

Actualización en esofagitis eosinofílica: pasado, presente y futuro

Marta García Del Pino*, **Ana Belén Caparrós Nieto***,
Honorio Miguel Armas Ramos**.

* Médico residente de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Canarias.

** Médico adjunto de Pediatría. Unidad de Digestivo y Hepatología infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Canarias.

.....

Resumen

La esofagitis eosinofílica es una entidad que ha ido aumentando su prevalencia en los últimos años, convirtiéndose en la segunda causa de disfunción esofágica, y la primera de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Por ello, han surgido nuevas guías de actualización en las que se ha modificado, fundamentalmente, el protocolo de diagnóstico y su tratamiento. Como cambios principales en el diagnóstico, se ha eliminado la prueba diagnóstica con IBPs y se considera indispensable la anatomía patológica de biopsia recogida mediante endoscopia, con un recuento de eosinófilos superior a 15 por campo de gran aumento. En cuanto al tratamiento, dentro de la primera línea se mantienen en el mismo escalón terapéutico las dietas de eliminación empíricas (no han demostrado utilidad las dietas guiadas por test de alergia), los IBPs y los glucocorticoides deglutidos, dando las diferentes opciones al paciente y tomando la decisión en consenso. Palabras clave: esofagitis eosinofílica, pediatría, alergia alimentaria, impactación, disfagia

Update on eosinophilic esophagitis: past, present and future

Abstract

Eosinophilic esophagitis is an entity that has increased its prevalence in recent years, becoming the second cause of esophageal dysfunction, and the first of dysphagia and food impaction in children and young adults. Therefore, new updating guides have emerged in which the diagnostic protocol and its treatment have been modified fundamentally. As main changes in the diagnosis, the diagnostic test with PPIs has been eliminated and the anatomy pathology of biopsy collected by endoscopy is considered indispensable, with an eosinophil count greater than 15 per high-power field. Regarding the treatment, the empirical elimination diets (the diets guided by the allergy test), the PPIs and the swallowed glucocorticoids have not been shown within the same therapeutic step, giving the patient different options and taking the decision in consensus.

Key words: eosinophilic esophagitis, children, food allergy, food impact, dysphagia

Introducción

Entre 1993 y 1994 se comenzó a considerar a la esofagitis eosinofílica (EoE) como una entidad clínica bien diferenciada^{1,2}. Previamente, se consideraba una enfermedad "rara" dada su escasa prevalencia. Sin embargo, mejoras en el diagnóstico han hecho que casos que previamente eran considerados como simples reflujos gastroesofágicos (RGE) ahora pasen a tratarse de EoE, por lo que su prevalencia ha ido en aumento. Por tanto, se trata de una patología en auge con un aumento de su prevalencia que ha hecho imprescindible la creación de nuevas guías actualizadas que recojan novedades en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y monitorización.

Concepto y epidemiología

La esofagitis eosinofílica constituye la segunda causa de disfunción esofágica, y la primera de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Se trata de una patología crónica y local en la que se produce inflamación a nivel esofágico y en la que juegan un papel fundamental los eosinófilos³. Sin embargo, existen otras entidades en las que podemos encontrar la presencia de eosinófilos a nivel esofágico sin que esto asocie esofagitis como tal. Este hecho se puede observar en algunas patologías como son: reflujo gastroesofágico, acalasia, enfermedad de Crohn, celiaquía, vasculitis, hipersensibilidad a fármacos e incluso la enfermedad de injerto contra huésped, etc. En todos estos casos hablaremos de eosinofilia esofágica.

En cuanto a su epidemiología, se puede presentar a cualquier edad con un pico de incidencia en la infancia y otro a los 30-50 años. El sexo masculino constituye un fuerte factor de riesgo para padecer la enfermedad⁴, así como la mayor frecuencia de antecedentes de atopia (asma, rinitis y/o dermatitis)⁵ y alergias alimentarias, sobre todo a leche y huevo, que se manifiestan en estos pacientes⁶. En cuanto a su incidencia y prevalencia ambas han aumentado siendo la primera de en torno 0,7-10/100000 habitantes al año, y la segunda de 0,2-43/100000 habitantes al año⁷.

