



Universidad de Valladolid



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

# UTILIDAD DE LA INMUNOTERAPIA CONVENCIONAL CON POLEN EN LA ESOFAGITIS ALÉRGICA ESTACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2023-2024



Cristina Méndez Gómez

Tutor 1: Dra. Alicia Armentia Medina, Jefe de Servicio de Alergia. Hospital Universitario Río Hortega.

Tutor 2: Dr. Javier Santos Fernández, Especialista de Digestivo, S. Endoscopias. Hospital Río Carrión de Palencia.



## ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	3
a. Concepto.....	3
b. Historia y epidemiología.....	3
c. Patogénesis.....	4
d. Clínica y diagnóstico.....	4
e. Tratamiento.....	5
3. Hipótesis y objetivos de trabajo.....	5
a. Estudios anteriores de relevancia.....	5
b. Antecedentes de estudio.....	6
c. Hipótesis.....	7
d. Objetivo principal.....	7
e. Justificación.....	7
4. Materiales y métodos.....	7
a. Plan de desarrollo.....	7
b. Grupos de estudio.....	8
c. Criterios de inclusión y exclusión.....	8
d. Análisis estadístico.....	9
5. Resultados.....	9
6. Discusión.....	11
7. Conclusiones.....	18
8. Bibliografía.....	18
9. Anexos.....	21
10. Póster.....	24

## RESUMEN

**Introducción:** La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inmunoalérgica que afecta al esófago de manera crónica, causando disfunción esofágica con síntomas como vómitos, disfagia o impactación alimentaria. Desde el primer caso diagnosticado en 1970, su prevalencia ha aumentado exponencialmente, sobre todo en aquellos países de altos ingresos. Su diagnóstico será tanto clínico (positividad en las pruebas de hipersensibilidad), como histológico (presencia de >15 eosinófilos/hpf en la biopsia de mucosa esofágica), en ausencia de otras causas de eosinofilia esofágica.

**Objetivo principal:** Determinar si la inmunoterapia convencional contra el polen es una alternativa terapéutica efectiva tanto en la mejora sintomática como histológica en las biopsias de mucosa en pacientes con esofagitis eosinofílica.

**Material y métodos:** Estudio observacional de cohortes de pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica con exacerbaciones estacionales, remitidos al Servicio de Alergología, Digestivo y Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega, procedentes de bases de datos recogidas de años anteriores.

**Resultados:** De los 327 pacientes que sufrían exacerbaciones estacionales, 272 fueron tratados con inmunoterapia específica con alérgenos. Al realizar las endoscopias diagnósticas previas al tratamiento, pudimos encontrar tubos polínicos en 238 pacientes y se detectó calosa en las muestras histológicas de 240 pacientes. Se dividió a los pacientes en cuatro grupos de tratamiento. Se observó que el grupo tratado sólo con IEA mejoraron significativamente a los 2 años de empezar el tratamiento, tanto sintomatológica como histológicamente, con una OR 4.20 (IC del 95%, 1.34 -13.12).

**Conclusión:** La inmunoterapia específica con alérgeno ha demostrado ser efectiva tanto en niños como adultos con EoE, resultando en la mejora del 92.16% de los pacientes, cifra que asciende a 94.1% cuando esta terapia se combina con dieta de eliminación.

**Abreviaturas:** EoE (esofagitis eosinofílica), ERGE (enfermedad de reflujo gastroesofágico), hpf (campo de gran aumento), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza), TSLP (linfopoyetina estromal tímica), ACP (células presentadoras de antígeno), EPO (peroxidasa eosinofílica), CRD (análisis molecular de componentes alergénicos), IEA (inmunoterapia específica con alérgenos), IBPs (inhibidores de la bomba de protones), SFED-FFED-TFED (dieta de eliminación de 2-4-6 alimentos).

**Palabras clave:** Esofagitis eosinofílica, exacerbación estacional, tubos polínicos, calosa, inmunoterapia específica con alérgeno, dieta de eliminación.

## 1. INTRODUCCIÓN

### a. Concepto

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria inmunoalérgica y antígeno mediada que afecta al esófago de manera crónica, desarrollando fibrosis y disfunción esofágica (1-3). Es una enfermedad presente tanto en edad pediátrica como en adultos, constituyendo una de las causas más importantes de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes (2).

La EoE se asocia además con otras enfermedades atópicas como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y el asma alérgico. Las exacerbaciones de esta patología son estacionales, y ha sido recientemente descrita como una manifestación más de la marcha alérgica (4, 5).

### b. Historia y epidemiología

El primer caso de esofagitis eosinofílica fue descrito a finales de 1970, siendo establecida la EoE como una entidad patológica individual a principios de 1990 (3), donde se vio que ni los síntomas clínicos ni los cambios histológicos en estos pacientes respondieron a la supresión con ácido ni a la cirugía antirreflujo, lo que sugirió que este cuadro era diferente a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (6).

Actualmente, esta enfermedad tiene una amplia distribución geográfica, siendo cada vez más prevalente. En un metaanálisis reciente realizado por Hahn JW *et al.* (2023), se recabó información de 40 estudios que cumplieran los criterios requeridos, incluyendo datos de pacientes desde 1976 hasta 2022. El estudio mostró una incidencia global de EoE de 5.31 casos por 100000 habitantes/año (IC del 95%, 3.98-6.63), siendo mayor en aquellos países con mayor renta *per cápita* que en los de ingresos medios. Además, la *odds ratio* (OR) para la incidencia de EoE en hombres comparado con mujeres fue de 3.94 (IC del 95%, 2.78-5.59) y de adultos comparado con niños fue de 1.45 (IC del 95%, 0.97-2.17) (7).

La prevalencia se determinó a partir de 20 estudios, obteniéndose que la prevalencia global es de 40.04 casos por 100000 habitantes/año (IC del 95%, 31.1-48.98) siendo, al igual que la incidencia, mayor en los países con mayor renta *per cápita* que en los de ingresos medios o bajos. La OR en hombres comparado con mujeres fue de 3.38 (IC del 95%, 1.69-6.74) y de adultos comparado con niños fue de 1.60 (IC del 95%, 0.77-3.39) (7). Su prevalencia ha aumentado tanto a lo largo de los años, que actualmente es la segunda causa más frecuente de enfermedad esofágica crónica, por detrás de la ERGE (8, 9).

### **c. Patogénesis**

En personas susceptibles, la exposición a determinados alimentos de la dieta que son ubicuos para todas las personas, como la leche o el trigo, se asocian a infiltración de la mucosa esofágica por parte de una población granulocítica consistente en eosinófilos, mastocitos y basófilos.

Los factores genéticos, así como la exposición a temprana edad y la atopia, incrementan la susceptibilidad de sufrir EoE. La exposición de la mucosa esofágica a los antígenos provoca la liberación de IL-33, alarminas, periostina y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Los basófilos expresan en su superficie el receptor de la TSLP, que es un factor de proliferación de basófilos que induce la respuesta inmunitaria de linfocitos T helper o Th2, que a su vez aumenta el reclutamiento y maduración de eosinófilos, mastocitos, basófilos, etc, favoreciendo las enfermedades atópicas como la dermatitis atópica o el asma (10).

Las citocinas anteriormente citadas, estimulan la secreción de IL-4, IL-5 y, sobre todo, IL-13 por los linfocitos T helper. La IL-4 y la IL-13, junto al descenso de la filagrina (proteína encargada de la formación y mantenimiento de la barrera epitelial) y la desmogleína-1 (proteína encargada de la formación de desmosomas) son las responsables de la dilatación de los espacios intracelulares y de la hiperplasia de las células basales. La IL-5, las quimiotaxinas y la eotaxina-3 (a través del receptor CCR-3 de los eosinófilos), son las responsables de la infiltración granulocítica (11). Los eosinófilos son los encargados de mantener la respuesta inflamatoria, actuando como células presentadoras de antígenos (ACP) (10).

Este ambiente producido por la secreción de citocinas y proteínas eosinofílicas, contribuye a la activación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la rigidez del tejido; produciendo dismotilidad y remodelación esofágica, lo que favorece el desarrollo de fibrosis (10). Podemos ver una ilustración del ciclo de patogénesis en la imagen 1.

