

---

# Enfermedades inflamatorias del esófago

---

PID\_00254929

Miguel Martínez Guillén

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 3 horas

---





# Índice

<b>Introducción</b> .....	5
<b>Objetivos</b> .....	7
<b>1. Esofagitis infecciosas</b> .....	9
1.1. Esofagitis fúngica .....	9
1.1.1. Epidemiología .....	9
1.1.2. Manifestaciones clínicas .....	10
1.1.3. Diagnóstico .....	10
1.1.4. Tratamiento .....	11
1.1.5. Profilaxis .....	12
1.1.6. Otras esofagitis fúngicas .....	12
1.2. Esofagitis por virus herpes simplex (VHS) .....	12
1.2.1. Manifestaciones clínicas .....	13
1.2.2. Diagnóstico .....	13
1.2.3. Tratamiento .....	13
1.2.4. Profilaxis .....	14
1.3. Esofagitis por citomegalovirus (CMV) .....	14
1.3.1. Diagnóstico .....	15
1.3.2. Tratamiento .....	15
1.3.3. Profilaxis .....	16
1.4. Esofagitis por micobacterias .....	16
1.5. Esofagitis bacterianas .....	17
<b>2. Pill esofagitis</b> .....	18
<b>3. Esofagitis eosinofílica</b> .....	20
3.1. Definición .....	20
3.1.1. Relación entre EEo y ERGE .....	21
3.2. Epidemiología .....	21
3.2.1. Relación con atopia y otras patologías .....	21
3.3. Diagnóstico .....	22
3.3.1. Presentación clínica .....	22
3.3.2. Diagnóstico endoscópico .....	22
3.3.3. Diagnóstico histológico .....	23
3.3.4. Otros métodos de diagnóstico .....	24
3.3.5. Monitorización de la actividad de la enfermedad .....	24
3.4. Historia natural .....	24
3.5. Tratamiento .....	25
3.5.1. Tratamiento farmacológico .....	25
3.5.2. Dietas .....	26

---

3.5.3. Tratamiento endoscópico .....	28
3.6. Elección de la opción terapéutica en la EEO .....	29
<b>Bibliografía</b> .....	31

## Introducción

Este módulo comprende tres apartados:

### 1) Esofagitis infecciosas

Las esofagitis infecciosas son una causa infrecuente de patología esofágica que se relaciona en general con estados de inmunosupresión y con la presencia de otros factores predisponentes. Los agentes etiológicos más frecuentes de las esofagitis infecciosas son: *Candida albicans*, el virus del herpes simple tipo I (VHS) y el citomegalovirus (CMV). Otros agentes infecciosos son las micobacterias, las bacterias y los protozoos. En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente la presencia de ulceraciones esofágicas en las que no se detecta ningún agente infeccioso.

### 2) *Pill* esofagitis

Un 10 % de los efectos secundarios farmacológicos se dan en el tracto gastrointestinal, cuyas consecuencias pueden oscilar entre lesiones histológicas asintomáticas y complicaciones fatales. Este capítulo se centra en la *Pill* esofagitis, que es la lesión esofágica más frecuente relacionada con fármacos. Por esto es importante reconocer las manifestaciones clínicas y patológicas de la lesión inducida de forma temprana para así suspender el fármaco responsable y establecer la terapéutica que fuera necesaria.

Aunque la cantidad de fármacos potencialmente lesivos es casi incontable, es preciso reconocer los ejemplos más comunes y mejor documentados.

### 3) Esofagitis eosinofílica

Los primeros casos de esofagitis eosinofílica se informaron a finales de los años setenta y fue descrita como síndrome clínico-patológico en 1990.

Se trata de una enfermedad inflamatoria del esófago que hoy comprende la causa más prevalente de esofagitis crónica, tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y la principal causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes.

La principal novedad en las últimas guías publicadas es la consideración del tratamiento con IBP no como criterio diagnóstico sino como un tipo de tratamiento.

En los últimos años se han establecido criterios clínicos y patológicos para unificar el diagnóstico entre especialistas. Se trata de una enfermedad crónica en la que se sugiere que el retraso del diagnóstico de la EEO representaría una progresión desde un fenotipo inflamatorio a uno fibrostenótico, al menos en parte de los pacientes.

La terapéutica médica actual se basa en inhibidores de la bomba de protones, esteroides tópicos o modificaciones dietéticas. La dilatación endoscópica es un tratamiento efectivo en estenosis secundarias.

## Objetivos

Los objetivos que el estudiante ha de adquirir con el estudio de esta materia son los siguientes:

- 1.** Conocer los principales agentes etiológicos de la esofagitis infecciosa y su relación con estados de inmunosupresión, saber identificar las manifestaciones clínicas y endoscópicas, y aprender las bases de su tratamiento.
- 2.** Conocer los principales fármacos que pueden provocar *Pill* esofagitis, el cuadro clínico típico y las medidas terapéuticas.
- 3.** Conocer las características clínicas, histológicas y endoscópicas de la esofagitis eosinofílica.
- 4.** Conocer las diferentes opciones terapéuticas médicas, dietéticas y endoscópicas, y su modo de aplicación en la esofagitis eosinofílica.



# 1. Esofagitis infecciosas

## 1.1. Esofagitis fúngica

### 1.1.1. Epidemiología

La *Candida albicans* es el principal agente etiológico de este grupo. Otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicales* pueden infectar a una minoría de pacientes.

La mayoría de los pacientes con esofagitis candidiásica presentan al menos uno de los siguientes factores predisponentes, si bien puede aparecer en ausencia de estos:

- Acalasia o la esclerodermia.
- Consumo reciente de antibióticos de amplio espectro.
- Glucocorticoides tópicos.
- Fármacos inmunosupresores.
- Patologías sistémicas que deterioran la función inmune del huésped: diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, edad avanzada, alcoholismo y malnutrición.
- Neoplasias en estado avanzado, especialmente hematológicas (leucemias, etc.).
- Trasplante de órganos (por ejemplo, médula ósea).
- Infección por VIH, particularmente cuando el recuento de CD4 es <200/ $\mu$ L.

Las tasas de esofagitis por cándida son más altas en la población infectada por VIH, un 10-15 % de la cual presentará una candidiasis esofágica en algún momento de su vida, aunque se ha visto una discreta disminución por el uso extensivo de la terapia antirretroviral.

### 1.1.2. Manifestaciones clínicas

Los síntomas característicos de la esofagitis por candidas son la disfagia y la odinofagia. La intensidad de los síntomas es variable y puede oscilar entre una leve disfagia orofaríngea y una grave dificultad para la deglución, con signos de deshidratación y malnutrición.

