



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

A eficacia da terapia con budesonida tópica fronte á dieta de eliminación no tratamento da esofaxite eosinofílica: revisión sistemática

La eficacia de la terapia con budesonida tópica frente a la dieta de eliminación en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica: revisión sistemática

The efficacy of topical budesonide versus elimination diet in the treatment of eosinophilic esophagitis: a systematic review

Autor: David Pampín Vilares

Titor: Juan Enrique Domínguez Muñoz

Departamento: Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública, Enfermería e Medicina.

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do **Grao en Medicina**.

ÍNDICE

RESUMO	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	7
1.2. HISTORIA.....	7
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	8
1.4. FISIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA.....	9
1.5. CLÍNICA.....	11
1.6. DIAGNÓSTICO.....	12
1.7. TRATAMIENTO	12
1.7.1. Inhibidores de la bomba de protones.....	13
1.7.2. Glucocorticoides.....	13
1.7.3. Dieta de exclusión	14
1.7.4. Dilatación endoscópica.....	15
1.7.5. Fármacos biológicos.....	15
1.8. JUSTIFICACIÓN.....	15
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	16
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. ESQUEMA PICO.....	17
3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
3.2.1. Criterios de inclusión.....	17
3.2.2. Criterios de exclusión.....	17
3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN	18
3.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	18
3.5. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	18
3.6. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS	19

3.7	EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES .	19
4.	RESULTADOS	20
4.1	SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	20
4.1.1	Diagrama de flujo.....	20
4.1.2	Motivos de exclusión.....	21
4.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	22
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	24
4.4	TIPO DE INTERVENCIÓN.....	27
4.5	MEDIDA DE EFICACIA.....	27
4.6	RESPUESTA HISTOLÓGICA Y CLÍNICA	28
4.7	ADHERENCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	31
4.8	SESGOS EN LAS PUBLICACIONES	32
5.	DISCUSIÓN.....	34
5.1	LIMITACIONES	37
6.	CONCLUSIÓN.....	39
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	40

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ig: inmunoglobulina

IBP: inhibidores de la bomba de protones

TSLP: linfopoyetina del estroma tímico

IL: interleucina

CAPN14: calpaína 14

STAT6: signal transducer and activator of transcription

ANKRD27: Ankyrin Repeat Domain 27

Th: linfocito T helper

LRRC32: Leucine Rich Repeat Containing 32

TGF-Beta: factor de crecimiento transformante β

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

AGREE: A working Group on ppi-REE, grupo de trabajo sobre eosinofilia esofágica respondedora a IBP

Modelo PICO: patients, Intervention, Comparison and Outcomes.

PRISMA: Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis checklist

WoS: World of Science

EREFS: endoscopic reference score

DSQ score: dietary screener questionnaire

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

NRS: numerical rating scale

RESUMO

INTRODUCCIÓN: A esofaxite eosinofílica é unha enfermidade inflamatoria crónica que afecta ao esófago, cunha base fisiopatolóxica inmunoalérxica. As súas manifestacións clínicas son a disfaxia e a impactación alimentaria, síntomas que empeoran gravemente a calidade de vida dos doentes que a sofren. O diagnóstico baséase na clínica e no estudo anatómo-patolóxico da mucosa esofáxica, na que se teñen que observar >15 eosinófilos por campo. O tratamento consta de 3 piares fundamentais: a dieta de exclusión alimentaria, a terapia con corticoides tópicos e os inhibidores da bomba de protóns (IBP).

OBXECTIVOS: Realizar unha revisión sistemática da literatura sobre a eficacia da budesonida fronte a dieta de exclusión de 6 alimentos na remisión histolóxica da esofaxite eosinofílica.

MÉTODOS: Realizouse unha búsqueda en PubMed e *World of Science* (WoS) de ensaios clínicos que evaluaran a eficacia da budesonida e da dieta que consideraran a remisión histolóxica como un infiltrado inferior a 15 eosinófilos por campo. Evaluouse o risco de sesgo dos estudos seguindo a *Cochrane Risk of bias tool*.