### **d. Clínica y diagnóstico**

Esta enfermedad está caracterizada por síntomas relacionados con la inflamación eosinofílica y la disfunción esofágica. Los principales antígenos responsables de esta patología son los alimentarios, sobre todo los procedentes del huevo, leche, soja y trigo (1).

Basado en el consenso internacional "AGREE" de 2018 (*A Working Group PPI-REE, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia*) (12), la EoE se define por: (i) síntomas gastrointestinales como vómitos, dolor abdominal o problemas en la

alimentación (predominantemente en niños), disfagia e impactación alimentaria (en adultos) (2, 6); (ii) en pacientes con una biopsia esofágica que presenta al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento; (iii) y en ausencia de otras causas de esofagitis eosinofílica como ERGE, acalasia, síndrome hipereosinofílico...(13). En un estudio realizado en 548 pacientes con impactación alimentaria en el esófago, se descubrió que el 9% de ellos tenían EoE, lo que se definió como el predictor más fuerte de impactación esofágica múltiple (13).

La técnica de imagen usada principalmente para el diagnóstico de la EoE es la endoscópica, ya que nos facilita la visualización directa de la mucosa y, además, nos permitirá hacer una biopsia, con su consecuente estudio histológico.

Los hallazgos más frecuentemente encontrados en la esofagoscopia son los exudados eosinofílicos (se ven como manchas blancas), edema de la mucosa, surcos lineales, anillos esofágicos y estenosis, lesión más característica de la remodelación crónica. Al avanzar el endoscopio por el esófago, se producen desgarros lineales como respuesta al traumatismo generando el denominado “esófago en papel crepé”. También podemos encontrar el “signo del tirón”, que es la sensación que percibe el endoscopista de firmeza al realizar la biopsia. Para valorar los hallazgos de esofagitis, se usa un sistema de evaluación endoscópica denominado EREFS (Edema 0-1, Rings 0-3, Exudates 0-2, Furrows 0-2 y Strictures 0-1) (14). Esta escala se puede ver en la imagen 2.

Existen algunas complicaciones que pueden aparecer unidas a esta enfermedad, incluyendo la estenosis esofágica como fenómeno más frecuente, impactación alimentaria, perforación de la pared y malnutrición, pero no se ha encontrado relación con cáncer. Se han asociado varias afecciones a estos pacientes, incluyendo conectivopatías, enfermedad celiaca y enfermedad de Crohn (8).

#### **e. Tratamiento**

Muchas veces, en los pacientes con EoE no existe una relación directa entre los síntomas y los hallazgos histopatológicos, lo que hace necesario la existencia de una evaluación completa para poder controlar la actividad de la enfermedad. Para ello, se llevará a cabo un control multidisciplinario compuesto por un gastroenterólogo, un alergólogo, un anatomopatólogo y un nutricionista, además de un pediatra si el paciente fuese infante (8). El tratamiento a corto plazo es generalmente sintomático, y consiste en el control de la inflamación con corticoides deglutidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y la preservación de la función, que se podrá lograr mediante el uso de una dieta empírica (sin análisis de causa), medicación y dilataciones esofágicas.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO**

### **a. Estudios anteriores de relevancia**

En un estudio realizado por Reed *et al.* (2019) en 782 pacientes (444 adultos y 338 niños) con EoE, 13 de ellos (2%) cumplieron los criterios de exacerbación estacional, a los cuales se les hizo seguimiento durante un periodo de 3.5 años. De las personas que sufrieron un brote estacional, el 85% fueron hombres, obteniendo una media de edad de primer brote a los 36.2 años. De estos 13 pacientes, 11 (85%) sufrían alguna enfermedad atópica, siendo la más prevalente la rinitis alérgica (85%), seguida por personas con antecedentes de alergia alimentaria (61%) y dermatitis atópica (23%). Durante este periodo de 3.5 años, los 13 sufrieron exacerbación de la enfermedad en las estaciones de verano y otoño (14).

Para valorar las modificaciones de la enfermedad, se usó el sistema de puntuación EREFS. Gracias a esta puntuación, se puede comparar si existe o no empeoramiento mediante el uso de endoscopia esofágica y su posterior estudio histológico. Se observó un claro deterioro en cuanto al edema y los surcos, mientras que los exudados no empeoraron tan drásticamente. En toda la cohorte, el recuento de eosinófilos aumentaron de  $6.8 \pm 5.4$  eos/hpf a  $86.8 \pm 54.0$  en el momento del brote (14).

En la actualidad, hay algunos estudios que sugieren también la relación de diversos aeroalérgenos con la patogénesis de la EoE. Esta relación fue primero establecida por Mishra *et al.* (2001) tras observar el desarrollo de EoE en ratones tras la exposición intranasal a *Aspergillus fumigatus* (15).

### **b. Antecedentes de estudio**

En un estudio anterior, Armentia *et al.* (2019) propusieron la relación entre la respuesta inflamatoria de la mucosa esofágica de pacientes con altos niveles de anticuerpos frente antígenos aéreos (sobre todo alérgenos de polen) con el empeoramiento estacional de la EoE, llegando a la conclusión de que esto podría deberse a la deglución y germinación del polen en la mucosa del esófago. Se planteó una posible intrusión de alérgenos polínicos en la mucosa del esófago, quienes encuentran en él una humedad y pH similar a los del estigma de los espermatofitos durante la etapa de polinización (16).

Para ello, se llevó a cabo un estudio histológico en el que se evaluó la presencia de calosa, un polisacárido que se encarga de reforzar la pared de las células vegetales, teniendo un papel importante frente a la invasión patógena; presente en los tubos polínicos, pero ausente en los animales (17). Para estudiarla, se tiñeron las muestras histológicas con el fluorocromo siroflúor. Imagen 3.

Se realizaron biopsias esofágicas en 129 pacientes con EoE, de los cuales 82 sufrían exacerbaciones estacionales, y en 100 pacientes clasificados como grupo control, con ERGE sin infiltrado eosinofílico, para comprobar la presencia de calosa. Se detectó calosa en 82 pacientes (67%) con EoE y con CRD (*component resolved diagnosis* o análisis molecular de componentes alérgicos) positiva al polen de gramíneas del grupo 1. Sólo se observó exacerbación estacional en 4 pacientes del grupo control.

### **c. Hipótesis**

Los hallazgos descritos anteriormente, promovieron el estudio de los pacientes con EoE, sobre todo de aquellos con exacerbación estacional, implantándose tratamientos con inmunoterapia específica con el polen responsable en cada caso y/o evitación del alimento alérgico guiado por CRD.

La hipótesis de la que parte el estudio es el supuesto de que los componentes alérgicos del polen pueden atravesar la mucosa esofágica y ser los causantes de la esofagitis eosinofílica.

### **d. Objetivos**

El objetivo principal fue determinar si la inmunoterapia específica con alérgenos era una alternativa terapéutica efectiva tanto en la mejora de los síntomas como en los hallazgos histológicos. Como objetivos secundarios se busca la reducción de las complicaciones a largo plazo en aquellos pacientes con EoE que sufrían exacerbaciones estacionales.

Para ello, fue necesario detectar los alérgenos implicados en la EoE, por lo que se usaron pruebas diagnósticas como el test de Prick, serología de IgE específica de antígeno y el CRD mediante el uso de microarrays (ThermoFisher diagnostic, Suecia).

### **e. Justificación**

La necesidad de llevar a cabo esa investigación se fundamenta en:

- El incremento de la incidencia y prevalencia de esofagitis eosinofílica.
- El diagnóstico molecular por microarrays (CDR) está demostrando una gran utilidad para la detección de alérgenos ocultos o no detectados por las pruebas alérgológicas comunes (Prick test e IgE específica).
- El suministro de datos para mejorar la gestión, los servicios de la enfermedad y a la vez minimizar los resultados adversos.
- Una evaluación de la terapia más efectiva que puedan disminuir la patogenia y complicaciones asociadas a la enfermedad.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **a. Plan de desarrollo**

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes, en el cual se estudia la efectividad en cuanto a la mejoría o no de la clínica de los pacientes dividiéndolos en dos grupos, unos que se exponen a la inmunoterapia y otros no expuestos.

Se realiza el estudio a todos los pacientes con EoE con exacerbaciones estacionales, remitidos al Servicio de Alergología, Digestivo y Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega (HURH), procedentes de bases de datos recogidas en años anteriores. Para ello, se obtuvo el consentimiento informado por parte de los pacientes y la aprobación del Comité Ético de Investigación del Hospital Río Hortega (Ref. CREIm: 2011/PI02).

