

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

Recibida: 8/3/2023  
Aceptada: 5/6/2023  
Publicada: 24/8/2023

e202308067

e1-e19

*Eosinophilic esophagitis,  
efficacy of therapeutic  
alternatives in adults:  
a systematic review*

Los autores declaran  
que no existe ningún  
conflicto de intereses

### CORRESPONDENCIA

**Silvia Espina Cadena**

C/ Via Ibérica, 1.  
CP 50009, Zaragoza, España.  
siles pina@gmail.com

### CITA SUGERIDA

Espina Cadena S, Camo Monterde P,  
Badía Martínez M, Martínez Santos Y.  
Esofagitis eosinofílica, eficacia de  
las alternativas terapéuticas  
en el adulto: revisión sistemática.  
Rev Esp Salud Pública. 2023; 97:  
24 de agosto e202308067.

# Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

### AUTORES

Silvia Espina Cadena (1,2)  
Patricia Camo Monterde (1)  
María Badía Martínez (1)  
Yolanda Martínez Santos (1)

### FILIACIONES

(1) Servicio de Aparato Digestivo; Hospital General de la Defensa.  
Zaragoza, España.  
(2) Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.  
Zaragoza, España.

### RESUMEN

**FUNDAMENTOS** // La esofagitis eosinofílica es hoy en día la principal causa de disfagia en el adulto. La elección de la terapia se debe consensuar con el paciente. El objetivo de este trabajo fue revisar la bibliografía científica para conocer la eficacia de las distintas opciones terapéuticas de la esofagitis eosinofílica en el adulto.

**MÉTODOS** // Se realizó una búsqueda de artículos durante el mes de febrero de 2023 en las bases de datos de PubMed, Web of Science, Scopus y Scielo, empleando los términos de búsqueda *eosinophilic esophagitis, therapeutics and treatment*, seleccionándose los ensayos clínicos y estudios observacionales publicados en los últimos diez años en adultos.

**RESULTADOS** // Se obtuvieron un total de 1138 artículos, de los cuales 41 fueron seleccionados tras aplicar los criterios de elegibilidad. De las terapias disponibles, el tratamiento más frecuentemente analizado fueron los corticoides deglutidos, seguido de las dietas de eliminación y de los inhibidores de la bomba de protones, predominando los ensayos clínicos. Los estudios arrojan resultados sobre la eficacia de estas terapias en la remisión histológica y clínica, tanto en la inducción como a largo plazo.

**CONCLUSIONES** // Existen fundamentalmente tres terapias en la esofagitis eosinofílica en el adulto, siendo todas superiores frente a placebo en respuesta histológica y clínica.

**PALABRAS CLAVE** // Esofagitis eosinofílica; Tratamiento; Eficacia; Adulto.

### ABSTRACT

**BACKGROUND** // Eosinophilic esophagitis is actually the main cause of dysphagia in adults. The choice of therapy must be agreed with the patient. The objective of this study was to review the scientific literature to determine the efficacy of the different therapeutic options for eosinophilic esophagitis in adults.

**METHODS** // A search for articles was carried out during the month of February 2023 in the databases PubMed, Web of Science, Scopus and Scielo using the search terms: *eosinophilic esophagitis, therapeutics and treatment*. Clinical trials and observational studies published in the last ten years in adults were selected.

**RESULTS** // A total of 1138 articles were obtained, of which 41 were selected after applying the eligibility criteria. Of the available therapies, the most frequently analyzed treatment was swallowed corticosteroids, followed by elimination diets and proton pump inhibitors. Clinical trials predominated. The studies show results on the efficacy of these therapies in histological and clinical remission, both in induction and in the long-term.

**CONCLUSIONS** // There are basically three therapies for eosinophilic esophagitis in adults, all of them are superior to placebo in histological and clinical response.

**KEYWORDS** // Eosinophilic esophagitis; Treatment; Efficacy; Adult.

LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA (EEO) ES UNA condición inflamatoria crónica del esófago, caracterizada clínicamente por presentar síntomas de disfunción esofágica, principalmente disfagia, junto con episodios recurrentes de impactación alimentaria (1), y cuyo diagnóstico histológico se basa en la presencia de un recuento de más de quince eosinófilos por campo de gran aumento (eos/cga) en las biopsias de la mucosa esofágica (2). Su etiología se asocia principalmente a factores predisponentes genéticos y raciales, aunque está muy influenciada por la exposición a factores ambientales (3), principalmente antígenos alimentarios (4). La incidencia y prevalencia de la EEO es creciente hoy en día, especialmente en los países occidentales, afectando aproximadamente a uno-dos habitantes por cada 1.000 en Europa y EE.UU. (5,6) Pese a su reciente descripción en 1990, la EEO representa actualmente un importante problema de salud, situándose como la principal causa de disfagia en niños y adultos jóvenes, así como la segunda causa de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (5,7). Además, constituye una causa significativa de morbilidad en población adulta y pediátrica, con un impacto directo en la calidad de vida de los individuos que la padecen (8).

En 2017 se desarrolló un algoritmo terapéutico para la EEO (2), con tres terapias de primera línea, a elegir entre inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides tópicos deglutidos o dietas de eliminación. La elección de la terapia debe ser discutida individualmente con el paciente y puede ser potencialmente intercambiable con el tiempo. Hasta 2011 se consideraba a la EEO y a la ERGE como trastornos mutuamente excluyentes, diagnosticando de EEO a los pacientes sin respuesta a la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (9). Desde entonces, el diagnóstico de EEO incluye a pacientes respondedores y no respondedores a IBP, puesto que muestran superposición fenotípica y genética (10). En los últimos años se

están desarrollando nuevos fármacos biológicos y moléculas; sin embargo, no se ha desarrollado una nueva guía que determine su papel concreto en la enfermedad (2). La dilatación debe ser considerada en pacientes con disfagia o impactación sin respuesta a las opciones terapéuticas previas. La eficacia de cualquier terapia debe ser evaluada mediante gastroscopia y toma de biopsias para estudio histológico tras seis-doce semanas del inicio de la misma. Se considera remisión histológica cuando hay un recuento de eosinófilos inferior a quince eos/cga, y remisión histológica completa cuando el recuento es inferior a cinco eos/cga (2). Hoy en día se considera que los síntomas no se correlacionan adecuadamente con la respuesta histológica, por lo que no sirve para monitorizar la enfermedad; no obstante, existen escalas validadas de evaluación de la disfagia (11), como la *Eosinophilic Esophagitis Activity Index* (EEsAI) (12). Igualmente, los signos endoscópicos en la gastroscopia no sirven para monitorizar la enfermedad, aunque se propuso la escala EREFS (del acrónimo en inglés para *exudados, anillos, edema, surcos longitudinales y estenosis*) como una herramienta estandarizada para clasificar y graduar la presencia y severidad de los cinco signos endoscópicos mayores de la EEO (13).

