



ORIGINAL

Esofagitis Eosinofílica: perspectivas inmunológicas y estrategias terapéuticas

Eosinophilic Esophagitis: immunological perspectives and therapeutic strategies

Paulette Analía Fajardo Lucero¹  , Karen Lissbeth Espinosa Feijóo²  , Katty Lisbeth Loor Cedeño³  ,
Inés Alejandra Ortiz Ramírez⁴  , Glenda Vanessa Chica Huayamabe⁵  , Teresa Layfon Jarrín Wong⁶  ,
Ximena Alexandra Lucero Martínez⁷  

¹Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Departamento de Posgrado de Maestría en Gerencia en Servicios de la Salud. Guayaquil, Ecuador.

²Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Departamento de Ciencias Médicas. Guayaquil, Ecuador.

³Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Departamento de Ciencias Médicas. Riobamba, Ecuador.

⁴Universidad de Guayaquil. Departamento de Ciencias Médicas. Guayaquil, Ecuador.

⁵Universidad Internacional del Ecuador. Departamento de Posgrado de Maestría en Criminalística. Quito, Ecuador.

⁶Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Departamento de Posgrado de Especialidad en Salud y Seguridad Ocupacional. Portoviejo, Ecuador.

⁷Universidad Regional Autónoma de los Andes. Departamento de Posgrado de Maestría en Salud Ocupacional. Ambato, Ecuador.

Citar como: Fajardo Lucero PA, Espinosa Feijóo KL, Loor Cedeño KL, Ortiz Ramírez IA, Chica Huayamabe GV, Jarrín Wong TL. Eosinophilic Esophagitis: immunological perspectives and therapeutic strategies. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2025; 5:1080. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20251080>

Enviado: 07-02-2024

Revisado: 01-06-2024

Aceptado: 22-10-2024

Publicado: 01-01-2025

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Paulette Analía Fajardo Lucero 

ABSTRACT

Introduction: eosinophilic esophagitis is a chronic disease characterized by the accumulation of eosinophils in the esophageal wall, causing inflammation and damage to the esophageal mucosa, which can affect swallowing ability. Despite being an idiopathic disease, it is believed that several factors may trigger the overproduction of eosinophils. Diagnosis is made through endoscopy, where the esophageal mucosa is examined, and a biopsy is taken to detect the presence of eosinophils in the esophageal tissue. Treatment is multidisciplinary, including dietary modifications (such as restricting foods that trigger the inflammatory response) and pharmacological therapy. In severe cases, esophageal dilations may also be considered to relieve esophageal narrowing.

Method: data were collected from articles indexed in Scopus, PubMed, Scielo, and Elsevier, considering bibliographies in English and Spanish from 2017 to 2024. For this investigation, 72 articles were used as references.

Results: after analyzing the selected articles, important aspects of eosinophilic esophagitis were identified. Various studies concluded that the prevalence of this pathology has increased in recent years, with a higher incidence of cases in Western countries, suggesting a possible link to environmental and dietary factors. This disease affects both children and adults, with a higher frequency in men.

Conclusions: the analysis of the bibliographic sources used in the research reveals that, despite being discovered just over 30 years ago, eosinophilic esophagitis remains an idiopathic disease, affecting a diverse population regardless of age. Studies show that the exact reasons why certain individuals are more susceptible than others have not been determined, suggesting a complex interaction between genetic, immunological, and environmental factors.

Keywords: Eosinophilic Esophagitis; Dietary Modifications; Pharmacological; Chronic Inflammation.

RESUMEN

Introducción: la esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica que se caracteriza por la acumulación de

eosinófilos en la pared esofágica produciendo inflamación y daño de la mucosa del esófago, aquello puede afectar la capacidad de deglutir. Pese a ser una enfermedad idiopática, se considera que existen varios factores que pueden desencadenar la sobreproducción de eosinófilos. El diagnóstico se realiza a través de una endoscopia, en la que se observa la mucosa esofágica y se toma una biopsia para detectar la presencia de eosinófilos en el tejido esofágico. El tratamiento es multidisciplinario ya que incluye modificaciones en la dieta (como la restricción de alimentos que desencadenan la respuesta inflamatoria) y tratamiento farmacológico. En casos severos, también se pueden considerar dilataciones esofágicas para aliviar el estrechamiento del esófago.

Método: se recolectaron datos de artículos con indexaciones Scopus, Pubmed, Scielo, Elsevier, tomando en consideración las bibliografías en idiomas inglés y español con un intervalo de tiempo desde el 2017 hasta el 2024. Para esta investigación se tomaron en consideración 72 artículos como referencia.

Resultados: posterior al análisis de los artículos seleccionados, se identificaron aspectos importantes sobre la esofagitis eosinofílica. Diversas investigaciones concluyeron que la prevalencia de esta patología ha aumentado en los últimos años, representando una mayor incidencia de casos en países occidentales, aquello podría significar que existe un vínculo con factores ambientales y alimentarios. Esta enfermedad afecta a niños y a adultos, siendo más frecuente en hombres.

Conclusiones: el análisis de las fuentes bibliográficas utilizadas en la investigación revela que, a pesar de haber sido descubierta hace poco más de 30 años, la esofagitis eosinofílica sigue siendo una enfermedad idiopática, afectando a una población diversa sin distinción de edad. Los estudios muestran que no se ha determinado con precisión por qué ciertas personas son más susceptibles que otras, lo que sugiere una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Palabras clave: Esofagitis Eosinofílica; Modificaciones Dietéticas; Farmacológico; Inflamación Crónica.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Gastrointestinales Eosinofílicas (EGIDs) por sus siglas en inglés, son trastornos caracterizados por la inflamación eosinofílica crónica en el tracto gastrointestinal y por enfermedades inmunomediadas, afectando desde el esófago hasta el ano, sin causas secundarias de eosinofilia intestinal. Se clasifican en Esofagitis Eosinofílica (EoE) y EGIDs no-EoE según la localización de la inflamación.⁽¹⁾ La EoE tiene una incidencia de 0,7 hasta 10 casos por cada 100 000 con mayor incidencia en América del Norte, seguida por Europa y Asia. La incidencia de EoE en América Latina, Oriente Medio es comparativamente más baja debido a causas multifactoriales que aún no están completamente definidas. Los patrones temporales de EoE también pueden proporcionar información sobre el desarrollo de la EoE.⁽²⁾ De acuerdo con el estudio realizado por Sawada, en Japón, la incidencia de esta patología ha aumentado en las últimas dos décadas a 2,82 casos por cada 100,000 habitantes. Sin embargo, el número de casos sigue siendo significativamente menor en comparación con América del Norte.⁽³⁾

El síntoma más común de la EoE es la disfagia e impactación de alimentos, sin embargo, en los pacientes pediátricos se puede incluir problemas de crecimiento, vómitos, anorexia, acidez estomacal y epigastralgia. La visualización del esófago por medio de la videoendoscopia digestiva alta (VEDA) demuestran anillos, estenosis luminal, surcos lineales, placas blanquecinas, edema o disminución de la vascularidad. Generalmente el estudio histológico muestra eosinófilos en el epitelio esofágico, como un umbral de ≥ 15 eosinófilos por campo de alta potencia (eos/hpf). Una de las diferencias entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la EoE es la escasa o nula respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) para reducir la eosinofilia esofágica por debajo de un umbral preestablecido y mejorar los síntomas, la persistencia de estos síntomas se podría considerar como criterio de diagnóstico de EoE.⁽⁴⁾

Pese a que se han realizado numerosos estudios, el diagnóstico diferencial entre la EoE y la ERGE sigue siendo controvertido. Uno de los criterios diagnósticos más recientes para esta patología es el fracaso del tratamiento con IBP, ya que la enfermedad responde a los IBP y ahora se considera parte del espectro de la EoE. Los IBP se utilizan para reducir la expresión de citoquinas involucradas en la EoE, incluida la eotaxina-3 in vitro, y para normalizar el transcriptoma de la EoE. Las múltiples similitudes entre los pacientes con sospecha de EoE que responden y los que no responden a los IBP destacan que la eosinofilia esofágica que responde a los IBP y la EoE son potencialmente trastornos dentro del mismo espectro patogénico. Por lo tanto, los IBP se consideran cada vez más un tratamiento en lugar de una prueba diagnóstica para la EoE, según se describe en un reciente documento de consenso.⁽⁵⁾