En el año 2011 se produce uno de los cambios más importantes en su manejo debido a que se descubre el efecto antiinflamatorio que producen por sí mismos los inhibidores de la bomba de protones (IBPs)⁸. Hasta entonces, se incluía a los IBPs en las pruebas diagnósticas, de tal modo que al administrarlo a un paciente si éste respondía clínicamente al tratamiento se descartaba el diagnóstico de EoE y se consideraba que padecía ERGE. Por tanto, sólo aquellos pacientes no respondedores a IBPs podían ser diagnosticados de EoE. En este año aparece un nuevo fenotipo, el EoE respondedora a IBPs, y la relación entre ambas patologías cambia, siguen siendo dos patologías distintas, pero ya no excluyentes la una de la otra, y ambas pueden coexistir e interactuar entre sí.

Los síntomas nos orientarán en primera instancia al diagnóstico de esta patología. En niños mayores y adultos predomina la clínica de disfagia a sólidos (70-80%), la impactación alimentaria (33-54%) y el dolor retroesternal

no relacionado con la deglución⁹. En niños más pequeños predominan síntomas similares a los del RGE, vómitos, molestias abdominales, rechazo a la ingesta de algunos alimentos e incluso fallo de medro¹⁰.

Pese a todo ello, los síntomas no se correlacionan con la actividad histológica de la enfermedad y, por tanto, no serán útiles para valorar la respuesta al tratamiento, siendo necesaria la realización de endoscopias de control que monitoricen la enfermedad y su respuesta al tratamiento¹¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de EoE se realiza mediante biopsia demostrando la presencia de un recuento mayor o igual a 15 eosinófilos por campo de gran aumento a nivel esofágico. Este límite o punto de corte tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% para el diagnóstico¹².

Puesto que los cambios inflamatorios se producen de forma parcheada, éstos pueden no estar presentes en todas las biopsias¹³. Por ese motivo, se aconseja realizar la toma de biopsias de aquellas zonas que presenten alteraciones macroscópicas en la endoscopia. La presencia de anillos longitudinales y de exudados blanquecinos son las alteraciones que se han relacionado con la presencia de un mayor recuento de eosinófilos. Anteriormente, se aconsejaba la toma de 2-4 biopsias a distintos niveles esofágicos (distal y proximal), sin embargo, en la última guía publicada en 2017 se recomienda la toma de al menos 6 biopsias, lo que aumentará las probabilidades de llegar al diagnóstico definitivo¹⁴.

Al realizar una endoscopia se obtienen tres tipos de datos: densidad de eosinófilos y alteraciones anatómicas a nivel micro y macroscópico.

Collins et al. (2016) elaboraron una escala histológica para evaluar la EoE. Las alteraciones histológicas descritas fueron: presencia de microabscesos de eosinófilos, descamación epitelial, gránulos extracelulares de eosinófilos, la estratificación superficial y la eosinofilia peripapilar¹⁵. Sin embargo, las anomalías histológicas en las biopsias de pacientes con EoE no son específicas, aunque tienden a ser más graves en pacientes con esta patología.

En cuanto a la endoscopia, varios hallazgos

han sido asociados a la EoE, como son los surcos o anillos longitudinales, exudados o placas blanquecinas y la disminución del calibre del esófago. A pesar de esto, en la edad pediátrica estos hallazgos de forma aislada no han demostrado su utilidad para el diagnóstico y solo están validados para la edad adulta¹⁶.

Solamente el recuento sérico de eosinófilos ha demostrado una relación estadísticamente significativa con el grado de eosinofilia esofágica, con el consiguiente descenso significativo tras el tratamiento con IBP y/o corticoides^{17,18}. Sin embargo, este parámetro tiene poca precisión diagnóstica dada su baja especificidad, por lo que no existen métodos no invasivos para el diagnóstico y monitorización de la EoE, siendo necesarias, como ya se ha comentado previamente, la realización de endoscopias de control en torno a las 6-12 semanas post-tratamiento¹⁴. Este hecho supone un mayor consumo de recursos, así como de riesgos intrínsecos a su realización, por lo que en muchos hospitales la realización de las mismas se demora. Por este motivo es necesario desarrollar nuevas técnicas no invasivas que faciliten el manejo de la enfermedad.

Actualmente se están estudiando dos nuevos dispositivos menos invasivos que son el String Test o test de la cuerda y la citoesponja. Ambos se realizan haciendo que el paciente trague una cápsula sujeta a una cuerda. En el primer caso, esta cápsula recogerá secreción luminal del esófago y posteriormente se extraerá para medir la cantidad de proteínas de degradación de eosinófilos presentes en la muestra. La segunda prueba se realiza de forma similar, pero se mide el nivel de degradación que sufre una especie de "gelatina" que constituye la cápsula. Ambas han demostrado buena correlación con el grado de eosinofilia esofágica, aunque ninguna está validada en la actualidad, por lo que se requieren más estudios^{19,20}.

