



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

**MANUAL SOBRE LA ESOFAGITIS  
EOSINOFÍLICA (EOE)**

**MANUAL SOBRE LA ESOFAGITIS  
EOSINOFÍLICA**

v20141110

## **Tabla de contenido**

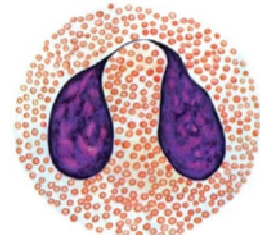
<b>1. ¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES EOSINOFÍLICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (EEGI)?</b> .....	<b>2</b>
<b>1. 1. CLASIFICACIÓN DE LAS EEGI</b> .....	<b>2</b>
<b>1. 2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS EEGI</b> .....	<b>3</b>
<b>1. 3. ORIGEN DE LAS EEGI: LA ALERGIA</b> .....	<b>3</b>
1.3.1. Respuestas alérgicas Th2 y acumulación de eosinófilos en las EEGI.....	3
<b>2. ¿QUÉ ES LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA (EoE)?</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EEGI Y DE LA EOE</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 LA EoE COMO UNA ENFERMEDAD ALÉRGICA. ETIOPATOGENIA</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3. BASES GENÉTICAS DE LAS EEGI Y DE LA EoE</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4.¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCE?</b> .....	<b>7</b>
<b>2.5. PAPEL DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE) EN LA EOE</b> .....	<b>8</b>
<b>2.6. ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?</b> .....	<b>9</b>
<b>2.7. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO: REMODELACIÓN FIBROSA DE LAS EEGI Y DE LA EoE</b> .....	<b>11</b>
<b>2.8. TRATAMIENTO DE LA EoE</b> .....	<b>12</b>
2.8.1. Tratamiento dietético.....	13
2.8.2. Tratamiento farmacológico en la EoE.....	14
2.8.3. Tratamiento endoscópico de la EoE .....	15
2.8.4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA EoE: .....	16

## 1. ¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES EOSINOFÍLICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (EEGI)?

Las enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal (EEGI) comprenden un grupo de enfermedades inflamatorias de origen desconocido que presentan como característica común una densa infiltración por leucocitos eosinófilos afectando distintas capas y tramos del tubo digestivo.

### ¿Qué son los eosinófilos?

Los eosinófilos son granulocitos derivados de la médula ósea, un tipo de leucocitos sanguíneos con funciones pro inflamatorias que están implicados principalmente en la protección frente a parásitos<sup>1</sup> y en reacciones de tipo alérgico<sup>2, 3</sup> y que participan habitualmente en las enfermedades alérgicas como la rinitis estacional, la dermatitis atópica o el asma bronquial.



Los eosinófilos son reclutados desde la sangre hacia los tejidos, incluido el tracto digestivo, donde desempeñan sus funciones, formando parte de la estructura normal de ciertos órganos del tubo digestivo, donde pueden ser encontrados en mayor número que en otros tejidos del organismo, aunque sin infiltrar el epitelio en condiciones normales. El esófago, en condiciones normales, está desprovisto de eosinófilos.

La acumulación de eosinófilos en los tejidos por encima de los límites de normalidad, y su presencia en el epitelio constituye un hallazgo común de numerosos trastornos gastrointestinales entre los que se encuentran, entre otras, las enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal (EEGI).

### 1. 1. CLASIFICACIÓN DE LAS EEGI

La clasificación de las EEGI ha sido realizada atendiendo a la parte del tubo digestivo afectado, de acuerdo con el siguiente esquema:

Enfermedad	Parte del tubo digestivo afectada
- <u>Esofagitis Eosinofílica (EOE)</u>	- Esófago
- Gastroenteritis Eosinofílica (GE)	- Estómago - Intestino delgado
- Colitis eosinofílicas - Proctocolitis eosinofílicas	Puede implicar en ciertos casos también: - Esófago - Colon
	- Colón Poseen un cuadro clínico y epidemiológico característico

→ Aunque no se consideran específicamente dentro de las EEGI, están los síndromes hipereosinofílicos (SHE), que pueden afectar también al tubo digestivo en una cierta proporción de casos.

## **1. 2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS EEGI**

Las EEGI son consideradas trastornos mixtos, es decir comparten:

- Características de trastornos mediados por IgE (como el síndrome de alergia oral o las reacciones anafilácticas desencadenadas por alimentos)
- Características de trastornos mediados exclusivamente por linfocitos (como las colitis inducidas por proteínas alimentarias o la enfermedad celíaca).

El origen de las EEGI parece surgir de la interrelación entre elementos del ambiente y factores genéticos individuales del paciente, que en el caso particular de la EoE podrían además estar modulados por la exposición al ácido de la mucosa del esófago

## **1. 3. ORIGEN DE LAS EEGI: LA ALERGIA**

Las EEGI han sido consideradas trastornos inflamatorios asociados a alergia gastrointestinal. El hecho de que aproximadamente 3 de 4 pacientes con EEGI asocien diversas manifestaciones de atopia refuerza la idea de que la acumulación de eosinófilos en el tubo digestivo está dirigida por la exposición del sujeto a antígenos presentes en la dieta<sup>4, 5</sup> o en el ambiente<sup>6</sup>: La mayoría de los pacientes presentan una historia personal y/o familiar de asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad a fármacos, alimentos o inhalantes, eosinofilia sanguínea y niveles séricos elevados de IgE. Los pacientes con EEGI con frecuencia presentan también pruebas cutáneas de *prick* y de radioabsorbancia alérgica positivas (RAST), y muestran respuestas clínicas e histológicas satisfactoria a diversas terapias útiles en otras enfermedades alérgicas, o mediante dietas carentes de alérgenos.

### **1.3.1. Respuestas alérgicas Th2 y acumulación de eosinófilos en las EEGI.**

La alta incidencia de la EoE con respecto a las demás EEGI ha permitido utilizar información obtenida del estudio de esta enfermedad y extrapolarla a otras formas de eosinofilia digestiva. El reclutamiento de eosinófilos hacia la pared del tubo digestivo sigue los estímulos que modulan la biología de estas células, conocida a partir del estudio de las enfermedades alérgicas, en especial el asma bronquial.

Numerosos estudios avalan una asociación entre distintas alergias y la EoE. De hecho, los estudios en animales y en los seres humanos demostraron el papel etiopatogénico de las citoquinas correspondientes al patrón de linfocitos colaboradores Th2: interleuquina (IL) 5, IL-13 y eotaxina 3 (un factor quimiotáctico selectivo para los eosinófilos).

IL-5 desempeña una función integral en la inducción de inflamación eosinofílica, en tanto que es un factor importante para la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación no sólo de los eosinófilos, sino también de los linfocitos T y los mastocitos en las reacciones alérgicas crónicas. IL-5 ha sido también claramente involucrada en la fisiopatología del asma alérgica<sup>7, 8</sup> y en la remodelación fibrosa asociada a la inflamación bronquial<sup>9</sup> y cutánea<sup>10</sup>.

IL-13, una citoquina inmunorreguladora implicada en diversas enfermedades alérgicas, está sobre-expresada por los eosinófilos sanguíneos de pacientes con diferentes trastornos inflamatorios eosinofílicos, incluyendo la EoE <sup>11</sup>.

Los linfocitos Th2 son potentes activadores de la producción de anticuerpos, especialmente IgE. Se ha evidenciado producción local de IgE y cambio de clase hacia IgE en la mucosa esofágica de paciente con EoE <sup>12</sup>.