Mediadores inmunológicos en la esofagitis eosinofílica

Pese a que la patogénesis de la EoE no está claramente definida, algunos estudios revelan la importancia que

tiene la microbiota esofágica como regulador fisiológico y la asociación con la atopia. La EoE causa inflamación con predominio de 15 o más eosinófilos por campo de alta potencia en el tejido esofágico después de la exclusión de otros trastornos asociados tales como dermatitis atópica (DA), asma, alergia a determinados alimentos o hiperreactividad de las vías respiratorias.⁽⁶⁾

Los pacientes con EoE desarrollan sensibilización a antígenos alimentarios o alérgenos ambientales específicos, lo que conlleva a la activación de células inmunitarias, como las células Th2 tienen un papel importante en las respuestas alérgicas. Una vez que las células Th2 se han activado, liberan citoquinas como interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 produciendo una respuesta inmune exagerada. Dichas interleucinas producen la infiltración de eosinófilos, en especial la IL-4 que promueve la producción de IgE uniéndose y produciendo la activación de mastocitos y basófilos liberando mediadores inflamatorios que contribuyen al daño y la inflamación del tejido. Las células epiteliales del esófago en pacientes con predisposición a la eosinofilia tienen una regulación a la baja de genes involucrados en la diferenciación y proteínas de unión, permitiendo que los alérgenos penetren más fácilmente en el tejido esofágico.^(7,8)

En la EoE la genética cumple un rol importante porque ciertos polimorfismos genéticos se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta patología. Además de la predisposición genética existen otros elementos determinantes, entre ellos, los factores ambientales, la exposición a alérgenos y la dieta. La transmisión de señales de IL-18 para producir respuestas inmunitarias se ha asociado con el reclutamiento de mastocitos en la EoE inducida por alérgenos alimentarios, siendo la autofagia una de las vías comprometidas por la desregulación de la expresión génica. Se considera que los alimentos, como la leche, huevos, el trigo producen exacerbación de la enfermedad.^(9,11)

La hipersensibilidad alimentaria o food hypersensitivity (FH por sus siglas en inglés) refiere a síntomas que se producen a partir de una respuesta inmune específica provocada por la exposición de un determinado alimento. La FH se puede clasificar en tres grupos: reacciones alérgicas no mediadas por IgE, mediadas por IgE y mixtas. Los mecanismos moleculares y la inmunopatología de las alergias no mediadas por IgE y mixtas aún no están completamente definidas, tal es el caso de las pseudoalergias alimentarias son bastante similares a las alergias alimentarias, pero los mecanismos moleculares son distintos.⁽¹²⁾

Las alergias alimentarias mediadas por IgE se desencadenan cuando un alérgeno alimentario específico se une a anticuerpos específicos del alérgeno IgE. Las Reacciones de hipersensibilidad alimentaria mediadas por IgE ocurren posterior a la exposición al alérgeno, esta acción se repite cada vez que se ingiere aquel alérgeno y son causadas por IgEs específicas del alimento, las inmunoglobulinas se pueden detectar mediante exámenes de laboratorio diagnosticar la alergia alimentaria y establecer la persistencia de IgEs específicas del alérgeno. Este grupo incluye alergias al pescado, mariscos, leche, al huevo, gluten, soya, alergias asociadas al polen, al látex y alergia a alfa-gal.⁽¹³⁾

En individuos sensibilizados, la IgE específica para el alérgeno se une al complejo de afinidad FcεRI tanto los eosinófilos, mastocitos, basófilos, activados y algunas células presentadoras de antígenos se unen a este complejo. La señalización celular comienza cuando el alérgeno multivalente une varios complejos IgE-FcεRI, aquello conduce a la agregación de estos complejos y al reclutamiento de la quinasa Lyn, que fosforila las subunidades FcεRIβ y γ, activando a la quinasa Syk (Spleen Tyrosine Kinase), la cual a su vez fosforila proteínas adaptadoras como LAT (linker for activation of T-cells), que tiene como función reclutar la fosfolipasa PLCγ1 para producir IP3 y DAG. Mientras que IP3 aumenta el Ca²⁺ intracelular, provocando la desgranulación de basófilos y mastocitos, DAG activa la proteína quinasa C, permitiendo el transporte de gránulos a la membrana celular. La liberación de mediadores como histamina y serotonina causa aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, constricción del músculo liso, produciendo sintomatología de alergia alimentaria como vómitos, diarrea, hipotensión, urticaria, angioedema y broncoespasmo.⁽¹⁴⁾

Los mecanismos celulares de la hipersensibilidad tipo II y III son responsables de la alergia alimentaria incluyendo el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), el síndrome de Heiner, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP) y la anemia inducida por leche de vaca. Las alergias alimentarias mixtas más comunes son la esofagitis eosinofílica (EoE) y los trastornos gastrointestinales eosinofílicos no-EoE (Non-EoE-EGID), que pueden presentarse como gastritis eosinofílica, colitis o gastroenteritis eosinofílica.⁽¹⁵⁾ La fracción de Proteína Alergénica (FPA) se libera gracias a alimentos que contienen agentes con histamina, como inhibidores de COX o liberadores de histamina. Los alimentos con salicilatos inhiben la ciclooxigenasa-1 (COX1), evitando la síntesis de prostaglandinas y activando el metabolismo de leucotrienos, esto incrementa la formación de LTB4 y/o LTC4-E4 en individuos intolerantes. Los liberadores de histamina inducen su liberación de mastocitos y eosinófilos mediante el aumento de calcio citosólico libre, sin unirse a receptores celulares.⁽¹⁶⁾

Factores genéticos, ambientales y autoinmunidad

La etiología de la EoE está conformada por dos grupos de factores, uno de ellos es la predisposición genética junto con los factores ambientales y el segundo grupo son los mediadores inflamatorios solubles presentes en la

EoE, la interacción de dichos factores son los motivos para que se presente una respuesta inmune desregulada. ⁽¹⁷⁾ En la EoE se han identificado la presencia de varios loci. Los familiares de primer grado de los individuos con EoE aproximadamente tienen un mayor riesgo de presentar esta patología, aproximadamente de 10 a 64 veces más probable que presenten esta patología en comparación con la población general, la frecuencia de EoE entre hermanos representa entre el 2-6 % por 10,000 en la población general. La mayor incidencia de esta enfermedad se presentó en gemelos con una incidencia del 41 % en gemelos monocigóticos y 24 % en dicigóticos. Estudios revelan que los genes que se presentaron con mayor frecuencia fueron: calpaina-14 (CAPN14), EMSY, TSLP y KLF13. La sobreexpresión de CAPN14 resulta peligrosa en los lactantes sobre todo en el periodo postparto y su exposición a ciertos factores ambientales podrían complicar la interacción genética-ambiental. ^(18,19)

Entre los factores ambientales se encuentran los nacimientos por cesárea, ingesta de fórmulas lácteas durante los primeros meses de vida, alimentos desencadenantes de producción de eosinófilos, el uso de antibióticos, uso de IBP durante la infancia, climas fríos, contaminantes interiores se han vinculado a un mayor riesgo de EoE. Tener una mascota en el hogar y la infección por *Helicobacter pylori* están asociados con un menor riesgo. La asociación con autoinmunidad también se está investigando, ya que el 6 % de pacientes con EoE tienen artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, o tiroiditis de Hashimoto. En los pacientes con esta patología tienen la presencia de anticuerpos contra desmogleína-3 (DSG3) y colágeno XVII (NC16A). La sensibilización del esófago contra los alérgenos se debe a las interacciones tempranas entre células epiteliales y el microbioma esofágico pueden modular la expresión de CXCL16 y reclutar células T naturales asesinas invariantes al epitelio esofágico. ^(20,21)

Mediadores Inflamatorios Solubles de la EoE

Posterior al daño epitelial provocada por alérgenos en la mucosa esofágica, se liberan varios patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), iniciando una respuesta inflamatoria tipo 2. Los DAMPs involucrados en este proceso son las citocinas TSLP (linfopoyetina estromal tímica), IL-33 y IL-25, cuya inhibición selectiva previene el desarrollo de alergias alimentarias específicas. A su vez, los DAMPs activan células linfoides innatas tipo 2 (ILC2s), efectores tempranos de la inmunidad mucosa tipo 2. La TSLP derivada del epitelio, conduce las respuestas inmunes tipo Th2 influyendo en las células dendríticas (DCs). La sobreexpresión de TSLP se es frecuente, mientras que los polimorfismos específicos del gen TSLP están vinculados con el desarrollo de EoE en infantes. La señalización de TSLP conduce las DCs, estimula la producción de IgE e induce la diferenciación de células T CD4 vírgenes en células Th2. ^(22,23)