Historia natural

En cuanto a la historia natural de la enfermedad se conoce que la duración de la enfermedad no tratada, valorada por el diagnóstico tardío revisado en estudios retrospectivos, constituye un factor de riesgo mayor para el remodelado esofágico y la formación de estenosis, apoyando así, la teoría de que se trata de una enfermedad crónica y progresiva. Se inicia como una forma de inflamación aguda,

que pasa a una fase crónica y que puede acabar en formas fibro-estenosantes. Gracias a los avances en el tratamiento, podemos actuar de diversas maneras sobre esta historia natural evitando o frenando su progresión^{14,21}. La afectación de la calidad de vida de estos pacientes es notoria, dando como manifestaciones principales las dificultades sociales, los problemas del sueño, la depresión, la ansiedad y los problemas escolares. La ansiedad deriva principalmente de la noción de enfermedad crónica, el miedo a la progresión y las dietas restrictivas. Las escalas de valoración de la calidad de vida son claramente peores en la edad pediátrica y en aquellos niños con síntomas esofágicos más pronunciados y con dietas más restrictivas^{14,22}.

Por otra parte, no existe evidencia de que se trate de una condición de premalignidad. Si bien, si se ha podido asociar la eosinofilia esofágica con el esófago de Barret^{14,21}.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, hablaremos por una parte del tratamiento farmacológico y por otra parte del tratamiento dietético. De la misma manera abordaremos el tratamiento de inducción y de mantenimiento dentro de cada uno de los apartados, siendo los objetivos principales de la terapia de mantenimiento minimizar la sintomatología, prevenir las complicaciones, preservar la calidad de vida, e intentar producir los mínimos efectos secundarios con la terapia de mantenimiento a largo plazo¹⁴.

Tratamiento farmacológico

Inhibidores de la bomba de protones (IBP). No existen datos sobre su utilidad en esta patología hasta 2011, momento en que comienza a aparecer en las guías un fenotipo de EEO respondedoras a IBP. Los primeros estudios hablaban de unas tasas de respuesta a la terapia de inducción de la remisión del 50% a las 8 semanas de tratamiento. Se ha visto a lo largo de estos años que existe diferencias en la respuesta en función de si el paciente tiene una pHmetría patológica o no (70% vs 29%)²³ del límite considerado como remisión histológica, y observándose mejores respuestas cuando la dosis total diaria se da repartida en dos tomas (20-40 mg/día en adultos y 1-2 mg/kg/día en niños). Como terapia de mantenimiento, se ha demostrado que, tras la retirada del mismo en pacientes responde-

dores, tanto la clínica como la eosinofilia esofágica reaparecen en el plazo de 3-6 meses. En un estudio publicado en 2016 en el *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, se mostró una tasa de respuesta a la terapia de inducción con IBP en niños del 78%, con un 73% de mantenimiento de la remisión tras un año de seguimiento con dosis mínimamente efectivas²⁴.

Las dosis usadas para el tratamiento con IBP son las siguientes²¹:

- Dosis de inducción:
Niños: 1-2 mg/kg/día en 2 tomas.
Adultos: 20-40 mg cada 12 horas.
- Dosis de mantenimiento:
Niños 1 mg/kg/día.
Adultos: 20-40 mg cada 24 horas.

Corticoides tópicos. En la última guía de actualización de 2017¹⁴, se evalúan 11 ensayos clínicos randomizados en los que se estudian distintos tipos de corticoide (fluticasona/budesonida), distintas formas de administración, duración del tratamiento y definición de remisión. Se observa mayor tasa de respuesta con forma de budesonida viscosa o efervescente frente a la inhalada (64% vs 27%), e igual respuesta con dosis de 1 mg dos veces al día que con 2 mg dos veces al día, por lo que se opta por utilizar la dosis más baja²⁵. El tratamiento de inducción se mantiene entre un mínimo de cuatro semanas y un máximo de 12²⁶. En cuanto al tratamiento de mantenimiento con este tipo de fármacos, hay varios estudios realizados en niños y adolescentes, como el publicado en 2014 en *Gastroenterology*, en el que se muestra una tasa de respuesta a la terapia de mantenimiento con fluticasona del 73%²⁷. Por otra parte, otro estudio publicado en 2016 en *The American Journal of Gastroenterology* muestra que la fluticasona deglutida es efectiva en la terapia de mantenimiento a largo plazo en niños con EEO tras un seguimiento de dos años, sin mostrar serios efectos secundarios ni problemas de crecimiento²⁸. En cuanto a los efectos adversos demostrados, el más notorio es la candidiasis esofágica que se encuentra en el 10% de los pacientes tratados con estos fármacos, suele ser asintomática y constituye un hallazgo incidental en endoscopias de control. Por otra parte, sí se ha visto en varios estudios un descenso en los niveles basales de cortisol sin demostrarse alteraciones en el crecimiento ni aparición de signos o síntomas

de insuficiencia suprarrenal. Hasta que se conozcan más datos al respecto, se recomienda monitorizar los niveles de cortisol basal en niños tratados con dosis altas de corticoides deglutidos por largos periodos de tiempo, así como los que los utilizan de forma concomitante vía nasal o inhalada²⁹.