Existe en la actualidad multitud de revisiones sistemáticas, metanálisis e incluso ensayos clínicos con novedades terapéuticas que generan confusión sobre las opciones terapéuticas y su efectividad. Además, la mayoría de los estudios incluyen población adulta e infantil. Por eso, queremos realizar una revisión sistemática exclusivamente en población adulta, para conocer la eficacia de cada tratamiento, dosis y duración, que permita conocer y exponer al paciente de forma individualizada cuáles son sus posibilidades terapéuticas.

Este estudio tuvo por objetivo revisar sistemáticamente la bibliografía científica para conocer la eficacia de las diferentes opciones de tratamiento de la EEO en adultos.

Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

SILVIA ESPINA CADENA et al.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Estrategia de búsqueda.** Para el presente trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices de la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-Analyses*) (14). La estrategia de búsqueda sistemática se realizó en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 y el 28 de febrero de 2023. El objetivo de esta investigación responde a la pregunta PICO: la población (P) la componen pacientes humanos adultos con diagnóstico de esofagitis eosinofílica, la intervención (I) hace referencia a los diferentes tratamientos disponibles en la actualidad para la enfermedad, y los resultados (O) se refieren a la eficacia de los diferentes tratamientos, tanto a nivel clínico como histológico. No se estableció ningún tratamiento específico de comparación (C).

**Criterios de elegibilidad.** Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

a) Estudios con población humana de 16 años o más que evaluaran un tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

b) Inclusión de datos de respuesta clínica o histológica.

c) Publicados en inglés o español.

d) Publicados en los últimos diez años.

e) Ensayos clínicos y estudios observacionales.

Por su parte, considerando los criterios de exclusión, se descartaron:

a) Estudios llevados a cabo en animales.

b) Estudios que incluyeran población infantil.

c) Metanálisis, revisiones, series de casos, libros, capítulos de libros, editoriales, artículos de opinión o tesis doctorales.

**Estrategia de búsqueda.** Se consultaron las bases de datos: *PubMed*, *Web of Science*, *Scielo* y *Scopus*. En la **Tabla 1** se describen las ecuaciones de búsqueda y resultados iniciales. El proceso de identificación y selección de estudios fue realizado de forma independiente y ciega por dos investigadores durante

Tabla 1  
Ecuaciones de búsqueda.

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda	Resultados
<i>Pubmed</i>	<i>(eosinophilic esophagitis[MeSH Terms] AND (therapeutics[MeSH Terms])</i> Filtros: Ensayo clínico o estudio observacional. Idioma inglés o español. Humanos. Adultos	32
<i>Web of Science</i>	<i>Eosinophic esophagitis (Topic) AND treatment (Topic)</i> Filtros: Artículo. Últimos 10 años. Idioma inglés o español. Exclusión: categorías <i>Pediatrics &amp; Veterinary Science</i>	630
<i>Scopus</i>	<i>eosinophilic esophagitis (article title, abstract, keywords) AND treatment (article title, abstract, keywords) AND human (keywords) AND adult (keywords)</i> Filtros: Artículo. Últimos 10 años. Idiomas inglés o español	468
<i>Scielo</i>	<i>eosinophilic esophagitis AND treatment)</i> Filtros: Últimos 10 años. Exclusión: Área temática <i>Pediatría</i>	8

Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

SILVIA  
ESPINA CADENA  
et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
24/8/2023  
e202308067

el mismo periodo temporal, siendo posteriormente puestos en común los hallazgos para comprobar que los estudios seleccionados se ajustaban a los criterios de inclusión.

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos, dos investigadores evaluaron de manera independiente la calidad de la evidencia mediante la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (15). Esta herramienta determina la calidad metodológica según el tipo de artículo teniendo en cuenta el riesgo de sesgo, la imprecisión, la direccionalidad, la inconsistencia, etc. Atendiendo a las variables previas, la evidencia se estratifica en *alta, moderada, baja o muy baja*.

Tras la selección de los estudios, se utilizó una plantilla de extracción previamente diseñada para la selección de los siguientes datos: autor principal, año, país; base de datos; calidad metodológica; tamaño de la muestra; tipo de estudio; objetivos y tipo de tratamiento; métodos; y respuesta clínica y/o histológica.