Las IL-33 se libera al exponerse ante antígenos ambientales y se une al receptor ST2 en células inmunes, desencadenando una respuesta inflamatoria tipo 2. IL-33 contribuye a la expresión de moléculas de adhesión epitelial, la liberación de citocinas y quimiocinas, y la supervivencia de eosinófilos. Mientras que las IL-25 activan células inmunitarias, lo que conlleva a una sobreproducción de IL-13 siendo la interleucina que produce la EoE, iniciando la respuesta de células inmunes a través de los receptores IL-17RA y IL-17RB, por ILC2 como respuesta a alérgenos alimentarios, causando lesiones celulares. Tanto las IL-4 e IL-13 son importantes para el desarrollo de células Th2, activan eosinófilos y regulan funciones de linfocitos y macrófagos. ⁽²⁴⁾

Los mediadores inflamatorios como las interleucinas IL-5, IL-15, IL-18, TNF- α , la interleucina IL-10 que está relacionada con TNF LIGHT y TGF- β 1, la inhibición de las respuestas inmunes excesivas, y evitando la activación de las respuestas inflamatorias. Son varios mecanismos por los cuales se produce la EoE, uno de ellos inicia con la modulación de las respuestas inmunes, sobreproducción de eosinófilos, activación de fibroblastos y remodelación tisular. Las Eotaxinas son quimiocinas específicas de eosinófilos producidas principalmente por células epiteliales e inducidas por IL-4 e IL-13. La eotaxina-3 es una quimiocina importante en la EoE, porque es la más abundante y desempeña un importante rol en la atracción de eosinófilos al tejido esofágico. El interferón- γ (IFN γ) y la inmunoglobulina G4 (IgG4) también juegan roles en la patogénesis de la EoE. ^(25,26)

Síntomas

La EoE es una patología que puede presentar diversos síntomas de acuerdo con la edad del paciente, de igual forma, las manifestaciones clínicas son variadas por ello la sospecha hacia un diagnóstico clínico va a depender de la capacidad del paciente para reportar los síntomas asociados con la disfunción esofágica. Los síntomas pueden estar presentes durante un largo tiempo y de forma progresiva en un promedio de 3 a 5 años antes de establecer el diagnóstico definitivo. En general los pacientes indistintamente de sus edades presentan tasas más altas de diátesis alérgica que la población general, también presentan con mayor frecuencia enfermedades atópicas o asma. Componentes celulares del sistema inmunitario como los eosinófilos, linfocitos, monocitos, mastocitos, citoquinas y células inflamatorias están involucradas en esta patología. La EoE está asociada a la sensibilización alimentaria mediada por IgE con mayor incidencia en niños que adultos. Entre los principales alimentos desencadenante está: el gluten, la carne de res, la leche, frutos secos principalmente las nueces y cacahuetes, los huevos y el pescado. Sin embargo, en los pacientes adultos existe una mayor predisposición a la hipersensibilidad hacia los alérgenos aero transportados, como ácaros y polen. ^(27,28)

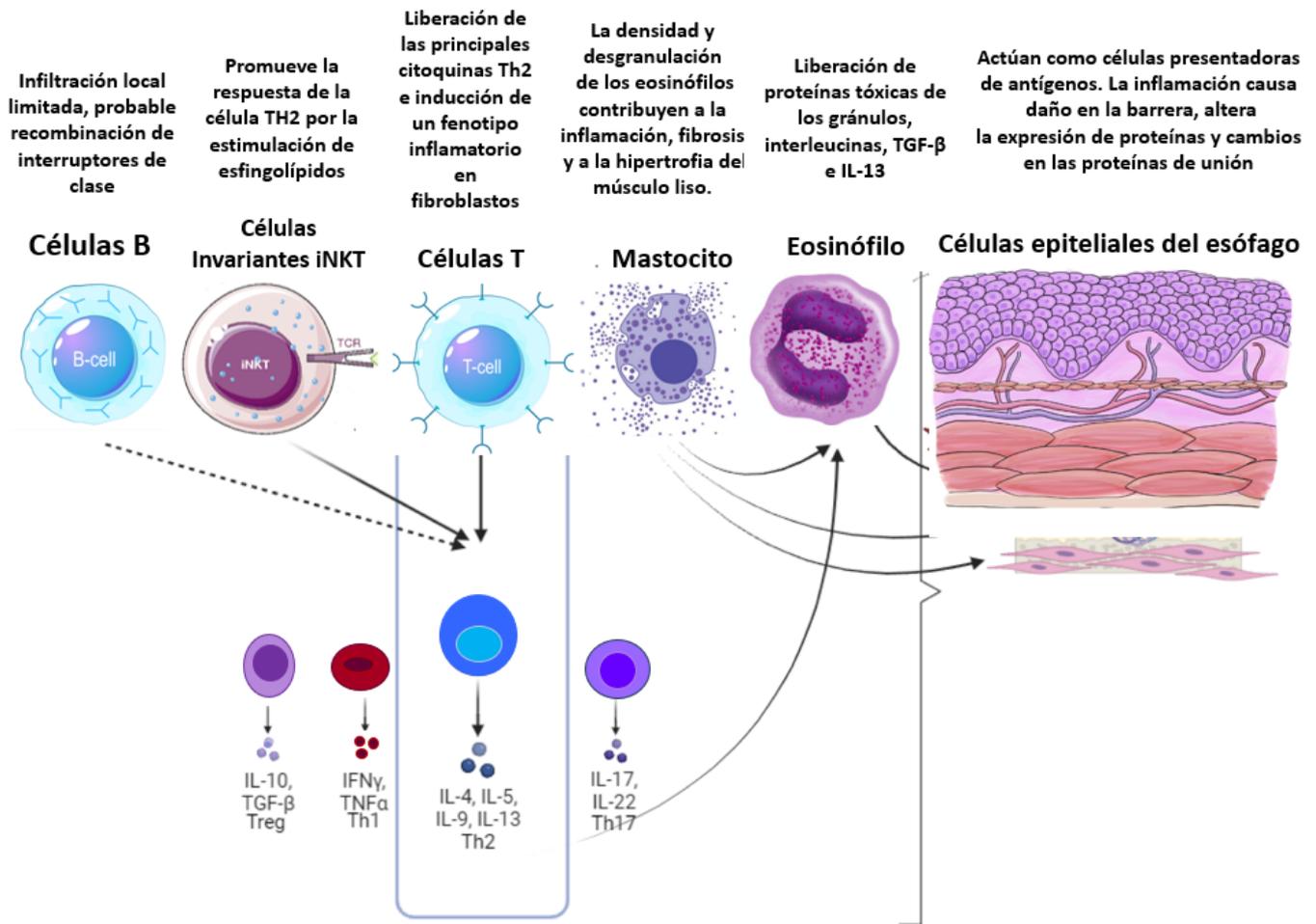


Figura 1. Mediadores celulares de la EoE

Fuente: Massironi S, Mulinacci G, Gallo C, Elvevi A, Danese S, Invernizzi P, et al. Mechanistic Insights into Eosinophilic Esophagitis: Therapies Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Cells*. 2023 Oct 18;12(20):2473. doi: 10.3390/cells12202473.