## **2. ¿QUÉ ES LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA (EOE)?**

El esófago es un conducto muscular que permite el paso de los alimentos desde la faringe hasta el estómago mediante su movimiento. La Esofagitis Eosinofílica es un trastorno inflamatorio crónico de origen inmunitario que se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción (mal funcionamiento) esofágico, caracterizado por una densa infiltración de leucocitos eosinófilos.<sup>13</sup> La inflamación se restringe al esófago, que en condiciones normales, está totalmente exento de eosinófilos. Se excluye por tanto una afectación en tramos más distales del tubo digestivo.

### **2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EEGI Y DE LA EOE**

Las EEGI son conocidas desde antiguo, pero han sido consideradas enfermedades muy infrecuentes, por este motivo su epidemiología ha sido desconocida, pero en los últimos años el interés por estas patologías ha crecido. Este cambio se debe en gran medida a la descripción, al creciente diagnóstico y reconocimiento de la EoE en todos los países desarrollados. Ha pasado de ser una enfermedad mal diagnosticada<sup>14</sup> a convertirse en la segunda causa de esofagitis crónica.

La EoE es una enfermedad claramente emergente. En los últimos años hemos asistido a una explosión en la epidemiología de la enfermedad; los casos descritos en la literatura proceden principalmente de países de Europa y de Norteamérica, y en menor medida, de Asia, Sudamérica y Australia<sup>15</sup>. La enfermedad se distribuye por todos los continentes, excepto África, de forma paralela a la del asma bronquial y otras enfermedades atópicas, que afectan a las áreas geográficas de mayor desarrollo socioeconómico, lo que implica a factores ambientales además de los inmunológicos y genéticos. La EoE es más frecuente en áreas urbanizadas con mayor desarrollo socioeconómico en comparación con áreas rurales, con independencia de la raza del paciente<sup>16,17</sup>. La exposición ambiental parece, por tanto, un factor de riesgo tan importante como la predisposición genética.

Más del 65% de casos de EoE se presentan en la infancia<sup>18</sup>, aunque ha sido descrita en pacientes a lo largo de todas las edades de la vida<sup>19</sup>. A diferencia de otras enfermedades de naturaleza inmunoalérgica, la EoE en todas las edades afecta predominantemente a varones (más de ¾ partes de los casos), siendo su presentación más común en los adultos durante la 3ª a 5ª décadas de la vida<sup>20</sup>.

La prevalencia actual de la EoE (número de casos /población) se estima entre 46-52 casos/100000 habitantes y la incidencia (número nuevo de casos de una enfermedad diagnosticada durante un periodo de tiempo, que suele estimarse en un año, en una población determinada) de 1/1000.<sup>21</sup>

¿Por qué está aumentando la incidencia de Eoe?

- En primer lugar por un incremento en el reconocimiento de la misma. Los profesionales cada vez están más concienciados de la existencia de la enfermedad y la buscan ante síntomas compatibles.
- Por otro lado, al ser una enfermedad que no acorta la esperanza de vida, cada vez es mayor el número de pacientes; ya que a los ya diagnosticados se van sumando los casos nuevos.
- La hipótesis de la higiene sostiene que crecer en ambientes más “estériles”, como sucede en países desarrollados, conlleva una disminución a la exposición de alérgenos y por tanto, una disminución de la tolerancia a los diversos antígenos<sup>22</sup>.
- Parece que factores ambientales, como los pólenes pueden desencadenar EoE. Este hecho se apoya en la distribución estacional de la enfermedad: se diagnostican más casos coincidiendo con la época de polinización.
- Está claro que ciertos alimentos producen esofagitis. El porqué algunos alimentos previamente tolerados resultan desencadenantes de la enfermedad es desconocido en la actualidad. Los intentos de atribuirlo a cambios en los cultivos, modificaciones genéticas, pesticidas u otros tratamientos de dichos cultivos carecen en la actualidad de evidencia científica y precisan de más estudios.

## **2.2 LA EoE COMO UNA ENFERMEDAD ALÉRGICA. ETIOPATOGENIA**

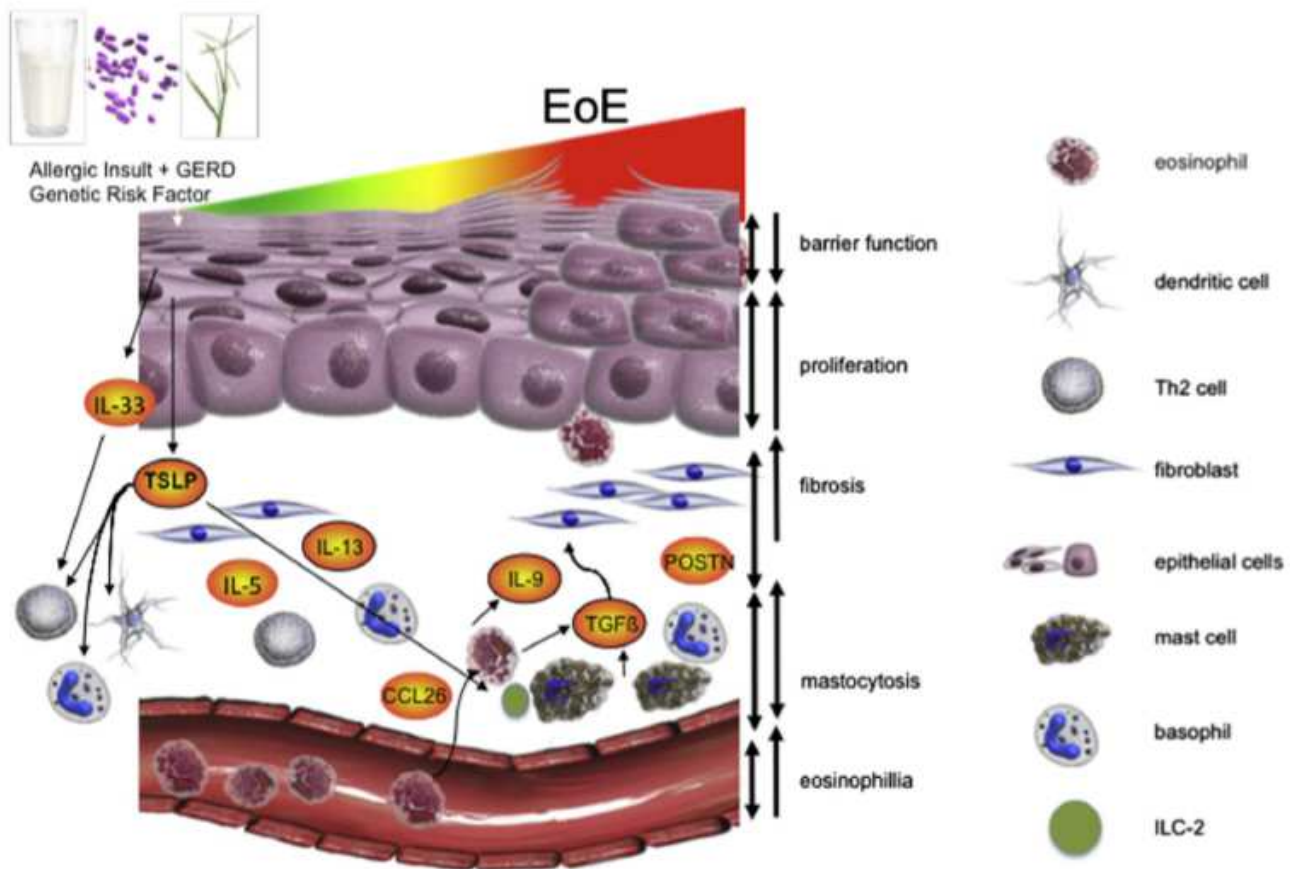
Las alergias alimentarias son cuadros clínicos secundarios a la ingesta, contacto o inhalación de alimentos que desencadenan una respuesta inmune inadecuada del organismo.

