

# Esofagitis eosinofílica: estado actual

Édison Muñoz Ortiz<sup>1</sup>, Fabián Juliao Baños<sup>2</sup>

## RESUMEN

La esofagitis eosinofílica es una infiltración del esófago por eosinófilos, presumiblemente de origen alérgico, que se presenta en niños y adultos. En estos últimos es más frecuente en hombres de edad media y su característica clínica principal es la disfagia. El conocimiento de esta enfermedad ha tenido gran desarrollo en los últimos 10 años con mejor entendimiento de su fisiopatología y con estudios que buscan evaluar diferentes alternativas de tratamiento. Se presenta una revisión de la literatura en la que se describen la epidemiología, manifestaciones clínicas, fisiopatología, diagnóstico diferencial y opciones terapéuticas de esta enfermedad.

## PALABRAS CLAVE

*Esofagitis Eosinofílica; Eosinófilos, Gastroenteritis Eosinofílica*

## SUMMARY

### **Eosinophilic esophagitis: Current status**

Eosinophilic esophagitis is an infiltration of the esophagus by eosinophils, presumably of allergic origin; it may affect both children and adults. In the latter, it is more common in middle-aged men and its main clinical feature in this population is the presence of dysphagia. Knowledge on this disease has had great development in the last 10 years with better understanding of its pathophysiology, and many studies are being done to evaluate different therapeutic alternatives. We present a review of the literature on eosinophilic esophagitis describing the epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology, differential diagnosis and therapeutic options.

## KEY WORDS

*Eosinophilic Esophagitis; Eosinophils; Eosinophilic Gastroenteritis*

---

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Gastroenterólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Édison Muñoz Ortiz; edisonhoy@yahoo.es

Recibido: diciembre 02 de 2011

Aceptado: julio 12 de 2012

## INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad crónica con mediación inmune (1), caracterizada por infiltración por eosinófilos del esófago, presumiblemente de origen alérgico, que se presenta en niños y adultos; en estos últimos es más frecuente en hombres de edad media (2,3). Esta enfermedad se ha descrito sola o en el contexto de un compromiso gastrointestinal más amplio, que incluye el estómago y el intestino delgado, que se conoce como gastroenteritis eosinofílica (GE) (4). La EE ha cobrado gran interés en la última década: en una búsqueda en *Pubmed* con el término "eosinophilic esophagitis", se encuentran más de 800 referencias de las cuales solo 37 son previas al año 2000.

## EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la epidemiología de la EE no es clara, se han reportado casos en Chile, Suecia, Bélgica, Grecia, Francia, España, Portugal, Alemania, Suiza, Japón, Corea, China, Inglaterra, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Australia y Estados Unidos (5). Los primeros casos se describieron entre 1960 y 1970 (6-8) y en años recientes se ha presentado un aumento en la incidencia y prevalencia, en parte por la mayor sospecha clínica. Por otro lado, dada su naturaleza crónica, el aumento en la incidencia conlleva un aumento de la prevalencia (9). Los pacientes con esta forma de esofagitis muy posiblemente se diagnosticaban como *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE), pues muchos de ellos no mejoraban con el tratamiento antisecretor, o no tenían evidencia objetiva de reflujo en la pH-metría (4).

Estudios poblacionales han encontrado aumento en la incidencia de esta enfermedad, como en Olmsted, Minnesota, donde era de 0,35/100.000 entre 1991 y 1995, y pasó a 9,45/100.000 entre 2001 y 2005, con una prevalencia calculada en 55/100.000 en 2006 (10). En cuanto al sexo, se ha encontrado sin ninguna explicación que los hombres son más afectados, con una relación hombre/mujer de 3 a 1 (11), entre los 20 y 50 años; la edad media es de 34 años (12), pero el diagnóstico es más frecuente en niños que en adultos (4,13). La EE es más frecuente en caucásicos que en asiáticos y muy rara en personas de raza negra (4). El tiempo medio entre el comienzo de los síntomas

y el diagnóstico de la enfermedad es de 54 meses (rango de 0 a 180 meses) (12). Por otro lado, hasta en 74% de los pacientes se encuentra un antecedente familiar de atopía (13), 10% de ellos tienen un familiar con antecedente de estenosis esofágica y aproximadamente 8% de estos parientes tienen EE demostrada por biopsia (14). Algunos estudios han informado variaciones estacionales de la enfermedad, lo cual apoya la asociación patogénica con los aeroalérgenos (10,15,16). También se ha descrito asociación con la enfermedad celíaca y mejoría con dieta libre de gluten (17).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas en pacientes adultos usualmente se inician luego de los 13 años (13); se presenta disfagia, que puede o no acompañarse de anomalías morfológicas del esófago (18-20); se puede presentar además impactación de la comida e incluso se han reportado perforaciones espontáneas (síndrome de Boerhaave) (21), que se pueden deber en parte a la dismotilidad esofágica, lo cual puede indicar afectación de las capas musculares del esófago (22-24). En los niños los síntomas son diferentes: rechazo a la comida, vómito y dolor abdominal. Se han descrito también eosinofilia periférica e historia de alergia (25-27).