### 1.1.3. Diagnóstico

El método de elección es la endoscopia, que muestra típicamente placas blanquecinas aisladas o confluentes que inicialmente son más intensas en el esófago proximal y que, progresivamente, se extienden de forma distal (figura 1). Las manifestaciones de enfermedad más grave o complicada pueden incluir ulceración, friabilidad y estenosis superficiales o profundas. Ante la presencia de úlceras se debe descartar la de otro agente infeccioso asociado, como los virus.

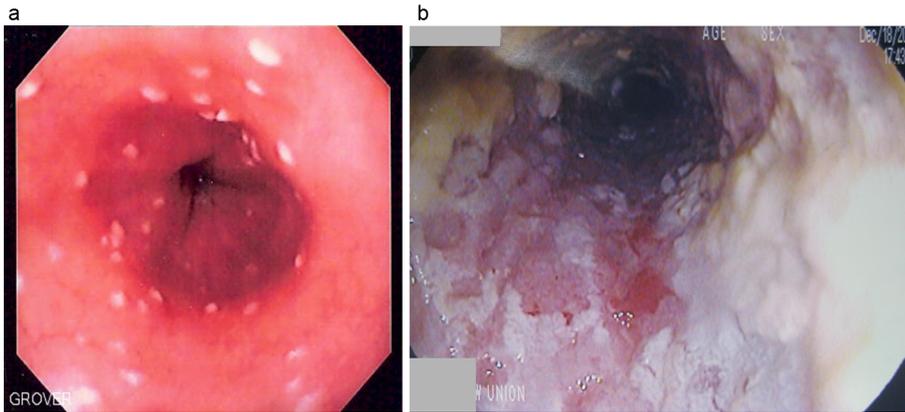
En general, las lesiones graves en la endoscopia se asocian a síntomas esofágicos más graves, y el recuento de los CD4 más bajo.

A pesar de que el aspecto endoscópico es muy sugestivo, está indicada la toma de muestras mediante cepillado (tiene una sensibilidad de casi el 100 % y puede ser suficiente para el diagnóstico en pacientes con enfermedad leve) o biopsias (preferible en pacientes con enfermedad moderada-grave, permitiendo excluir otras infecciones como VHS y CMV). El estudio histológico muestra presencia de esporas y pseudohifas generalmente visibles con la tinción estándar de hematoxilina-eosina.

El cultivo de las muestras, los test cutáneos y la serología no cumplen ninguna función en el diagnóstico de la candidiasis esofágica.

La sospecha de candidiasis en pacientes que debutan con síntomas esofágicos y candidiasis oral puede ser lo suficientemente alta como para iniciar tratamiento empírico antimicótico antes de un procedimiento invasivo.

Figura 1. Esofagitis por cándidas: a) imagen típica; b) esofagitis grave



Fuente: [https://en.wikipedia.org/wiki/Esophageal\\_candidiasis#/media](https://en.wikipedia.org/wiki/Esophageal_candidiasis#/media). CopyrightCreative commons C3

#### 1.1.4. Tratamiento

Debemos tratar la esofagitis candidiásica siempre con antifúngicos sistémicos. Las pautas son las mismas independientemente del estado inmunitario del paciente.

Los fármacos disponibles son los azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) y amfotericina B.

El tratamiento de primera línea por perfil de seguridad y efectividad es el fluconazol durante 14-21 días desde la mejoría clínica; en caso de intolerancia oral se puede iniciar por vía intravenosa. Otros fármacos de la familia de los azoles (itraconazol, voriconazol) se consideran de segunda línea porque, a pesar de tener una eficacia similar, presentan efectos adversos relativamente más altos.

Algunos autores han propuesto que individuos inmunocompetentes con candidiasis esofágica leve asintomática podrían no precisar tratamiento, ya que se ha visto que la mayoría presentan una resolución espontánea.

Las resistencias a fluconazol son raras (5 %) y aparecen en pacientes infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada y tratamiento crónico con azoles. En los casos de falta de respuesta a fluconazol tras 7-14 días de tratamiento se recomienda el uso de voriconazol o posaconazol y, cuando existe intolerancia oral, caspofungina intravenosa. En pacientes con SIDA es importante la restitución de la inmunidad con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los azoles están contraindicados durante el primer trimestre de embarazo, y se recomienda en estos casos amfotericina B (tabla 1).

### 1.1.5. Profilaxis

La profilaxis de la candidiasis sistémica, y por lo tanto de la esofágica, mediante la administración de azoles se ha intentado en pacientes con cáncer y en receptores de trasplante, con resultados variables. No se recomienda en pacientes con SIDA, aunque es posible que pueda tener su papel en determinadas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes con neutropenia intensa por la quimioterapia de tumores hematológicos.

### 1.1.6. Otras esofagitis fúngicas

Además de las infecciones por *Candida*, se han documentado otros hongos, como *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces* y mucormicosis.

En general, se dan en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes pueden ser tratados con ketonazol, itraconazol o anfotericina B. *Aspergillus flavus* requiere altas dosis de anfotericina B.

Tabla 1. Tratamiento de las esofagitis fúngicas

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Indicación	Efectos adversos
Fluconazol	200 mg iniciales Posteriormente 100-200 mg/día	Oral o intravenosa (lv)	Tratamiento de elección	Molestias gastrointestinales Hepatotoxicidad si tratamiento prolongado
Itraconazol	200 mg/día	Oral	Alternativa	Náuseas Elevación de transaminasas
Voriconazol	200 mg/12 h	Oral	Resistencia a fluconazol	Alteraciones visuales Exantema Fotosensibilidad
Caspofungina	50 mg/día	lv	Resistencia a fluconazol e intolerancia oral	Náuseas Elevaciones leves de transaminasas
Amfotericina B	0,3-0,7 mg/kg/día	lv	Embarazo	Nefrotoxicidad Anemia

## 1.2. Esofagitis por virus herpes simplex (VHS)

La infección por VHS es la segunda causa más frecuente de esofagitis infecciosa; puede provocarla tanto el tipo 1 como el 2. Es más frecuente en pacientes inmucomprometidos: trasplantados, pacientes bajo tratamiento quimioterápico o corticoideo, o infectados por el VIH. Los factores de riesgo son similares a los descritos en las esofagitis por *Candida*, pero deben incluir, además, la intubación orotraqueal y nasogástrica.

#### Nota

En personas sanas es más frecuente el VHS tipo 1; la esofagitis se ha descrito después de un ejercicio físico extenuante o una situación de estrés, y puede tratarse de una infección primaria o de la reactivación de una infección latente.