Las dosis usadas para el tratamiento con corticoides tópicos son las siguientes²¹:

- Dosis de inducción:
Fluticasona: 1600-1760 mcg/día repartido en 2 tomas.
Budesonida:
Niños: 1-2 mg/día repartido en 2 dosis.
Adultos 2-4 mg/día repartido en 2 dosis.
- Dosis de mantenimiento:
Fluticasona: 880-1760 mcg/día repartido en 2 dosis.
Budesonida: dosis similares a las de inducción.

Corticoides orales o sistémicos: Hasta la guía de 2011³⁰, se recomendaban en casos que no respondían a los corticoides tópicos o cuando se buscaba una respuesta rápida (una disfagia severa, deshidratación grave). Tras varios estudios como el publicado en 2008 en la revista *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, en el que se demuestra la misma eficacia de los corticoides vía tópica o sistémica, con una tasa de efectos secundarios de los sistémicos de un 40%, frente a un 15% con los tópicos, en la actualidad, no está recomendado su uso en el tratamiento de la EEO³¹.

Tratamiento dietético

Como ya hemos comentado, la EEO constituye “un tipo especial de alergia alimentaria” y, por tanto, existen una serie de medidas dietéticas orientadas a su tratamiento.

Dieta elemental. Consiste en una alimentación exclusiva con fórmulas de aminoácidos elementales sin capacidad antigénica, durante un mínimo de 6 semanas, eliminando cualquier otro tipo de alimento. Pese a conseguir unas tasas de respuesta entorno al 90% según un metanálisis publicado en 2014 en *Gastroenterology*, tiene desventajas importantes³². Sus principales inconvenien-

tes son la baja palatabilidad, que en muchas ocasiones conlleva la colocación de sondas sanogástricas para su administración, el alto coste, y el importante impacto social y sobre la calidad de vida de los pacientes. Por todo ello, y pese a su alta tasa de respuesta, en la actualidad sólo se utiliza cuando no ha sido efectiva la dieta de eliminación empírica de 6 alimentos o en lactantes muy pequeños^{14,21}.

Dieta de eliminación guiada por test de alergia. A lo largo de los últimos años se ha mostrado que este tipo de dieta basada en los resultados de RAST, *prick test* o *patch test*, muestran remisión histológica en menos de un tercio de los pacientes. Esto se puede explicar de forma sencilla sabiendo, desde que fuera publicado en el año 2016 en la revista *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, la relación existente entre la EEO y las alergias medidas por IgG4³³. En la actualidad no tenemos test diagnósticos para alergias mediadas por este mecanismo, por lo que, sabiendo que no se trata de una alergia mediada por IgE, no es útil realizar pruebas de alergia convencionales para guiar una dieta en la EEO. Según un estudio publicado en 2015 en la misma revista, y tras evaluar la respuesta a las dietas guiadas por exclusión de alimentos con IgE positivos por *microarrays*, se encontró remisión histológica en sólo un 7% de los casos³⁴.

Dieta de eliminación empírica. La dieta de eliminación empírica de 6 alimentos (leche de vaca, gluten, huevo, soja, frutos secos, y pescado y mariscos), muestra remisión histológica en aproximadamente el 74% de los pacientes³⁵. El alto grado de restricción dietética y el gran número de endoscopias a realizar (tras la introducción de cada alimento), requiere poner en la balanza el éxito y la recompensa. Por ello, actualmente se tiende a hacer un abordaje escalonado eliminando inicialmente los dos alimentos más alergénicos (leche de vaca y gluten), y si no hay respuesta seguir sumando alimentos. Con la dieta de exclusión de 2 alimentos se han apreciado tasas de respuesta superiores al 40%, y con la de exclusión de 4 alimentos, remisión histológica en el 54% de los adultos y en el 64% de los niños aproximadamente. Además, se ha demostrado que la evitación prolongada de alimentos desencadenantes puede llevar a una remisión clínica e histológica sostenida sin fármacos³⁶. En estudios realizados en niños, no se han demostrado déficits de nutrientes ni retrasos en el crecimiento ni du-

rante la exclusión de alimentos, ni tampoco durante la reintroducción de los mismos. No existen estudios que evalúen la remisión de la fibrosis y el remodelado esofágico con este tipo de dietas^{14,21}.