Entre los hallazgos endoscópicos se encuentran anillos esofágicos, surcos lineales, ulceración, ondulación, pliegues mucosos transversales ("esófago felino"), múltiples pápulas de color blanquecino o exudado granular, que pueden ser confundidos con candidiasis y que se deben a la presencia de abscesos eosinofílicos; con menor frecuencia se observan pólipos (12,28-32). La densidad del infiltrado eosinofílico no se correlaciona con la gravedad de los síntomas (33). Un estudio reciente mostró que la EE es frecuente en pacientes con disfagia no obstructiva: en 22 de 100 pacientes con este tipo de disfagia se hizo el diagnóstico de EE, por lo que los autores propusieron la práctica rutinaria de biopsias esofágicas en todo paciente con esta forma de disfagia (34).

## FISIOPATOLOGÍA

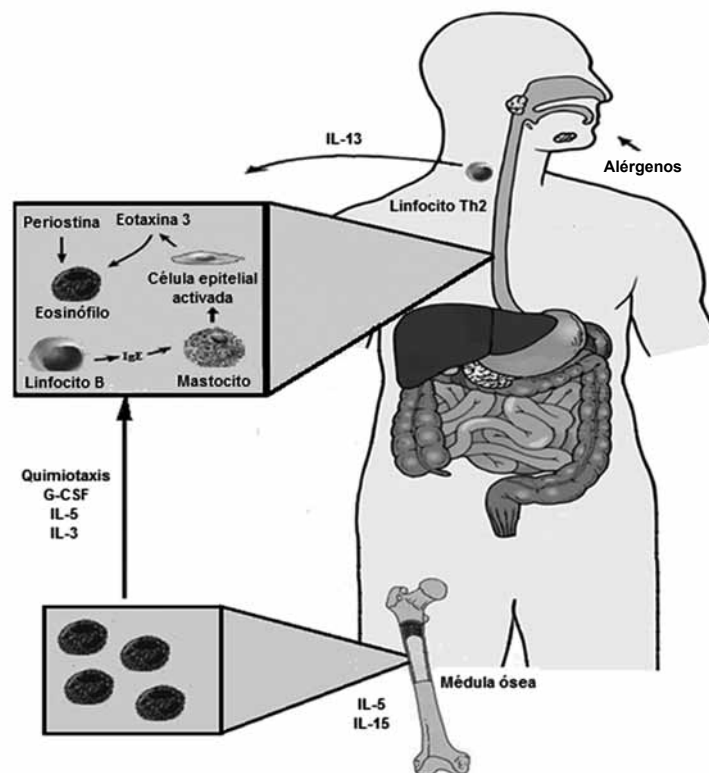
Es común la asociación con alergias lo que sugiere que el reclutamiento de eosinófilos puede ser la

respuesta a antígenos ambientales en individuos predispuestos genéticamente (HLA-DR, locus de susceptibilidad genética en el cromosoma 5q22, gen de la linfopoyetina estromal tímica) (35,36). Se han encontrado también niveles altos de IgE en tejidos de pacientes con EE, pero no está claro su papel en la patogenia (37).

Desde el punto de vista inmune, se ha encontrado aumento en la producción de citocinas de inmunidad celular tipo Th2, con producción de IL-5, IL-13 e IL-15 (14,38), lo que se apoya en modelos murinos que muestran que el déficit de IL-13 lleva a disminución de la EE inducida experimentalmente; en el mismo modelo animal se ha encontrado que la sobreexpresión de IL-5, farmacológica o en ratones transgénicos, induce la aparición de EE, mientras que su neutralización bloquea la expresión de la

enfermedad (14). La IL-15 se encuentra aumentada seis veces en los tejidos y dos veces en el suero de pacientes con EE, activando células T para producir citocinas que estimulan los eosinófilos (38).