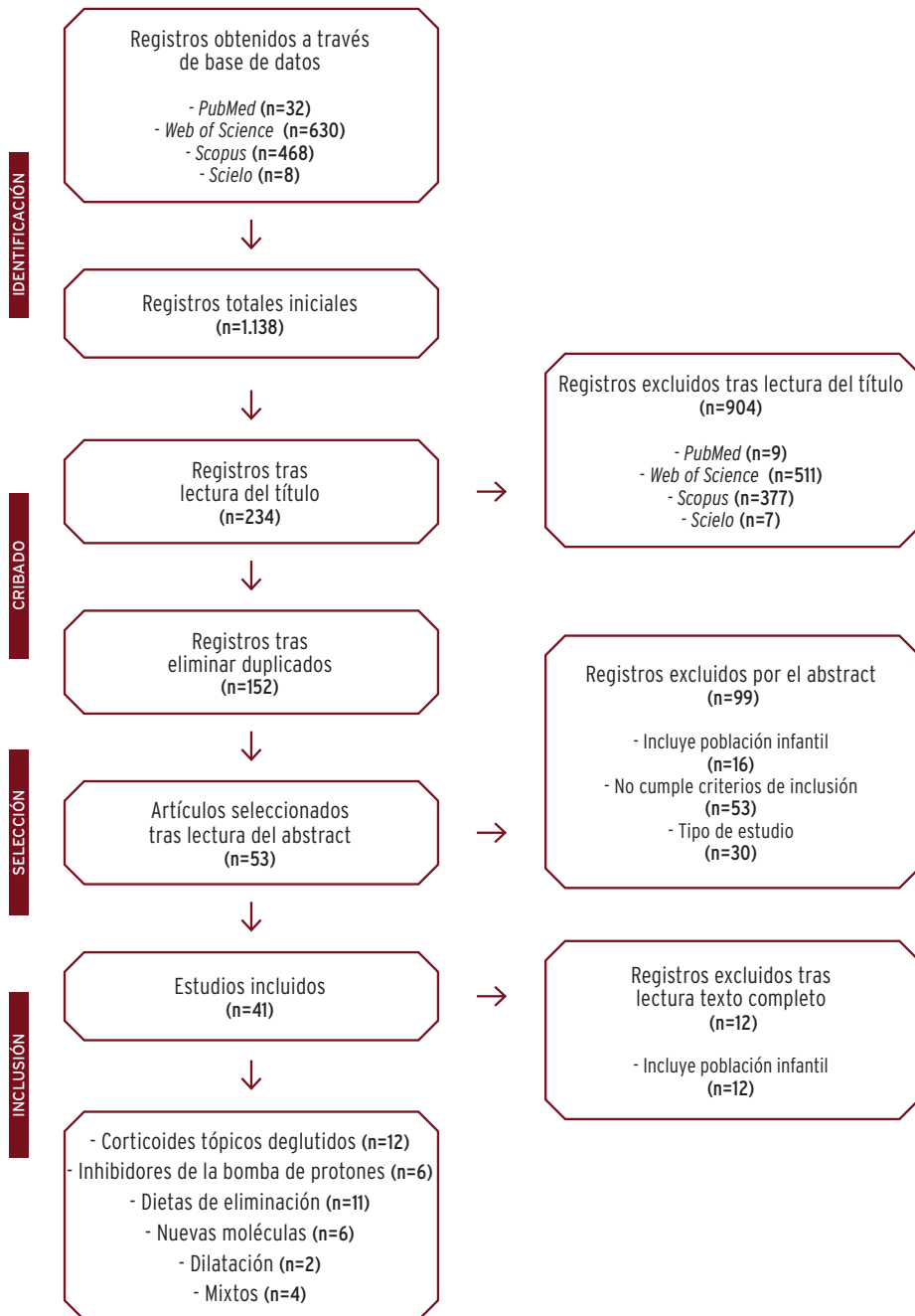
## RESULTADOS



LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE ESTE trabajo dio un resultado de 1.138 artículos. Tras la primera fase de lectura de título, se seleccionaron 234 publicaciones. Tras la eliminación de los artículos duplicados, quedaron 152 artículos. Durante la segunda fase de selección basada en la lectura del *abstract*, quedaron 53 artículos. Posteriormente, y con la lectura completa de los artículos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 41 artículos para la revisión sistemática [FIGURA 1]. De ellos, un 39% fueron ensayos clínicos, un 26,8% estudios observacionales prospectivos, un 31,7% estudios observacionales retrospectivos y un 2,4% estudios observacionales transversales. Las principales características y los resultados de los estudios se presentan en la TABLA 2. A continuación, se presentan los resultados agrupados según el área temática:

- 1) Corticoides deglutidos tópicos. Existen distintos tipos de corticoides deglutidos tópicos (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona) y distintos tipos de formulación oral (bucodispersable, oral viscosa, en polvo, *puf* tragado). En general, los corticoides deglutidos tópicos fueron eficaces en la respuesta histológica y clínica, tanto en la inducción como en la remisión a largo plazo. Dellon ES *et al.* (2019) (16) objetivaron que tanto la budesonida oral viscosa como la fluticasona deglutida eran efectivas en la inducción de la remisión. Miehle S *et al.* (2016) (17) compararon la eficacia de diferentes dosis y formulaciones de budesonida en la inducción, objetivando mayor respuesta clínica en la bucodispersable respecto a la oral viscosa. Straumann *et al.* (2020) (18) también estudiaron la eficacia de la budesonida bucodispersable en el mantenimiento de la remisión, siendo más eficaz en cualquiera de sus dosis frente a placebo. Dellon ES *et al.* (2022) (19) observaron una eficacia de la respuesta histológica de fluticasona frente a placebo a diferentes dosis, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento. Schupack DA *et al.* (2022) (20) quisieron comparar la eficacia de la budesonida en dos formulaciones diferentes (gel frente a cápsula), observando mayor respuesta histológica en la formulación gel. Lucendo AJ *et al.* (2019) (21) y Miehle *et al.* (2022) (22) estudiaron la eficacia de la budesonida deglutida respecto a placebo en la inducción, observando ambos una respuesta histológica mayor del 90% y mejoría clínica. Bhardwaj *et al.* (2017) (23) compararon la beclometasona frente a placebo y Kia L *et al.* (2018) (24) estudiaron la eficacia de la fluticasona en polvo, encontrando ambos respuesta histológica significativa. Tytor *et al.* (2021) (25) estudiaron la respuesta clínica de mometasona, evidenciando mejoría de la disfagia. Por último, Greuter T *et al.* estudiaron en 2019 (26) y 2021 (27) la eficacia de los corticoides deglutidos a largo plazo.

Figura 1  
Diagrama de flujo sobre la inclusión de artículos en la revisión.



Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

SILVIA  
ESPINA CADENA  
et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
24/8/2023  
e202308067

Tabla 2  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor principal, año, país	Calidad (GRADE)	Tamaño muestral	Tipo de estudio	Intervención	Principales hallazgos
Miehke S. 2016. Multicéntrico en 3 países: Alemania, Suiza, Bélgica.	Alta	N=77	Ensayo clínico randomizado, doble ciego.	<b>Corticoide deglutido:</b> Budesonida bucodispersable (BET) vs oral viscosa (BVS), a diferentes dosis, 2 semanas: BET 2x1 mg/día (BET1), BET 2x2 mg/día (BET2), BVS 2x5 ml/día, o placebo.	Respuesta histológica (<16 eos/cqa) en 100% BET1, 94,7% BET2, 94,7% BVS y 0% placebo (p<0,0001). Respuesta clínica (disfagia) solo persiste en budesonida, significativa en BET1 vs placebo (p=0,019%).
Lucendo AJ. 2019. Multicéntrico 6 países: Bélgica, Alemania, Países Bajos, España, Suiza, Reino Unido.	Alta	N=88	Ensayo clínico randomizado, doble ciego.	<b>Corticoide deglutido:</b> Budesonida 1 mg c/12 h vs placebo 6 semanas, +6 semanas extras si no remisión.	Respuesta histológica (<5 eos/cqa) a las 6 semanas: 93% budesonida vs 0% placebo (p<0,0001). Remisión completa (clínica + histológica) a las 6 semanas: 58% budesonida vs 0% placebo (p<0,0001). A las 12 semanas, 85% remisión completa.
Dellon ES. 2019. EE.UU.	Alta	N=129	Ensayo clínico randomizado 1:1, doble ciego, doble simulación.	<b>Corticoide deglutido:</b> Budesonida oral viscosa (1 mg/4 ml) 2 veces/día vs fluticasona deglutida 880 mcg 2 veces/día 8 semanas.	Ambos tratamientos produjeron respuesta histológica (<15 eos/cqa), budesonida 71% vs fluticasona 64%, sin diferencias entre tratamientos (p=0,57). Mejoró la clínica en ambos grupos (p=0,7), sin diferencias entre grupos (p=0,37).
Straumann A. 2020. Multicéntrico 6 países: Bélgica, Alemania, Países Bajos, España, Suiza, Reino Unido.	Alta	N=204	Ensayo clínico randomizado, doble ciego (1:1:1).	<b>Corticoide deglutido:</b> Budesonida bucodispersable (BOT) 0,5 mg/12 h (BOT1) vs 1 mg/12 h (BOT2) vs placebo 48 semanas (previamente inducción de remisión con BOT1 mg c/12 h 6-12 semanas).	Respuesta histológica a las 48 semanas (<16 eos/cqa): 73,5% BOT1 (p<0,001), 75% BOT2 (p<0,001) y 4,4% placebo. Respuesta clínica: recaída clínica en el 10% BOT1 (p<0,001), 7% BOT2 (p<0,001) y 60% placebo.
Tytor J. 2021. Suecia.	Alta	N=36	Ensayo clínico randomizado, doble ciego.	<b>Corticoide deglutido:</b> Mometasona 200 mcg 4 veces/día vs placebo 8 semanas.	Respuesta clínica significativa vs placebo (p<0,01) en la mejoría de la disfagia.

Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

<b>Autor principal, año, país</b>	<b>Calidad (GRADE)</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Dellon ES. 2022. Multicéntrico 6 países: EE.UU., Canadá, Bélgica, Suiza, España, Alemania.	Alta	N=106	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, 1:1:1:1.	<b>Corticoide deglutido:</b> Tableta de desintegración oral de propionato de fluticasona (APT-1011) a diferentes dosis (4 grupos) vs placebo (5º grupo) 12 semanas inducción + 40 semanas mantenimiento.	Respuesta histológica a la 12 sem (<6 eos/cga): 0% placebo, 80% fluticasona 3 mg c/12 h, 67% 3 mg c/24 h, 86% 1,5 mg c/12 h, 48% 1,5 mg c/12 h. La respuesta histológica se mantuvo a la sem 26 y 52. Respuesta clínica mejor con fluticasona vs placebo, no significativo.
Greuter T. 2019. Suiza.	Moderada	N=229	Observacional retrospectivo.	<b>Corticoides tópicos deglutidos</b> a largo plazo (inducción 1 mg c/12 h seguido de mantenimiento 0,25 mg c/12 h).	Respuesta histológica (<15 eos/cga) con tratamiento de mantenimiento vs sin mantenimiento (44,8% vs 10,1%, p<0,001). Remisión clínica (no síntomas); tratamiento de mantenimiento vs sin mantenimiento (31% vs 4,5%, p<0,001). Completa remisión (clínica e histológica): mantenimiento vs no mantenimiento (16,1% vs 1,3%, p<0,001)
Miehke S. 2022. Multicéntrico en 6 países: Alemania, España, Suiza, Reino Unido, Países Bajos.	Moderada	N=181	Observacional prospectivo.	<b>Corticoide deglutido:</b> Budesonida 1 mg c/12 h 6 semanas.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) en el 90,1% y clínica en el 75,1%.
Bhardwaj N. 2017. EE.UU.	Baja	N=9	Ensayo clínico cruzado randomizado doble ciego, cruzado (lavado 4 semanas).	<b>Corticoide deglutido:</b> Beclometasona dipropionato tópica vs placebo 8 semanas.	Respuesta histológica respecto a basal en grupo beclometasona (p=0,006) pero no en placebo (p=0,105).

Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

SILVIA  
ESPINA CADENA  
et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
24/8/2023  
e202308067



Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

<b>Autor principal, año, país</b>	<b>Calidad (GRADE)</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Kia L. 2018. EE.UU.	Baja	N=40	Observacional retrospectivo.	<b>Corticoide deglutido:</b> Fluticasona administrada en polvo en dosis de 500-100 mcg c/12 h.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 75% de los pacientes, reducción significativa respecto basal (<0,0001). Mejoría clínica (disfagia) en el 82,5% mejoría significativa respecto basal (p=0,031).
Greuter T. 2021. Multicéntrico 2 países: EE.UU. y Suiza.	Baja	N=82	Observacional retrospectivo.	<b>Corticoides tópicos deglutidos</b> altas dosis (>0,5 mg/día) vs bajas dosis (<0,5 mg/día) a largo plazo, en remisión histológica.	Ambos grupos son comparables. Recaída histológica (>15 eos/cga) 72% al bajar dosis (<0,5 mg/día) 54% alta dosis mantenida (>0,5 mg/día) (p>0,05). La recaída fue antes en el grupo con menores dosis de corticoides (p=0,03). Sin diferencias entre grupos en la formación de estenosis y el tiempo hasta la misma.
Schupack DA. 2022. EE.UU.	Baja	N=103	Observacional retrospectivo.	<b>Corticoide deglutido:</b> Budesonida en 2 formulaciones: gel vs capsula.	Remisión histológica (<15 eos/cga) 84% formulación gel vs 59% formulación cápsula (p=0,004). Respuesta clínica: 34%-94% gel vs 32%-88% cápsula.
Miehke S. 2016. Multicéntrico en 3 países: Alemania, Suiza, Bélgica.	Moderada	N=60	Observacional prospectivo.	<b>IBP</b> dosis dobles 8 semanas.	Respuesta histológica: 56,6%: parcial (5-14 eos/cga) 31,6% y completa (<5 eos/cga) 25%. Mejoría clínica 71,6%.
Gómez-Torrijos E. 2016. España.	Moderada	N=40	Observacional prospectivo.	<b>IBP</b> desescalada de dosis cuádruple a dosis doble 8 semanas, y a dosis estándar 8 semanas.	Respuesta histológica: 81% remisión (<15 eos/cga) con dosis dobles, y de éstos, 83% remisión con dosis estándar. Remisión clínica en pacientes con remisión histológica.
Kuzumoto T. 2021. Japón	Moderada	N=119	Observacional retrospectivo.	<b>IBP</b> a diferentes dosis vs vonoprazan 20 mg c/24 h, 8 semanas.	No diferencias entre grupos en la remisión histológi- ca (<15 eos/cga), remisión histológica completa (0-1 eos/cga) y respuesta clínica.



Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

<b>Autor principal, año, país</b>	<b>Calidad (GRADE)</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Frandsen LT. 2021. Dinamarca.	Baja	N=236	Observacional retrospectivo.	IBP altas dosis (al menos, dosis dobles).	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 49% altas dosis, <5% estenosis en respondedores Remisión clínica completa 68% altas dosis.
Thakkar KP. 2022. EE.UU.	Baja	N=138	Observacional retrospectivo.	IBP largo plazo (media 3,5 años) (pacientes con respuesta inicial a IBP).	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 60% pacientes. Respuesta clínica: 64% control clínico.
Visaggi P. 2022. Italia.	Baja	N=18	Observacional retrospectivo.	IBP 12 semanas tras fallo tratamiento primario con IBP y respuesta a corticoide, con imposibilidad de tratamiento a largo plazo con corticoide.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) en el 67,7% de los pacientes tras retirada de corticoides.
Molina-Infante J. 2014. Multicéntrico. España.	Alta	N=52	Observacional prospectivo.	Dieta eliminación 4 alimentos durante 6 semanas, rescate con dieta de eliminación de 6 alimentos.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 54% de los pacientes. Remisión clínica en el 67% de los pacientes. De los no respondedores, dieta de eliminación de 6 alimentos consiguió respuesta histológica en el 31% de los pacientes.
De Rooij WE. 2022. Holanda.	Alta	N=41	Ensayo clínico randomizado, abierto.	Dieta eliminación 4 alimentos (FFED) vs FFED + fórmula de aminoácidos (AAF) 6 semanas.	Remisión histológica completa (<15 eos/cga) 48% FFED + AAF vs 25% FFED (p=0.204). Mejoría clínica en ambos grupos significativa (p<0.05), sin diferencias entre ellos (p=0.829).
Lucendo A.J. 2013. España.	Moderada	N=67	Observacional prospectivo.	Dieta de eliminación de 6 alimentos, durante 6 semanas.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) en el 73,1% de los pacientes, siendo la leche de vaca el antígeno alimento causal más frecuente (61,9%). No concordancia entre los resultados de la reintroducción de alimentos con los test de alergia. Respuesta clínica e histológica mantenida en seguimiento a 3 años.

Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

<b>Autor principal, año, país</b>	<b>Calidad (GRADE)</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Peterson KA. 2013. EE.UU.	Moderada	N=18	Observacional prospectivo.	Dieta elemental + IBP 4 semanas.	Respuesta histológica: 50% respuesta completa (<5 eos/cga), 22% casi completa (6-10 eos/cga) y otro 22% parcial (>10 eos/cga). 1 paciente no respondedor. Respuesta clínica: no variación en la disfagia (p=0,85), dolor torácico (p=0,7) ni regurgitación (p=1,0).
Rodríguez-Sánchez J. 2014. España.	Moderada	N=43	Observacional prospectivo.	Dieta de eliminación IgE mediada vs Dieta empírica 6 alimentos, 6 semanas.	No diferencias en la remisión histológica (<15 eos/cga) entre dieta IgE mediada y la empírica de 6 alimentos (73% vs 53%, p=0,17).
Warners MJ. 2017. Países Bajos.	Moderada	N=21	Observacional prospectivo.	Dieta elemental 4 semanas.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 71% de los pacientes Respuesta clínica: asintomáticos el 88% (p<0,001).
Deillon ES. 2019. EE.UU.	Moderada	N=24	Observacional prospectivo piloto.	Dieta durante 6 semanas basada en células T CD41 en sangre periférica y niveles de IgG4 en biopsia esofágica específica de alimentos.	Respuesta histológica: 74% disminuyó el recuento de eos/cga y un 21% remisión completa (<15 eos/cga). Respuesta clínica: remisión en un 41% (EESAI <20), 68% mejoría de la disfagia.
Zalewski A. 2022. EE.UU.	Moderada	N=213	Observacional retrospectivo.	Dieta eliminación 6 alimentos.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) en el 58% de los pacientes (inicial o extendida).
Wolf WA. 2014. EE.UU.	Baja	N=31	Observacional retrospectivo.	Dieta dirigida o de eliminación 6 alimentos.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 39% (32% dirigida, 56% 6 alimentos; p=0,31). Respuesta clínica: mejoría de los síntomas 71% (68% dirigida, 78% 6 alimentos).

Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor principal, año, país	Calidad (GRADE)	Tamaño muestral	Tipo de estudio	Intervención	Principales hallazgos
Reed CC. 2017. EEUU	Baja	N=52	Observacional retrospectivo.	Dietas de eliminación (dirigidas y empíricas).	Respuesta histológica inicial (<15 eos/cga) en el 40% de los pacientes. A largo plazo (2 años), el 47% de los respondedores mantienen respuesta histológica. Respuesta clínica inicial: mejoría significativa en la disfaagia (p=0,005). A largo plazo, 67% de los respondedores mantenían la respuesta clínica (p=0,008).
Wang L. 2022. EEUU	Baja	N=68	Observacional retrospectivo.	Dieta 6 alimentos y/o dieta 6 alimentos extendida, seguimiento medio 45 meses.	Respuesta histológica (<15 eos/cga) 62% (81% dieta 6 alimentos, 19% dieta 6 alimentos extendida).
Hirano I. 2019. Multicéntrico con 3 países: EE.UU., Canadá, Suiza	Alta	N=99	Ensayo clínico randomizado, doble ciego.	Nueva molécula: Anticuerpo monoclonal antiIL-13 360 mg sc semanal vs placebo, durante 16 semanas.	Respuesta histológica: mayor reducción de eos/cga en grupos con antiIL-13 vs placebo (p<0,0001), 50% de pacientes remisión histológica (<15 eos/cga) y remisión histológica completa (<6 eos/cga) 25% con 180 mg, 20% con 360 mg (p=0,0027 y p=0,0079, respectivamente). No remisión clínica significativa con antiIL-13 en ninguna dosis vs placebo (p>0,05).
Hirano I. 2020. Multicéntrico con 3 países: EE.UU., Suiza, Francia	Alta	N=47	Ensayo clínico randomizado, doble ciego 1:1.	Nueva molécula: Dupilumab (anti-IL receptor) 300 mg sc semanal vs placebo, durante 12 semanas, 16 semanas posteriores de seguimiento.	Respuesta clínica a la semana 10, Dupilumab mejoró la clínica (disfagia) vs placebo (p=0,03). La respuesta histológica con Dupilumab fue superior a placebo a la semana 12, tanto en pacientes con <15 eos/cga (p<0,0001) como en <6 eos/cga (p<0,0001).

Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

SILVIA  
ESPINA CADENA et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
24/8/2023  
e202308067

Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

<b>Autor principal, año, país</b>	<b>Calidad (GRADE)</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Dellon ES. 2021. Multicéntrico 3 países: EE.UU., Canadá y Suiza.	Alta	N=66	Ensayo clínico (EC) abierto, en pacientes previa- mente participantes en EC randomizado doble ciego antiIL-13 360 mg, 180 mg y placebo.	<b>Nueva molécula:</b> Ac monoclonal antiIL-13 (RPC4046) 360 mg sc semanal 52 semanas.	% de respondedores (<15 eos/cga) y de remisión clínica (E-ESAI score $\leq$ 40) aumento de la semana 12 a la 52 en los 3 grupos.
Straumann A. 2013. Suiza	Moderada	N=26	Ensayo clínico randomizado, doble ciego (1:1).	<b>Nueva molécula:</b> Antagonista CRTH2 (OC000459) (100mg) vs placebo 8 semanas, en pacientes refractarios/dependientes a corticoides.	Respuesta histológica: caída de eos/cga solo en el grupo con OC000459 (p=0,0256). Respuesta clínica: mejoría significativa respecto basal solo en el grupo con OC000459 (p=0,00350).
Rothenberg ME. 2015. EE.UU.	Moderada	N=23	Ensayo clínico (2:1) randomizado, doble ciego.	<b>Nueva molécula:</b> Anticuerpo monoclonal antiIL-13 intravenoso (QAX576) (6 mg/kg) vs placebo, semana 0,4, y 8.	Respuesta histológica (disminución >75% eos/cga) a la semana 12: 40% QAX576 vs 13% placebo (p=0,34). Respuesta clínica: no diferencias en la escala de disfagia entre tratamientos (p=0,3).
Alexander JA. 2017. EE.UU.	Moderada	N=41	Ensayo clínico randomizado doble ciego (1:1).	<b>Nueva molécula:</b> Montelukast 20 mg/día vs placebo 26 semanas evaluada con encuesta telefónica.	Respuesta clínica 40% montelukast vs 23,8% placebo (OR 0,48; CI, 0,1-2,16; p= 0,33).
Kavitt RT. 2016. EE.UU.	Moderada	N=31	Ensayo clínico randomizado, doble ciego 1:1.	<b>Dilatación + fluticasona 440 µg c/12 h + lansoprazol 60 mg c/24 h vs fluticasona 440 µg c/12 h + lansoprazol 60 mg c/24 h SIN dilatación, seguimiento 60 días.</b>	Respuesta clínica a los 30 (p=0,93) y 60 días (p=0,21) sin diferencias entre los grupos con y sin dilatación.