En la población pediátrica, los síntomas más prevalentes son epigastralgia, disfagia, reflujo, vómitos, impactación del bolo alimenticio, pirosis. En lactantes e infantes, uno de los principales signos es el retraso del crecimiento, mientras que los síntomas más frecuentes son las dificultades la impactación alimentaria, disfagia, regurgitación, vómitos, pirosis, dolor en el pecho, carraspera y alteraciones del sueño.⁽²⁹⁾ El vómito es poco frecuente antes de los 6 meses de vida generalmente no está asociado con las comidas. En niños mayores de 7 años el síntoma más frecuente es la epigastralgia La evolución del tejido esofágico comienza desde la infancia, teniendo un fenotipo inflamatorio hasta a la adultez terminando con un fenotipo fibroestético.⁽³⁰⁾ Otra diferencia entre EoE durante la infancia en comparación a las manifestaciones clínicas en el adulto, son los síntomas inespecíficos por lo cual el diagnóstico se retrasa de 3 a 5 años, siendo una edad en la que el infante puede comunicar lo que siente, pero existe un mayor riesgo de desarrollar fibrosis (aproximadamente el riesgo incrementa en un 5 % cada año hasta el diagnóstico definitivo).⁽³¹⁾

Diagnóstico

Generalmente la mayoría de los pacientes con EoE son asintomáticos, el diagnóstico de la solo se realiza mediante endoscopia con biopsia, generalmente se realizan videoendoscopías digestivas altas (VEDA) de rutina por indicaciones no esofágicas. Ante la presencia de signos endoscópicos sospechosos de EoE, es obligatorio tomar biopsias gástricas y duodenales para excluir otras causas de eosinofilia esofágica. Para diagnosticar correctamente la EoE, se requieren al menos 4-6 biopsias del esófago. Los hallazgos visuales en la endoscopia generalmente incluyen la presencia de surcos, anillos, estrechamientos, y placas blancas. Pese a que la mucosa puede parecer normal en las biopsias se demuestra la presencia de eosinófilos. Si hay 15 o más eosinófilos por campo de alta potencia, existe una gran probabilidad de que se trata de EoE.⁽³²⁾

La historia clínica tiene una gran relevancia para el diagnóstico de la EoE. Uno de los síntomas más frecuentes es la disfagia, lo cual nos permite evitar clasificaciones erróneas la EoE como aEE (Esofagitis Eosinofílica Asintomática). Una de las causas de la disfagia no asociada a EoE o a aEE son los hábitos adaptativos los cuales

se resumen bajo el acrónimo ‘IMPACT’ (Ingerir líquidos con las comidas, Modificación alimentaria, Prolongar los tiempos de las comidas, Evitar aquellos alimentos que tienen textura dura, Masticar excesivamente, Rechazar tabletas, medicamentos). Los pacientes adultos con EoE pueden presentar síntomas atípicos como, por ejemplo, la presencia de pirosis posterior a la ingesta de alimentos específicos (respuesta rápida del esófago inducida por alimentos), dolor en el pecho con o sin haber realizado actividad física, náuseas/vómitos.⁽³³⁾

La presencia de enfermedades atópicas, como la dermatitis atópica, la alergia alimentaria mediada por IgE, el asma, la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, están asociadas tanto con la EoE como con la aEE.⁽³⁴⁾ Un estudio realizado por Nakamura et al. 2017 en el cual analizaron la afectación esofágica en 123 enfermedades autoinmunitarias ampollas y se detectaron lesiones esofágicas frecuentes, como estenosis, ampollas, erosiones y úlceras, El 50,4 % de los pacientes presentaban lesiones orales o laringofaríngeas. El 16,8 % presentaron lesiones esofágicas, mientras que el 40,6 % mostraba epidermolisis o ampollas de sangre inducidas mecánicamente. El 56,0 % de los pacientes estudiados presentaron el signo de Nikolsky con inducimiento mecánico. Aproximadamente el 29,2 % no tenía lesiones cutáneas expuestas, sin embargo, la mayoría presentaban lesiones en la cavidad oral o laringofaríngeas. El 36 % de los pacientes que presentaban algún tipo de lesión esofágica, el 58,3 % presentaba el signo de Nikolsky en la mucosa esofágica.⁽³⁵⁾

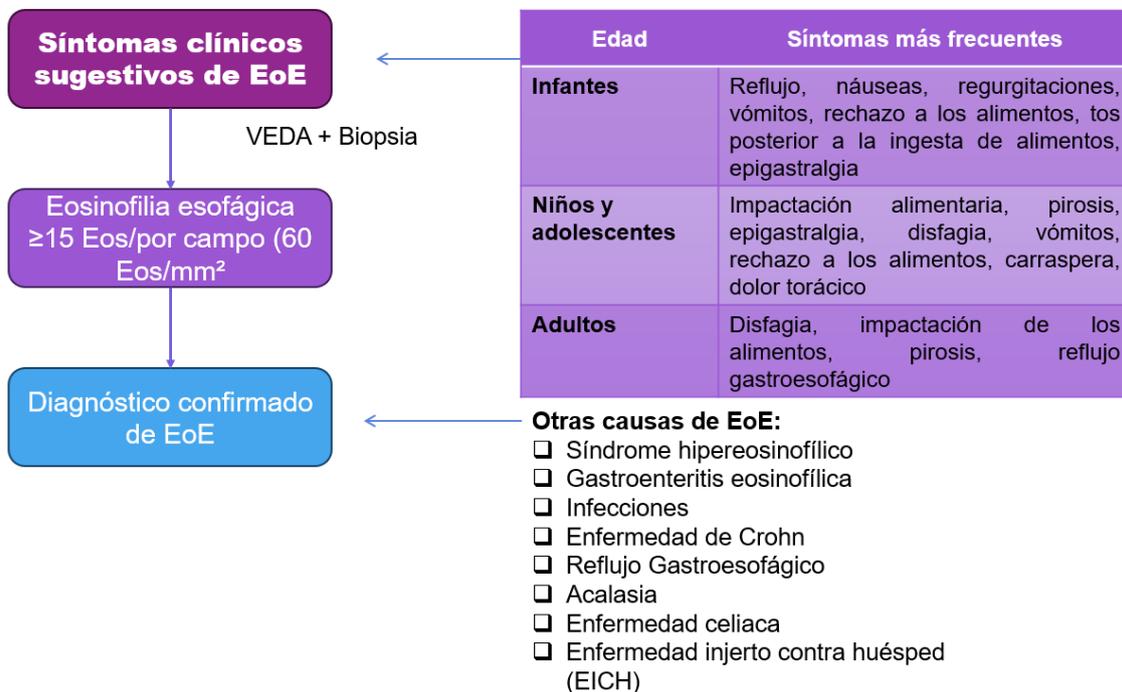


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de Esofagitis Eosinofílica

Fuente: Basado en Spergel. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children. Adaptado por Fajardo P, Espinosa K, Loor K, Loor I, Chica G, Jarrín T, Lucero X.

Tratamiento

El tratamiento inicial de la EoE se centra en aliviar los síntomas y reducir la inflamación. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) aún no ha aprobado ninguna terapia farmacológica para la esofagitis eosinofílica (EoE). Las principales estrategias terapéuticas incluyen modificaciones dietéticas que consisten en la restricción de alimentos desencadenantes comunes, el uso de fármacos como los inhibidores de bombas de protones (IBP), corticoesteroides tópicos, inmunosupresores, agentes biológicos y, en casos más severos, intervenciones endoscópicas para tratar complicaciones como la estenosis pese a que la tasa de perforación es relativamente alta.⁽³⁶⁾ Uno de los mayores desafíos es la medición adecuada de la respuesta al tratamiento y establecer criterios uniformes para la elección del tratamiento más adecuado.

Intervención dietética

La estrategia nutricional es importante debido a que los antígenos alimentarios están implicados en el desarrollo de la EoE, y es una excelente manera de abordar la causa de esta patología. La restricción de la ingesta de alimentos desencadenantes en muchos casos produce una remisión clínica e histológica. Una de las estrategias para identificar los alimentos desencadenantes son los exámenes de paneles de alergia alimentaria, sin embargo, esta opción terapéutica se apoya con una dieta de eliminación guiada por dichos laboratorios,

otras opciones de dieta son la elemental y dieta empírica con el objetivo de inducir y mantener la remisión de la producción de eosinófilos.⁽³⁷⁾

Dieta elemental

La dieta elemental (ED) se basa en la ingesta de suplementos líquidos ricos en ácidos grasos, aminoácidos individuales y carbohidratos. Dichos compuestos orgánicos y fosfolípidos están desprovistos de capacidad antigénica. La terapéutica basada en ED ha demostrado una mejoría en los pacientes con EoE debido a que ha llevado a remisión histológica del 91 %. Pese a ser una opción terapéutica eficaz tiene un alto costo por la cantidad de videoendoscopías digestivas altas (VEDA) que se les debe de realizar a los pacientes y los precios de las fórmulas elementales son altos. La modificación alimentaria en su primera fase dura entre 4 a 6 semanas, se basa en la restricción de alimentos que se consideren desencadenantes de eosinofilia, la remisión histológica debe confirmarse mediante VEDA y biopsia, y dichos alimentos deben reintroducirse cada 5-7 días posterior a los resultados, primero se reintroducirá los alimentos menos alergénicos hasta los más alergénicos. En caso de que los síntomas no reaparecen después de la reintroducción, se debe realizar una VEDA para confirmar la remisión histológica.^(38,39)