### 1.2.1. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica suele ser una tríada: fiebre, odinofagia y dolor retroesternal, que no aparece siempre; puede llegar a ser muy intenso y causar disfagia. Pueden coexistir signos de gingivostomatitis y lesiones herpéticas nasolabiales.

### 1.2.2. Diagnóstico

El diagnóstico requiere una endoscopia. Los hallazgos son similares en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.

La lesión más precoz es la vesícula, pero es poco frecuente encontrarla en la endoscopia. Habitualmente encontraremos úlceras pequeñas (<2 cm) superficiales con bordes sobreelevados, localizadas en el esófago medio y distal. En casos graves podemos encontrar una esofagitis difusa. Cuando las lesiones son pequeñas, cubiertas de exudado y de distribución difusa pueden confundirse con las lesiones producidas por *Candida*. Las úlceras profundas y de mayor tamaño son muy raras y más típicas del CMV.

Para el diagnóstico es preciso la toma de muestras, que se obtendrán del borde de las úlceras. La histología muestra células epiteliales multinucleadas y con inclusiones virales intranucleares tipo Cowdry. El cultivo puede ayudar al diagnóstico, pero los test serológicos no son útiles.

La inmunohistoquímica es útil en los casos de diagnóstico dudoso.

El diagnóstico diferencial de esta entidad lo haremos con otras causas de esofagitis infecciosas (fundamentalmente *Candida* y CMV) y con la *Pill esophagitis*.

### 1.2.3. Tratamiento

El tratamiento de elección es aciclovir o ganciclovir; la duración dependerá del grado de inmunocompetencia del paciente (tabla 2).

En inmunocompetentes puede resolverse de manera espontánea en 1-2 semanas, pero es posible acortarlo con la administración de aciclovir 7 días.

En pacientes inmunodeprimidos se recomienda ampliar el tratamiento con aciclovir durante 14-21 días. Famciclovir y valaciclovir son fármacos alternativos, pero la experiencia existente en su uso es menor (tabla 2).

En pacientes con intolerancia oral por la odinofagia o la disfagia, se recomienda hospitalización para hidratación, valoración de nutrición parenteral y tratamiento con aciclovir por vía intravenosa. Sospecharemos la existencia de

resistencia a aciclovir ante falta de respuesta clínica tras 5-7 días de tratamiento. En estos casos utilizaremos foscarnet por vía intravenosa, dado que la resistencia puede ser cruzada para valaciclovir y famciclovir.

#### 1.2.4. Profilaxis

La profilaxis está indicada en los pacientes con serología positiva para VHS que son sometidos a trasplante o a quimioterapia para neoplasias hematológicas. Se puede emplear aciclovir intravenoso u oral, valaciclovir o famciclovir. La profilaxis secundaria a largo plazo puede ser necesaria cuando persiste la inmunosupresión.

Tabla 2. Tratamiento de las esofagitis por VHS

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Indicación	Efectos adversos
Aciclovir	400 mg 5 veces/día	Oral/lv	Elección en inmunodeprimidos	Diarrea ocasional
Aciclovir	400 mg 3 veces/día	Oral/lv	Elección en inmunocompetentes	Diarrea ocasional
Valaciclovir	1g/8 h	Oral	Alternativa	Diarrea ocasional
Famciclovir	500 mg/8 h	Oral	Alternativa	Cefalea Diarrea
Foscarnet	60 mg/kg/12 h	lv	Resistentes a aciclovir	Toxicidad renal Alteraciones electrolíticas

#### 1.3. Esofagitis por citomegalovirus (CMV)

El CMV es un herpes virus ampliamente distribuido con una seroprevalencia de entre el 40 y el 100 % de la población adulta. Son factores de riesgo la edad, la raza y el nivel de desarrollo socioeconómico de la población.

La presentación clínica de la esofagitis por CMV dependerá fundamentalmente del estado de inmunocompetencia del paciente. En individuos sanos es habitualmente asintomática o puede causar síndrome de mononucleosis. En el caso de los inmunodeprimidos puede llegar a tener una morbilidad y mortalidad significativa.

Los síntomas de la esofagitis por CMV pueden ser indistinguibles de los de la esofagitis por *Candida* o VHS. Los enfermos suelen consultar por disfagia, odinofagia, dolor subesternal, fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los casos más graves pueden cursar con hematemesis, melenas y signos de perforación.

### 1.3.1. Diagnóstico

El aspecto endoscópico es variable; podemos encontrar úlceras múltiples serpingosas de bordes no elevados que se extienden por los tercios medio e inferior del esófago, úlceras solitarias gigantes o una esofagitis difusa superficial.

La biopsia es el mejor método diagnóstico y debemos tomarla del fondo de la úlcera, ya que el CMV no infecta el epitelio escamoso sino las células endoteliales de la lámina propia. La sensibilidad aumenta a casi el 100 % cuando se toman un mínimo de 10 muestras del fondo de la úlcera. Los signos típicos se basan en que las células endoteliales infectadas son de un tamaño mayor de lo normal, con inclusiones nucleares grandes o inclusiones citoplasmáticas granulares basófilas.

La inmunohistoquímica es útil y se ha de solicitar en caso de sospecha, ya que las inclusiones celulares características, en ocasiones, pueden estar ausentes.

Ni el cepillado de las lesiones ni la obtención de una serología son útiles para el diagnóstico.

### 1.3.2. Tratamiento

El ganciclovir por vía intravenosa en el tratamiento de primera línea en pacientes con VIH. Debemos mantenerlo hasta conseguir la respuesta clínica y endoscópica, que generalmente se alcanza tras un tratamiento de 2-4 semanas (tabla 3). En pacientes con SIDA, el tratamiento con TARGA es muy eficaz para eliminar la viremia y ha de restablecerse en pacientes con VIH.

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor deberán recibir tratamiento de mantenimiento con ganciclovir hasta la reducción significativa del tratamiento inmunosupresor.

Foscarnet es el fármaco de elección en caso de resistencias. Una posible alternativa para el tratamiento inicial es valganciclovir, un profármaco de administración oral que se hidroliza rápidamente a ganciclovir consiguiendo concentraciones plasmáticas similares a las de ganciclovir intravenoso. No hay estudios que avalen su eficacia en esofagitis por CMV, pero puede ser una alternativa razonable para el tratamiento de mantenimiento en pacientes inmunosuprimidos una vez conseguida la respuesta inicial.

Otra alternativa es el cidofovir, que, debido a su larga vida media prolongada, permite su administración semanal. Sin embargo, no hay experiencia de su uso en la esofagitis y por su elevado precio se recomienda reservarlo para cuando existen resistencias.

