronic diseases: pilot study of new checklists. *J Clin Epidemiol* 2011;64(6):637-57.

- 
- (186) Klinnert MD. Psychological impact of eosinophilic esophagitis on children and families. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(1):99-107, x.
- (187) Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(3):308-16.
- (188) Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(5):531-5.
- (189) Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(6):496-502.
- (190) Penfield JD, Lang DM, Goldblum JR, Lopez R, Falk GW. The role of allergy evaluation in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1):22-7.
- (191) Castro JA, Gomez TE, Garcia RR, Feo BF, Borja SJ, Galindo Bonilla PA, et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(5):407-14.
- (192) Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):796-7.
- (193) Lucendo AJ, Arias A, Redondo-Gonzalez O, Gonzalez-Cervera J. Seasonal Distribution of Initial Diagnosis and Clinical Recrudescence of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Allergy* 2015 Sep 22. doi: 10.1111/all.12767.
- (194) Subiza J, et al. Pólenes alergénicos y polinosis en 12 ciudades españolas. *Rev Esp Alerg Immunol Clin* 1998;13:45-58.
- (195) Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):145-9.
- (196) Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(8):1272-9.
- (197) Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):461-7.
- (198) Rodriguez-Sanchez J, Gomez TE, Lopez VB, de la Santa BE, Martin DF, Garcia RC, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food

- elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy* 2014;69(7):936-42.
- (199) Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM, Rodriguez-Sanchez J, Gomez-Torrijos E, Feo-Brito F, et al. Serum IgE-targeted elimination diets for treating eosinophilic esophagitis: things are not what they seem. *Allergy* 2014;69(11):1567-8.
- (200) Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170(11):1471-4.
- (201) Bernardo D. Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(5):279-90.



# **ANEXOS**

---

## 10 ANEXOS

### 10.1 RELACIÓN DE FIGURAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

**Figura 1** Régimen simplificado de la inmunopatogénesis de la EEO

**Figura 2** Patrones endoscópicos compatibles con EEO

**Figura 3** Características histológicas de los pacientes con EEO

**Figura 4** Manometría de alta resolución en paciente con EEO

**Figura 5** Algoritmo terapéutico para los pacientes con EEO

**Figura 6** Ensayos clínicos de corticosteroides tópicos para la EEO

**Figura 7** Ejemplos de dilatación esofágica en la EEO

**Figura 8** Escala de Zaninnoto

**Figura 9** Cuestionario sobre alteraciones del reflujo (GerdQ)

**Figura 10** Técnica de prick cutáneo (o SPT)

**Figura 11** Material necesario para la realización de prick-test

**Figura 12** Tipos de lancetas

**Figura 13** Controles positivos y negativos del SPT

**Figura 14** Medicamentos que pueden interferir en el resultado del SPT

**Figura 15** Procedimiento de realización del SPT

**Figura 16** Ejemplos de resultados positivos del SPT

**Figura 17** Gradación de la prueba de punción según el método escandinavo

**Figura 18** Diagrama de flujo de nuestra revisión sistemática, describiendo el proceso de selección de documentos

**Figura 19** Tasas de prevalencia global de la EEO

**Figura 20** Tasas de prevalencia individuales y estimaciones para estudios pediátricos y adultos llevados a cabo después de 2008

**Figura 21** Tasa de prevalencia de la EEO por sexos

**Figura 22** Tasas de incidencia general

**Figura 23** Tasas anuales de incidencia de la EEO por región geográfica

**Figura 24** Frecuencia de EEO en Asturias

**Figura 25** Síntomas clínicos al diagnóstico

## 10.2 RELACIÓN DE TABLAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

**Tabla 1** Estudios recientes que muestran idéntica expresión fenotípica y genotípica entre la EEO y PPI-REE, así como los efectos antialérgicos de la terapia con IBPs en PPI-REE

**Tabla 2** Diferencias y similitudes entre ERGE, EEO y PPI-REE

**Tabla 3** Similitudes y diferencias en la presentación clínica de adultos y niños con esofagitis eosinofílica

**Tabla 4** Clasificación EFERS (Hirano et al) para los hallazgos endoscópicos de EEO.

**Tabla 5** Intervenciones dietéticas para la esofagitis eosinofílica: características principales, ventajas y desventajas

**Tabla 6** Demografía y características de los estudios poblacionales incluidos en la revisión sistemática de estudios sobre la epidemiología de la EEO con base poblacional

**Tabla 7** Resumen de estimaciones e IC del 95% de las tasas de prevalencia de la EEO en los estudios epidemiológicos de base poblacional en niños, adultos

**Tabla 8** Tasas de incidencia de EEO en los estudios epidemiológicos de base poblacional en niños y adultos

**Tabla 9** Características clínicas, epidemiológicas y demográficas de los pacientes con EEO y los controles atópicos incluidos en nuestro estudio y procedentes de dos regiones españolas

**Tabla 10** Síntomas, hallazgos endoscópicos y funcionales

**Tabla 11** Valores medios analíticos de los pacientes de Asturias

**Tabla 12** Resultados de estudios de sensibilización ambiental y alimentaria en las pruebas de prick en pacientes con EEO y en controles atópicos de las áreas de Oviedo (Asturias) y Tomelloso