RESULTADOS: Obtivéronse sete artigos tras aplicar os criterios de inclusión e exclusión. O tamaño da mostra foi de 417 doentes, 146 deles sometidos a tratamento con budesonida tópica e 196 sometidos a dieta de eliminación de seis alimentos. Entre os doentes a tratamento con budesonida tópica obtívose unha remisión histolóxica do 74,7% fronte ao 65,8% achado nos doentes tratados coa dieta de eliminación de seis alimentos.

CONCLUSIÓN: A budesonida tópica parece ser lixeiramente máis eficaz cá dieta de eliminación de seis alimentos, polo menos en canto á remisión histolóxica. Porén, necesítanse máis estudos que comparen ambos tratamentos.

PALABRAS CLAVE: esofaxite eosinofílica, budesonida, dieta de eliminación, esófago, eosinófilo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al esófago, con una base fisiopatológica inmunoalérgica. Sus manifestaciones clínicas son la disfagia e impactación alimentaria, síntomas que empeoran gravemente la calidad de vida de los pacientes que la sufren. El diagnóstico se basa en la clínica y en el estudio anatómico-patológico de la mucosa esofágica, en la que se tiene que observar >15 eosinófilos por campo. El tratamiento consta de 3 pilares fundamentales: la dieta de exclusión alimentaria, la terapia con corticoides tópicos y los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

OBJETIVOS: Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de la budesonida frente a la dieta de exclusión de 6 alimentos en la remisión histológica de la esofagitis eosinofílica.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda en PubMed y *World of Science* (WoS) de ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de la budesonida y la dieta que considerasen la remisión histológica como un infiltrado inferior a 15 eosinófilos por campo. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios siguiendo la *Cochrane Risk of bias tool*.

RESULTADOS: Se obtuvieron siete artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. El tamaño muestral fue de 417 pacientes, 146 de ellos sometidos a tratamiento con budesonida tópica y 196 sometidos a dieta de eliminación de seis alimentos. Entre los pacientes a tratamiento con budesonida tópica se obtuvo una remisión histológica del 74,7% frente al 65,8% hallado en los pacientes tratados con dieta de eliminación de seis alimentos.

CONCLUSIÓN: La budesonida tópica parece ser ligeramente más eficaz que la dieta de eliminación de seis alimentos, al menos en cuanto a la respuesta histológica. No obstante, se necesitan más estudios que comparen ambos tratamientos.

PALABRAS CLAVE: esofagitis eosinofílica, budesonida, dieta de eliminación, esófago, eosinófilo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus with an immunoallergic pathophysiological basis. Its clinical manifestations include dysphagia and food impaction, symptoms that severely worsen the quality of life of affected patients. Diagnosis is based on clinical presentation and the histopathological study of the esophageal mucosa, requiring the observation of >15 eosinophils per field. Treatment consists of three main pillars: dietary exclusion, topical corticosteroid therapy, and proton pump inhibitors (PPIs).

OBJECTIVES: To conduct a systematic review of the literature on the efficacy of budesonide versus a six-food elimination diet in the histological remission of eosinophilic esophagitis.

METHODS: A search was conducted in PubMed and *World of Science* (WoS) for clinical trials evaluating the efficacy of budesonide and diet, considering histological remission as an infiltrate of less than 15 eosinophils per field. The risk of bias in the studies was assessed using the *Cochrane Risk of Bias Tool*.

RESULTS: Seven articles were obtained after applying inclusion and exclusion criteria. The sample size was 417 patients, 146 of whom were treated with topical budesonide and 196 with a six-food elimination diet. Among patients treated with topical budesonide, histological remission was 74.7% compared to 65.8% in patients treated with the six-food elimination diet.

CONCLUSION: Topical budesonide appears to be slightly more effective than the six-food elimination diet in terms of histological response. However, more studies comparing both treatments are needed.