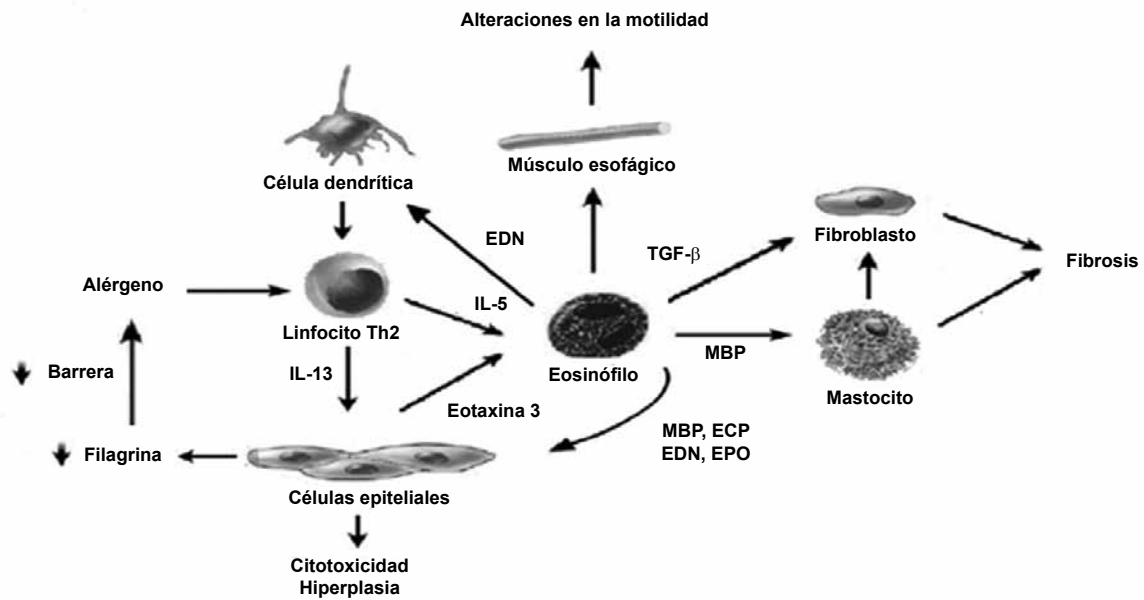
En el esófago normal no hay eosinófilos y su presencia es regulada por el péptido eotaxina 3, que tiene un papel central en el reclutamiento y activación de eosinófilos mediados por antígenos (39,40). Otras sustancias implicadas incluyen la periostina inducida por la IL-13 y que está sobreexpresada en la EE, y la filagrina, proteína de barrera estructural de la piel, que es regulada a la baja por la misma IL-13 y por lo tanto está disminuida en la EE. La periostina regula la adherencia de los eosinófilos y promueve el reclutamiento eosinofílico inducido por la eotaxina 3, mientras que la pérdida de la función de la filagrina se asocia con aumento de la permeabilidad y susceptibilidad a los alérgenos (14,41) (figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Patogénesis de la EE (modificada de la referencia 14)

Se ha encontrado también aumento en la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 9 (FGF-9) en la capa subepitelial del esófago en niños con EE, sugiriendo que juega papel en la respuesta fibrogénica (42), promovida también por el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TFG- $\beta$ ) (14). Una vez que los eosinófilos se encuentran en el tejido, persisten en el mismo por la liberación de quimioatrayentes como IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (figura 1) (43). La eosinofilia causa entonces inflamación local por liberación de productos de sus gránulos como la

proteína básica mayor (MBP, *major basic protein*), que es catiónica y citotóxica, la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN, *eosinophil-derived neurotoxin*), la proteína catiónica eosinofílica (ECP, *eosinophilic cationic protein*) y la peroxidasa derivada de eosinófilos (EPO, *eosinophil peroxidase*) (14). La respuesta inflamatoria en curso puede ser responsable del desarrollo de disfagia; esta posibilidad la apoya un estudio que sugiere que la presencia de eosinófilos intraepiteliales en el esófago se asocia con disfagia independientemente del calibre de la luz del esófago o de la presencia de un estrechamiento mecánico (43) (figura 2).



**Figura 2.** Activación y respuesta inflamatoria mediada por eosinófilos (modificada de la referencia 14)

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EE se debe plantear siempre en el paciente con disfagia, con alteraciones morfológicas del esófago o sin ellas, especialmente en niños u hombres jóvenes que tengan historia de alergias a las comidas, alergias ambientales y/o asma o atopia (34). No hay marcadores serológicos específicos de EE (1), pero se pueden encontrar niveles elevados de

IgE y eosinofilia periférica, aunque esta última no está presente en todos los pacientes y si se presenta, en general es leve (44,45).

Se ha establecido un consenso para el diagnóstico de EE (46), revisado recientemente (1), que incluye los hallazgos clínicos característicos (disfagia o impactación de la comida en adultos, e intolerancia a la comida en niños), y la presencia de 15 o más eosinófilos por campo de alto poder (CAP) (1,46), en