En el caso de que los síntomas persisten posterior a la primera fase, el último alimento reintroducido debe eliminarse de la dieta y seguir con el siguiente cuando el paciente se encuentre asintomático. Uno de los factores negativos es el mal sabor que tienen las fórmulas elementales y que frecuentemente se debe de usar sonda nasogástrica en los niños. Los bebés tienden a tolerar mejor las fórmulas de aminoácidos que los niños mayores, cabe destacar que los niños que son alimentados con estas fórmulas pueden presentar un retraso en el desarrollo de las habilidades motoras orales debido a la falta del uso de los músculos faciales porque no se involucran en la masticación. En los adultos podría tener efectos negativos en el área psicológica y social debido a la restricción estricta de todo tipo de alimentos de mesa e influye en la calidad de vida; por lo general los adultos se adhieren estrictamente a la dieta ED en un promedio 2-4 semanas por lo que no representaría un estudio adecuado de los desencadenantes.^(40,41)

Tabla 1. Cuadro Beneficios de las Dietas Elementales

Valor nutricional óptimo	Dieta rica en contenido de micronutrientes y macronutrientes con el objetivo calórico diario ajustable
Contenido libre de alérgenos	Alimentación con fórmulas hidrolizadas proporciona beneficio en el tratamiento de enfermedades impulsadas por alérgenos,
Disminución de la estimulación exocrina GI	La proteína hidrolizada y el contenido bajo en grasa regula la estimulación luminal de las hormonas gastrointestinales y las secreciones pancreatobiliares.
Evitar la digestión	Los requerimientos de ingesta de alimentos sólidos de la ED son bajos, lo que permite evitar la patología biliar, la deficiencia de producción de la lactasa y sacarosa/isomaltasa y la insuficiencia pancreática exocrina.
Bajo contenido de grasa	Las ED son bajas en grasa que tienen un efecto antiinflamatorio debido a que los MCT (triglicéridos de cadena media) poseen propiedades antiinflamatorias
Contenido libre de aditivos alimentarios	La ED está desprovista de aditivos alimentarios como edulcorantes, colorantes y nano partículas que se han implicado en la patogénesis de varias enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal.
Contenido de aminoácidos libres	Los aminoácidos libres ofrecen diversos beneficios: La glutamina puede prevenir el daño mucoso en estados de enfermedad con renovación mucosa deteriorada. La histidina posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. La arginina estimula vías celulares que mejoran la proliferación celular mucosa, la citoprotección y la recuperación, también cumple como precursor del óxido nítrico, el cual estimula la motilidad intestinal mediante la relajación de las células musculares lisas intestinales. La serina, prolina y treonina son críticas para la barrera mucosa intestinal ya que forman glicoproteínas de mucina.
Bajo volumen fecal	El contenido mínimo no absorbible y el incremento de la tasa de absorción de los ED están relacionados con la restricción del volumen fecal, aquello resulta beneficioso para pacientes con enfermedad de Crohn.
Modulación del microbioma intestinal	Debido a la gran absorción de nutrientes con mínimos nutrientes residuales en el intestino delgado y el colon las ED han demostrado ser un tratamiento eficaz para inhibir el sobrecrecimiento bacteriano y también restablece la flora intestinal.

Fuente: Basado en Nasser J, Mehravar S, Pimentel M, Lim J, Mathur R, Boustany A, et al. Elemental Diet as a Therapeutic Modality: A Comprehensive Review. *Dig Dis Sci.* 2024 Sep;69(9):3344-3360. doi: 10,1007/s10620-024-08543.

Dietas de eliminación empírica

Son intervenciones terapéuticas utilizadas para tratar la EoE mediante la restricción de los alimentos que desencadenan los síntomas. Lo alimentos más frecuentes que desencadenan la producción de eosinófilos son las nueces, el huevo, los lácteos, la soya, el trigo/gluten, y mariscos, y la eliminación de estos seis alimentos

se conoce como la dieta de eliminación de seis alimentos (SFED).⁽⁴²⁾ De acuerdo a los estudios realizados, la SFED es efectiva en el 72 % de los casos para inducir la remisión de la EoE, tanto en adultos como en niños. Mientras exista una mayor restricción de dichos alimentos, mayor es la probabilidad de que el paciente responda favorablemente a la dieta y presente mejorías tanto clínicas como histológicas. Un estudio retrospectivo mostró que el 77 % de pacientes respondieron de manera óptima con una dieta de eliminación de ocho alimentos, los cuales incluía los 6 de la SFED más el pollo y pavo.⁽⁴³⁾

Se deben reintroducir los alimentos de forma secuencial y realizar VEDA con biopsias esofágicas entre las 6 y 12 semanas después de la reintroducción para evaluar si la remisión se encuentra latente. La reintroducción de los alimentos comenzará gradualmente, iniciando por los menos alergénicos y avanzando hacia los más alergénicos, ya sea de forma individual (alimento por alimento) o en grupos (los 6 alimentos). Para alimentos SFED como el trigo, la leche, soya y huevo, es necesario reintroducir uno a la vez. Los alimentos de riesgo medio como las legumbres, mariscos y nueces pueden reintroducirse juntos. Es importante que los infantes que estén queriendo optar la terapéutica de la dieta de eliminación empírica sean evaluados por un alergólogo antes de comenzar con las restricciones y reintroducciones, por el riesgo de desarrollar hipersensibilidad y anafilaxia tras la reintroducción de alimentos evitados por tiempo prolongado.^(44,45)

Inhibidor de bomba de protones

Uno de los principales mecanismos a través de los cuales los IBP funcionan para reducir la eosinofilia en la EoE es la supresión del ácido gástrico, produciendo la restauración de la función de la barrera esofágica, debido a que la barrera epitelial se encuentra afectada por la exposición del epitelio gástrico y a la hipersecreción de quimioquinas inflamatorias, a su vez, los espacios intercelulares se encuentran dilatados produciendo mayor permeabilidad provocando que la resistencia de la mucosa se encuentre reducida y existe el aumento del flujo paracelular de moléculas. Los IBP también bloquean las señales quimiotácticas.⁽⁴⁶⁾ Tras la lesión de la mucosa, las células epiteliales esofágicas liberan moléculas endógenas llamadas alarmins (IL-25, IL-33 y TSLP) las cuales activan la vía de señalización NF- κ B, provocando la liberación de factores proinflamatorios, incluidos citoquinas y quimioquinas. La activación de células endoteliales por estos factores aumenta la permeabilidad vascular y facilita la migración de eosinófilos al epitelio.⁽⁴⁷⁾

Los IBP también reduce la inflamación esofágica. La eosinofilia en la EoE está producida por la expresión local de eotaxina-3 dependiente de STAT6. Fármacos como el omeprazol y esomeprazol inhiben la remodelación de la cromatina que induce a la unión del STAT6 lo cual provoca el bloqueo de la expresión del promotor eotaxina-3.⁽⁴⁸⁾ Los IBP impulsan a la activación del receptor de hidrocarburos aromáticos (AHR) en el epitelio esofágico lo que se traduce como una reducción de la inflamación del epitelio. El omeprazol cumple con la función de inhibir la maduración de los mastocitos y la liberación de citoquinas proinflamatorias debido a una reducción en la fosforilación de moléculas clave en la cascada de señalización de IgE, así como a una disminución del Ca²⁺ citosólico, esencial para la exocitosis de gránulos inflamatorios.⁽⁴⁹⁾

El riesgo del tratamiento con IBP a alta dosis y largo plazo o como terapéutica permanente continúa en estudio en relación con la EoE. Sin embargo, tomando en consideración el tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y esófago de Barrett, es probable que el perfil de riesgo-beneficio sea favorable.⁽⁵⁰⁾ La medicación de precisión para la terapia con IBP tiene como objetivo optimizar la eficacia de los IBP y disminuir la toxicidad, esta medida ha sido sugerida por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) para patologías como *H. pylori* y esofagitis erosiva.⁽⁵¹⁾ En la actualidad es frecuente el uso de pruebas farmacogenómicas para el genotipo del metabolizador de Tiopurina Metiltransferasa (TPMT) como, por ejemplo, el uso de Azatioprina o 6-Mercaptopurina en enfermedades como la hepatitis autoinmune y patologías inflamatorias del intestino. Existen directrices para el tratamiento con IBP guiada por el genotipo de CYP2C19 en la terapia de *H. pylori* y esofagitis erosiva.⁽⁵²⁾