Durante la inmunoterapia, se hizo un seguimiento de los pacientes cada 6 meses, haciendo uso tanto de evaluaciones clínicas como de biopsias esofágicas. La finalización de la terapia fue individualizada, fundamentada en el alcance de una clara mejoría clínica e histológica. En el momento del análisis de los resultados, la terapia había sido aplicada en cada paciente durante un periodo de dos años. En el análisis histológico se incluyeron tanto a los pacientes tratados con inmunoterapia como a los que rechazaron este tratamiento.

#### **b. Grupos de estudio**

Se estudiaron un total de 327 pacientes con EoE con exacerbaciones estacionales que cumplieran criterios clínicos e histológicos basados en las biopsias. En todos estos pacientes, el tratamiento convencional para la EoE como dieta o corticoides, producía escasa mejoría.

De los 327 pacientes, 272 aceptaron comenzar un tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos (IEA). Estos 272 pacientes cumplieran criterios de hipersensibilidad a polen (objetivado por pruebas cutáneas, IgE específica y análisis molecular de alérgenos de polen) que justificaba el uso de IEA y presentaban hallazgos en biopsia diagnóstica. La inmunoterapia se llevó a cabo mediante el uso de un extracto comercial de polen polimerizado administrado por vía subcutánea. Hubo 19 pacientes que fueron tratados sólo con dieta de eliminación.

Treinta y seis pacientes rechazaron esta terapia o no pudieron finalizar los 2 años de tratamiento por motivos diferentes, los cuales fueron considerados como grupo control. Previo al análisis de los datos, se comprobó estadísticamente que eran grupos homogéneos.

### **c. Criterios de inclusión y de exclusión**

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que se encontraban en seguimiento por presentar esofagitis eosinofílica con exacerbación estacional y que cumplieran criterios de hipersensibilidad al polen: clínica alérgica positiva, test de Prick positivo, IgE y CRD específico contra alérgeno.

Se tomaron como criterios de exclusión todos aquellos pacientes que sufrieran otras condiciones que pudieran dar lugar y explicar la existencia de una EoE como la ERGE, enfermedad eosinofílica gastrointestinal, acalasia, algunas conectivopatías como Ehlers-Danlos, enfermedad de Crohn, esofagitis derivada de la toma de medicamentos, etc.

### **d. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Se analizó la asociación entre las variables de estudio usando el test Chi-cuadrado de Pearson y test de Fisher cuando el número de celdas con valores esperados fuese superior al 20%. El test t-Student se utilizó para comparar los valores medios de las muestras independientes y, en los casos en los que no era aplicable, se usó el test no paramétrico U de Mann-Whitney (usado para dos grupos). La significación estadística se obtuvo con un p valor inferior a 0.05 y también se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95%.

## **4. RESULTADOS**

El CRD detectó positividad alérgica de manera significativamente mayor a lo que lo hacía la IgE específica ( $p < 0.001$ ). Gracias al uso de esta prueba, se pudieron encontrar asociaciones significativas entre la EoE y la alergia al polen ( $p = 0.000$ ), asimismo con otras enfermedades digestivas ( $p = 0.004$ ).

Se observó la presencia de polen y/o tubos polínicos en biopsias de 238 pacientes (81.8%) con EoE con CRD positivo al grupo 1 de las gramíneas (207 pacientes) y a otros pólenes (25 pacientes). También se pudo detectar calosa en 240 pacientes (73.4%), de los cuales 182 obtuvieron CRD positivo para el grupo 1 de gramíneas y 21 para otros pólenes. Se puede observar la presencia de estos tubos en la Imagen 4.

De los 291 pacientes con EoE que se sometieron a distintas terapias, 204 fueron sometidos solo a inmunoterapia específica con alérgeno, 19 siguieron únicamente dieta de eliminación y 68 pacientes completaron una terapia consistente en IEA y dieta de eliminación.

La media de edad de los pacientes tratados fue de  $36 \pm 18.34$  años y de  $32 \pm 11.07$  en los controles, siendo el 72% de ellos varones. De todos los pacientes estudiados, 62 de ellos tenían síntomas alérgicos graves (11 asma, 42 rinitis o sinusitis y 8 anafilaxia).

A lo largo del estudio, la CRD detectó hipersensibilidad a alérgenos en más del 80% de los pacientes con EoE. Los alérgenos que aparecían predominantemente fueron el grupo 1 de las gramíneas (65%) y las proteínas de transferencia lipídica (PTL) del melocotón, las nueces y las avellanas, en el orden indicado.

Tras dos años de dieta de eliminación guiada por CRD y/o IEA, los pacientes mostraron una mejoría clínica significativa ( $p > 0.017$ ). De los pacientes intervenidos exclusivamente con IEA, 188 (92.16%) fueron dados de alta a los dos años con biopsia negativa, sin clínica de esofagitis, sin medicación ni registro de recaídas. De los tratados únicamente con dieta de eliminación, 14 (73.9%) consiguieron llegar a esta situación; alcanzando 3 de ellos una mejoría histológica pero no sintomática. La media en el número de eosinófilos descendió de 130 eosinófilos por campo de gran aumento (rango de 876-20) a 3 eosinófilos por campo de gran aumento (rango de 43-0). La puntuación bajó de 9 (rango de 10-0) a 1 en la escala de disfagia. No se registraron reacciones adversas a la IEA. La evolución de los pacientes se recoge en la Tabla 1.

<b>Intervención sólo IEA</b>	204	<b>Intervención IEA + dieta de eliminación</b>	68
Grupo 1: Gramíneas	182	Grupo 1: Gramíneas	68
Otros pólenes	25	Otros pólenes	1
Mejora significativa de biopsia en 2 años	188 (92.16%)	Avellana	23
Ausencia de síntomas a los 2 años	188 (92.16%)	rCor a8/ Avellana	22
<b>Intervención sólo dieta eliminación</b>	19	Melocotón y otras frutas	15
Avellana	1	Marisco	8
Nueces y avellana	2	Mejora significativa de biopsia en 2 años	64 (94.1%)
Melocotón y otras frutas	16	Ausencia de síntomas a los 2 años	64 (94.1%)
Mejora significativa de biopsia en 2 años	14 (73.7%)	<b>No IEA ni dieta de eliminación</b>	36
Ausencia de síntomas a los 2 años	11 (57.9%)	Mejora significativa de biopsia en 2 años	1 (2.78%)
		Ausencia de síntomas a los 2 años	1 (2.78%)

**Tabla 1:** Evolución de los pacientes con EoE tras dos años de IAE y/o dieta de eliminación.

A pesar de que tanto la IEA como la dieta de eliminación dirigida por CRD fueron eficientes en el tratamiento de los pacientes con EoE, los que fueron tratados con AIE obtuvieron mejores resultados con una OR de 4.20 (IC del 95%, 1.34 -13.12). Se objetivó una mejoría significativa en 188 (92.16%) de los pacientes con EoE, siendo esta misma cifra de pacientes la que se mantuvo sin recidivas.

Con frecuencia se podía observar en las endoscopias los tubos polínicos depositados sobre la mucosa esofágica, que en gran parte coincidían con las zonas donde se sitúan los microabscesos de eosinófilos. En la imagen 5A se añaden imágenes de biopsias obtenidas durante las exacerbaciones estacionales antes de la inmunoterapia, y la imagen 5B muestra los cambios histológicos tras la inmunoterapia.