al menos una biopsia, luego de la supresión ácida con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por uno a dos meses; además, se deben tener biopsias normales de estómago y duodeno para descartar la GE. Si el paciente tiene estudio de pH normal, no requiere la supresión ácida como criterio diagnóstico (46). Sin embargo, se ha reportado que pacientes con recuentos de eosinófilos menores de 15 por CAP pueden tener síntomas, hallazgos endoscópicos y respuesta al tratamiento similares a los de aquellos con más de 15 eosinófilos por CAP y en el seguimiento a 42 semanas se demostró que el 36% de ellos cumplieron con los criterios de la EE (47). Otros hallazgos histológicos que apoyan el diagnóstico incluyen la presencia de microabscesos eosinofílicos, eosinófilos en las capas superficiales, hiperplasia de la capa basal, alargamiento papilar, eosinófilos degranulados, afectación del esófago proximal, fibrosis e inflamación subepitelial y de la lámina propia (48). La obtención de varios especímenes de biopsia mejora la sensibilidad hasta el 100% con cinco biopsias, mientras que fue 55% con solo una (49); por lo tanto, se recomienda tomar dos a cuatro biopsias de diferentes segmentos esofágicos (1), además de las que se toman de la mucosa de apariencia anormal (4,48). Estudios con inmunohistoquímica sugieren que el número de eosinófilos y su degranulación se subestiman con las coloraciones rutinarias, pero no está claro si esto tiene relevancia diagnóstica (50).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye varias condiciones que causan eosinofilia y alteraciones morfológicas esofágicas (tabla 1) (1,51), aunque se debe tener en cuenta que algunos pacientes pueden tener hallazgos endoscópicos sin que se encuentre eosinofilia tisular, por infiltración en capas más profundas del esófago que no quedan adecuadamente representadas en las muestras de biopsia estándar.

Entre los diagnósticos diferenciales, es de particular importancia la distinción entre la EE y la ERGE, para lo cual se pueden tener en cuenta algunos puntos clave: 1. En la ERGE el infiltrado de eosinófilos y los síntomas suelen mejorar con el tratamiento de supresión ácida (46,52), lo que no ocurre en la EE, a excepción de un subgrupo de pacientes con EE que responden a IBP (1). 2. La EE suele afectar a hombres jóvenes con

disfagia, en la gran mayoría con antecedentes de alergias o atopia y con anomalías esofágicas en la endoscopia digestiva superior y es menos probable la presencia de hernia hiatal, que apoya más el diagnóstico de ERGE (53,54). 3. A mayor número de eosinófilos en el tejido se sugiere una causa no ácida, especialmente si el infiltrado es en el esófago proximal (4,48) y se encuentra en varias biopsias tomadas a diferentes niveles (52). 4. Otros hallazgos histológicos como el compromiso subepitelial y la fibrosis de la lámina propia, la hiperplasia y la presencia de abscesos eosinofílicos están a favor del diagnóstico de EE (48). 5. La medición del nivel de eotaxina 3 en las muestras de biopsia, por inmunohistoquímica o reacción en cadena de la polimerasa, se ha sugerido como un parámetro útil para diferenciar la EE de la ERGE (55,56).

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la EE**

Reflujo gastroesofágico
Alergia alimentaria
Gastroenteritis eosinofílica
Candidiasis esofágica
Enfermedad celíaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
Infección parasitaria
Alergia a medicamentos
Enteropatía autoinmune
Esofagitis viral (herpes, citomegalovirus)
Síndrome de Churg-Strauss
Síndrome hipereosinofílico
Acalasia

## TRATAMIENTO

Hasta ahora, el tratamiento de la EE se ha basado en la experiencia clínica, series de casos y pequeños estudios (14,57) y no está claro si es suficiente el alivio sintomático o si es necesaria la resolución del infiltrado eosinofílico.

### Supresión ácida

La terapia con IBP por sí sola suele ser ineficaz para resolver los síntomas y los hallazgos histológicos,

pero se ha encontrado respuesta parcial en grupos seleccionados que se consideran respondedores a IBP (1,4,46), o en pacientes en los que la EE y la ERGE pueden confundirse o coexistir (58). También puede ser útil un IBP en la EE, pues el esófago inflamado puede tener riesgo de daño tisular incluso con la exposición fisiológica al ácido (59).

## Terapia dietética

El hallazgo de reacciones alérgicas en la fisiopatología de la EE apoya la medida de la eliminación de ciertos alimentos de la dieta como parte del tratamiento, aunque su efectividad a largo plazo no está clara (60-62). Con ello se trata de evitar el tratamiento farmacológico, pero esta terapia tiene riesgos potenciales debido al uso de dietas elementales ricas en aminoácidos pero bajas en otros nutrientes, con riesgo de desnutrición; además, son difíciles de seguir por los pacientes, más aún cuando requieren sonda nasogástrica (3), lo que implica además riesgo de aversión a la comida (21).

Se han evaluado diferentes terapias dietéticas, tales como la restricción de algunos alimentos con base en pruebas cutáneas de alergia; los huevos, la leche y la soya son los principales alérgenos identificados (62); también se han usado dietas elementales (63) con base en aminoácidos libres del jarabe de maíz y triglicéridos de cadena mediana, o la eliminación de seis comidas asociadas con alergia (proteína de leche de vaca, soya, trigo, huevos, maní y comidas de mar) (64,65); se ha encontrado entre 77% y 94% de respuesta clínica y 74% de respuesta histológica al mes de tratamiento, pero sin evaluar los resultados a largo plazo. Entre estas medidas se ha encontrado más aceptación y menor costo con la dieta de eliminación de seis alimentos y la identificación del posible alimento causal con la reintroducción paulatina; los más comunes han sido la leche y el trigo en 50% de los casos.