Corticoides

Los corticosteroides representan el tratamiento base para la EoE tras el fracaso del tratamiento con los IBP, mejorando la calidad de vida al disminuir los síntomas y mejorando las propiedades histológicas propias de la patología. Actualmente no existen medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la EoE en los Estados Unidos, sin embargo, la mayoría de las opciones terapéuticas empleadas en esta enfermedad son las mismas que en otras patologías como el Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII).⁽⁵³⁾ Con el objetivo de tratar la EoE se ha producido el uso no indicado de preparaciones de esteroides empleadas en el asma, lo cual podría provocar efectos secundarios, siendo poco eficaz en dirigirse directamente hacia a la mucosa esofágica, y atribuyendo concentraciones variables del fármaco y su administración.⁽⁵⁴⁾

En la actualidad los corticosteroides tópicos por vía oral como la fluticasona y el budesonido son el estándar para el tratamiento farmacológico de pacientes con EoE, pero existen nuevas formulaciones de corticosteroides en el mercado como el TAK-721 que es una suspensión oral de budesonida (BOS), pero la FDA no aprobó la formulación de este fármaco debido a la falta de estudios. El análisis de los datos de fase 2 mostró que

los pacientes tuvieron una mejoría en síntomas como la disfagia y también en las puntuaciones de dolor en pacientes tratados con BOS.^(55,56) Sin embargo, los resultados publicados de un ensayo de fase 3 mostraron que el tratamiento con BOS a dosis de 2 mg dos veces al día (BID) tuvo como resultado una tasa de respuesta histológica de ≤ 6 eosinófilos por campo de alta potencia [eos/hpf] y la presencia de sintomatología del 53 % en adolescentes y adultos después de 12 semanas. Datos recientes demostraron una reducción en las tasas de recaída en los pacientes que continuaron el tratamiento con BOS durante 36 semanas en comparación con aquellos que la terapéutica fue cambiada a placebo.^(57,58)

De acuerdo con un estudio retrospectivo de cohortes realizado por Ketchem et al.⁽⁵⁹⁾ tomaron como referencia a pacientes que fueron tratados con fluticasona viscosa compuesta durante un período de 5 años comprendido entre el 2014 al 2019, dicho estudio concluyó que posterior al uso inicial de fluticasona compuesta, aproximadamente el 48 % de los pacientes presentaron una mejoría global en los síntomas de la EoE. La disfagia se redujo del 89 % al 56 % y las impactaciones de alimentos decrecieron del 59 % al 4 %). Otros síntomas como vómitos, dolor torácico, acidez y pérdida de peso mejoraron. Los resultados de las VEDA también presentaron una mejoría significativa debido a que los surcos disminuyeron del 81 % al 60 %, las placas blancas se redujeron del 63 % al 32 % y edema esofágico tuvo una baja incidencia.⁽⁶⁰⁾ El puntaje total de la Puntuación de Referencia para la Esofagitis Eosinofílica por sus siglas en inglés “EREFS” también presentó un progreso. Los estudios histológicos presentaron una reducción de eosinófilos, de 52 eos/HPF a 37 eos/HPF, aproximadamente el 35 % de pacientes lograron una respuesta histológica completa (<15 eos/hpf).⁽⁶¹⁾

Uno de los efectos adversos causados por el uso de larga data de esteroides tópicos en dosis altas en pacientes con asma puede causar efectos secundarios sistémicos, como las cataratas, adelgazamiento de la piel, deficiencia del crecimiento en niños, disminución de la densidad mineral ósea, y la aparición de moretones.⁽⁶²⁾ La supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, medida por los bajos niveles de cortisol en suero o en orina puede producir efectos secundarios sistémicos.⁽⁶³⁾ La supresión adrenal solo se encontró en los pacientes pediátricos tratados con fluticasona con dosis superiores a 440 $\mu\text{g}/\text{día}$ en comparación con dosis más bajas de fluticasona. Posterior a la restricción del uso de la fluticasona, el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal se recuperó en todos los niños.⁽⁶⁴⁾ El efecto secundario más común causado por la fluticasona es la esofagitis por *Candida*, afectando aproximadamente al 10 % de los pacientes que utilizan este fármaco a largo plazo. Mientras que el 9,4 % de los pacientes con tratamiento de fluticasona de disolución oral a corto plazo cursaron con esofagitis por *Candida*, y aproximadamente el 2 % de los pacientes con el aerosol bucal de budesonida (2 mg dos veces al día).⁽⁶⁵⁾

El furoato de mometasona es un glucocorticoide tópico con una biodisponibilidad baja (aproximadamente del 1 %), por lo que representa un mayor perfil de seguridad en comparación con el propionato de fluticasona y la budesonida. Este fármaco se dosifica de acuerdo a la edad del paciente, y no representa un retraso del crecimiento durante la etapa del desarrollo físico. Diversos estudios han concluido que los pacientes que siguieron la terapéutica con este fármaco tuvieron una mejora histológica.^(66,67)

Tabla 2. Tratamiento farmacológico en base de corticoides

Fármaco	Presentación	Dosis
Budesonida	Tabletas y cápsulas	1 mg cada 12 horas
	Suspensión para inhalación	1 inhalación por la noche o 1 inhalación cada 12 horas
Fluticasona	Suspensión para inhalación	Niños: 88 a 440 mcg/día - 2 dosis, Adultos: 880 a 1,760 mcg/día - 2 dosis
Mometasona	Aerosol nasal	2 pulverizaciones de 50 μg en cada orificio nasal una vez al día (200 μg dosis total)

Fuente: Elaboración propia basado en Syverson EP, Hait E. Update on emerging pharmacologic therapies for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(4):207.

Terapia biológica

La terapia biológica está indicada para pacientes que no han respondido a los tratamientos convencionales. Los fármacos biológicos tienen como objetivo controlar la inflamación de células Th2 presente en la EoE mediante el bloqueo de las interleucinas y mediadores inmunológicos específicos que intervienen en esta patología (IL-3, IL-5, IL-13, Siglec-8), o bloqueando la migración de los linfocitos hacia los tejidos.⁽⁶⁸⁾ La IL-5 es una interleucina necesaria para la eosinofilo-poyesis de la mucosa esofágica. Dichos fármacos actúan como anti-IL-5 bloqueando los eosinófilos y reduciendo los efectos de la inflamación. Los fármacos disponibles anti-IL-5 para el tratamiento de la EoE son: mepolizumab, reslizumab, benralizumab y un anticuerpo monoclonal

que se dirige a un receptor inhibitor en los eosinófilos y las células cebadas, es decir, Siglec-8 (lirentelimab), no han tenido éxito.⁽⁶⁹⁾ La dosis de la terapia biológica empleada en el tratamiento de patologías inflamatorias intestinales es mayor en comparación al tratamiento de enfermedades autoinmunes extraintestinales.⁽⁷⁰⁾

El fármaco Dupilumab es el único aprobado para el tratamiento de EoE. La administración descrita es de 300 mg por semana. Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que cuya función es bloquear el componente receptor compartido para la IL-4 e IL-13, involucrados en la inflamación tipo 2, liberando la eotaxina (CCL26) por parte de las células epiteliales esofágicas, iniciando el reclutamiento de eosinófilos, la liberación de mediadores inflamatorios, y en la remodelación del tejido de la mucosa esofágica produciendo alteraciones como la fibrosis.⁽⁷¹⁾ Un ensayo aleatorio dividido en tres partes, mostró que los pacientes que siguieron el tratamiento semanal con dupilumab subcutáneo presentaron alivio de los síntomas y remisión histológica de la EoE. Las concentraciones séricas de dupilumab fueron más altas con el régimen semanal que con el régimen de cada dos semanas, lo que podría explicar los mayores beneficios observados con la administración semanal de dupilumab.⁽⁷²⁾