Varias razones han llevado a relacionar la alergia con la EoE, debido a que la mayoría de los pacientes muestran historia familiar o personal de asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad a fármacos, a alimentos, a inhalantes, eosinofílica sanguínea o aumento de los niveles de Inmunoglobulina E. Los pacientes pueden mostrar remisión de su enfermedad tras la retirada de ciertos alimentos de la dieta o tras el tratamiento farmacológico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o corticoides.

Además, se ha considerado el papel potencial de los aeroalérgenos en el desarrollo de EoE, debido a la correlación entre las variaciones estacionales en el diagnóstico de nuevos casos y la concentración de polen ambiental. La EoE se diagnostica principalmente en niños y adultos jóvenes, que con mucha frecuencia asocian otras formas de alergia como asma, rinitis, conjuntivitis, sensibilización a alimentos o a pólenes, etc.

La teoría más reciente afirma que determinados estímulos antigénicos, bien alimentarios y/o ambientales (como pólenes), penetrarían en el esófago, cuyo epitelio estaría dañado. Los

antígenos serían captados por células de la capa basal y por células presentadoras de antígeno que producirían una cascada inflamatoria al segregar determinadas sustancias como la TSLP (linfopoietina tímica estromal), esta a su vez estimularía los linfocitos Th2, quienes producirían sustancias proinflamatorias como la IL-5, IL-13 o la eotaxina eosinófila. Estas citoquinas reclutarían a los eosinófilos que circulan por los vasos sanguíneos adyacentes y darían lugar a inflamación y a fibrosis. Los eosinófilos migrarían hacia las capas superficiales (epitelio del esófago), acumulándose en ella. La inflamación estimularía la producción de fibrina y colágeno que daría lugar a fibrosis subepitelial y posterior rigidez<sup>23</sup>.



Merves J et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2014. (in press)

### 2.3. BASES GENÉTICAS DE LAS EEGI Y DE LA EoE

La agregación familiar de pacientes con estas enfermedades (un 10% de los pacientes tienen otros familiares con EEGI<sup>24, 25</sup>) ha abierto el camino para implicar a ciertos genes reguladores de la respuesta inmune en el origen de estas enfermedades. En el caso de la EoE, los transcriptomas (conjunto de ARN mensajero resultante de la traducción del genoma de una célula bajo determinadas condiciones y en un momento dado de su desarrollo) muestran una expresión alterada de aproximadamente 574 genes respecto a sujetos sanos, que además

presentan un alto nivel de conservación (similitud) entre los pacientes<sup>26, 27</sup>. Estos transcriptomas parecen ser un prometedor marcador que distinga la EoE de otras formas de eosinofilia esofágica y, todavía más interesante, los sujetos con enfermedad activa de aquellos que se encuentran en remisión<sup>28</sup>.

La filagrina es una proteína que mantiene íntegra la barrera epitelial del esófago (también la de la piel). Se ha visto que los pacientes con EoE presentan variantes genéticas que producen disminución de la filagrina en el epitelio lo que favorece la pérdida de integridad del mismo. La consecuencia es la entrada de alérgenos vía digestiva a través de esa barrera dañada, ocasionando una respuesta inflamatoria.

Otra alteración genética de los pacientes con EoE promueve la producción de la TSLP (linfopoyetina tímica estromal). Esta es una proteína que estimula la activación de los linfocitos Th2. Estos a su vez producen otras sustancias que reclutan eosinófilos desde la sangre, de tal forma que van llegando hasta el epitelio esofágico donde se acumulan. DE todas estas sustancias, las interleuquinas 5 (IL-5) y 13 (IL-13), juega un papel fundamental. La sobreexpresión del gen de la TSLP se ha encontrado preferentemente en sujetos el sexo masculino, localizado en la región autosómica de los cromosomas sexuales

La IL-13 es capaz de estimular la expresión de varios genes que a su vez estimulan a producción de sustancias como la eotaxina 3 y la periostina que promueven el reclutamiento y la adhesión de los eosinófilos, y también de disminuir la expresión de otras proteínas como la desmogleína, cuya función es similar a la de la filagrina, pues contribuye a mantener intacta la barrera del epitelio esofágico.

En al EoE no interviene sólo cambios genéticos; también se produce activación o supresión (inactivación) de ciertos genes que puede venir influida por estímulos externos, entre ellos por estímulos ambientales, es lo que se llama **epigenética**. Algunos de los genes sobre los que actúan estos agentes epigenéticos son el CCL26, algunos fragmentos de RNA: miR-21 y miR-223<sup>28</sup>.

## **2.4. ¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCE?**

Cuando el esófago se inflama, su función se altera, apareciendo diferentes síntomas que reflejan su función anormal. Las manifestaciones son muy variadas, pudiendo ser diferentes entre los distintos pacientes y en las distintas edades, probablemente en función de la capacidad de los pacientes para comunicar eficazmente sus síntomas (en el caso de niños). Algunos pacientes presentan síntomas de manera constante, mientras que en otros aparecen de modo intermitente o de forma estacional.

Mientras que en los niños más pequeños predominan el rechazo al alimento, los vómitos o el dolor abdominal<sup>29</sup>, a partir de la adolescencia la disfagia y la impactación de alimento son los síntomas que más frecuentemente conducen al diagnóstico<sup>30</sup>.



Los síntomas más frecuentes en adultos son:

- Disfagia o dificultad que surge al tragar alimentos.
- Vómitos
- Dolor abdominal o torácico
- Atasco o impactación de alimento, en los que se nota que el alimento se para completamente tras la garganta. Muchas veces pueden requerir una endoscopia urgente.
- Síntomas de reflujo ácido, como ardores.

Los síntomas más frecuentes en niños son:

- Rechazo del alimento
- Falta de peso y crecimiento
- Náuseas
- Vómitos
- Regurgitación
- Dolor abdominal, epigástrico o torácico
- Hipersalivación
- Síntomas de reflujo gastroesofágico
- A partir de la adolescencia, la enfermedad se manifestaría con disfagia o la impactación del alimento (síntomas más predominantes en adultos).

Es interesante hacer notar que estos pacientes, niños y adultos, comen muy lentamente, empleando más tiempo que el resto de la familia o que el resto de sus compañeros de comedor (en el caso de niños), y suelen beber tras cada bocado para ayudar el paso del bolo alimenticio.

La intensidad de los síntomas no se correlaciona con los hallazgos endoscópicos: pacientes asintomáticos pueden tener importantes lesiones esofágicas, mientras que otros con muchos síntomas pueden presentar escasa alteración en la endoscopia.

## **2.5. PAPEL DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE) EN LA EOE**

Se ha especulado sobre la posible participación del reflujo gastroesofágico específicamente en la fisiopatología de la EoE<sup>31</sup>, aunque la coexistencia de ambos procesos pueda ser considerada a la vez origen y consecuencia de la misma<sup>32</sup>. En este sentido, las gastroenteropatías eosinofílicas bien pudieran responder a una causa multifactorial, determinada por la exposición a alérgenos alimentarios o ambientales sobre el sistema inmunológico de la mucosa digestiva, modulado en algunos casos por la exposición al ácido en individuos genéticamente predispuestos.