## Esteroides sistémicos y tópicos

En general, con los esteroides mejoran tanto los síntomas como los hallazgos histológicos al disminuir el infiltrado eosinofílico en el tejido; sin embargo, una vez suspendidos, la mayoría de los pacientes presentan reaparición del cuadro (3,4). Los resultados han sido similares tanto por vía sistémica como tópica con varios regímenes, aunque con diferencias en los

efectos adversos. Se ha usado la fluticasona 220  $\mu\text{g}$  (un *puff*) 2 veces al día sin uso de cámara espaciadora (66), con la idea de tragar el aerosol y enjuagar la boca con agua; en 21 adultos se encontró mejoría de la disfagia a los pocos días de iniciado el tratamiento, con efecto mantenido un mínimo de cuatro meses; sin embargo, posteriormente tres pacientes tuvieron recidiva y requirieron tratamiento adicional, aunque no se evaluó el resultado histológico. Otro esquema con fluticasona deglutida (440  $\mu\text{g}$  2 veces al día) o placebo por tres meses en 36 niños, mostró remisión histológica más frecuente en el grupo de fluticasona (50% frente a 9%,  $p = 0,047$ ) (67).

No se ha establecido la seguridad a largo plazo de este tratamiento, pero se han descrito candidiasis esofágica (68) y esofagitis por herpes (69); además, las dosis de fluticasona mayores de 440  $\mu\text{g}$  al día pueden tener efectos sistémicos como cataratas y supresión adrenal (70,71).

Se ha usado también la budesonida tópica: con ella hubo respuesta adecuada en dos niños en quienes había fallado el tratamiento con fluticasona (72) y se logró mejoría histológica en 16 de 20 niños (73); la dosis en menores de un año fue de 1 mg/día y en los mayores de esa edad, de 2 mg/día. En ambos reportes se usó un preparado de budesonida mezclado con sucralosa para convertirla en una suspensión. Un estudio adicional de 24 niños asignados a budesonida o placebo encontró mejoría del 87% en el grupo de budesonida, mientras que en el grupo placebo ninguno respondió clínica o histológicamente (74). En adolescentes y adultos también se ha probado la budesonida 1 mg 2 veces al día comparada con placebo por 15 días, y se ha encontrado respuesta clínica e histológica en el grupo de budesonida (75). La eficacia a largo plazo se ha evaluado en dos estudios; en el primero se tuvo un seguimiento medio de tres años (76): el 91% de 32 pacientes presentaron recurrencia de los síntomas a los 8,8 meses en promedio después de suspender el esteroide. En un segundo estudio publicado recientemente se evaluó la eficacia a las 50 semanas de seguimiento: 28 pacientes recibieron budesonida a dosis bajas (0,25 mg 2 veces al día) o placebo; en el grupo de budesonida se encontró remisión clínica completa en 35,7% de los pacientes y parcial en 14,3%, mientras que en el grupo

placebo ninguno logró remisión. No se presentaron efectos adversos importantes (77).

En niños se comparó la respuesta al tratamiento con esteroides tópicos o sistémicos (78): 80 pacientes se asignaron a prednisona (1 mg/kg/dosis 2 veces al día, máximo 30 mg) o fluticasona deglutida (2 *puffs* de 110  $\mu\text{g}$  por *puff* 4 veces al día en los de 1-10 años y de 220  $\mu\text{g}$  por *puff* para los mayores de 11 años). Los resultados mostraron mejoría de los síntomas en casi todos los pacientes en un promedio de cuatro semanas, con mejoría histológica en ambos grupos, pero fue más importante en el grupo de prednisona; sin embargo, una vez suspendido el tratamiento a las 24 semanas, se encontró una tasa de recaída del 45% de los pacientes en ambos grupos. Al evaluar la seguridad de los tratamientos, se encontró que el 40% del grupo de prednisona presentó efectos adversos, comparado con solo 15% en el grupo de fluticasona que presentaron candidiasis esofágica. Por lo tanto, si bien la prednisona parece ser mejor para corregir el infiltrado histológico, su menor seguridad y la poca efectividad a largo plazo de ambos tipos de terapia favorecen el uso en primera instancia de la fluticasona deglutida, reservando los esteroides sistémicos para casos de enfermedad grave o refractaria.

## **Análogos de purina**

La azatioprina y la 6-mercaptopurina mostraron mejoría clínica e histológica en tres adultos que tenían una EE dependiente de esteroides (79), pero faltan más datos que permitan recomendar este tipo de tratamiento.

## **Antialérgicos**

Hay reportes de tratamiento con cromoglicato de sodio y antihistamínicos (3,4) con poca respuesta; el antileucotrieno montelukast se usó en un paciente con gastroenteritis eosinofílica con afectación esofágica (80); se presentó disminución de la eosinofilia periférica, pero sin mejoría clínica e histológica. Se ha reportado mejoría sintomática con dosis muy altas (100 mg día) sin respuesta histológica, y con reaparición de los síntomas al suspenderlo (3). En una serie de ocho pacientes tratados con

montelukast (4 a 10 mg día), se encontró respuesta clínica completa en uno y parcial en dos, sin efectos adversos en el seguimiento a 32 meses, pero no se evaluó la respuesta histológica (81).