CONCLUSIÓN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad compleja y crónica, se diferencia de otras enfermedades que afectan al esófago por el aumento de la infiltración de eosinófilos en el epitelio esofágico. Esta patología presenta síntomas significativos, pero a la vez, poco específicos como, disfagia, dolor torácico, reflujo gastroesofágico y en niños es frecuente el retraso del crecimiento, deteriorando la calidad de vida de los pacientes. El sistema inmunológico desempeña un papel importante en la patogénesis de la EoE. La exposición a factores ambientales y a alérgenos alimentarios desencadena una respuesta inmunológica anormal iniciando el proceso de la activación y acumulación de eosinófilos en el esófago. En dicha respuesta inflamatoria intervienen citoquinas específicas como la interleucina-5 (IL-5), que promueve la proliferación y activación de eosinófilos, y linfocitos como la interleucina-13 (IL-13), siendo encargada de la remodelación del tejido esofágico y la disfunción de barrera epitelial, Th2 que tiene como función la liberación de TSLP para iniciar la cascada de inflamación de tipo T2 y el remodelado tisular. El manejo dietético es uno de los pilares en el tratamiento, puesto a que apunta a la causa primaria de EoE. Las dietas de eliminación, como la dieta de eliminación de seis alimentos (SFED) que excluye: huevos, leche, soja, trigo, algunos frutos secos y mariscos, han demostrado ser efectivas puesto que los pacientes no sólo presentan una mejora histológica, también una reducción de los síntomas. El tratamiento farmacológico complementa el manejo dietético y es empleado en pacientes que no responden a las dietas de eliminación. El uso de IBP y los corticosteroides tópicos se emplean para disminuir la inflamación esofágica. Las terapias inmunológicas no están aprobadas por la FDA, pero estudios recientes concluyeron que los pacientes que se sometieron a este tratamiento presentaron una reducción de eosinófilos en el tejido esofágico y en la sangre.

REFERENCIAS

1. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol.* 2021 Jun;43(3);319-335. doi: 10.1007/s00281-021-00855
2. Sawada, A., Imai, T., Ihara, Y., Tanaka, F., Hirano, I., & Fujiwara, Y. Epidemiology and Risk Factors of Eosinophilic Esophagitis in Japan: A Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2024 Oct; 22(10);2023-2032.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2024.04.035
3. Chang J, & Jensen E. Epidemiologic and Clinical Clues to the Etiology of Eosinophilic Esophagitis. *Immunology and Allergy Clinics.* 2024 Jan, 44(2);145-155. doi:10.1016/j.iac.2023.12.003
4. Licari A, Votto M, Scudeller L, De Silvestri A, Rebuffi C, Cianferoni A, et al. Epidemiology of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020 Jun; 8(6);1994-2003.e2.
5. Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi S, Marseglia G. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020 May;16(2);106-114. doi: 10.2174/1573396315666191022154432
6. Camargo N, Santiago J, Varela, L., Maestre R, Rodríguez M. Esfagitis eosinofílica. *Medicina Interna de México.* 2021 Aug;37(6);1094-1098. doi: 10.24245/mim.v37i6.3862
7. Rank M, Sharaf R, Furuta G, Aceves S, Greenhawt M, Spergel J, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report from the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology

- Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6);1789-1810.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.039
8. Gratacós A, Gómez E, Eosinophilic Esophagitis Due to Aeroallergens: A Systematic Review and Update. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2022 Aug; 32(6);438-450. doi: 10.18176/jiaci.0853
 9. Shomali, W.; Gotlib, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2022 Jan; 97(1);129-148. doi: 10.1002/ajh.26352.
 10. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020Jan;145(1);1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.011
 11. Thomsen G, Christoffersen M, Lindegaard H, Davidsen J, Hartmeyer G, Assingy K, et al. *Front Oncol.* 2023 May; 18:13:1193730. doi: 10.3389/fonc.2023.1193730
 12. Ansotegui I, Melioli G, Canonica G, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE Allergy Diagnostics and Other Relevant Tests in Allergy, sa World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ. J.* 2020 Feb 25;13(2);100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
 13. Sung K, Kyu C. Samter's Triad: State of the Art. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2018 Jun; 11(2);71-80. doi: 10.21053/ceo.2017.01606
 14. Laky K, Kinard J, Min J, Moore I, Lack J, Fischer E, et al. Epithelial-intrinsic defects in TGFBR signaling drive local allergic inflammation manifesting as eosinophilic esophagitis. *Sci Immunol.* 2023 Jan; 8(79);eabp9940. doi: 10.1126/sciimmunol.abp9940
 15. Weiss E, Ko C, Leung T, Micheletti R, Mostaghimi A, Ramachandran S, et al. Neutrophilic dermatoses: a clinical update. *Curr Dermatol Rep.* 2022 Mar;11(2);89-102. doi: 10.1007/s13671-022-00366-y.
 16. Lopes J & Sicherer S. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment. *Current Opinion in Immunology.* 2020 Oct; 66; 57-64. doi: 10.1016/j.coi.2020.03.014
 17. Li K, Ruan G, Liu S, Xu T, Guan K, Li J, Li J. Eosinophilic gastroenteritis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chinese Medical Journal.* 2023 Apr; 136(8);899-909. doi: 10.1097/CM9.0000000000002511
 18. Kennedy K, Muir A, Ruffner M. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Immunology and Allergy Clinics.* 2024 May; 44(2); 119-128.
 19. Fritscher A, Pflaum A, Möisinger M, Ruchay Z, Röcken C, Milla P, et al. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1);109-118.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.046
 20. O'Shea K; Aceves S, Dellon E, Gupta S, Spergel J, Furuta G, Rothenberg, M. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan; 154(2),333-345. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065
 21. Votto M, Marseglia G, De Filippo M, Brambilla I, Caimmi S, Licari A. Early life risk factors in pediatric EoE: could we prevent this modern disease?. *Frontiers in Pediatrics.* 2020 May; 8: 263. doi: 10.3389/fped.2020.00263
 22. Votto, M., De Filippo, M., Castagnoli, R., Delle Cave, F., Giffoni, F., Santi, V., ... & Licari, A. (2021). Non-invasive biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 92(Suppl 7).
 23. Rochman Y, Kotliar M, Ben-Baruch N, Barski A, Wen T, Rothenberg ME. TSLP shapes the pathogenic responses of memory CD4+ T cells in eosinophilic esophagitis. *Sci Signal.* 2023 Sep;16(802) doi: 10.1126/scisignal.adg6360.
 24. Stanbery A, Smita S, Von Moltke J, Wojno E, Ziegler S. TSLP, IL-33, and IL-25: not just for allergy and helminth infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Nov;150(6);1302-1313. doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.003.
 25. Manresa M, Chiang A, Kurten R, Dohil R, Brickner H, Dohil L, Aceves S. Increased production of LIGHT by T cells in eosinophilic esophagitis promotes differentiation of esophageal fibroblasts toward an inflammatory

phenotype. *Gastroenterology*. 2020 Nov;159(5);1778-1792.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.035

26. Chua Z, Fletcher A. The LIGHT switch: mechanisms of fibroblast pathology in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2022 Feb;15(2);195-197. doi: 10.1038/s41385-022-00486-y

27. Schoepfer A, Simko A, Bussmann C, Safroneeva E, Zwahlen M, Greuter T, et al. Eosinophilic esophagitis: relationship of subepithelial eosinophilic inflammation with epithelial histology, endoscopy, blood eosinophils, and symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2018 Mar;113(3);348-357. doi: 10.1038/ajg.2018.6.

28. Muñoz D, Chapa A, Bahna S. Eosinophilic esophagitis clinical manifestations and differential diagnosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Aug;55(6):1-12. doi: 10.1007/s12016-017-8663-y.

29. De Matteis, A., Pagliaro, G., Corleto, V. D., Pacchiarotti, C., Di Giulio, E., Villa, M. P., ... & Di Nardo, G. (2020). Eosinophilic esophagitis in children: clinical findings and diagnostic approach. *Current Pediatric Reviews*, 16(3), 206-214.

30. Izquierdo E, Rodriguez J, Delgado M, Gomez C, Barber D, Escribese M. Epithelial barrier: Protector and Trigger of Allergic disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022; 32(2); 81-96. doi: 10.18176/jiaci.0779

31. Barni S, Arasi S, Mastroilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr*. 2021 Nov;47(1);1-14. doi:10.1186/s13052-021-01178-2

32. Hirano I, Furuta G. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Mar;158(4);840-845. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052

33. Safroneeva E, Balsiger L, Hafner D, Kuehni E. Adults with eosinophilic oesophagitis identify symptoms and quality of life as the most important outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(10);1082-1090. doi: 10.1111/apt.15000.