### 1.3.3. Profilaxis

La profilaxis ha mostrado reducir la enfermedad por CMV y la mortalidad asociada en receptores de trasplante; puede darse de forma sistemática en todos los pacientes o solo cuando se detecta antigenemia pp65 o PCR positiva para CMV. Los fármacos recomendados son valganciclovir para el trasplante de órgano sólido y ganciclovir o valganciclovir en el de progenitores hematopoyéticos. En los pacientes con SIDA no se recomienda la profilaxis antiviral pero se debe controlar la aparición de afectación orgánica.

Tabla 3. Tratamiento de las esofagitis por CMV

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Indicación	Efectos adversos
Ganciclovir	5 mg/kg/12 h	Iv	Tratamiento de elección	Mielosupresión
Valganciclovir	900 mg/día	Vo	Elección para tratamiento de mantenimiento	Mielosupresión
Foscarnet	90 mg/kg/12 h	Iv	Resistencia a ganciclovir	Nefrotoxicidad Alteraciones electrolíticas
Cidofovir	5 mg/kg/semana	Iv	Alternativa a resistencia de Ganciclovir	Nefrotoxicidad

### 1.4. Esofagitis por micobacterias

Se trata de una afectación rara y el agente etiológico más frecuente es *Mycobacterium tuberculosis*, por delante de *M. avium*.

Debemos sospecharla en el paciente con tuberculosis (TBC) pulmonar o sistémica con disfagia, odinofagia, fiebre y/o síntomas respiratorios. A menudo, se asocia con la presencia de una fístula esofagobronquial. La TBC se confirma por el hallazgo endoscópico de áreas ulceradas y zonas estenóticas.

La radiografía de tórax suele mostrar anormalidades y la tomografía computarizada torácica detecta adenopatías mediastínicas. El segmento de esófago más frecuentemente afectado es el tercio medio a nivel de la carina.

Las biopsias de los bordes de las lesiones pueden demostrar la presencia de granulomas caseificantes o bacilos. Debemos realizar cultivo del material de biopsia para la confirmación del diagnóstico y determinar la sensibilidad antimicrobiana. La PCR puede ser de utilidad para confirmar el diagnóstico en casos dudosos.

La esofagitis tuberculosa se debe tratar como la TBC pulmonar. El tratamiento suele curar la esofagitis y sus complicaciones, como las fístulas; deberemos indicar cirugía cuando no se consigue su resolución. Las resistencias son un problema emergente en el tratamiento de la TBC, por lo que es adecuado rea-

lizar un estudio de sensibilidad para guiar el tratamiento. En el caso del *Mycobacterium avium complex* el tratamiento debe incluir un macrólido asociado a etambutol. En el contexto del VIH se necesita un tratamiento a largo plazo hasta que el TARGA sea eficaz.

### **1.5. Esofagitis bacterianas**

Las infecciones esofágicas por bacterias son muy raras y relacionadas casi siempre con neoplasias hematológicas con neutropenia.

Suele tratarse de bacterias procedentes de la flora orofaríngea (*Streptococcus viridans*, estafilococo) u otras que infectan con facilidad al enfermo con SIDA (Actinomyces, Bartonella, Nocardia).

En general, el aspecto endoscópico es de úlceras esofágicas superficiales con placas asociadas. La biopsia es diagnóstica porque permite evidenciar las bacterias, invadiendo el epitelio escamoso.

Deben tratarse de manera intravenosa, con antibióticos de amplio espectro que cubran los gérmenes grampositivos y gramnegativos propios de la cavidad oral.

## 2. *Pill* esofagitis

La *pill* esofagitis es la forma más común de lesión esofágica inducida por fármacos y se relaciona tanto con el contacto directo como con factores predisponentes, que provocan finalmente el daño mucoso.

Las causas de la lesión mucosa pueden ser:

- Relacionadas con el fármaco: toxicidad del fármaco (naturaleza cáustica o hiperosmolar), tiempo de contacto con fármaco, recubrimiento del fármaco y tipo de liberación (inmediata vs. prolongada).
- Relacionadas con el esófago: alteraciones anatómicas, alteraciones de la motilidad.
- Otras: impronta aórtica y dilatación de aurícula izquierda.

Los síntomas más comunes son: dolor retroesternal intenso inmediatamente tras la ingestión de comida y líquido, frecuentemente peor con inspiración y odinofagia. Pueden ser graves pero autolimitados, y generalmente desaparecen en una semana.

El sangrado en estos casos es raro. En casos graves, las secuelas a largo plazo pueden llevar a estenosis y raramente a fistulización o perforación.

Una buena anamnesis mostrará un cuadro típico de toma de un fármaco antes de acostarse con pequeño sorbo de agua o ninguna.

La endoscopia generalmente no es indispensable en el contexto clínico apropiado. Si se realiza, los hallazgos típicos incluyen una úlcera solitaria o múltiples ulceraciones con exudado. Las biopsias generalmente no son útiles, y muestran una esofagitis inespecífica caracterizada por ulceración de la mucosa y exudado fibroinflamatorio asociado. En la esofagitis por sulfato ferroso se observa una lesión típica (disposición luminal de material cristalino marrón-negruzco adyacente a la zona de la lesión).

Los tratamientos tópicos como el sucralfato, que forma una capa protectora sobre el área ulcerada del esófago o la lidocaína viscosa, pueden proporcionar un alivio temporal antes de las comidas.

El mejor tratamiento es el preventivo: educar a los pacientes para que beban mucho líquido y permanezcan en posición vertical después de tomar un medicamento potencialmente lesivo.

Los medicamentos potencialmente lesivos más comunes son:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los más frecuentes por su uso extenso.
- Antibióticos (tetraciclinas, y de estos la doxiciclina).
- Quinidina.
- Cloruro de potasio.
- Bisfosfonatos.

Las tetraciclinas y el sulfato ferroso causan quemaduras locales de ácido dada su naturaleza ácida, mientras que el cloruro de potasio, la clindamicina y la quinidina son cáusticos, pero no alteran el pH. La lesión inducida por el hierro generalmente se limita al tracto gastrointestinal superior, y dentro del esófago puede inducir una quemadura química con lesión erosiva. La lesión de bisfosfonatos (el alendronato, el más común) es causada por un efecto cáustico alcalino en la mucosa.

### 3. Esofagitis eosinofílica

#### 3.1. Definición

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica e inmuno-mediada limitada al esófago, caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con la disfunción esofágica e histológicamente por una inflamación de predominio eosinofílico.

Es importante enfatizar que para su diagnóstico se deben excluir otras causas sistémicas y locales de eosinofilia esofágica resumidas en la tabla 4.