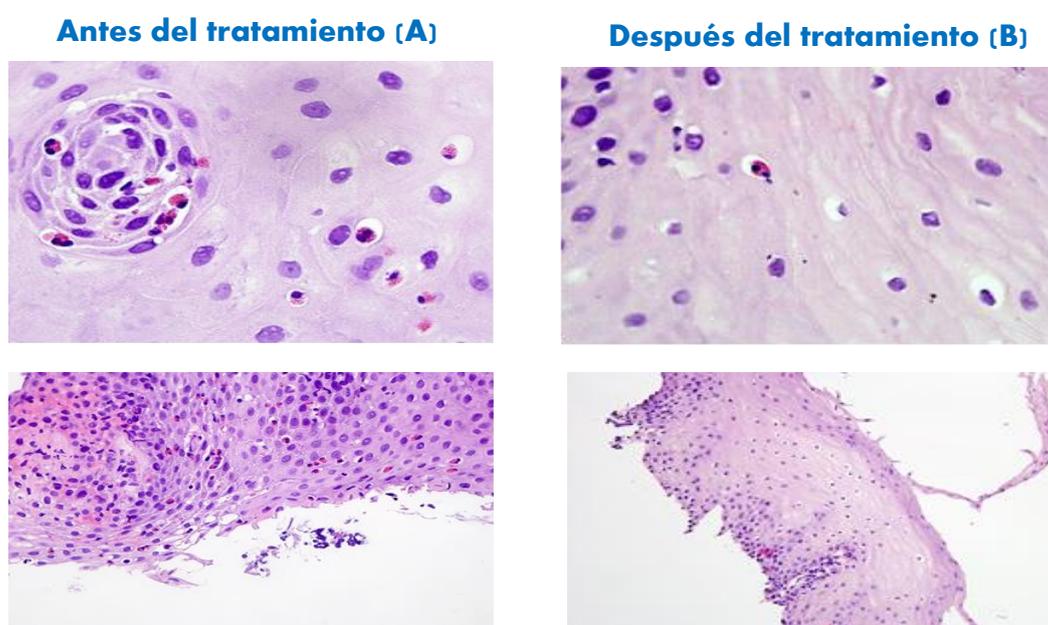


Imagen 5: Las biopsias demostraron que la infiltración eosinofílica inicial disminuía gradualmente tras dos años de tratamiento etiológico con dieta e IEA específica.

## 5. DISCUSIÓN

Resulta imprescindible la identificación de los alérgenos responsables del desarrollo de EoE, ya que nos puede guiar la terapia y maximizar los resultados de esta. En un estudio experimental sobre la EoE, se expuso a un grupo de ratones a aeroalérgenos y de ellos, los que tenían sensibilidad a estos, desarrollaron niveles elevados de eosinófilos en el esófago, gránulos de eosinófilos, hiperplasia de las células epiteliales...; que son características similares a las que padecen los seres humanos (15).

En un estudio realizado en un hospital de Nueva York, Fahey *et al.* (2017) revisaron las historias clínicas de pacientes pediátricos con el diagnóstico de EoE, relacionando el inicio de los síntomas con los niveles de polen ambientales. Se estudió una variación estacional tanto en el comienzo de la sintomatología como en el momento del

diagnóstico, teniendo un pico de aparición de los síntomas en los meses de julio a septiembre, y un máximo en la incidencia de diagnóstico en los meses de octubre a diciembre, observando una coincidencia entre el inicio de los síntomas y los niveles máximos de polen de gramíneas. No obstante, de los 11 taxones que se analizaron, sólo se encontró correlación entre el polen de gramíneas y la EoE (18).

El manejo de la esofagitis eosinofílica ha ido cambiando a lo largo del tiempo, desde una dieta empírica a una dieta de eliminación específica para aquellos alérgenos alimentarios responsables de la enfermedad, a intentar modular la respuesta del sistema inmune mediante el uso de glucocorticoides sistémicos y, actualmente, también deglutidos (15).

En otro estudio se halló que los niños que sufrían EoE con sensibilización perenne a determinados alérgenos, tenían más probabilidades de fracasar en el tratamiento combinado de dieta de eliminación y corticoesteroides orales, y actualmente, también deglutidos (13).

A día de hoy, no existen biomarcadores ni terapias biológicas eficaces en el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad (19). Por ello es importante identificar la causa de la enfermedad, garantizando así su tratamiento etiológico.

El objetivo de este trabajo se centra en valorar si la inmunoterapia específica con alérgeno, en concreto la inmunoterapia convencional con polen, sería una alternativa terapéutica útil y segura en pacientes, tanto en población pediátrica como en adultos, con hallazgos clínicos e histológicos de esofagitis eosinofílica. Esto es debido a que en nuestro estudio consideramos el polen ingerido como desencadenante y exacerbante de EoE, ya que aparte de ser inhalante, también puede ser ingerido como alimento.

Para poder confirmar la superioridad de esta terapia, se deben analizar el resto de las terapias disponibles hasta el momento. Para ello debemos recordar que el tratamiento disponible de la EoE hasta la actualidad se puede dividir en terapias dietéticas, farmacológicas y endoscópicas para dilataciones esofágicas. La terapia dietética surgió como primera línea de tratamiento con un enfoque no farmacológico. Tiene tres enfoques distintos:

La tasa de respuesta de la dieta elemental o dieta basada en aminoácidos es la más alta de las intervenciones dietéticas, consiguiendo una resolución tanto sintomática como inflamatoria en niños. Sin embargo, su uso en adultos ha mostrado respuestas histológicas inferiores por la falta de adherencia debido a factores como el sabor, la palatabilidad, la poca opción de variabilidad en las comidas y el número de endoscopias

necesarias para detectar los desencadenantes durante la reintroducción de los alimentos (20, 21).

La siguiente estrategia dietética que se evaluó fue la de eliminación de alérgenos detectados mediante pruebas de hipersensibilidad (Prick test, IgE sérica específica, etc...). Un metaanálisis analizó los resultados de todos los estudios que utilizaron el método de dieta anterior, y proporcionó una efectividad para lograr la remisión estimada en menos de un 50%, siendo incluso menor en los estudios desarrollados en adultos comparados con aquellos estudios en niños (21). En este estudio se realizaron sólo 15 análisis por CRD y se desestimaron los positivos al polen. En nuestro estudio estos pacientes no fueron eliminados de la muestra y el número de CRDs realizados a nuestros pacientes fue de 582, lo que da más posibilidad de análisis estadístico y conclusiones fiables a favor de la rentabilidad de esta técnica.

La dieta de eliminación empírica consiste en la eliminación de los alimentos más comúnmente relacionados con la alergia alimentaria en la población, sin tener en cuenta los resultados de las pruebas de hipersensibilidad. Estas dietas consisten en la eliminación de 4 alimentos (leche, trigo, huevos y soja) o de 6 alimentos (añadiendo frutos de cáscara y marisco). Esta dieta ha demostrado tener una elevada efectividad, consiguiendo una remisión histológica en el 74% de la población pediátrica, obteniendo un valor similar en adultos. Estos resultados son similares a los obtenidos con dietas elementales, lo que sugiere que al menos uno de estos alimentos eliminados podría ser responsable del desarrollo de la enfermedad (21). En estudios posteriores, se demostró que estas dietas obtuvieron resultados muy homogéneos en todos los grupos de edad, alcanzándose en el 70% de ellos la remisión histológica tras la eliminación de los alimentos (22).

Los pacientes que lograron la remisión gracias al uso de terapias dietéticas, se sometieron a la reintroducción de los mismos de manera individual, siguiendo la evolución de la enfermedad mediante el uso de endoscopias y biopsias de repetición, lo que permitió identificar cuál es el alimento responsable de la EoE en cada paciente. Esto nos garantiza la eliminación únicamente de aquellos alimentos responsables en el desarrollo de la EoE de manera personalizada, lo que favorecerá la adherencia a largo plazo. Por ello, la SFED en la actualidad es considerada como una terapia obsoleta (21).

En un estudio llevado a cabo por Gonsalves *et al.* en 50 adultos con EoE que se sometieron a la dieta de eliminación empírica de seis alimentos (SFED), se vio que, al reintroducir los alimentos, el número de eosinófilos en la mucosa esofágica ascendía a valores pretratamiento. Basándose en los resultados obtenidos tras la reintroducción,

los alimentos que se asociaban a la EoE más frecuentemente fueron el trigo (responsable en el 50% de los casos de su estudio) y la leche (responsable en el 60% de los casos) (23).

En España se realizó el primer estudio multicéntrico prospectivo basado en la dieta de eliminación empírica de cuatro alimentos (FFED) en adultos en el que se demostró que, en la mitad de los pacientes, la EoE estaban desencadenada por un solo alimento, mientras que el resto de los pacientes estudiados era desencadenada por dos alimentos diferentes. Se estudiaron como principales desencadenantes la leche (responsable en el 50% de los pacientes), el huevo (en el 36%), el trigo (en el 31%) y las legumbres (18%), mientras que el papel de los frutos secos y el marisco como desencadenantes de la EoE resultó ser mínimo. Se encontró que la leche era la única desencadenante de la enfermedad en el 27% de los pacientes estudiados (24). La FFED también fue estudiada más tarde en Estados Unidos en población pediátrica, que demostró de nuevo que la leche era el alimento mayoritario implicado en la EoE, seguido del gluten (23).