## **Terapia biológica**

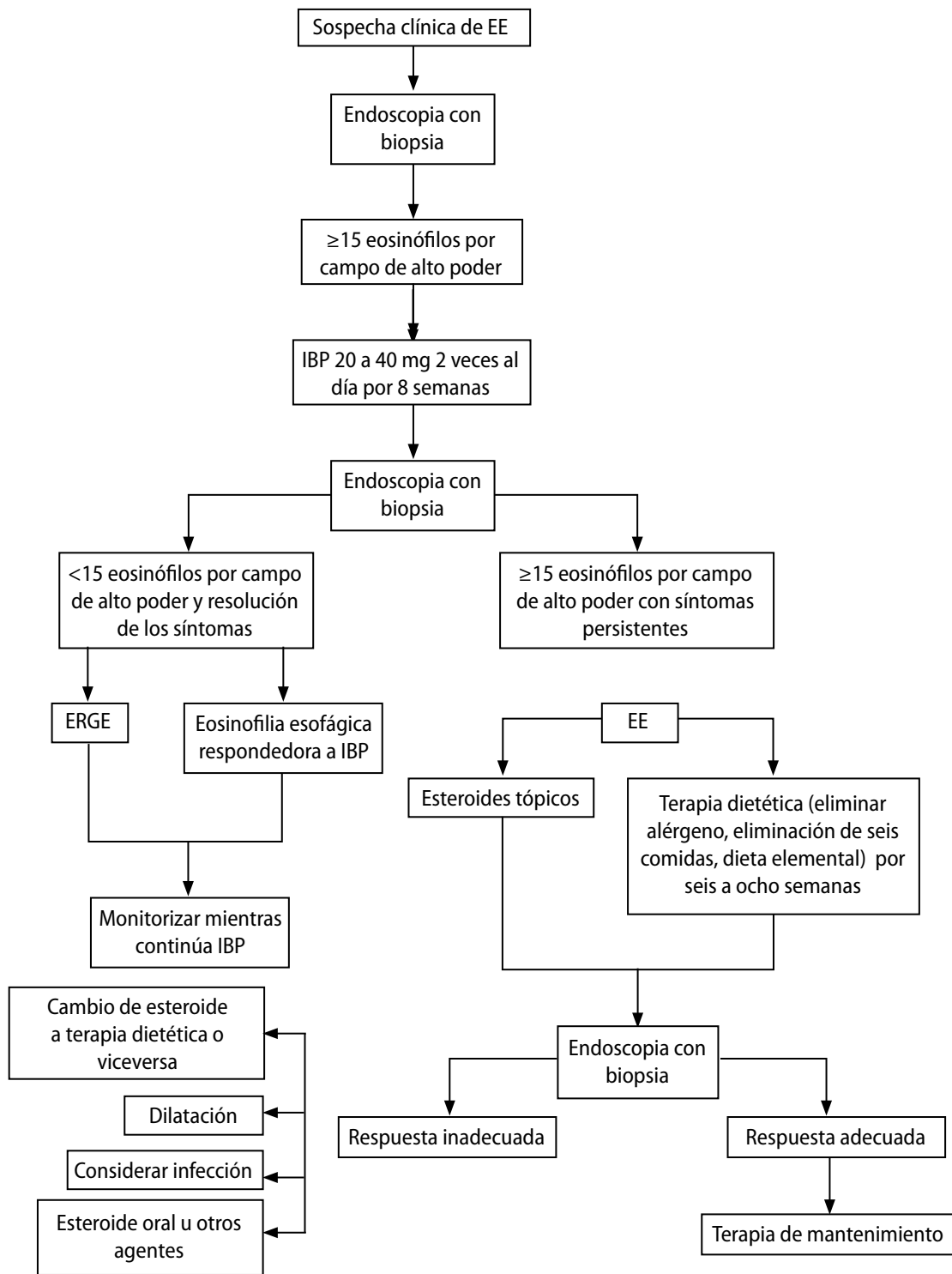
El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 que juega un papel central en la enfermedad, al encargarse del reclutamiento de los eosinófilos; sin embargo, hasta el momento son muy pocos los pacientes tratados con este medicamento. Un estudio de cuatro pacientes adultos encontró mejoría clínica e histológica y disminución de la eosinofilia periférica (82). Un estudio adicional controlado con placebo de 11 pacientes adultos, mostró reducción de la eosinofilia tisular, pero sin mejor respuesta al aumentar la dosis, además de disminución en los niveles de TGF- $\beta$ , aunque con poca mejoría clínica (83).

Por otro lado, se ha evaluado el omalizumab, que es un anti-IgE; se ha mostrado disminución de la eosinofilia periférica, pero sin disminuir la eosinofilia tisular (4). Se ha usado también el anti-TNF infliximab en un grupo de tres adultos sin mejorar los síntomas o la eosinofilia (84).