34. Lieberman J. Minimally symptomatic patients with eosinophilic esophagitis should still be actively treated—con. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jun;122(6);574-575. doi: 10.1016/j.anai.2018.11.020.

35. Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N. Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease. *Dig Endosc*. 2017 May;29(7):765-72. doi: 10.1111/den.12893.

36. Rothenberg M, Hottinger S, Gonsalves N, Furuta G, Collins M, Talley N, et al. Impressions and aspirations from the FDA GREAT VI Workshop on eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis and perspectives for progress in the field. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3);844-853. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.768.

37. Molina J, Arias Á, Alcedo J, García R. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;141(4);1365-1372. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.038.

38. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing adherence and barriers to long-term elimination diet therapy in adults with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2018 Apr;63(7);1756-1762. doi: 10.1007/s10620-018-5045-0.

39. Doerfler B, Lam A, Gonsalves N. Dietary management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023 Nov;19(11):680-690.

40. Munoz-Persy M, Lucendo A. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr*. 2018 May;177(5);649-663. doi: 10.1007/s00431-018-3129-7.

41. Visaggi P, Baiano F, Savarino E. Food elimination diets in eosinophilic esophagitis: Practical tips in current management and future directions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023 Feb-Mar;62-63:101825. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101825.

42. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio T, Bronzini F, Tolone S, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical,

endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021 Jun;14. doi:10.1177/1756284820980860

43. Kliewer K, Gonsalves N, Dellon, Katzka D, Abonia J, Aceves S, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *2023 May*;8(5); 408-421. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00012-2

44. Ma C, Bram D, Jairath V, Nguyen T, Parker C, Aceves S, et al. Heterogeneity in Clinical, Endoscopic, and Histologic Outcome Measures and Placebo Response Rates in Clinical Trials of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Nov; 16(11);1714-1729.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.005.

45. Wechsler J, Schwartz S, Arva N, Kim K, Chen L, Makhija M, et al. A single-food milk elimination diet is effective for treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;20(8);1748-1756. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.003

46. Kanagaratham C, El Ansari Y, Sallis B, Hollister B, Lewis O, Minnicozzi S, et al. Omeprazole inhibits IgE-mediated mast cell activation and allergic inflammation induced by ingested allergen in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4);884-893.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.032.

47. Wechsler J, Hirano I. Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1);24-31.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.018.

48. Shoda T, Wen T, Aceves S, Abonia P, Atkins A, Bonis P, et al. Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;3(6);477-488. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30096-7.

49. Lima J, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van S, Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6);1417-1423. doi: 10.1002/cpt.2015.

50. Massironi S, Mulinacci G, Gallo C, Elvevi A, Danese S, Invernizzi P, et al. Mechanistic insights into eosinophilic esophagitis: therapies targeting pathophysiological mechanisms. *Cells*. 2023 Oct;12(20):2473. doi: 10.3390/cells12202473.

51. Molina F, Ugalde L, Arias L, Armenteros E, Relaño C, Casabona S, et al. Proton pump inhibitor effect on esophageal protein signature of eosinophilic esophagitis, prediction, and evaluation of treatment response. *Allergy*. 2023 Nov. doi: 10.1111/all.14979.

52. Yoon H, Youn Y, Park J, Park H. Reversibility of endoscopic features after treatment for eosinophilic esophagitis. *Yonsei Med J*. 2021 Jun;62(6);487-493. doi: 10.3349/ymj.2021.62.6.487.

53. Strossman N, Donovan K, Trovato A, Manem N, Nudelman N, Tadros M, et al. Exploring treatment options for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Insights*. 2022 Jul;13(3);228-237. doi: 10.3390/gastroent13030023.

54. Fernandez N, Raja S, Scarpignato C, Lynch K, Ahuja N, Horsley J. Eosinophilic esophagitis: updates on key unanswered questions. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1481(1);30-42. doi: 10.1111/nyas.14421

55. Syverson E, Hait E. Update on emerging pharmacologic therapies for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;18(4);207-212.

56. Lucendo AJ. Drug treatment strategies for eosinophilic esophagitis in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022 Feb;23(7):827-840. doi: 10.1080/14656566.2022.206007

57. Hirano I, Collins M, Katzka D, Mukkada V, Falk G, Morey R, et al. Budesonide oral suspension improves outcomes in patients with eosinophilic esophagitis: results from a phase 3 trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;20(3):525-534. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.022.

58. Dellon E, Collins M, Katzka D, Mukkada V, Falk D, Morey D. Long-term treatment of eosinophilic esophagitis

with budesonide oral suspension. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Jul; 20(7);1488-1498.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.020.

59. Ketchem C, Reed C, Stefanadis Z, Dellon S. Treatment with compounded fluticasone suspension improves the clinical, endoscopic, and histologic features of eosinophilic esophagitis. Dis Esophagus. 2021 Jul;34(7). doi: 10.1093/dote/daaa120.

60. Chen X, Li X. Budesonide oral suspension improves outcomes in patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 May;20(5);1188-1189.

61. Nennstiel S, Schlag C. Treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids. World J Gastroenterol. 2020 Sep;26(36);5395-5407. doi: 10.3748/wjg.v26.i36.5395

62. Hirano I, Safroneeva E, Roumet M, Comer G, Eagle G, Schoepfer A, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of fluticasone propionate orally disintegrating tablets versus placebo for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Apr;51(8);750-759. doi: 10.1111/apt.15703.

63. Nistel M, Furuta G, Pan Z, Hsu S. Impact of dose reduction of topical steroids to manage adrenal insufficiency in pediatric eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jun;76(6);786-792. doi: 10.1097/MPG.0000000000003588.

64. Rosen I, Mahamed A, Garah J, Magen R, Shaoul R. The management and course of eosinophilic esophagitis in Israeli children. Acta Paediatr. 2021 May;110(5);1653-1657. doi: 10.1111/apa.15746.

65. Kochis S, Cooke D, Dantzer J, Wood R, Keet C. Low detection of adrenal suppression secondary to swallowed steroids for eosinophilic esophagitis in a quality improvement project. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Dic;8(10);3647-3649. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.050.

66. Gonsalves N, Aceves S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jan;145(1);1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.011.

67. Główczewski A, Krogulska A. Formulations of topical steroids in eosinophilic esophagitis—current treatment and emerging possibilities. J Clin Med. 2022 Mar;11(5);1454. doi: 10.3390/jcm11051454.

68. Chawla K, Alabbas B, Sheth D, Papademetriou M. As easy as EoE: a novel and effective multidisciplinary approach to care of patients with eosinophilic esophagitis in the age of biologics. Dig Dis Sci. 2020 Aug; 65(8):2196-2202. doi: 10.1007/s10620-020-06366-4.

69. Lam A, Ma C, Lee J, Bredenoord A. Eosinophilic esophagitis: new molecules, better life?. Curr Opin Pharmacol. 2022 Apr; 63:102183. doi: 10.1016/j.coph.2022.102183.

70. Cafone J, Ruffner M, Spergel J. The role of eosinophils in immunotherapy. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Jan; 7;20(1):1. doi: 10.1007/s11882-020-0895-x.

71. Ridolo E, Barone A, Ottoni M, Peveri S, Montagni M, Nicoletta F. The new therapeutic frontiers in the treatment of eosinophilic esophagitis: biological drugs. Int J Mol Sci. 2024 Jan;25(3):1702. doi: 10.3390/ijms25031702.

72. Dellon E, Rothenberg M, Collins M, Hirano I, Chehade M, Bredenoord A, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. N Engl J Med. 2022 Dec;387(25):2317-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2205982.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Fajardo Paulette, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa.

Curación de datos: Espinosa Karen, Loor Katty, Lucero Ximena.

Análisis formal: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Investigación: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Metodología: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Administración del proyecto: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Recursos: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Software: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Supervisión: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Validación: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Visualización: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Redacción - borrador original: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.

Redacción - revisión y edición: Fajardo Paulette, Espinosa Karen, Loor Katty, Loor Inés, Chica Glenda, Jarrín Teresa, Lucero Ximena.