Hasta hace no mucho tiempo se pensaba que la EoE y el RGE eran dos entidades absolutamente independientes; sin embargo, se ha constatado que ambas pueden coexistir en un mismo paciente. Una mucosa esofágica inflamada podría favorecer la existencia de reflujo gastroesofágico y este, a su vez, empeorar la EoE. Los hallazgos endoscópicos e incluso microscópicos de ambas entidades pueden ser similares. La principal diferencia

estriba en que los pacientes con RGE curan clínica e histológicamente tras el tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP), mientras que los pacientes que padecen EoE pueden mejorar algo sus síntomas (se suprime la acción del ácido sobre el esófago), pero no se objetiva mejoría desde el punto de vista microscópico.

En el año 2011 se describe una nueva entidad: Eosinofilia Esofágica Respondedora a IBP (EE R-IBP). La clínica y las características macro y microscópicas son indistinguibles de la EoE, pero curiosamente responden a IBP. Aunque todavía no se sabe muy bien dónde encajar esta entidad, parece ser un subtipo de EoE que responde a IBP. La respuesta a largo plazo o su transformación en una EoE precisa más investigaciones y mayor experiencia en el tiempo para sacar conclusiones<sup>33</sup>.

## 2.6. ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

La sospecha de la EoE a partir de unos síntomas compatibles precisa necesariamente la realización de una endoscopia durante la cual se tomará unas pequeñas muestras de tejido, cuyo análisis al microscopio mostrará la presencia 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento (x400). Se recomienda tomar entre 3 a 5 biopsias del esófago proximal, medio y como distal, pues la sensibilidad diagnóstica es del 55% con una, 97% con tres y 100% con las cinco<sup>34,35</sup>. La EoE afecta de manera aislada al esófago, de modo que la inflamación eosinofílica debe estar ausente en las biopsias tomadas en estómago y duodeno<sup>36</sup>. Además, deben ser excluidas otras causas de eosinofilia esofágica, entre ellas y de manera específica la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

La biopsia es imprescindible porque el aspecto endoscópico del esófago en estos pacientes fue descrito como "normal" entre 1/3 y 1/4 parte de los casos. Por tanto, la simple apariencia del esófago no permite asegurar el diagnóstico, ya que puede parecer normal. La EoE es una causa muy prevalente de disfagia, con una prevalencia de hasta el 22% en los pacientes con disfagia no obstructiva<sup>37</sup>. Estos resultados justifican la toma de biopsias rutinarias en caso de sospecha<sup>37</sup>.

El diagnóstico de la EoE precisa excluir inflamación en otros tramos del tubo digestivo y otros posibles diagnósticos como la ERGE o la existencia de enfermedad celíaca (la EoE y la enfermedad celiaca coexisten en un 5% de los pacientes). Las endoscopias pueden ser necesarias también en el seguimiento y para comprobar la respuesta al tratamiento. En casos dudosos puede ser necesaria la realización de otras pruebas como una pHmetría (valora la existencia de reflujo y la cantidad del mismo).

Desde el punto de vista endoscópico, las lesiones que se ven con más frecuencia en la EoE son:

- Edema de la pared y disminución de la vascularización.
- Surcos longitudinales: laceraciones o heridas superficiales de la mucosa del esófago.
- Exudados blanquecinos: acúmulos de eosinófilos en la superficie mucosa

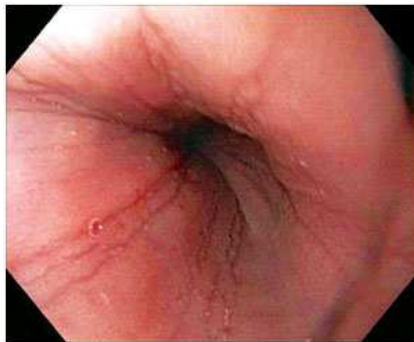
- Anillos fijos o traquealización: aparición de anillos transversales que se asemejan al aspecto de una tráquea.
- Estenosis: estrechamiento del calibre (diámetro) el esófago<sup>38</sup>.



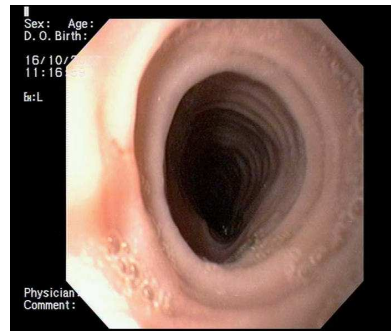
Imagen de un esófago normal



Acúmulos de eosinófilos



Surcos longitudinales



Traquealización

Tras el diagnóstico es importante que el paciente también sea estudiado por un médico especialista en alergia, quien realizará distintos análisis y pruebas cutáneas para tratar de identificar que alimentos, pólenes u otras sustancias pueden estar relacionados con la enfermedad. Las principales pruebas son test cutáneos, llamados Prick test y test en sangre, llamados RAST o CAP test. En algunos casos se pueden utilizar otros test como los Patch test o los micro arrays. La principal desventaja de estas pruebas es que su negatividad no excluye que un alimento sea responsable de la EoE, mientras que su positividad tampoco implica, necesariamente, que ese alimento sea causante de la enfermedad y tengamos que prescindir de él.

En algunos casos, y especialmente en el niño puede ser necesaria la colaboración de un especialista en nutrición que nos ayude a llevar una dieta equilibrada y que valore la pertinencia de suplementos.

Uno de los principales retos consiste en establecer nuevos métodos diagnósticos que no resulten invasivos y cuya eficiencia sea similar a la de la endoscopia, pero que resulte menos invasiva.

Uno de ellos es el **String test**: se basa en el conocimiento de que los eosinófilos activados presentes en el epitelio esofágico secretan una serie de proteínas específicas, que no se encuentran ni en condiciones normales ni en pacientes con reflujo gastroesofágico. Estas sustancias pueden ser detectadas mediante un dispositivo consistente en una cápsula con reactivos que reaccionan ante ciertas sustancias, sujeta a un hilo y fácil de tragar la noche previa a acudir al hospital. Este cordón permanece colocado en esófago, sin producir molestias ni interferir con el sueño, y a la mañana siguiente es retirado, una vez que se ha impregnado con las proteínas presentes en la superficie del esófago y que derivan de las células inflamatorias. Hay estudios hechos en pacientes pediátricos con resultados prometedores, ya que hay bastante concordancia con los resultados obtenidos e la endoscopia<sup>39</sup>.