Ideas importantes

- Los IBP, los corticoides tópicos y la dieta constituyen la primera línea de terapia antiinflamatoria.

- La elección del tratamiento debe ser individualizada, dialogada con el paciente, y puede cambiar a lo largo del tiempo.

- La eficacia de cualquier terapia debe ser comprobada con endoscopia tras 6-12 semanas de tratamiento.

- La dilatación endoscópica debe tenerse en cuenta en pacientes con disminución de calibre esofágico que no han respondido a tratamiento antiinflamatorio. Obtiene mejoría en el 75-95% de los casos, se puede repetir cada 3-4 semanas, y la tasa de perforación es menor al 1%³⁷.

Otros fármacos

Inmunomoduladores. Parece que la azatioprina y la 6-mercaptopurina pueden jugar un papel en la inducción y el mantenimiento de la remisión en casos limitados de EEO, según un estudio publicado en 2007 en el *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*³⁸.

Antialérgicos. El cromoglicato sódico y los antihistamínicos no tienen efecto sobre los síntomas de la EEO¹⁴. No existe evidencia suficiente para recomendar el montelukast¹⁴, antagonista del receptor de los leucotrienos en estos pacientes. Por otra parte, los antagonistas selectivos de CRTH2, según una publicación en *Allergy* del 2013, sí inducen modestas mejorías clínicas e histológicas en pacientes corticodependientes con EEO activa³⁹.

Fármacos biológicos. El mepolizumab y el reslizumab (anticuerpos anti-IL5), el omalizumab (anticuerpo anti-IgE), y el infliximab (anticuerpo anti-TNF α) no han mostrado efecto sobre la sintomatología ni sobre la eosinofilia esofágica¹⁴. Sin embargo, como se ha publicado en 2015 en *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, el QAX576, un anticuerpo anti-IL13, ha demostrado una reducción de la eosinofilia esofágica de hasta un 60% tras seis meses de tratamiento⁴⁰.

Bibliografía

1. Attwod S, Smyrk T, Demeester T, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:109-116
2. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1419-1429
3. Mitros F. Inflammatory and neoplastic diseases of the esophagus. En: Appleman H, editor. *Pathology of the esophagus, stomach and duodenum*. New York: Churchill Livingstone 1984; 1-35
4. Arias Á, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:3-15
5. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asth Immunol* 2017; 118:582-590
6. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1090-1092
7. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:72-80
8. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:3-20
9. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1305-1313
10. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:30-36
11. Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:152-160
12. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015; 28:383-390
13. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF 3rd. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:798-800
14. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5:335-358
15. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017; 30:1-8
16. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:31-39
17. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, López-Viedma B, Martín-Dávila F, Pilkington-Woll JP et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105:462-467
18. Schlag C, Miehle S, Heiseke A, Brockow K, Krug A, von Arnim U et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:1122-1130
19. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013; 62:1395-1405
20. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC4, Lao-Sirieix P5, Miremedi A et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue

- collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:77-83
21. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, Lucendo AJ. Actualización terapéutica en esofagitis eosinofílica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018; 48: 242-252
 22. Franciosi JP, Hommel KA, Bendo CB, King EC, Collins MH, Eby MD et al. PedsQL eosinophilic esophagitis module: Feasibility, reliability and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:57-66
 23. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1157-1164
 24. Gutierrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704-710
 25. Miehlik S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; 65:390-399
 26. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107-118
 27. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147:324-333
 28. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andrae MH, Bagiella E et al. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1187-1197
 29. Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, Barkey JL. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12:49-54
 30. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidence Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-692
 31. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:165-173
 32. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146:1639-1648
 33. Wright BL, Kulis M, Guo R, Orgel KA, Wolf WA, Burks AW et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1190-1192
 34. van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, Akkerdaas JH, van Ree R, Terreehorst I et al. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1095-1097
 35. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1097-1102
 36. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:797-804
 37. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: a practical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8:925-934
 38. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid dependent eosinophilic esophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 865-869
 39. Straumann A, Hoesli S, Bussmann Ch, Stuck M, Perkins M, Collins LP et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC 000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy*, 2013; 68:375-385
 40. Rothemberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:500-507