Posteriormente, se creó otra dieta de eliminación empírica de dos alimentos (TFED), basada en la retirada de la leche y los cereales con gluten, manteniendo los huevos y las legumbres. Se llevó a cabo un estudio en 130 pacientes, tanto niños como adultos, donde se observó que el 43% de los pacientes alcanzaron una remisión histológica y sintomática. Para los no respondedores, se les ofreció una FFED, proporcionando una eficacia del 60% y, la SFED se reservó como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que no respondieron a ninguna de las dietas, obteniendo una eficacia del 80%. A esta técnica terapéutica en la que se comienza con la eliminación de 2 alimentos y se va escalando hacia la eliminación de 4 y 6 alimentos en función de la efectividad de la terapia, se denomina dieta de eliminación empírica escalonada. Esta demostró reducir el número de endoscopias y la duración de la terapia dietética en un 20% (25). El 90% de los pacientes que respondieron exclusivamente a la SFED como terapia de rescate, tenían al menos tres alimentos desencadenantes, lo que hacía difícil la adherencia terapéutica a largo plazo, por lo que esta fue descartada como buena opción en aquellos pacientes no respondedores a la FFED (26).

Comenzando con las terapias farmacológicas, tenemos a los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) que inhiben la secreción ácida del estómago, constituyendo un tratamiento antiinflamatorio para la EoE. En biopsias de pacientes con EoE tratados con IBPs, se pudo observar la reducción de la expresión en la mucosa esofágica de eotaxina-3/CCL26 y de las citocinas Th2 IL-5 e IL-3. Además, estos fármacos colaboran en la restauración de la integridad de la mucosa esofágica en aquellos pacientes

respondedores al tratamiento, revirtiendo el remodelado fibroso y restaurando la distensibilidad.

Posteriormente, se evaluó la capacidad de los IBPs para evitar las recaídas. En niños, se demostró que el 78% de ellos mantenía la remisión tanto sintomática como histológica al año de aplicación, con la mitad de las dosis utilizada para la inducción. En adultos, el mantenimiento durante un año de los IBPs a la mitad de dosis de la inicial, consiguieron sostener la remisión en al menos el 75% de los pacientes. Al aumentar la dosis en aquellos pacientes que habían sufrido una recidiva, estos recuperaron la remisión, demostrando ser una terapia de primera línea en la inducción de la remisión y su mantenimiento en pacientes de todas las edades. Se concluye que el fármaco debe mantenerse a largo plazo para conseguir el mantenimiento de la remisión, ya que su interrupción provocaría una recaída sintomática e histológica. El tratamiento con IBPs resultó ser más eficaz cuando se utilizó en dosis dobles o superiores al estándar y también cuando se usó durante 8-12 semanas; sin embargo, los aumentos superiores a dosis cuádruples, no mejoraron la remisión. No se lograron encontrar diferencias significativas entre los diferentes IBPs en cuanto a las tasas de remisión (21).

Atwood *et al.* (2015) recogieron la información proveniente de dos estudios que investigaron los efectos secundarios de los IBPs a largo plazo, uno estudió los efectos a los 5 años y otro a los 12 años. Observaron que en ambos estudios el número de acontecimientos adversos graves fue muy bajo. Las analíticas, consistentes en sistemático de sangre, enzimas hepáticas, electrolitos, vitamina D, B12, ácido fólico y homocisteína; no mostraron cambios significativos a lo largo del tiempo. La gastrina y la cromogranina A, como era de esperar, estaban elevadas, sobre todo en el primer año de tratamiento (27).

Se demostró que los corticosteroides deglutidos de biodisponibilidad reducida, como la budesonida o la beclometasona, eran igual de eficaces como los esteroides sistémicos, consiguiendo la remisión clínica e histológica de la enfermedad. El propionato de fluticasona y el furoato de mometasona han sido añadidos recientemente a la lista de fármacos eficaces contra la EoE. En un estudio realizado por Schaefer *et al.* (2008) en 80 pacientes en edad pediátrica, en la cual la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con prednisona oral y la otra mitad con fluticasona, constataron la efectividad de ambos fármacos para alcanzar la remisión inicial tanto histológica como clínica. La prednisona resultó en una mejora histológica mayor, sin que exista también evidencia de una mejora clínica superior, y una mayor tasa de efectos adversos graves. La recaída al interrumpir el tratamiento fue común a ambas terapias (28). Por ello, los corticoides

sistémicos no se recomiendan en la EoE, quedando estos sustituidos por corticoides tópicos.

En una guía técnica que recoge 8 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo, se estimó que en el 35.1% de los pacientes tratados con glucocorticoesteroides tópicos no se logró remisión histológica, comparado con el 86.7% de los pacientes tratados con placebo, obteniendo un riesgo relativo (RR) de 0.39 (IC del 95%, 0.26-0.58). El 43% de los pacientes sometidos a tratamiento con glucocorticoides tópicos sufrían eventos adversos, comparado con el 36% de los expuestos al placebo, obteniendo un RR de 1 (IC del 95%, 0.85-1.19) (29).

El amplio abanico de dosis utilizadas en cada uno de los ensayos clínicos y, sobre todo, los distintos métodos usados para la administración de glucocorticoesteroides tópicos, explicaría las diferencias de eficacia encontradas entre el propionato de fluticasona y la budesonida para el tratamiento de la EoE. Mientras que la fluticasona se administró con inhaladores, gotas nasales o nebulizaciones con el aprendizaje de la técnica “puff and swallow”; la budesonida se ha aplicado mediante soluciones viscosas y comprimidos bucodispensables (21). Un ensayo clínico realizado por Dellon *et al.* (2012) que comparó la eficacia de la budesonida viscosa oral y la budesonida nebulizada, administradas durante el mismo periodo de tiempo a la misma dosis, demostró un mayor nivel de cobertura de la mucosa esofágica con el uso de la primera debido a un aumento del tiempo de contacto con el medicamento, lo que conllevó a una mayor normalización endoscópica (30). Las soluciones viscosas de corticoesteroides, como la fluticasona, la mometasona y, sobre todo, la budesonida han mejorado la administración y efectividad de los fármacos en la EoE. La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado una formulación de comprimidos efervescentes bucodispensables de budesonida, que consiguió una eficacia del 100% en la remisión histológica (31).

La inflamación esofágica de larga evolución en la EoE no tratada, puede evolucionar hacia el desarrollo de fibrosis y estenosis esofágicas, constituyendo una de las complicaciones más graves de la EoE. La edad de los pacientes y el retraso en el diagnóstico, son factores determinantes en el desarrollo de un fenotipo fibroestenótico. Se estimó que, por cada aumento de 10 años en edad, se duplicaban las posibilidades de presentar un fenotipo fibrótico en el momento del diagnóstico (32). En casos pediátricos, es menos frecuente encontrar estenosis esofágicas, probablemente debido a la limitada evolución de la enfermedad. Además, en niños, la EoE tiene un componente inflamatorio que responde bien al tratamiento con antiinflamatorios (33).

Las dilataciones se llevan a cabo mediante el uso de balones hidroneumáticos por endoscopia y también de *bougies* de Maloney o Savary. Un metaanálisis donde se recogieron 27 estudios, demostró que las dilataciones esofágicas conseguían una mejoría de la disfagia inmediata en el 95% de los pacientes. No se han podido observar diferencias en la eficacia de las dilataciones dependiendo del dispositivo de dilatación, por lo que la mejoría sintomática depende del aumento del calibre conseguido en el procedimiento, siendo 16 mm el diámetro diana que consigue una disminución de la disfagia y la impactación alimentaria (34). A pesar de ser un procedimiento seguro, se pueden encontrar algunas complicaciones, aunque escasas, como son la perforación (0.38% de las dilataciones), hemorragia (0.05%) y necesidad de hospitalización (0.67%), sin notificación de muerte alguna en los estudios revisados (35).