Tabla 2 (continuación)  
Estudios incluidos en la revisión sistemática.

<b>Autor principal, año, país</b>	<b>Calidad (GRADE)</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Schoepfer AM. 2021. Suiza.	Moderada	N=50	Observacional prospectivo.	Dilatación con BougieCap estenosis $\leq$ 4mm (+ tratamiento médico habitual).	Respuesta clínica a las 2 semanas: disminución de la severidad de los síntomas ( $p<0,001$ )
Moawad FJ. 2013. EEUU.	Moderada	N=42	Ensayo clínico randomizado, ciego único (investigador) 1:1.	<b>Corticoide</b> deglutido (fluticasona) 440 mcg c/12 h vs <b>IBP</b> (esomeprazol) 40mg c/24h 8 semanas, tras pHmetría/impedanciometría.	Respuesta histológica ( $<7$ eos/cga) 33% esomeprazol vs 19% fluticasona, $p=0,484$ . Respuesta clínica mejoró con esomeprazol respecto basal ( $p<0,001$ ) pero no con fluticasona ( $p=0,162$ )
Philpott H. 2016. Australia.	Moderada	N=81	Observacional prospectivo.	<b>Dieta</b> e eliminación 6 alimentos + <b>IBP</b> vs <b>corticoide</b> deglutido (budesonida oral viscosa 1 mg c/12 h), durante 12 semanas.	Respuesta histológica completa ( $<5$ eos/cga) 52% dieta + IBP vs 92% budesonida a las 12 semanas. Respuesta histológica completa a las 24 semanas 78% dieta + IBP vs 87% budesonida.
Kim SJ. 2021. Multicéntrico. Corea del Sur.	Baja	N=42	Observacional retrospectivo.	<b>IBP</b> vs <b>corticoides</b> deglutidos, como primera línea.	IBP: Respuesta histológica ( $<15$ eos/cga) en el 84,6% y respuesta clínica (mejoría) en el 88,9%. Corticoides deglutidos: Respuesta histológica y clínica en el 100% de los pacientes.
Navarro P. 2021. Multicéntrico. España.	Baja	N=245	Observacional transversal.	<b>IBP</b> vs <b>corticoides</b> deglutidos tópicos.	Respuesta histológica ( $<15$ eos/cga) en 50% con IBP vs 82% con corticoides deglutidos. Respuesta histológica completa ( $<5$ eos/cga) en el 36% con IBP vs 72% con corticoides deglutidos.

Esofagitis eosinofílica, eficacia de las alternativas terapéuticas en el adulto: revisión sistemática

SILVIA  
ESPINA CADENA  
et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
24/8/2023  
e202308067

- 2) Inhibidores de la bomba de protones. Frandsen LT *et al.* (2021) (28) y Vazquez-Eli-zondo *et al.* (2013) (29) estudiaron la eficacia de IBP a altas dosis y dosis dobles, respec-tivamente, observando una respuesta his-tológica en torno al 50%. Gómez-Torrijos E *et al.* (2016) (30) observaron que la desesca-lada de IBP a dosis doble o estándar man-tenía una remisión histológica en torno al 80% en pacientes respondedores a dosis altas de IBP. A largo plazo, Thakkar KP *et al.* (2022) (31) observaron que los IBP man-tenían respuesta histológica y clínica en torno al 60%. Visaggi P *et al.* (2022) (32) observaron también que dos tercios de los pacientes mantenían remisión con IBP pese a fallo primario al mismo, después de haber conseguido la remisión con corticoi-des. Por último, Kuzumoto T *et al.* (2021) (33) observaron que no había diferencias en la remisión histológica ni clínica entre dife-rentes dosis de IBP y vonoprazan.
- 3) Dietas de eliminación. Las terapias dieté-ticas incluyen tanto dietas empíricas (de eliminación de cuatro o seis alimen-tos, e incluso extendidas) y dietas dirigi-das según pruebas de alergia. Lucendo AJ *et al.* (2013) (34), Wang L *et al.* (2022) (35) y Zalewski A *et al.* (2022) (36) estudiaron la efi-cacia de la dieta de eliminación de seis ali-mentos, con una respuesta histológica del 73%, 62% y 58%, respectivamente. Reed CC *et al.* (2017) (37) estudiaron el efecto a largo plazo de las dietas de eliminación, obser-vando que un 50% de los respondedores mantenían respuesta histológica y clínica. Molina-Infante J *et al.* (2014) (38) estudiaron la eficacia de la dieta de eliminación empí-rica de cuatro alimentos, con una respuesta histológica del 54% y clínica del 67%. Wolf WA *et al.* (2014) (39) y Rodríguez-Sánchez J (2014) (40) observaron que la remisión his-tológica no difería significativamente entre la dieta de eliminación empírica de seis alimentos y la dieta dirigida. Dellon ET *et al.* (2019) (41) estudiaron la eficacia de dietas dirigidas por nuevas pruebas diagnósti-cas de alergia. De Rooij WE *et al.* (2022) (42) observaron que añadir una fórmula de ami-noácidos a la dieta de eliminación no apor-taba beneficio significativo. Warners MJ *et al.* (2017) (43) y Peterson KA (2013) (44) vie-ron que la dieta elemental era efectiva histológicamente.
- 4) Nuevas moléculas. Hirano I *et al.* (2019) (45) y Dellon ES *et al.* (2021) (46) estudiaron el efecto del anticuerpo monoclonal antiIL-13 subcutáneo a corto y largo plazo, respecti-vamente, encontrando una eficacia histo-lógica significativamente mayor (50%) res-pecto a placebo, sin mejoría clínica, y man-tenida a largo plazo. Rothenberg ME *et al.* (2015) (47) estudiaron el efecto de antiIL-13 intravenoso, sin diferencia respecto a pla-cebo en remisión histológica ni clínica. Hirano I *et al.* (2020) (48) estudiaron el efecto de Dupilumab, con mejoría signifi-cativa histológica y clínica frente a placebo. Alexander JA *et al.* (2017) (49) y Straumann A *et al.* (2013) (50) estudiaron el efecto de Montelukast y el antagonista CRTH2 frente a placebo, respectivamente.
- 5) Dilatación. Kavitt RT *et al.* (2016) (51) obser-varon que añadir la dilatación por pro-tocolo al tratamiento habitual no ofre-cía beneficio clínico. Schoepfer AM *et al.* (2021) (52) vieron que si la dilatación estaba dirigida a pacientes con estenosis esofá-gicas iguales o mayores de 14 mm sí que encontraban beneficio clínico.
- 6) Estudios que comparan terapias (mixtos). Kim SJ *et al.* (2021) (53) y Navarro P *et al.* (2021) (54) observaron que la terapia con corticoides deglutidos era superior en por-centaje a la terapia con IBP, mientras que Moawad FJ *et al.* (2013) (55) obtuvieron mayor porcentaje de respuesta con el IBP que con la fluticasona deglutida, de forma no significativa. Philpott H *et al.* (2016) (56) observaron mayor porcentaje de respuesta con budesonida deglutida que con dieta de eliminación y terapia con IBP.