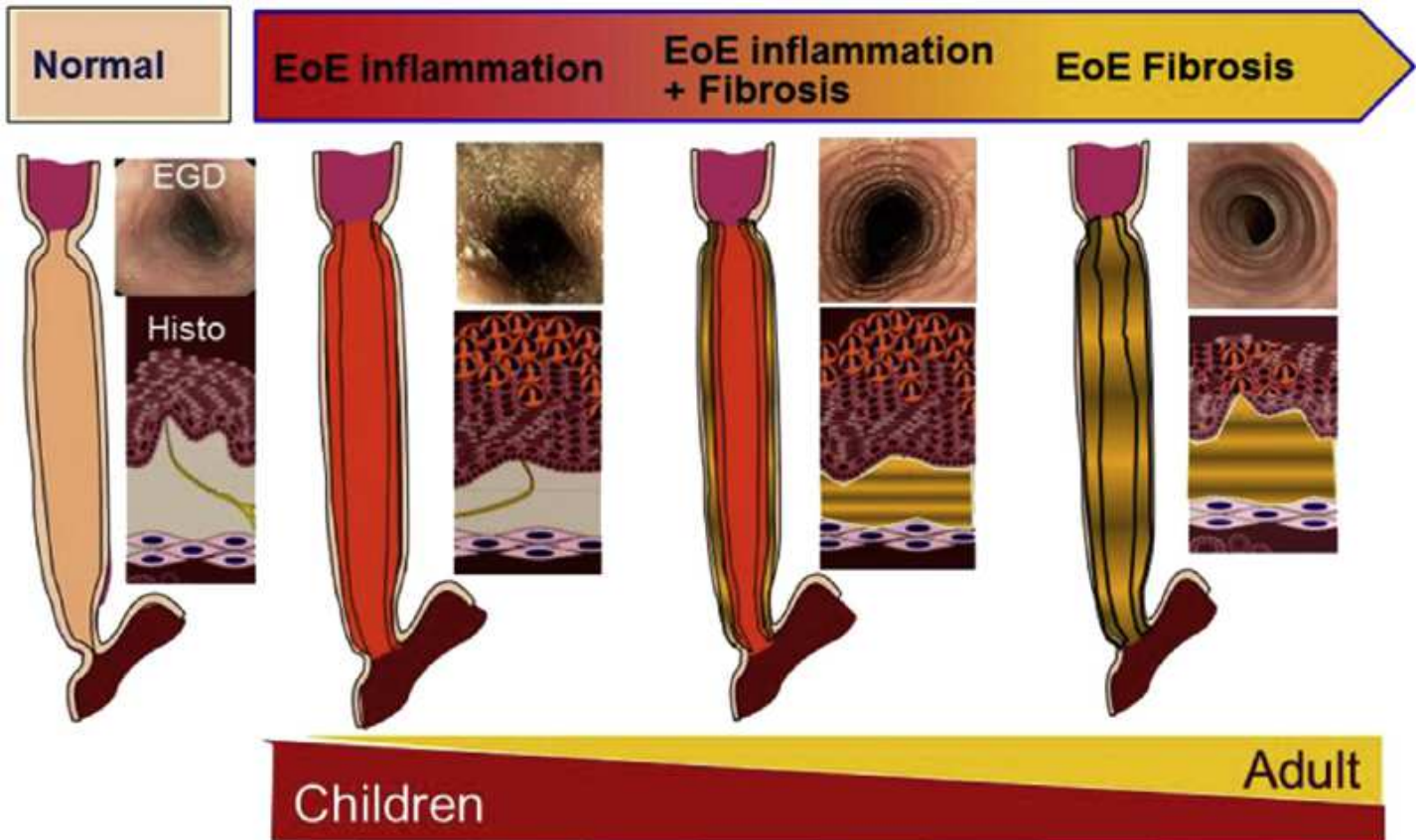
Otra prometedora técnica es la **Citoesponja**: consiste en una cápsula recubierta de gelatina y acoplada a un cordón que es deglutida por el paciente con un sorbo de agua. El paciente está sentado y no precisa sedación. El procedimiento es breve, unos 5 minutos y parece que recoge material de forma más extensa que con las tomas de biopsia, lo cual supone un importante beneficio, ya que la lesión de la EoE es parcheada. Los estudios están realizados con pocos pacientes y todos adultos. En todos los casos, prefirieron la citoesponja a la realización de una endoscopia<sup>40</sup>.

## **2.7. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO: REMODELACIÓN FIBROSA DE LAS EEGI Y DE LA EoE**

La inflamación mantenida del esófago produce fibrosis de la capa conjuntiva lo que da lugar a rigidez del mismo y a un progresivo estrechamiento de su calibre. Según la teoría de la remodelación esofágica, en primer lugar se produciría una llegada de eosinófilos al epitelio y con el paso el tiempo la fibrosis y el estrechamiento predominarían sobre la inflamación. Esta situación podría ser reversible, fundamentalmente en la infancia y en las fases iniciales de la enfermedad; de ahí el interés por encontrar y retirar, en la medida de lo posible, el agente causal, dietético y/o ambiental<sup>41</sup>.

La remodelación fibrosa en el tubo digestivo tiene también importantes repercusiones clínicas; el depósito de colágeno en la EoE podría asociarse con síntomas de disfagia y con trastornos motores.

Aunque la EoE puede afectar de manera notable la calidad de vida de los que la padecen, obligándoles a restringir muchos alimentos en sus dietas, tomar medicación durante tiempos largo, o a restringir sus actividades sociales (como comer en restaurantes, comer en comedores escolares, viajar, etc.), no parece reducir la expectativa de vida, en tanto que no se han comunicado en la literatura mortalidad alguna relacionada con la EoE ni se ha asociado a la aparición de lesiones malignas; en adultos la EoE parece no afectar el estado nutricional a lo largo del tiempo, pero sí que puede ser causa de retraso del crecimiento en niños.



### Teoría de la remodelación

## 2.8. TRATAMIENTO DE LA EoE

La EoE es una enfermedad crónica, con inflamación persistente a lo largo del tiempo y que afecta la calidad de vida de los pacientes. Al hablar de su tratamiento debemos tener en cuenta que:

- a) No existen estrategias de tratamiento universalmente aceptados para los pacientes con EoE, que pueden variar entre el simple control de los síntomas a la completa resolución del infiltrado inflamatorio.
- b) No disponemos de estudios que comparen las distintas modalidades de tratamiento.
- c) Los síntomas esofágicos en la EoE son con frecuencia intermitentes, y los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante largos periodos de tiempo, incluso en presencia de inflamación eosinofílica epitelial persistente. Por tanto, surgen dudas sobre la conveniencia de restringir la terapia a periodos sintomáticos, o prescribir un tratamiento de mantenimiento.
- d) No existe una escala de síntomas comúnmente aceptados para valorar la severidad de la enfermedad o la eficacia de cada modalidad de tratamiento.

El objetivo terapéutico contempla la resolución de los síntomas y la respuesta endoscópica, considerando esta la existencia de menos de 5 eosinófilos por campo de gran aumento<sup>42</sup>.

Entre las terapias ensayadas se encuentran:

- a) Aquellas dirigidas a la eliminación de la dieta de posibles alérgenos desencadenantes, una medida que, aunque puede resultar útil, no está exenta de dificultades.
- b) Empleo de diversos fármacos útiles en otras condiciones inflamatorias y alérgicas, pero sin indicación formalmente establecida para la EoE.
- c) Tratamientos endoscópicos, que mediante dilataciones esofágicas, tratan de corregir las alteraciones en el calibre del esófago.

No todas las EoE se relacionan con alergia, en aproximadamente  $\frac{1}{4}$  parte de los pacientes no se puede encontrar ninguna forma de sensibilización alérgica con las pruebas habituales. En estos casos, que son más comunes en adultos, también mejoran con los tratamientos farmacológicos descritos a continuación:

Las distintas formas de tratamiento son:

Dietético	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dieta elemental</li><li>- Dieta de exclusión</li><li>- Eliminación de alimentos basada en pruebas de alergia</li></ul>
Farmacológico	<ul style="list-style-type: none"><li>- Inhibidores de la bomba de protones</li><li>- Corticoides sistémicos</li><li>- Corticoides tópicos</li><li>- Otros tratamientos farmacológicos</li></ul>
Endoscópico	<ul style="list-style-type: none"><li>- Desimpactación del alimento retenido en esófago</li><li>- Dilataciones</li></ul>

### **2.8.1. Tratamiento dietético**

**DIETA ELEMENTAL:** Consiste en la alimentación con una fórmula compuesta de aminoácidos, lípidos, monosacáridos, vitaminas y minerales carente de capacidad antigénica. A pesar de ser el patrón oro para el tratamiento de la EoE pediátrica, la dieta elemental posee una serie de desventajas, como su alto precio y mal sabor, que supone que en muchos casos deba ser administrada mediante sonda nasogástrica. Otra desventaja es que no puede ser empleada de manera crónica. También plantea dificultad a nivel social.