A pesar de ser un tratamiento eficaz, no se consigue ningún efecto sobre la inflamación de la mucosa esofágica, lo que hace necesario la repetición de la dilatación para mantener la remisión sintomática cuando es usada como terapia única (36). Por ello, el uso de la dilatación debe reservarse para aquellos casos de pacientes con EoE fibroestenotante y en casos de disfagia o impactación esofágica persistente pese a la remisión endoscópica e histológica con tratamientos médicos o dietéticos.

En el estudio previo (16), se pudo detectar polen germinando en el esófago de numerosos pacientes gracias al uso de una tinción específica para células vegetales, distinta a las tinciones normalmente utilizadas en tejido humano (como hematoxilina-eosina). Podemos ver la impactación del polen en la mucosa esofágica mediante microscopía electrónica de barrido en la imagen 6.

Alentados por estos hallazgos, utilizamos inmunoterapia específica para el polen en aquellos pacientes con polen germinado en el esófago y que mostraron positividad en los CRD. Para los pacientes que también presentaban sensibilidad frente a alimentos, estos fueron eliminados de su dieta de manera selectiva, observándose una mejoría clínica y la negativización de las biopsias en el 92.16% de los pacientes estudiados.

Nuestro estudio pretendió analizar el papel del polen en el desencadenamiento y exacerbación de la EoE, ya que aparte de ser inhalante, puede ser ingerido como alimento.

Para demostrar y poder evaluar la eficacia del tratamiento, se debe hacer un seguimiento continuo de los pacientes en remisión mediante el uso de endoscopia y biopsias. En nuestro estudio, no se han encontrado recidivas tras un año de finalizar la IEA, por lo que la inmunoterapia específica puede evitar la recidiva de la enfermedad y otras complicaciones del tratamiento.

## 6. CONCLUSIONES

El estudio microscópico de las biopsias de la mucosa esofágica, junto con la clínica y las pruebas de hipersensibilidad, resultaron ser esenciales para determinar la causa de la esofagitis eosinofílica y, así poder hacer un tratamiento etiológico y dirigido frente a la sustancia desencadenante.

Pese a que los tratamientos previos, como las dietas elementales o de eliminación, o el uso de IBPs, han demostrado tener una gran efectividad para tratar los síntomas y signos de la enfermedad, estos efectos no perduran a largo plazo, de forma que, con la retirada del tratamiento, un gran porcentaje de los pacientes recaían.

Por ello, proponemos el uso de una inmunoterapia específica y convencional contra alérgeno (en este caso de polen), ya que ha demostrado una mejoría en el 92.16% de los pacientes, tanto clínica como histológica, tras 2 años de tratamiento. Además, en aquellos casos en los que se combinó con dietas de eliminación, el porcentaje de pacientes que mejoraron ascendió a 94.16%. Tras el seguimiento de todos estos pacientes durante un año, se pudo observar que ninguno de ellos había sufrido una recaída sintomática o histológica, resultando la IEA con polen como una terapia efectiva en el tratamiento etiológico de la esofagitis eosinofílica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3):224-228.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235409/>
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esfagitis eosinofílica: diagnóstico y tratamiento actual basado en la evidencia. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(4):281-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.007>
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J [Internet].* 2017; 5(3):335-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640616689525>
4. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(5):679-92. Disponible en: [https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/05000/acg\\_clinical\\_guideline\\_evidenced\\_based\\_approach.10.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/05000/acg_clinical_guideline_evidenced_based_approach.10.aspx)
5. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5):1528-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>
6. Luna-Sánchez S, Martínez Machuca S, Coca Díaz M. Esfagitis eosinofílica. *Semergen.* 2011;37(6):303-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2011.02.008>
7. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21(13):3270-3284.e77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37331411/>

8. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2015; 373(17):1640-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1502863>
9. Lehman HK, Lam W. Eosinophilic esophagitis. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(5):955-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466684/>
10. Vinit C, Dieme A, Courbage S, Dehaine C, Dufeu CM, Jacquemot S, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr.* 2019; 26(3):182-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827775/>
11. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: A review. *JAMA.* 2021; 326(13):1310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.14920>
12. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022-1033.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>
13. Sperry SLW, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2011; 74(5):985-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889135/>
14. Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122(3):296-301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.013>
15. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001; 107(1):83-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci10224>
16. Armentia A, Martín-Armentia S, Álvarez-Nogal R, Armentia BM, Gayoso MJ, Fernández-González D. Germination of pollen grains in the oesophagus of individuals with eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49(4):471-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418690/>
17. German L, Yeshvekar R, Benitez-Alfonso Y. Callose metabolism and the regulation of cell walls and plasmodesmata during plant mutualistic and pathogenic interactions. *Plant Cell Environ.* 2023; 46(2):391-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pce.14510>
18. Fahey L, Robinson G, Weinberger K, Giambrone AE, Solomon AB. Correlation between aeroallergen levels and new diagnosis of eosinophilic esophagitis in New York City. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1):22-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111345/>
19. Armentia A, San Miguel A, Martín-Armentia B, Martín S, Gonzalez Sagrado M, San Miguel-Hernandez A et al. Usefulness of Measurement of soluble Interleukin-2 receptor (sIL-2R) and Interleukin 6 to monitor efficacy of specific Immunotherapy in eosinophilic esophagitis. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* *Ijmrhs.com.* 2021;10:173-179. Disponible en: <https://www.ijmrhs.com/medical-research/usefulness-of-measurement-of-soluble-interleukin2-receptor-sil2r-and-interleukin-6-to-monitor-efficacy-of-specific-immun.pdf>
20. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(1):1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910983/>
21. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022; 15:175628482110686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35069803/>
22. Arias Á, 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(7):1639-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24534634/>
23. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; Food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012; 142(7):1451-1459.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22391333/>

24. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(5):1093-1099.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174868/>
25. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1365-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074457/>
26. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):41-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522850/>
27. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858519/>
28. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: A randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):165-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237866/>
29. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, 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. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):424-440.e17.
30. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2012;143(2):321-324.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561055/>
31. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):74-86.e15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922997/>
32. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(4):577-585.e4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275329/>
33. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 2010;40(5):714-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20020118/>
34. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):96-105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513085/>
35. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Outcomes of esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: Safety, efficacy, and persistence of the fibrostenotic phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):206-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26753894/>
36. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Successful esophageal dilation of eosinophilic esophagitis (EoE) patients with a previous postdilation complication: Start low and go slow. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(9):773-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885305/>
37. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22619364/>