## DISCUSIÓN



EL OBJETIVO DE LA PRESENTE REVISIÓN sistemática fue estudiar la eficacia de las distintas terapias disponibles hoy en día en la esofagitis eosinofílica. Los hallazgos encontrados permiten confirmar que los principales tratamientos utilizados como primera línea, esto es, los corticoides deglutidos, las dietas de eliminación de alimentos y los inhibidores de la bomba de protones son eficaces tanto clínica como histológicamente. Además, la aparición de nuevas moléculas eficaces y la posibilidad de dilatación en caso de estenosis aportan una opción terapéutica en caso de fracaso de las terapias previas.

La mayor parte de los estudios analizados fueron ensayos clínicos y estudios observacionales con una calidad de la evidencia moderada-alta, desarrollados en su mayor parte en Europa y EE.UU., dado que la esofagitis eosinofílica es una condición cada vez más prevalente en países occidentales (5,6). Además, en los últimos años se están desarrollando estudios multicéntricos (17,18,19,21,22,26,38,45,46,48,53,54) que permiten evaluar las terapias con mayor nivel de evidencia científica al aumentar el tamaño muestral.

La terapia más frecuentemente encontrada en la revisión fueron los corticoides deglutidos. Es la terapia disponible con mayor porcentaje de respuesta histológica y clínica, tanto en la terapia de inducción como en la de mantenimiento, se incluyen artículos con respuesta histológica superior al 90% (17,21,22,53). La respuesta clínica también fue significativa frente a placebo (17,18,24,26). La segunda terapia más frecuentemente analizada fueron las dietas de eliminación, tanto empíricas como dirigidas, sin encontrarse diferencias significativas entre ellas (40), así como

dietas elementales. Los estudios incluidos evalúan el porcentaje de pacientes con respuesta, sin compararlas con placebo, y varía entre el 54% y el 73%, en función del tipo de dieta (34,35,36,38). La tercera terapia analizada fueron los IBP, y los resultados de la revisión indican una eficacia en torno al 50% (28,29), con independencia del tipo de IBP (33). La dilatación es una opción terapéutica añadida en caso de estenosis (52). Dentro de las nuevas terapias, los mejores resultados se obtuvieron con Dupilumab (48).

Como limitaciones del estudio, esta revisión puede haber incurrido en varios sesgos, siendo uno de ellos el sesgo de publicación, pues los estudios con resultados positivos, es decir, aquellos que hallaron respuesta clínica y/o histológica en la EEO en adultos, tuvieron más probabilidad de ser publicados. Otro posible sesgo es el de selección, debido a que se han seleccionado exclusivamente ensayos clínicos y estudios observacionales, así como estudios con adultos, restringiendo estudios multicéntricos que incluyeran una pequeña proporción de pacientes pediátricos. Además, los estudios incluidos también presentan sus propias limitaciones, dado que la calidad de la evidencia es mayor en los ensayos clínicos que en los observacionales, y, dentro de estos últimos, mayor en los prospectivos que en los retrospectivos. Además, hay artículos que incluyen como EEO a aquellos pacientes con respuesta a IBP y otros artículos más antiguos que no incluyen como EEO a aquellos pacientes respondedores a IBP.

A modo de conclusión, esta revisión ofrece un resumen estructurado de la investigación sobre el tratamiento disponible de la EEO en adultos desde 2013 hasta la actualidad, analizando los artículos con mayor evidencia científica, que evalúan la eficacia sobre la respuesta clínica y/o histológica. ©



1. Lucendo AJ, Molina-Infante J. *Current treatment options and long-term outcomes in patients with eosinophilic esophagitis*. Expert review of clinical immunology. 2022;18(8):859-872.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Brede-noord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. *Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults*. United European Gastroenterol J 2017;5:335-358.
3. Camargo-Abril N, Santiago-Barrios J, Varela L et al. *Esofagitis eosinofílica*. Med Int Mex. 2021;37(6):1094-1098.
4. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, Rothenberg ME, Terreehorst I, Muraro A, Lucendo AJ, Schoepfer A, Straumann A, Simon HU. *Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity*. Allergy 2016;71:611-620.
5. Pérez Martínez I. *Esofagitis Eosinofílica: epidemiología poblacional y análisis del perfil de sensibilización en dos áreas geográficas españolas*. 2016. [Tesis doctoral].
6. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM et al. *Epidemiología de la esofagitis eosinofílica durante tres décadas en el condado de Olmsted, Minnesota*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 1055-1061.
7. Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puig R, García Romero R et al. *Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica*. Anales de Pediatría 2020. Junio 2020;92(6):376. e1-376.e10.
8. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. *Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies*. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(1):3-15.
9. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. *Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment*. Gastroenterology 2007; 133: 1342-1363.
10. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E et al. *Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis*. Gut 2016; 65: 524-531.
11. Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. *Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension*. J Patient Rep Outcomes. 2017;1(1):3.
12. Albinsson S, Tuomi L, Wennerås C, Larsson H. *Patient-Reported Dysphagia in Adults with Eosinophilic Esophagitis: Translation and Validation of the Swedish Eosinophilic Esophagitis Activity Index*. Dysphagia. 2022;37(2):286-296.
13. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. *Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children*. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16(7):1056-1063.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. Systematic Reviews. 2021;10(1):89.
15. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):401-406.
16. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE et al. *Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial*. Gastroenterology. 2019;157(1):65-73.
17. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, Von Arnim U, Bajbouj M et al. *A randomised, double-blind trial*



comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):390-399.

18. Straumann A, Lucendo AJ, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L *et al.* *Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis*. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1672-1685.

19. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C, Schoepfer AM, Falk GW, Eagle G *et al.* *Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(11):2485-94.