KEYWORDS: eosinophilic esophagitis, budesonide, elimination diet, esophagus, eosinophil.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al esófago, con una base fisiopatológica inmunoalérgica. En las últimas dos décadas, su incidencia se ha visto incrementada, emergiendo como una de las morbilidades más prevalentes en el ámbito de la patología del aparato digestivo superior. (1,2)

Debido a su aumento epidemiológico se han realizado diversos estudios para intentar descubrir lo máximo posible sobre ella, a pesar de este gran esfuerzo y su relevancia todavía no están del todo claros los posibles factores etiológicos. Hay una clara evidencia que apunta hacia la implicación de alérgenos alimentarios en el desarrollo de la patología, pero estudios recientes apuntan hacia el posible papel que juega la genética y algunos alérgenos que se encuentran suspendidos en el aire (1).

La esofagitis eosinofílica se caracteriza por presentar un patrón histológico con infiltración de eosinófilos en su epitelio. Clínicamente los pacientes refieren disfunción esofágica caracterizada por disfagia e impactación alimentaria. Los pacientes pueden presentar la patología a cualquier edad, pero es más frecuente que se manifieste en varones jóvenes. (2)

1.2. HISTORIA

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad que fue descrita por primera vez en la década de los 90 (3), lo que la convierte en una patología relativamente reciente.

Con la aparición de la fibra óptica, en 1960, la mejora de los endoscopios se hizo muy notable permitiendo, de esta manera, la realización de estudios endoscópicos del tracto digestivo de mayor calidad (2). En 1978, Landres et al. (4,5) fueron los primeros en publicar un caso aislado de un paciente que presentaba una hipertrofia del músculo liso del esófago con infiltración eosinofílica. Se estableció el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, fue sorprendente porque la aparición de eosinófilos en el epitelio esofágico era un hallazgo excepcional, a diferencia del resto del tubo digestivo.

En 1981, Picus and Frank (6) encontraron los mismos hallazgos que sus antecesores en un paciente de 16 años que presentaba disfagia, impactación alimentaria y eosinofilia. En esta ocasión se describieron una serie de características radiológicas, que más adelante se descubriría que son manifestaciones típicas de esta enfermedad, como la estenosis del esófago y la formación de anillos. El paciente finalmente fue diagnosticado de gastroenteritis eosinofílica.

Aun así, no fue hasta la década de los 90 (2), cuando se comenzaron a realizar biopsias durante las endoscopias digestivas altas efectuadas en pacientes con síntomas de disfunción esofágica. Gracias al estudio histopatológico de las muestras, se evidenció que un esófago de aspecto macroscópicamente anodino puede presentar datos de inflamación e infiltración eosinofílica, siendo esto la causa de la sintomatología. Un hallazgo peculiar, ya que el esófago sano es el único

tramo del aparato digestivo en el que no se puede ver una capa de eosinófilos en la mucosa de forma fisiológica. (7)

En 1993, Attwood et al. (8) publicó un estudio en el que 12 pacientes presentaban disfagia, un pH normal y >20 eosinófilos/campo. En 1995, Kelly et al. (9) publicaron el primer estudio en el que participaron 10 niños.

No fue hasta 2003 cuando la esofagitis eosinofílica comenzó a tomar relevancia en el mundo de la medicina, aumentando así el número de estudios que tenían como finalidad analizar la fisiopatología, los factores etiológicos que ocasionan la aparición de esta y su posible tratamiento. (9)

La esofagitis eosinofílica ha ganado relevancia debido al aumento en su incidencia y prevalencia, generando un significativo gasto sanitario y afectando a la calidad de vida de quienes reciben el diagnóstico. En su mayoría, los pacientes son varones jóvenes y niños que vinculan la aparición de síntomas con la ingesta de alimentos, llevándolos a restringir drásticamente su dieta e incluso a dejar de comer. En el caso de los niños, esto impacta negativamente en su desarrollo y crecimiento.

En adultos, las visitas a urgencias son más frecuentes debido a la impactación alimentaria, una complicación típica que requiere la extracción del bolo alimentario en la sala de endoscopias. Las complicaciones derivadas de la progresión crónica de la enfermedad, como la estenosis, son también una preocupación. Además de los síntomas propios de la enfermedad, los pacientes tienden a comer lentamente para evitar desencadenar los síntomas, lo que afecta negativamente a su calidad de vida.