**DIETA DE EXCLUSIÓN:** Consiste en eliminar de la dieta aquellos alimentos que ocasionan alergia con mayor frecuencia con independencia de los resultados de las pruebas alérgicas individuales. Los alimentos más frecuentemente implicados son: leche, huevos, cereales,

legumbres (incluida soja), frutos secos y pescados. La reintroducción seriada de alimentos en aquellos pacientes con respuesta a la dieta de eliminación permite identificar antígenos causales concretos, tanto en adultos<sup>42</sup> como en niños<sup>43</sup>

En conclusión, la exclusión empírica de los alimentos potencialmente más alergénicos es un método seguro y eficaz (más en niños que en adultos) con EoE. Logra la resolución de la enfermedad en un porcentaje variable según las series<sup>44</sup>, lo que permite identificar los alimentos responsables de la enfermedad y controlar la misma.

**ELIMINACIÓN DE ALIMENTOS BASADA EN PRUEBAS DE ALERGIA:** Consiste en suprimir de la dieta aquellos alimentos frente a los que se demostraban resultados positivos en las pruebas de alergia. Las alergias pueden ser investigadas a través de la historia clínica, mediante detección de IgE específicas en sangre o mediante pruebas cutáneas como las cutáneas de prick o el uso de parches epicutáneos.

La rentabilidad de estas pruebas para identificar los alérgenos responsables de la EoE es limitada, ya que las alergias, incluso alimentarias que sufra el paciente no deben ser forzosamente la causa de la EoE. Por otro lado, un paciente puede tener pruebas negativas, y sin embargo presentar EoE por algún alimento responsable. Además, la mayoría de los pacientes precisan excluir de la dieta más de un alimento, por lo que debe vigilarse estrechamente el riesgo de déficit nutricional<sup>45</sup> que deben ser apropiadamente compensados, especialmente en el caso de los niños.

La reintroducción de alimentos es muy importante en el manejo dietético de los pacientes con EoE, y debería ser considerada siempre después de conseguir biopsias esofágicas normales tras cualquier estrategia de tratamiento dietético. La secuencia de reintroducción debe ser planeada, comenzando con aquellos alimentos menos sospechosos de causar EoE, como frutas y vegetales, seguidos por aquellos otros más probables, como cereales, leche o huevos. Los estudios endoscópicos se realizarán de manera programada tras la introducción de un alimento o grupo de alimentos, o tan pronto como el paciente desarrolle síntomas esofágicos.

### **2.8.2. Tratamiento farmacológico en la EoE**

No existen tratamientos farmacológicos específicos para la EoE y la recaída tras la retirada del fármaco suele ser la norma general por lo que se requieren tratamientos crónicos o en ciclos repetidos. Por ello cada terapia debe ser evaluada en términos de eficacia y seguridad, para evitar o minimizar sus posibles efectos adversos. Se emplean diversas terapias:

**INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP):** Este tratamiento resulta útil para distinguir entre EoE y enfermedad de reflujo gastroesofágico, y para aquellos pacientes diagnosticados de EoE que sufren síntomas secundarios del reflujo<sup>33</sup>.

**CORTICOIDES SISTÉMICOS:** La Prednisona ha sido uno de los fármacos más ampliamente empleados desde los primeros casos descritos de EoE. Por el carácter crónico de la enfermedad, los esteroides sistémicos no son recomendados debido a sus efectos adversos y deberían sólo reservarse para casos severos o urgentes.

**CORTICOIDES TÓPICOS:** Este tratamiento es el elegido como de primera línea en numerosos pacientes con EoE<sup>46</sup>. Los corticoides tópicos (propionato de fluticasona y budesonida) son el tratamiento farmacológico más frecuentemente utilizado tanto para tratar la inflamación como para evitar que reaparezca, intentando por este mecanismo controlar los síntomas de la enfermedad. Son muy bien tolerados, y poseen muy pocos efectos secundarios al absorberse mínimamente a sangre. El más común es la aparición de hongos en la faringe o esófago. Sin embargo, la inflamación reaparece con frecuencia en unos meses al suspender el tratamiento. Por tanto, la decisión de mantener tratamiento crónico con esteroides deglutidos debe ser individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta su edad, la gravedad de la enfermedad y su adhesión al tratamiento. En niños se debe vigilar la eventual aparición de retraso en el crecimiento.

Al no existir preparados comerciales específicos para EoE, se suelen utilizar los disponibles para el asma o la rinitis alérgica, en forma de polvo de inhaladores o ampollas. Los más frecuentemente empleados son la fluticasona deglutida y la budesonida viscosa oral, que deben ser tragados manteniendo al menos media hora de ayuno tras su ingesta para mantener un tiempo de contacto máximo entre el preparado y la mucosa inflamada. La preparación magistral de fórmulas gelatinosas puede facilitar la toma de medicación a los niños con EoE. Se están ensayando nuevas formulaciones que resultan más eficaces.

- Otros tratamientos farmacológicos. Por su analogía con el asma bronquial se ha empleado cromoglicato sódico y montelukast, que no han mostrado eficacia en esta enfermedad.
- Otros fármacos, denominados biológicos, están siendo estudiados. Las series de pacientes son muy pequeñas y son precisos más estudios antes de probar la eficacia de los mismos.

### **2.8.3. Tratamiento endoscópico de la EoE**

Desde las primeras descripciones de la enfermedad en la literatura, la EoE se ha asociado a alteraciones en el calibre del esófago, que han tratado de ser corregidas mediante dilataciones endoscópicas. La utilidad del tratamiento endoscópico en la EoE es evidente en situaciones de emergencia, en la que es mandatario aliviar una impactación de alimento que bloquea el esófago.

**DESIMPACTACIÓN DE ALIMENTO RETENIDO EN ESÓFAGO.** La impactación de alimento en el esófago es la manifestación que más frecuentemente conduce al diagnóstico de EoE en adultos. Aproximadamente un 50% de los adultos con EoE tiene una impactación alimentaria. La impactación de alimento en las formas pediátricas de la enfermedad no es común y acontece aproximadamente en un 13%; quizá la razón más plausible de esta