20. Schupack DA, Johnson K, Akambase JA, Geno D, Lavey C, Lennon RJ *et al.* *Histologic response to steroids in eosinophilic esophagitis is dependent on delivery compound*. *Diseases of the Esophagus*. 2022;36(1).

21. Lucendo AJ, Miehle 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.

22. Miehle S, Schlag C, Lucendo AJ, Biedermann L, Vaquero CS, Schmoecker C *et al.* *Budesonide orodispersible tablets for induction of remission in patients with active eosinophilic oesophagitis: A 6-week open-label trial of the EOS-2 Programme*. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(3):330-343.

23. Bhardwaj N, Ishmael F, Lehman E, Bethards D, Ruggiero F, Ghaffari G. *Effect of topical beclomethasone on inflammatory markers in adults with eosinophilic esophagitis: A pilot study*. *Allergy & Rhinology*. 2017;8(2):E85-E94.

24. Kia L, Nelson M, Zalewski A, Gregory D, Gonsalves N, Straumann A *et al.* *Oral delivery of fluticasone powder improves esophageal eosinophilic inflammation and symptoms in adults with eosinophilic esophagitis*. *Diseases of the Esophagus*. 2018;31(12).

25. Tylor J, Larsson H, Bove M, Johansson L, Bergquist H. *Topically applied mometasone furoate im-*

*proves dysphagia in adult eosinophilic esophagitis - results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;56(6):629-634.

26. Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, Biedermann L, Vavricka SR, Katzka DA *et al.* *Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(3):419-428.

27. Greuter T, Godat A, Ringel A, Almonte HS, Schupack D, Mendoza G *et al.* *Effectiveness and Safety of High- vs Low-Dose Swallowed Topical Steroids for Maintenance Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Multicenter Observational Study*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(12):2514-2523.

28. Frandsen LT, Westmark S, Melgaard D, Krarup AL. *Effectiveness of PPI treatment and guideline adherence in 236 patients with eosinophilic oesophagitis—Results from the population-based DanEoE cohort shows a low complication rate*. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(8):910-918.

29. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khriana M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. *The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013;38(10):1312-1319.

30. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. *The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;43(4):534-540.

31. Thakkar KP, Fowler M, Keene S, Iuga A, Dellon ES. *Long-term efficacy of proton pump inhibitors as a treatment modality for eosinophilic esophagitis*. *Digestive and Liver Disease*. 2022;54(9):1179-1185.

32. Visaggi P, Svizzero FB, Del Corso G, Bellini M, Savarino E, de Bortoli N. *Efficacy of a Second PPI Course After Steroid-Induced Remission in Eosinophilic Eso-*

phagitis Refractory to Initial PPI Therapy. *American Journal of Gastroenterology*. 2022;117(10):1702-1705.

**33.** Kuzumoto T, Tanaka F, Sawada A, Nadatani Y, Otani K, Hosomi S *et al.* *Vonoprazan shows efficacy similar to that of proton pump inhibitors with respect to symptomatic, endoscopic, and histological responses in patients with eosinophilic esophagitis.* *Esophagus*. 2021;18(2):372-379.

**34.** Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T *et al.* *Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(3):797-804.

**35.** Wang L, Mara KC, Ravi K, Wu TT, Smyrk TC, Katzka DA *et al.* *Predictors of histologic response to dietary therapy in eosinophilic oesophagitis.* *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2022;56(10):1444-1452.

**36.** Zalewski A, Doerfler B, Krause A, Hirano I, Goncalves N. *Long-Term Outcomes of the Six-Food Elimination Diet and Food Reintroduction in a Large Cohort of Adults With Eosinophilic Esophagitis.* *American Journal of Gastroenterology*. 2022;117(12):1963-1970.

**37.** Reed CC, Fan C, Koutlas NT, Shaheen NJ, Dellon ES. *Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic oesophagitis.* *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017;46(9):836-844.

**38.** Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodriguez-Sanchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. *Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(5):1093-1099.

**39.** Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW, Shaheen NJ, Dellon ES. *Dietary Elimination Therapy Is an Effective Option for Adults With Eosinophilic Esophagitis.* *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(8):1272-1279.

**40.** Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, de la Santa Belda E, Martín Dávila F, García Rodríguez C *et al.* *Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-*

*food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis.* *Allergy*. 2014;69(7):936-942.

**41.** Dellon ES, Guo R, McGee SJ, Hamilton DK, Nicolai E, Covington J *et al.* *A Novel Allergen-Specific Immune Signature-Directed Approach to Dietary Elimination in Eosinophilic Esophagitis.* *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019;10.

**42.** De Rooij WE, Vlieg-Boerstra B, Warners MJ, Van Ampting MTJ, Van Esch B, Eussen S *et al.* *Effect of amino acid-based formula added to four-food elimination in adult eosinophilic esophagitis patients: A randomized clinical trial.* *Neurogastroenterology and Motility*. 2022;34(7).

**43.** Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, Van Hammersveld PHP, Van Rhijn BD, Van Ampting MTJ *et al.* *Esophageal and Small Intestinal Mucosal Integrity in Eosinophilic Esophagitis and Response to an Elemental Diet.* *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(7):1061-1071.

**44.** Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC *et al.* *Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis.* *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):759-766.

**45.** Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM *et al.* *RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis.* *Gastroenterology*. 2019;156(3):592-603.

**46.** Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S *et al.* *Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis.* *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(3):473-483.

**47.** Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I *et al.* *Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):500-507.

**48.** Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M *et al.* *Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With*

*Active Eosinophilic Esophagitis*. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-122.

49. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC *et al*. *Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(2):214-221.

50. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP *et al*. *Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis*. *Allergy*. 2013;68(3):375-385.

51. Kavitt RT, Ates F, Slaughter JC, Higginbotham T, Shepherd BD, Sumner EL *et al*. *Randomized controlled trial comparing esophageal dilation to no dilation among adults with esophageal eosinophilia and dysphagia*. *Diseases of the Esophagus*. 2016;29(8):983-991.

52. Schoepfer AM, Henchoz S, Biedermann L, Schreiner P, Greuter T, Reinhard A *et al*. *Technical feasibility, clinical effectiveness, and safety of esophageal stricture dilation using a novel endoscopic attachment cap in adults with eosinophilic esophagitis*. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;94(5):912-919.

53. Kim SJ, Park MI, Kim GH, Lee MW, Jung K, Lee J *et al*. *Practice Patterns for Eosinophilic Esophagitis Patients in Busan and Gyeongnam: A Korean Multicenter Database Study*. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2021;27(1):71-77.

54. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Guagnozzi D, Casabona S, Perello A, Savarino E *et al*. *Proton pump inhibitor therapy reverses endoscopic features of fibrosis in eosinophilic esophagitis*. *Digestive and Liver Disease*. 2021;53(11):1479-1485.

55. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RKH. *Randomized Controlled Trial Comparing Aerosolized Swallowed Fluticasone to Esomeprazole for Esophageal Eosinophilia*. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(3):366-372.

56. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. *A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;43(9):985-993.