Tabla 4. Causas sistémicas y locales de eosinofilia esofágica

#### Enfermedades asociadas con eosinofilia esofágica

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- Enfermedad celiaca
- Enfermedad de Crohn
- Infecciones
- Síndrome hipereosinofílico
- Acalasia
- Hipersensibilidad por fármacos
- Vasculitis y poliangéitis eosinofílica granulomatosa
- Enfermedades del tejido conectivo
- Enfermedad de injerto contra huésped

En 2011 se describió un fenotipo de la enfermedad conocido como esofagitis eosinofílica respondedora a inhibidores de la bomba de protones (EER-IBP) basándose en los pacientes con características clínicas, endoscópicas e histológicas de EEO que presentaban remisión completa al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), no necesariamente asociado a la ERGE. Desde 2011 se ha observado, principalmente en pacientes adultos, que tanto la EER-IBP como la EEO son indistinguibles entre sí, incluso a nivel genético, y que presentan un patrón muy diferente de la ERGE.

La principal novedad en las últimas guías es la consideración del tratamiento con IBP no como criterio diagnóstico sino como un tipo de tratamiento. Así, se considera que las características clínicas e histológicas sugestivas de EEO pueden remitir con el tratamiento con IBP, esteroides tópicos o dietas de eliminación. Se desconoce si la respuesta inmune esofágica en pacientes que responden a la terapia con IBP es desencadenada por la ERGE, alérgenos alimentarios o la combinación de ambos factores.

### **3.1.1. Relación entre EEO y ERGE**

La EEO y la ERGE son las patologías esofágicas más frecuentes. Son más comunes en hombres jóvenes, y por lo tanto su coexistencia es plausible, no son excluyentes y no tienen necesariamente que interactuar.

Se ha sugerido que la ERGE puede contribuir a la patogénesis de EEO causando cambios en la integridad de la mucosa esofágica, promoviendo la permeabilización de alérgenos transepiteliales y la posterior activación inmune alérgica. Sin embargo, esto no se ha probado.

Se ha demostrado que los pacientes con EEO tienen hipersensibilidad a la presencia de ácido intraesofágico. Los umbrales para la aparición de síntomas y dolor después de la infusión de ácido esofágico son más bajos que en voluntarios sanos. La integridad de la mucosa esofágica también está marcadamente alterada en pacientes EEO en comparación con controles sanos.

Dado que la hipersensibilidad ácida está estrechamente relacionada con la alteración de la integridad de la mucosa esofágica, los cambios estructurales pueden justificar la hipersensibilidad ácida observada. La hipersensibilidad ácida también podría explicar la mejoría de los síntomas o la remisión tras el tratamiento con IBP, a pesar de la inflamación esofágica persistente en pacientes pediátricos y adultos con EEO. Asimismo, la EEO puede inducir cambios arquitectónicos y funcionales en el esófago que pueden inducir una ERGE.

## **3.2. Epidemiología**

La incidencia de la EEO ha aumentado y actualmente varía ampliamente entre 1 a 20 nuevos casos cada 100.000 habitantes/año. La prevalencia se estima entre 13-49 casos cada 100.000 habitantes. La EEO puede darse a cualquier edad, con incidencia creciente en niños, y con un pico en la edad adulta entre los 30 y 50 años. El género masculino aumenta de dos a tres veces el riesgo de EEO.

La EEO es la causa del 7 % de las gastroscopias realizadas en adultos con síntomas esofágicos, y aumenta hasta el 23-50 % en aquellas realizadas por disfagia e impactación alimentaria.

### **3.2.1. Relación con atopia y otras patologías**

Los pacientes con EEO presentan habitualmente un alto número de patología atópicas (rinitis, asma, eccema, etc.), aunque no se ha visto que estas predispongan al desarrollo de la EEO.

Desde su descripción inicial la EEO ha sido considerada como una forma de alergia alimentaria particular, evidenciándose una alta prevalencia de alergias IgE-mediadas. La mayoría de los pacientes están sensibilizados a aeroalérgenos

o alérgenos alimentarios, que se pueden identificar mediante mediciones de IgE en suero o mediante pruebas de punción cutánea. Se postula que la alergia alimentaria mediada por IgE podría considerarse un factor predictivo para el desarrollo posterior de EEO.

La EEO es una enfermedad limitada al esófago y parece no tener relación causal ni temporal con síndromes hipereosinofílicos, enfermedad inflamatoria intestinal o atresia esofágica, ni con enfermedades del tejido conjuntivo. Sin embargo, la afectación esofágica ha sido descrita en casos de gastroenteritis eosinofílica y otras patologías eosinofílicas gastrointestinales.

Finalmente, la enfermedad celiaca y la EEO se consideran patologías diferentes sin ningún tipo de asociación.

### 3.3. Diagnóstico

#### 3.3.1. Presentación clínica

Los síntomas más comunes en adultos y niños mayores con EEO son: disfagia a sólidos (70-80 %), impactación alimentaria (33-54 %) y dolor torácico asociado a la ingesta, que en general aparecen de manera intermitente. Otros síntomas son: pirosis, regurgitación, molestias torácicas o dolor torácico inducido por ejercicio.

En niños pequeños los síntomas más frecuentes son los relacionados con reflujo, vómitos, dolor abdominal, rechazo de comida y retraso en el desarrollo.

Los síntomas por sí solos no se correlacionan con precisión con la actividad histológica de la EEO ni permiten un diagnóstico de certeza, por lo que son necesarias las biopsias para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad.

#### 3.3.2. Diagnóstico endoscópico

Los hallazgos endoscópicos son muy variables y no permiten por sí solos establecer diagnóstico de certeza de EEO. La endoscopia puede ser normal. Se han asociado con EEO: pérdida del patrón vascular, surcos longitudinales, anillos (o traquealización), exudados blanquecinos y fragilidad mucosa (o papel crêpe), así como con el calibre esofágico: estenosis y disminución del calibre esofágico.

Se ha propuesto un sistema de puntuación, el EREFS (acrónimo de exudados, anillos, edema, surcos y estenosis, por sus nombres en inglés), para estandarizar la presencia y la gravedad de estas cinco características endoscópicas principales de la EEO. Esta clasificación presenta buena correlación interobservador.

#### Vídeo

Tenéis un excelente vídeo con imágenes de una endoscopia de esofagitis eosinofílica publicado por la Cleveland Clinic en YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=ofUi5KrhUYs>.

No queda clara la utilidad del EREFS para monitorizar la actividad de la EEO.