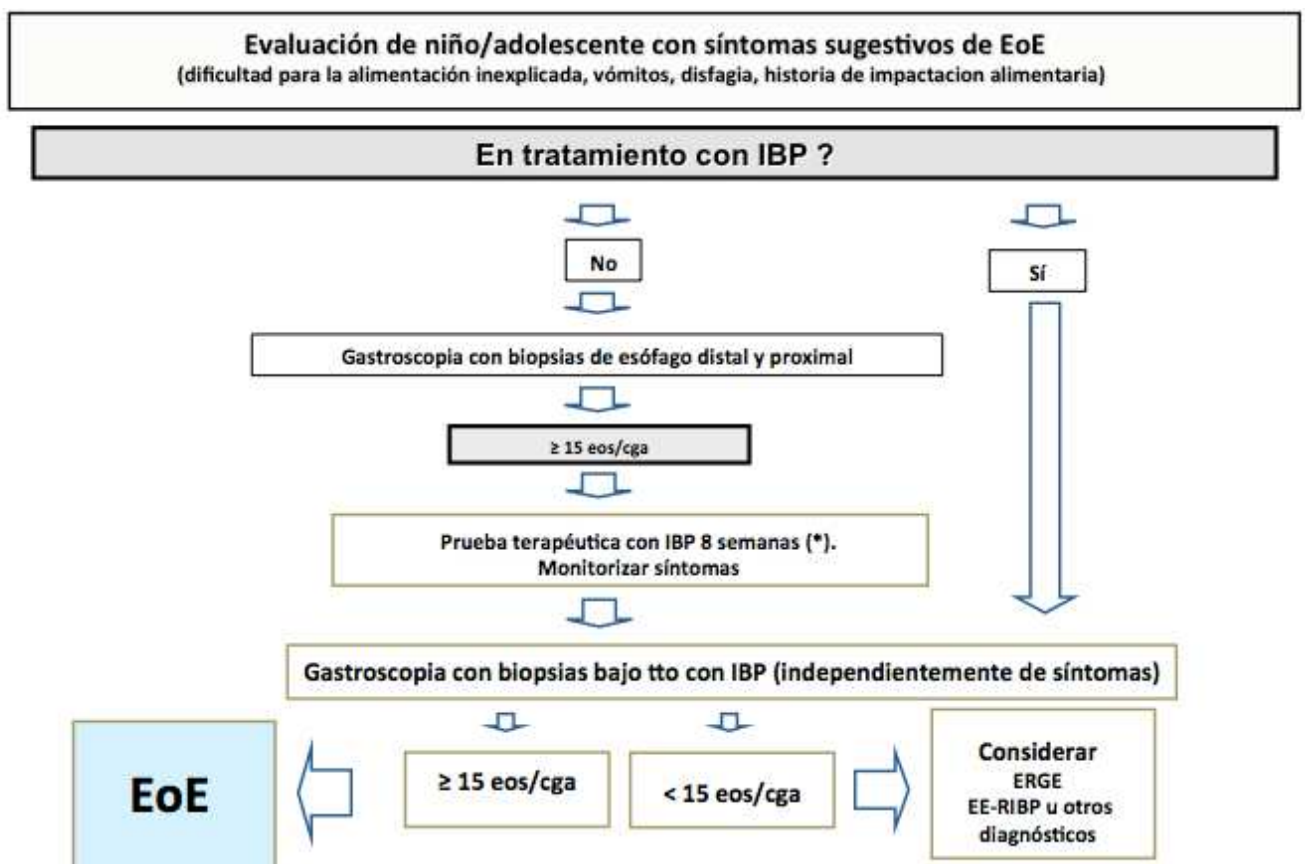
diferencia estriba en el mayor grado de fibrosis del esófago del adulto con respecto al infantil.

**TRATAMIENTO DE LA EOE MEDIANTE DILATACIONES.** Las dilataciones endoscópicas podrían ser restringidas a los dos subgrupos de pacientes con EoE bien establecidos: Aquellos con fallo del tratamiento médico (farmacológico o dietético), y aquellos con una estenosis persistente o definitiva<sup>47</sup>.

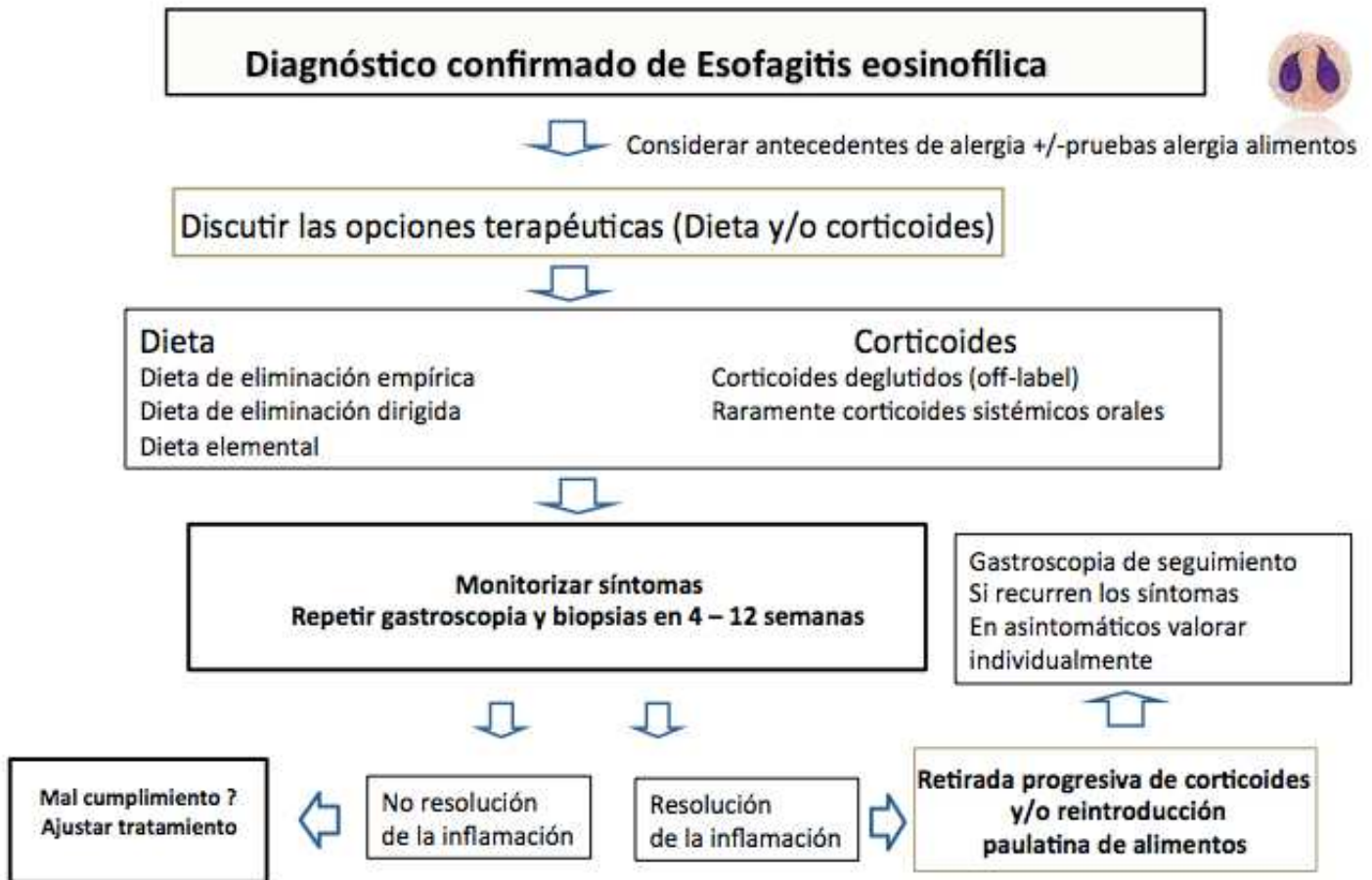
La dilatación endoscópica debería considerarse una alternativa de tratamiento en pacientes con EoE que presentan estenosis esofágicas sin respuesta a otros tratamientos. El principal problema de las dilataciones es el dolor que ocurre después de las mismas y que es transitorio. La complicación más frecuente es la perforación, pero con los actuales endoscopios flexibles es un acontecimiento muy poco frecuente.