## 8. ANEXOS

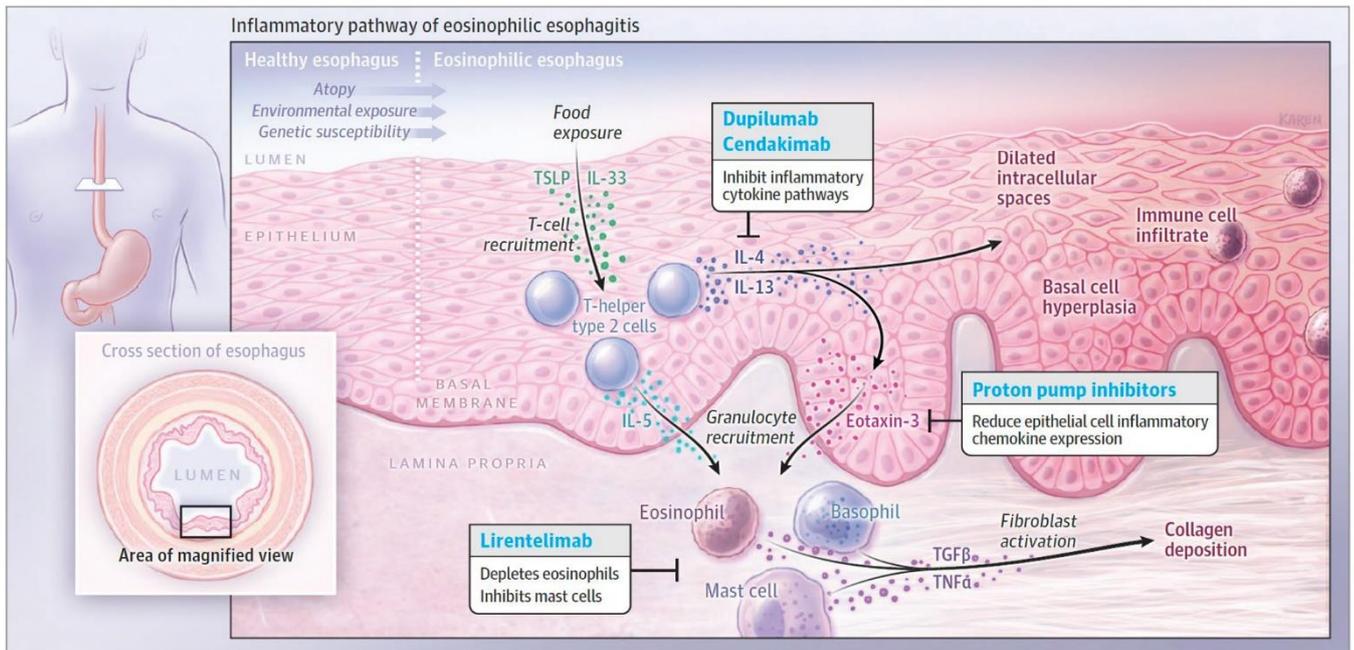
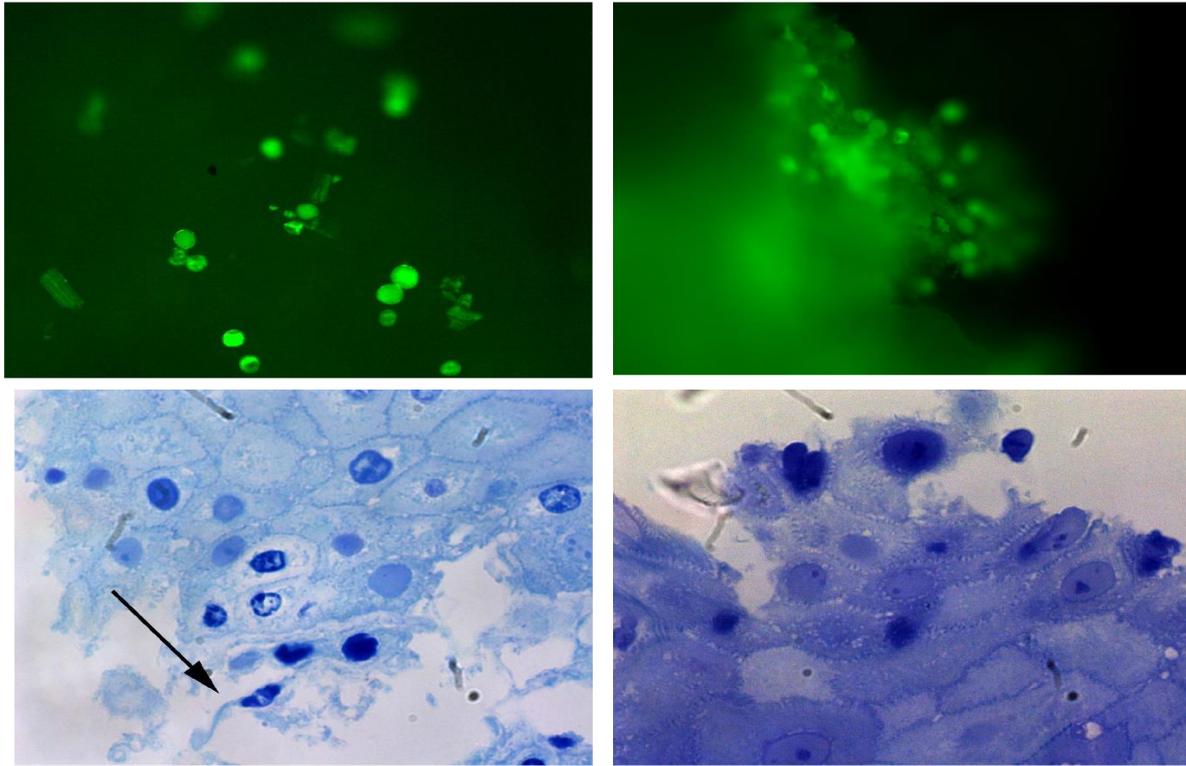


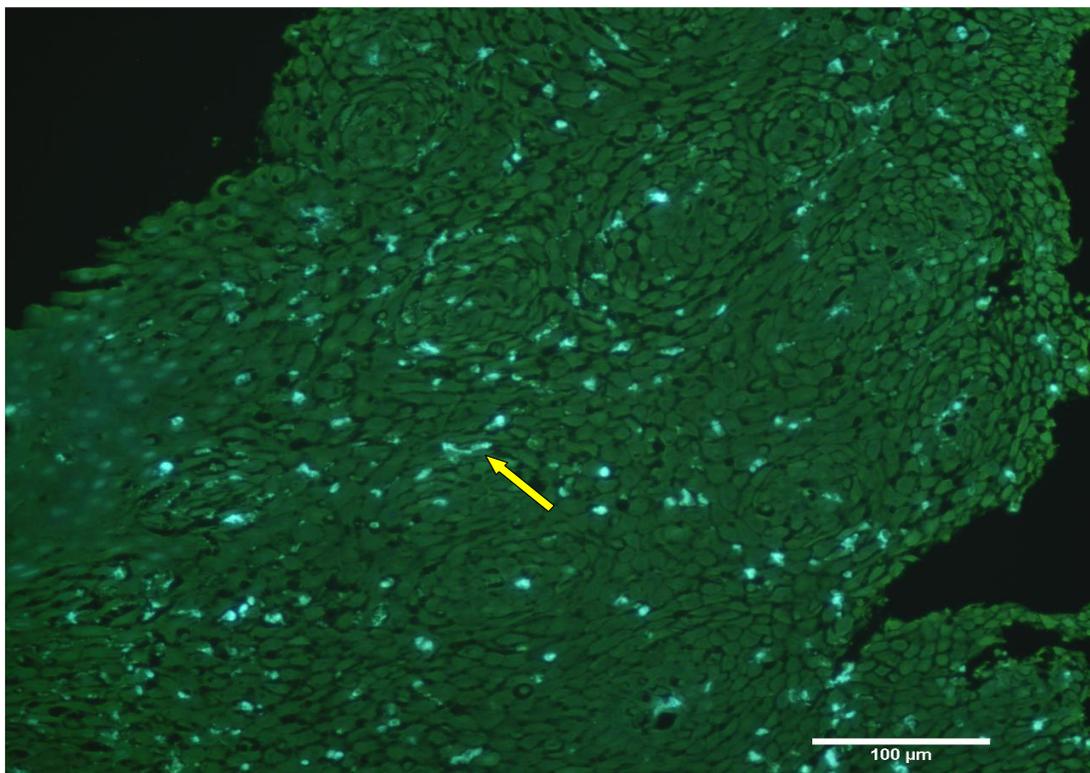
Imagen 1: Fisiopatología de la esofagitis eosinofílica (11).

EoE Endoscopic ReFeRence Score (EREFS)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
<b>Edema</b> (loss of vascular markings) <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 0: Distinct vascularity</li> <li>Grade 1: Absent or decreased</li> </ul>				
<b>Rings</b> (trachealization) <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 0: None</li> <li>Grade 1: Mild (ridges)</li> <li>Grade 2: Moderate (distinct rings)</li> <li>Grade 3: Severe (scope will not pass)</li> </ul>				
<b>Exudate</b> (white plaques) <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 0: None</li> <li>Grade 1: Mild (<math>\leq 10\%</math> surface area)</li> <li>Grade 2: Severe (<math>&gt; 10\%</math> surface area)</li> </ul>				
<b>Furrows</b> (vertical lines) <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 0: None</li> <li>Grade 1: Mild</li> <li>Grade 2: Severe (depth)</li> </ul>				
<b>Stricture</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 0: Absent</li> <li>Grade 1: Present</li> </ul>				