En todo caso, no debemos basar el diagnóstico de EEO o evaluar la actividad solo según los hallazgos endoscópicos; es necesario realizar un estudio histológico.

### 3.3.3. Diagnóstico histológico

Los cambios inflamatorios en la EEO se presentan de forma parcheada, por lo que debemos obtener al menos 6 biopsias de al menos 2 localizaciones diferentes del esófago, habitualmente parte proximal y distal. Hemos de dirigir las biopsias a áreas con anomalías endoscópicas, principalmente surcos longitudinales. Debemos tomar biopsias a pesar de una apariencia esofágica normal, lo que puede darse en un 10 % de los casos en adultos y en el 30 % de los niños.

En la endoscopia inicial es aconsejable realizar biopsias gástricas y duodenales para descartar gastroenteritis eosinofílica.

El umbral de densidad de eosinófilos para realizar el diagnóstico histológico de la EEO es de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) (tamaño estándar de  $\sim 0,3 \text{ mm}^2$ ) en la mucosa esofágica. A diferencia de la EEO, la ERGE se asocia con recuentos bajos de eosinófilos, habitualmente  $< 5 \text{ eos/CGA}$ . La tinción con hematoxilina-eosina se considera suficiente para el diagnóstico histológico.

El umbral de 15 eos/CGA ha sido elegido de manera arbitraria. Por lo tanto, deberemos hacer una valoración clínica para interpretar el significado de los recuentos que se encuentran en el límite del umbral.

Recientemente se ha desarrollado un sistema de puntuación histológica específico para la EEO (*EoE-specific histologic scoring system* o EoEHSS). Las anomalías histológicas se puntuarían para gravedad (grado) y extensión (estadio) en una escala de cuatro puntos (0 normal; 3 cambio máximo) para ocho características asociadas a EEO, que incluyen: densidad de eosinófilos, hiperplasia de la zona basal, abscesos de eosinófilos, estratificación de la superficie de los eosinófilos, espacios intercelulares dilatados, superficie alteración epitelial, células epiteliales disqueratósicas y fibrosis de la lámina propia. El EoEHSS discrimina mejor entre pacientes tratados y no tratados que el recuento máximo de eosinófilos.

La fibrosis de la lámina propia no se incluye en la puntuación de EoEHSS porque no está presente en la mayoría de las biopsias, pero si estuviera presente se debería incluir en el informe histológico, ya que las terapias para la EEO pueden revertir los cambios fibróticos y la remodelación existentes en el esófago.

### 3.3.4. Otros métodos de diagnóstico

La utilidad de las pruebas de alergia en la identificación de los factores desencadenantes de la EEO es consistentemente baja en adultos y variable en los niños. La precisión diagnóstica de las pruebas de alergia en la piel es insuficiente para diseñar dietas efectivas para pacientes EEO, o para apoyar el desarrollo del avance dietético en EEO.

Actualmente los biomarcadores no invasivos disponibles no son precisos para el diagnóstico de EEO.

### 3.3.5. Monitorización de la actividad de la enfermedad

La evaluación de la actividad de la enfermedad incluye: resultados aportados por el paciente (síntomas y calidad de vida), datos aportados por el médico y medidas objetivas (laboratorio, endoscópicas y hallazgos histológicos).

Las alternativas validadas para la evaluación de síntomas son: el cuestionario de síntomas de disfagia en adultos (*Disphagia Symptom Questionnaire*) y el cuestionario de síntomas de EEO pediátrica (PEESS) y el EEsAI (*Eosinophilic Esophagitis Activity Index*).

Sin embargo, no debemos hacer suposiciones sobre la actividad de la EEO exclusivamente a partir de los síntomas. Para determinar con precisión la actividad de la enfermedad son necesarias las biopsias del esófago.

Estudios recientes mediante una nueva sonda endoluminal (EndoFLIP), que permite evaluar directamente la distensibilidad esofágica, muestran que se encuentra disminuida en pacientes con EEO. La distensibilidad esofágica no se correlaciona con el recuento de eosinófilos. La disminución de la distensibilidad esofágica puede predecir el riesgo de impactación alimentaria.

## 3.4. Historia natural

La EEO no tratada, expresada como retraso en el diagnóstico, puede asociarse con la persistencia de los síntomas y con una inflamación persistente, así como conducir a una remodelación esofágica con la formación de estenosis y alteraciones funcionales esofágicas.

Se sugiere, por lo tanto, que el retraso del diagnóstico de la EEO representaría una progresión desde un fenotipo inflamatorio a uno fibrostenótico, al menos en parte de los pacientes.

La EEO puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, desde el punto de vista tanto psicológico (forma de evolución de la enfermedad, medicación crónica, etc.) como social (dietas con restricción de alimentos, dificultad para tragar/impactaciones, etc.). No hay evidencia de que la EEO sea una patología premaligna.

### **3.5. Tratamiento**

#### **3.5.1. Tratamiento farmacológico**

##### **1) Inhibidores de la bomba de protones**

El tratamiento con IBP induce a remisión clínica e histológica en una parte de los pacientes pediátricos y adultos con EEO.

Un metanálisis reciente ha demostrado que los IBP conducen a la remisión histológica (definida por  $<15$  eos/CGA) en el 50,5 % de los pacientes, y producen una mejoría sintomática en el 60,8 %, sin observarse diferencias significativas en la edad de los pacientes, el diseño del estudio ni en el tipo de IBP evaluado. La eficacia aumenta cuando se administra el IBP dos veces al día y cuando se utilizan dosis altas, más aún en aquellos pacientes con pH-metría de 24 horas patológica. Las dosis recomendadas de IBP en adultos antes de decidir que el paciente no responde a IBP es de omeprazol 40 mg dos veces al día o equivalente; en niños, 1-2 mg/kg o equivalente.

En los pacientes que responden inicialmente a IBP, la terapia a largo plazo es efectiva para mantener la remisión. No se ha establecido cuánto tiempo debe mantenerse el IBP ni cuál es la mejor dosis de mantenimiento. Parece razonable usar la dosis más baja que mantenga al paciente en remisión.

Si suspendemos el tratamiento, los síntomas y/o la eosinofilia esofágica a menudo recurren en un plazo de 3-6 meses.

##### **2) Esteroides**

No se recomiendan los esteroides sistémicos en la EEO, ya que los esteroides tópicos son igual de efectivos y no tienen prácticamente efectos secundarios sistémicos.