## **Dilatación esofágica**

Puede mejorar la disfagia pero no la inflamación (85,86); además, se asocia a complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente. En 161 pacientes con EE (293 dilataciones), se encontraron desgarros profundos de la mucosa en 9,2%, sangrado mayor en 0,3% y perforación esofágica en 1%. Los factores de riesgo de complicaciones incluían la luz estrecha en los tercios superior y medio del esófago en comparación con el tercio inferior, la estenosis de la luz que no podía ser atravesada por el endoscopio estándar y el uso de dilataadores Savary (87). Se recomienda esta terapia solo en pacientes con estenosis sin respuesta al tratamiento médico (4).

En la tabla 2 se resumen las opciones de tratamiento farmacológico (88) y en la figura 3 se presenta un algoritmo de tratamiento.



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento de la EE (modificado de la referencia 89)



**Tabla 2. Tratamiento farmacológico de la EE**

Medicamento	Recomendación
IBP	Puede usarse como terapia complementaria
Esteroides tópicos	Tratamiento de primera línea
Esteroides sistémicos	Solo en enfermedad grave, refractaria o urgente
Estabilizadores de mastocitos	No hay mejoría clínica ni histológica
Antileucotrienos	¿Mejoría clínica?, no hay mejoría histológica
Azatioprina	Mejoría clínica, se necesitan más estudios
Mepolizumab	Reduce los eosinófilos, pero la mejoría clínica es poca
Omalizumab	Reduce la eosinofilia periférica, pero no la tisular
Infliximab	No hay mejoría clínica ni de la eosinofilia
Terapias futuras	En el futuro se podrían evaluar terapias con anti-IL-13, anticuerpos anti-eotaxina 3 o anti FGF-9

## Pronóstico

El pronóstico de la EE no está bien establecido; los pacientes no tratados por lo general permanecen con síntomas y en los que reciben tratamiento, usualmente, la sintomatología reaparece al suspenderlo (3,4). Datos en adultos revelan progreso de la enfermedad a un compromiso fibroestenótico con disfagia, pero se desconoce la proporción de pacientes que presentan esta enfermedad progresiva (2). El seguimiento más largo (7,2 años en promedio) corresponde a un grupo de 30 adultos (90), todos los cuales sobrevivieron con buen estado nutricional, aunque en 29 persistió la disfagia, que fue más común en aquellos con eosinofilia periférica. La eosinofilia tisular persistió en todos los pacientes, aunque el grado de la misma tendió a disminuir. No se encontró progreso a estómago o duodeno, ni tampoco se registró malignidad esofágica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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 Jul;128(1):3–20. e6; quiz 21–2.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993 Jan;38(1):109–16.
- Bohm M, Richter JE. Treatment of eosinophilic esophagitis: overview, current limitations, and future direction. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2635–44; quiz 2645.
- Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Sep;45(9):1013–21.
- Bonis PAL. Putting the puzzle together: epidemiological and clinical clues in the etiology of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Feb;29(1):41–52, viii.
- Kelley ML, Frazer JP. Symptomatic mid-esophageal webs. *JAMA*. 1966 Jul 11;197(2):143–6.
- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978 Jun;74(6):1298–301.
- Shiflett DW, Gilliam JH, Wu WC, Austin WE, Ott DJ. Multiple esophageal webs. *Gastroenterology*. 1979 Sep;77(3):556–9.
- Straumann A, Simon H-U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;115(2):418–9.
- 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 Oct;7(10):1055–61.

11. Cantù P, Penagini R. Eosinophilic oesophagitis: the essentials for daily practice. *Scand J Gastroenterol*. 2010 May;45(5):528–32.
12. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AKH, Whittaker DA, Kanowski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc*. 2003 Oct;58(4):516–22.
13. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):940–1.
14. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1238–49.
15. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(5):451–3.
16. 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 Apr;104(4):828–33.
17. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, Pascarella F, Troncone R, Staiano A. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):487–93.
18. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;18(2):211–7.
19. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus*. 2007 Jan;20(4):311–9.
20. 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 Dec;102(12):2627–32.
21. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon H-U, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):598–600.
22. Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S, Carrión G, Pajares R, Pascual JM, et al. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;19(5):417–24.
23. Nurko S, Rosen R, Furuta GT. Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):3050–7.
24. 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 Mar;23(3):208–14, e111.
25. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, Putnam PE, Sigurdsson L, et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci*. 2003 Jan;48(1):22–9.
26. Sant’Anna AMGA, Rolland S, Fournet JC, Yazbeck S, Drouin E. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Oct;39(4):373–7.
27. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):531–5.
28. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Losurdo J, et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: “feline” esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;1(6):433–7.
29. Sifakas CG, Ryan CK, Brown MR, Miller TL. Multiple esophageal rings: an association with eosinophilic esophagitis: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jun;95(6):1572–5.
30. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Mollleston JP, Corkins MR, et al. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jun;59(7):835–8.
31. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE, Mitre MC, Furth EE, Laufer I, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):159–65.
32. Gill JA, Shutter J, Brady P. A rare endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2011 Jan;43 Suppl 2:E17.
33. Pentiuik S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological

- severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Feb;48(2):152–60.
34. Ricker J, McNear S, Cassidy T. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4:27–35.
  35. Patel AJ, Fuentesbella J, Gernez Y, Nguyen T, Bass D, Berquist W, et al. Increased HLA-DR expression on tissue eosinophils in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Sep;51(3):290–4.
  36. 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.
  37. Mulder DJ, Justinich CJ. Understanding eosinophilic esophagitis: the cellular and molecular mechanisms of an emerging disease. *Mucosal Immunol.* 2011 Mar;4(2):139–47.
  38. Zhu X, Wang M, Mavi P, Rayapudi M, Pandey AK, Kaul A, et al. Interleukin-15 expression is increased in human eosinophilic esophagitis and mediates pathogenesis in mice. *Gastroenterology.* 2010 Jul;139(1):182–93.e7.
  39. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest.* 1999 Jun;103(12):1719–27.
  40. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Foster PS, Rothenberg ME. A critical role for eotaxin in experimental oral antigen-induced eosinophilic gastrointestinal allergy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jun 6;97(12):6681–6.
  41. Schroeder S, Atkins D, Furuta GT. Recent advances in the treatment of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 Nov;6(6):929–37.
  42. 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 Feb;58(2):166–73.
  43. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, Capron M, Cortot A, Colombel JF, et al. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology.* 1996 Mar;110(3):768–74.
  44. Awad Z, Watson P, Smyrk T. Dysphagia is associated with intraepithelial eosinophils (IEE) in esophageal biopsies (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118. *Gastroenterology.* 2000;118:(Suppl 2):A243.
  45. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007 Oct;102(10):2300–13.
  46. 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 Oct;133(4):1342–63.
  47. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, Katzka DA, Kryzer L, Romero Y, et al. Low grade esophageal eosinophilia in adults: an unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci.* 2011 Jul;56(7):1981–6.
  48. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan;18(1):59–71; viii–ix.
  49. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006 Sep;64(3):313–9.
  50. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol.* 2006 Nov;59(11):1175–80.
  51. Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Feb;29(1):19–27, viii.
  52. 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 Oct;49(4):393–9.
  53. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, Jawa HA, Driman DK. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol.* 2006 Jan;19(1):90–6.
  54. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Dec;7(12):1305–13; quiz 1261.

55. Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, et al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jul;7(7):749–755.e11.
56. Bhattacharya B, Carlsten J, Sabo E, Kethu S, Meitner P, Tavares R, et al. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol.* 2007 Dec;38(12):1744–53.
57. Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan;(3):CD004065.
58. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jun;102(6):1301–6.
59. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgard E, Olesen SS, Drewes AM, Funch-Jensen P. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Mar;45(3):273–81.
60. Assa'ad A. Detection of causative foods by skin prick and atopy patch tests in patients with eosinophilic esophagitis: things are not what they seem. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Oct;95(4):309–11.
61. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Feb;109(2):363–8.
62. 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 Oct;95(4):336–43.
63. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003 Apr;98(4):777–82.
64. 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 Sep;4(9):1097–102.
65. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jul;78(7):830–5.
66. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jul;78(7):830–5.
67. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2006 Nov;131(5):1381–91.
68. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jul;2(7):568–75.
69. Lindberg GM, Van Eldik R, Saboorian MH. A case of herpes esophagitis after fluticasone propionate for eosinophilic esophagitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 Sep;5(9):527–30.
70. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med.* 1997 Jul 3;337(1):8–14.
71. Wagener JS, Wojtczak HA. Inhaled steroids in children: risks versus rewards. *J Pediatr.* 1998 Mar;132(3 Pt 1):381–3.
72. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Sep;116(3):705–6.
73. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2007 Oct;102(10):2271–9; quiz 2280.
74. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2010 Aug;139(2):418–29.
75. 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 Nov;139(5):1526–37, 1537.e1.
76. Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic

- esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2194–9.
77. 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 May;9(5):400–9.e1.
78. 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 Feb;6(2):165–73.
79. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendenky 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 Oct;19(10):865–9.
80. Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Jan;90(1):23–7.
81. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus*. 2011 May;24(4):229–34.
82. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;118(6):1312–9.
83. 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 Jan;59(1):21–30.
84. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon H-U. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):425–7.
85. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon H-U, Straumann A, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1062–70.
86. Robles-Medranda C, Villard F, le Gall C, Lukashok H, Rivet C, Bouvier R, et al. Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 May;50(5):516–20.
87. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jan;73(1):15–21.
88. González-Castillo S, Arias A, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis: how should we manage the disease? *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(10):663–71.
89. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1066-1078.
90. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon H-U. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1660–9.