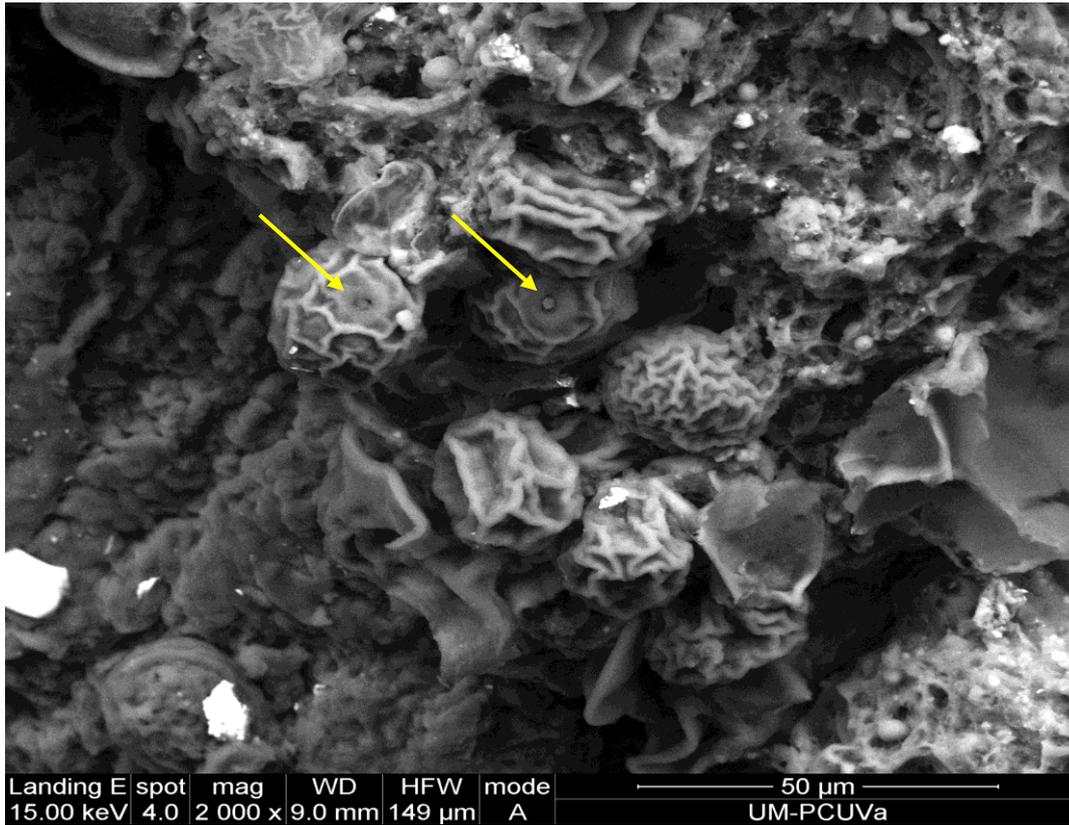
Imagen 2: Hallazgos en la endoscopia esofágica en pacientes con esofagitis eosinofílica y su puntuación en función de la escala EREFS (38).



**Imagen 3:** La epifluorescencia (A y B) muestra polen, esporas y otros elementos vegetales en la superficie de biopsias esofágicas antes de la fijación histológica. (C y D): Impactaciones vegetales y mucosas esofágicas que muestran células epiteliales espinosas dañadas. Secciones semifinas con tinción de azul de toluidina. La flecha señala un tubo polínico.



**Imagen 4:** Células epiteliales dañadas y espacios intercelulares dilatados. La flecha muestra el tubo polínico alargado.

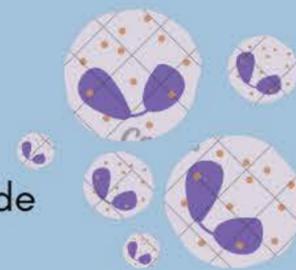


**Imagen 6:** Microimpactación compuesta principalmente por granos de polen de la familia Poaceae infiltrados en los espacios intercelulares. Las flechas muestran el anillo característico del polen de gramíneas.

Cristina Méndez Gómez

Tutores: Alicia Armentia Medina y Javier Santos Fernández

Dpto. de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Servicio de Alergias, Hospital Universitario Río Hortega (HURH).



## INTRODUCCIÓN

La **esofagitis eosinofílica** es una enfermedad inmunoalérgica que afecta al esófago de manera crónica, causando disfunción esofágica con síntomas como vómitos, disfagia o impactación alimentaria. Desde el primer caso diagnosticado en 1970, su prevalencia e incidencia han aumentado exponencialmente, sobre todo en países con mayor renta *per cápita*.

Su diagnóstico será tanto clínico (positividad en las pruebas de hipersensibilidad), como histológico (presencia de >15 eosinófilos/hpf en la biopsia de mucosa esofágica), en ausencia de otras causas de eosinofilia esofágica.

## RESULTADOS

De los **327** pacientes que sufrían exacerbaciones estacionales, **272** fueron tratados con inmunoterapia específica con alérgenos. Al realizar las endoscopias diagnósticas previas al tratamiento, pudimos encontrar tubos polínicos en 238 pacientes y se detectó calosa en las muestras histológicas de 240 pacientes.

Intervención sólo IEA	204
Grupo 1: Gramíneas	182
Otros pólenes	25
Mejora significativa de biopsia en 2 años	188 (92.16%)
Ausencia de síntomas a los 2 años	188 (92.16%)

Intervención sólo dieta eliminación	19
Avellana	1
Nueces y avellana	2
Melocotón y otras frutas	16
Mejora significativa de biopsia en 2 años	14 (73.7%)
Ausencia de síntomas a los 2 años	11 (57.9%)

Intervención IEA + dieta de eliminación	68
Grupo 1: Gramíneas	68
Otros pólenes	1
Avellana	23
rCor a8/ Avellana	22
Melocotón y otras frutas	15
Marisco	8
Mejora significativa de biopsia en 2 años	64 (94.1%)
Ausencia de síntomas a los 2 años	64 (94.1%)

No IEA ni dieta de eliminación	36
Mejora significativa de biopsia en 2 años	1 (2.78%)
Ausencia de síntomas a los 2 años	1 (2.78%)

Tabla 1: Evolución de los pacientes con EoE tras dos años de IAE y/o dieta de eliminación.

## OBJETIVOS

**Objetivo principal:** Determinar si la inmunoterapia específica con alérgenos, en este caso con polen, es una alternativa terapéutica efectiva tanto en la mejora de los síntomas y los hallazgos histológicos.

**Objetivos secundarios:** (i) Identificar la causa para lograr un tratamiento etiológico. (ii) Lograr una reducción de las complicaciones a largo plazo en pacientes que presentan EoE con exacerbaciones estacionales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio **observacional de cohortes** controlado con tratamiento activo en pacientes diagnosticados con EoE con exacerbaciones estacionales, remitidos al Servicio de Alergología, Digestivo y Pediatría del HURH, procedentes de bases de datos recogidas de años anteriores.

Se dividió a los pacientes en cuatro grupos de tratamiento:



Se siguió a los pacientes durante 2 años, mediante evaluaciones clínicas y biopsias cada 6 meses.

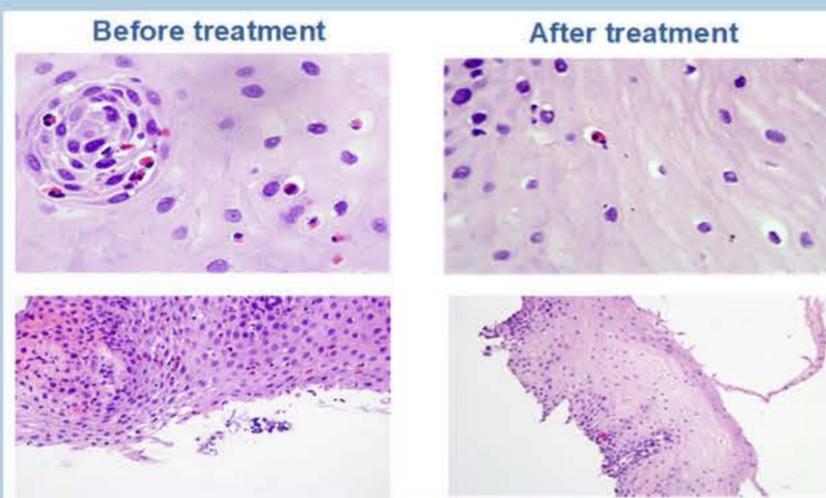


Figura 4: Las biopsias demostraron que la infiltración eosinofílica inicial disminuía gradualmente tras dos años de tratamiento etiológico con dieta e IEA específica.

## CONCLUSIÓN

La inmunoterapia específica con polen ha demostrado ser efectiva tanto en niños como adultos con EoE, resultando en la mejora del **92.16% de los pacientes**, que asciende a 94.1% si esta terapia se combina con dieta de eliminación.

## BIBLIOGRAFÍA