Los esteroides tópicos son efectivos en la inducción de la remisión y en el mantenimiento a largo plazo de la EEO, tanto en adultos como en niños. Los esteroides tópicos empleados actualmente son propionato de fluticasona (cuya administración puede ser inhalada, nebulizada o preparada oral viscosa) y budesonida (nebulizada o preparación oral viscosa). Las dosis se detallan en la tabla 5. Las tasas más altas de remisión histológica en los estudios se han

logrado con budesonida en presentación efervescentes y oral viscosa. A diferencia de la remisión histológica, los datos sobre la resolución de los síntomas son menos claros.

Tabla 5. Tratamiento y dosis recomendados

Fármaco	Población diana	Dosis inducción remisión	Dosis mantenimiento
Propionato de fluticasona	Niños	880-1760 mcg/día	440/880 mcg/día
	Adultos	1760 mcg/día	880-1760 mcg/día
Budesonida	Niños	1-2 mg/día	1 mg/día
	Adultos	2-4 mg/día	2 mg/día

El tratamiento a largo plazo con esteroides tópicos ingeridos parece tener un perfil de seguridad favorable, sin que se hayan notificado efectos secundarios graves. Puede aparecer candidiasis esofágica hasta en el 10 % de los pacientes.

Los adultos no precisan monitorización del cortisol. Sin embargo, hasta que haya más información disponible, podría ser aconsejable la monitorización del cortisol en niños para prevenir la insuficiencia suprarrenal.

### 3) Otros fármacos

La azatioprina y la 6-mercaptopurina podrían desempeñar un papel en la inducción y el mantenimiento de la remisión a largo plazo en la EEO en casos limitados sin respuesta a tratamiento previos. Ejercen un efecto ahorrador de esteroides positivo e inducen y mantienen la remisión a largo plazo sin esteroides.

El cromoglicato sódico y los antihistamínicos no tienen efecto sobre los síntomas o la eosinofilia esofágica. No hay pruebas suficientes para recomendar montelukast (antagonista del receptor de leucotrienos) en pacientes con EEO.

Actualmente ningún fármaco biológico de los estudiados (mepolizumab, reslizumab, omalizumab o infliximab) ha demostrado un efecto en la remisión histológica ni sintomática.

#### 3.5.2. Dietas

##### 1) Dieta elemental de aminoácidos

La dieta elemental en EEO solo debería considerarse después de un fracaso en el tratamiento médico y/o en la dieta de eliminación realizados de manera adecuada en pacientes con sintomatología grave. La dieta elemental induce a la remisión histológica en hasta un 90 % de los pacientes con EEO pediátrica y adulta. Hay información limitada con respecto a los síntomas.

Las múltiples desventajas de las fórmulas de aminoácidos en EEO relegan su única utilidad realista a los niños pequeños que aún no toman alimentos sólidos si los síntomas y la inflamación persisten y no se aprecia ninguna disminución del calibre esofágico, especialmente si se requiere una mejoría clínica rápida.

## **2) Dieta de eliminación basada en pruebas de alergia alimentaria**

Esta dieta se basa en la eliminación de alimentos con resultados positivos mediante *prick test* cutáneo y pruebas de parche de atopia. En general, se acepta que induce a la remisión histológica en menos de un tercio de los pacientes adultos. Esta tasa puede ser mayor en pacientes pediátricos.

De modo similar, ninguna prueba de alergia parece predecir con precisión los desencadenantes alimentarios identificados mediante reevaluación histológica en respondedores a una dieta de eliminación de seis alimentos.

## **3) Dieta de eliminación empírica de seis alimentos**

Una dieta empírica de eliminación de grupos de seis alimentos induce a la remisión histológica de alrededor de tres cuartas partes de los pacientes pediátricos y adultos.

Consiste en eliminar los seis alimentos más comúnmente asociados con la alergia alimentaria en la población pediátrica: proteína de leche de vaca, trigo, huevo, soja, cacahuete, pescado y marisco. Posteriormente se realizaría una reintroducción de cada uno de los grupos de alimentos con comprobación de la respuesta histológica hasta identificar el alimento desencadenante.

El alto nivel de restricción dietética y el gran número de endoscopias tras la reintroducción de alimentos que esta dieta requiere contrarrestan su alta efectividad y amplia reproducibilidad en la práctica clínica.

## **4) Dieta de eliminación empírica de cuatro alimentos**

En pacientes adultos, una dieta empírica de eliminación de cuatro alimentos logra la remisión en la mitad de los pacientes, mientras que una dieta de eliminación de dos alimentos (leche animal y cereales que contienen gluten) puede ser efectiva en un 40 % de los pacientes.

Los alimentos causales más comunes identificados después una respuesta a una dieta de eliminación de seis alimentos son: la leche de vaca, el trigo, el huevo, la soja/legumbres (en menor medida) y (ya con un papel insignificante) las nueces, el pescado y el marisco.

En consecuencia, se desarrolló la dieta de eliminación de cuatro alimentos, evitando los desencadenantes alimentarios más comunes (leche de vaca, trigo, huevos y legumbres), con lo que se logró tasas de remisión del 54 y 71 % en adultos y niños respectivamente; la leche de vaca es el desencadenante más común.

Se debería evaluar con mayor detalle una estrategia progresiva, esto es, eliminar inicialmente uno o los dos factores desencadenantes más comunes y, posteriormente, aumentar el nivel de restricción en pacientes no respondedores.

En comparación con la instauración de una dieta de eliminación de seis alimentos, una estrategia de eliminación de dos alimentos reduciría los procedimientos endoscópicos y el tiempo del proceso de diagnóstico en un 35 %.

### 5) Papel de la dieta en el mantenimiento de la remisión

La evitación prolongada de los alimentos desencadenantes puede conducir a la remisión clínica e histológica sostenida libre de fármacos en la EEO. De este modo, una vez identificado el o los alimento/s responsables en cada paciente, recomendaremos evitarlo/s a largo plazo, aunque la evidencia sobre la utilidad a largo plazo de la dieta es limitada. La dieta de eliminación no parece producir déficits nutricionales o problemas de crecimiento en niños, al menos al año de seguimiento.

La retirada de dos o más alimentos en adultos dificulta una adherencia completa a largo plazo. En casos individuales podemos sustituirla por un tratamiento farmacológico y permitir una dieta más variada.

Asimismo, no hay estudios que evalúen el efecto de la evitación de alimentos a largo plazo en la historia natural de EEO, especialmente respecto al desarrollo de estenosis.