#### 2.8.4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA EoE:

En el año 2011, la ESPGHAN: sociedad europea de gastroenterología y nutrición pediátrica, estableció un algoritmo diagnóstico y terapéutico que está vigente en la actualidad y cuyo esquema se detalla a continuación<sup>41</sup>:



(\* Se puede suspender antes el tratamiento con IBP si no hay mejoría en lactantes y niños pequeños con síntomas clínicamente significativos (vómitos frecuentes y/o rechazo del alimento con fallo de medro) para evitar retraso en el diagnóstico y comienzo del tratamiento



Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis (EoE) in Childhood:  
A Position Paper of the Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology  
Committee of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr (epub ahead of print)

## EN RESUMEN....

- las EEGI en general y la EoE en particular son enfermedades de descripción reciente.
- La prevalencia de la EoE se estima en 46-53 casos por 100000 habitantes. Su incidencia es creciente.
- Los antígenos alimentarios y ambientales pueden ser desencadenantes de la enfermedad.
- Se han descrito alteraciones genéticas que, junto con las condiciones epigenéticas desarrollan la enfermedad
- Los síntomas son variables según la edad, predominando el fallo de crecimiento, los vómitos y el rechazo del alimento en los niños y la disfagia, el dolor torácico y la impactación en los adultos

- El diagnóstico requiere a realización de endoscopia que puede ser normal en un 25-30% de los pacientes, por lo que debe ir acompañada de al menos 3 tomas de biopsia de los tramos proximal, medio y distal.
- El diagnóstico exige la existencia de >15 eosinófilos por campo de gran aumento, la ausencia de infiltración esofágica en otros tramos del tubo digestivo y la existencia de síntomas compatibles.
- El tratamiento puede ser dietético, eliminando el o los alimentos responsables o medicamentoso con IBP o corticoides deglutidos.
- Las recaídas son frecuentes al abandonar el tratamiento, pero no se ha visto que la EoE acorte la esperanza de vida ni que se produzca malignizaciones.

Muchos son los retos pendientes: encontrar marcadores séricos de enfermedad y remisión, buscar métodos diagnósticos menos invasivos pero igual de eficaces, realizar tratamientos más sencillos y con menos peso en la calidad de vida del paciente, descubrir nuevos fármacos que permitan el control de la enfermedad. Junto con los profesionales de la medicina dedicados a estos temas, debemos situarnos nosotros, afectados y para ello, debemos aunar nuestras voces. **AEDESEO** puede ser un cauce excelente para conseguirlo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Behm CA, Ovington KS. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice. 16 ed. 2000:202-209.
2. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. 39 ed. 1986:177-253.
3. Weller PF, et al. Role of the eosinophil in allergic reactions. 22 ed. 1996:109s-115s.
4. Gonsalves N. Food allergy and eosinophilic gastrointestinal illness. *Gastroenterology Clin North Am* 2007; 36: 75-91.
5. Pratt CA, Demain JG, Rathkopf MM. Food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders: guiding our diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 170-188.
6. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, Wolfsen H, Raimondo M, Guarderas JC, Achem SR. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 828-833.
7. Gleich GJ, Kita H. Bronchial asthma: lesions from murine models. 94 ed. 1997:2101-2102.
8. Cieslewicz G, Tomkinson A, Adler A, Duez C, Schwarze J, Takeda K, Larson KA, LEOE JJ, Irvin CG, Gelfand EW. The late, but not early, asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. 104 (3) ed. 1999:301-308.
9. Ghara-Kermani M, McGarry B, Lukacs N, Huffnagle G, Egan RW, Phan SH. The role of IL-5 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. 64 ed. 1998:657-666.
10. Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ong YE, Levi-Schaffer F, Kay AB. The relationship between allergen-induced tissue eosinophilia and markers of repair and remodeling in human atopic skin. 169 ed. 2002:4604-4612.
11. Schmid-Grendelmeier P, Altnauer F, Fischer B, Bizer C, Straumann A, Menz G, Wüthrich B, Simon HU. Eosinophils express functional IL-13 in eosinophilic inflammatory diseases. *J Immunol* 2002; 169: 1021-1027.
12. Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, Collins MH, Mingler MK, Ahrens A, Putman PE, Abonia JP, Santos J, Rothenberg ME. Local B cells and IgE production in the esophageal mucosa in Eosinophilic Esophagitis. *Gut* .2009.
13. Glenn T et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1342-1363.

14. Lucendo AJ, Pascual-Turrión JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letrán A, Caballero MT, Larrauri J. Endoscopic, bioptic and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. 39 ed. 2007:765-771.
15. Molina-Infante J, Hernández-Alonso M, Pérez-Gallardo B, Martín-Noguerol E. The first Asian case report of eosinophilic esophagitis in an asymptomatic adult: what about a proton pump inhibitor trial? J Chin Med Assoc 2009;72:166-167.
16. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in Prevalence, Diagnostic Criteria, and Initial Management Options for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in the United States. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010.
17. Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, Spergel JM. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:415-419.
18. Liacouras CA, Bonis P, Putman PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, LEOE JJ, Hogan SP, Wershil BK, Rothenberg ME, Ackerman SJ, Gomes I, Murch S, Mishra A, Furuta GT. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. 45 ed. 2007:370-391.
19. Liacouras C. Eosinophilic esophagitis in children and adults. 37 ed. 2003:S23-S28.
20. Lucendo Villarín AJ, De Rezende L. Esofagitis eosinofílica: Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. 30(4) ed. 2007:234-241.
21. Dellon. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin N Am. 2014 (43) . 201-218
22. Dellon. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2014. 147.(8): 1238-1254.
23. Merves J et al. Eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014. 112 (5): 397-403.
24. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. J Allergy Clin Immunol. 2004. 113(1):11-28.
25. Collins MH, Blanchard C, Albonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, Putman PE, Jameson SC, Assa'ad AH, Konikoff MR, Stringer KF, Rothenberg ME. Clinical, Pathologic, and Molecular Characterization of Familial Eosinophilic Esophagitis Compared With Sporadic Cases. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:621-629.
26. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad A, Putman PE, Aronow BJ, Rothenberg ME. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. 116(2) ed. 2006:536-547.

27. Sherrill LD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment options. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:23-32.
28. Sherrill JD. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* .43. 2014. 269-280.
29. Noel RJ, Putman PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. 26 ed. 2004:940-941.
30. Lucendo AJ, Pascual-Turrión JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letrán A, Caballero MT, Larrauri J. Endoscopic, bioptic and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. 39 ed. 2007:765-771.
31. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. 102(6) ed. 2007:1301-1306.
32. Merwat SN, Spechler SJ. Might the Use of Acid-Suppressive Medications Predispose to the Development of Eosinophilic Esophagitis? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1902.
33. Liacouras CA et al Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults 2011.128 (1): 3-20
34. Beltrán C, García R, Espino A, Silva C. Esofagitis Eosiofílica: una entidad emergente. *Rev. Otorrinolaringol Cir Cabeza cuello*. 2009; 69:287-98.
35. Gonsalvez N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. 64(3) ed. 2006:313-319.
36. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1013-1021.
37. Ricker J. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:27-35.
38. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodríguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus* 2011;24:E11-E15.
39. Furuta. Gut. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. 2012
40. Katzka. Cytosponge in Eosinophilic esophagitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015; 13:77-83
41. Papadopoulou A. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *JPGN*. 2014. 58 (1): 107-118

42. Hirano I. Clinical Implications and Pathogenesis of Esophageal Remodeling in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 43 (2014) 297–316
43. Lucendo. Six food elimination diet Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, González-Castillo S, Rodríguez-Dominguez B, Angueira T, Mota-Huertas T, Yagüe-Compadre JL. Efficacy of six-food elimination diet in adult eosinophilic oesophagitis: A prospective study. *Gut* 2011.
44. Peterson KA. Which patients with eosinophilic esophagitis should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol Rev.* 2014 (16) 364
45. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, Jacques K, Wang D, Melin-Aldana H, Nelson SP. Identification of Specific Foods Responsible for Inflammation in Children With Eosinophilic Esophagitis Successfully Treated With Empiric Elimination Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-149.
46. Sojo Aguirre A. Esofagitis eosinofílica. *Bol. S Vasco-Nav.Pediatr.* 2009; 41:2-8.
47. Schoepfer AM, Gschossmann J, Scheurer U, Seibold F, Straumann A. Esophageal strictures in adult eosinophilic esophagitis: dilation is an effective and safe alternative after failure of topical corticosteroids. *40(2) ed.* 2008:161-164.