### 3.5.3. Tratamiento endoscópico

#### 1) Dilatación endoscópica en el tratamiento de EEO

La dilatación endoscópica mejora la disfagia en hasta tres de cada cuatro de los pacientes adultos con EEO y disminución del calibre esofágico. La duración del efecto de la dilatación es variable según el estudio, y no se han descrito diferencias en función del dispositivo utilizado (balón hidroneumático o bu-

#### Ved también

Podéis encontrar dietas de eliminación de dos, cuatro y seis alimentos en: [http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/esofagitis\\_eosinofilica\\_0.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/esofagitis_eosinofilica_0.pdf).

jía). Se recomienda empezar las dilataciones con 9-10 mm, con pequeños incrementos de diámetro en sesiones sucesivas, con el objetivo de 15-18 mm de diámetro. Los datos disponibles en niños son limitados.

Se considera un procedimiento seguro. El riesgo de perforación esofágica es menor al 1 %. Aparece dolor torácico tras la dilatación en el 75 % de los pacientes, si se les interroga específicamente, aunque en general es leve y auto-limitado. No hemos de considerar como complicaciones la aparición de lesiones mucosas profundas o laceraciones asintomáticas, ya que son recurrentes durante el tratamiento.

### **3.6. Elección de la opción terapéutica en la EEO**

Debemos discutir la elección del tratamiento con el paciente y este puede ser intercambiable a lo largo del tiempo.

La terapia con IBP conduce a la remisión clínica e histológica (<15 eos / CGA) en la mitad de los pacientes con EEO. Debido a su perfil de seguridad, facilidad de administración y altas tasas de respuesta, puede considerarse como tratamiento de primera línea. Sin embargo, la dieta o los esteroides tópicos son también adecuados como tratamiento de primera línea, siempre explicando riesgos y beneficios.

En caso de falta de respuesta al tratamiento con IBP, se debe elegir entre esteroides o dieta. La elección debe discutirse nuevamente con el paciente y sus familiares, y puede depender de la edad (adolescentes y adultos jóvenes generalmente muestran una mala adherencia a la dieta), la gravedad de la enfermedad (los síntomas graves deben tratarse con esteroides tópicos), el estilo de vida y las preferencias, y la capacidad del paciente para comprender la información de las etiquetas alimentarias.

Controlaremos la eficacia del tratamiento mediante una endoscopia de seguimiento después de un ciclo inicial de 6 a 12 semanas. Debemos considerar la dilatación endoscópica en pacientes con disfagia o impactación alimentaria que no responden al tratamiento.

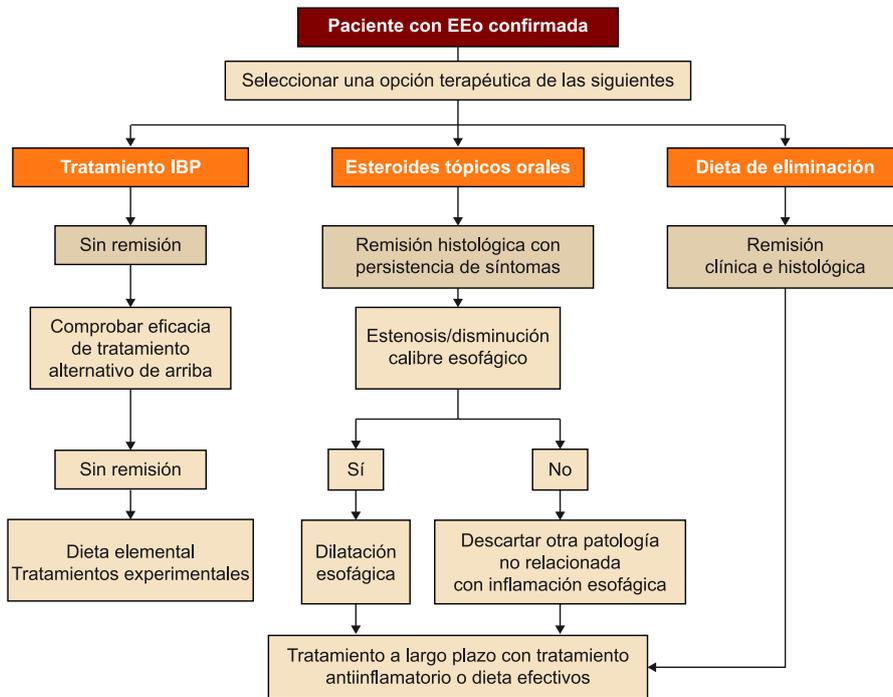
La inflamación esofágica puede progresar con el tiempo hacia la remodelación fibrótica del esófago, con disminución del calibre esofágico (calibre <13 mm) y estenosis esofágicas. Los pacientes pueden presentar un fenotipo inflamatorio, fibro-estenótico o mixto.

A los pacientes con disminución del calibre esofágico <13 mm o estenosis les ofreceremos dilatación endoscópica, preferiblemente después de un prueba farmacológica. La dilatación endoscópica no debe ser la única intervención

terapéutica. En estos pacientes el tratamiento inicial, combinando esteroides tópicos y dilatación endoscópica, puede lograr rápidamente la remisión clínica, endoscópica e histológica.

La figura 2 ofrece el algoritmo terapéutico propuesto por Lucendo et al. (2017):

Figura 2. Algoritmo terapéutico para EEO



Fuente: Lucendo et al. (2017)

## Bibliografía

Ahuja, N. K., y Clarke, J. O. (2016). Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 14 (1), 28-38.

Asociación Española de Gastroenterología (2011). *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas* (3.ª ed.). Barcelona: Elsevier España.

Collins, M. H., Martin, L. J., Alexander, E. S. et al. (2017). Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Diseases of the Esophagus*, 30 (3), 1-8.

Dellon, E. S. et al. (2013). ACG clinical guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esofagitis (EoE). *American Journal of Gastroenterology*, 108 (5), 679-692.

Dellon, E. S., y Liacouras, C. A. (2014). Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 147 (6), 1238-1254.

Franciosi, J. P., Hommel, K. A., Bendo, C. B. et al. (2013). PedsQL eosinophilic esophagitis module: feasibility, reliability and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 57 (1), 57-66.

Hirano, I., Moy, N., Heckman, M. G. et al. (2013). Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*, 62 (4), 489-495.

Linacouras, C. A. et al. (2011). Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128 (1), 3-20. e6.

Lucendo, A. J., Molina-Infante, J., Arias, Á. et al. (2017). Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*, 5 (3), 335-358.

Martin, L. J., Franciosi, J. P., Collins, M. H. et al. (2015). Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135 (6), 1519-1528.

Schoepfer, A. M., Straumann, A., Panczak, R. et al. (2014). Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 147 (6), 1255-1266.

Semineiro, J., McGrath, K., Arnold, C. A. et al. (2014). Medication-associated lesions of the GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy*, 79 (1), 140-150.

Taft, T. H., Kern, E., Kwiatek, M. A. et al. (2011). The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34 (7), 790-798.