Es fundamental abordar esta enfermedad de manera integral, considerando tanto los aspectos médicos como los impactos psicológicos y sociales que conlleva.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La esofagitis eosinofílica es una patología que ha visto incrementada su incidencia y prevalencia de una forma estrepitosa desde su primera descripción. En las últimas décadas pasó a jugar un papel fundamental en todos los servicios del Aparato Digestivo del mundo, en las urgencias y en las salas de endoscopias. (3)

Según una revisión sistemática con metaanálisis del año 2019, el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica ha ganado importancia debido al incremento de su incidencia y prevalencia en los últimos años en la población general. Sin embargo, algunos estudios señalan una mayor frecuencia entre la población de raza caucásica, sobre todo varones de entre 20 y 24 años. (10,11)

Según este estudio del 2019, la tasa de incidencia mundial es de 4,4 por cada 100.000 habitantes/año, con una prevalencia mundial de 34,2 por cada 100.000 habitantes. No obstante, estas cifras varían según la región, siendo mayor en América del Norte que en Europa. Tanto la prevalencia como la tasa de incidencia varían dependiendo del rango de edad estudiado, siendo estas más altas entre los adultos, especialmente en los 20-24 años y los 35-39, que se consideran

los 2 picos de edad de manifestación de la enfermedad. La prevalencia también es diferente entre géneros, siendo mayor en hombres que en mujeres, con un 72,1 frente a un 29,4 por cada 100.000 habitantes, respectivamente. (10)

Un estudio sobre la epidemiología de la esofagitis eosinofílica en España en 2018 indica que, en la población pediátrica (<16 años), la tasa de incidencia durante el período de estudio fue de un 10,6 por cada 100.000 habitantes, mientras que la prevalencia alcanzó su punto máximo en 2017 con 111,9 por cada 100.000 habitantes. En la población adulta, la tasa de incidencia anual se situó en un 9,1 y la prevalencia de 111,9 por cada 100.000 habitantes. (12)

1.4. FISIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad relativamente común cuya fisiopatología todavía no ha sido completamente descubierta. Su etiología es multifactorial, incluyendo factores genéticos, inmunológicos y medioambientales. Todos estos factores tienen en común que dañan la función barrera del epitelio esofágico y desencadenan una reacción inflamatoria mediada sobre todo por linfocitos T helper 2 (Th2). (13)

El aumento en el número de diagnósticos o el empeoramiento de la clínica en ciertas épocas estacionales sugiere que la enfermedad se asocia con alérgenos suspendidos en el aire, como el polen. En relación con esto, entre un 30-60% de los pacientes refieren antecedentes familiares o personales de procesos atópicos o alérgicos (dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergias...).(11)

Asimismo, algunos autores parecen asegurar la relación entre la enfermedad y una posible alergia alimentaria. Esta teoría se sustenta en los buenos resultados que presenta el tratamiento con una dieta de exclusión donde eliminando algunos alimentos, la clínica y el infiltrado eosinofílico remite.

Sumado a lo anteriormente mencionado, existe asociación entre la enfermedad y ciertos factores ambientales, como la toma de antibióticos en el primer año de vida, el parto por cesárea o el parto prematuro, entre otros. Recientemente, la “teoría de la higiene” ha cobrado especial importancia. Esta teoría se basa en que los individuos parecen estar perdiendo la tolerancia inmunológica por ser criados en entornos demasiado higiénicos. (11)

La característica fundamental de la esofagitis eosinofílica es la infiltración de su epitelio por eosinófilos. La importancia de este hallazgo radica en que el esófago, a diferencia del resto del tracto digestivo, no cuenta con eosinófilos en su epitelio en condiciones normales. (2)

A pesar de presentar una base fisiopatológica immunoalérgica, existe evidencia que resalta que, aunque los pacientes tengan niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), esta no se ve implicada en la etiopatogenia de la enfermedad. Para esclarecer este hecho, se vio que el tratamiento con un anti-IgE (omalizumab) no era efectivo como terapia en la esofagitis eosinofílica. (13)

En cambio, recientemente se ha visto que la IgG4 sí parece jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad activa presentan niveles elevados de esta Ig, tanto a

nivel periférico como en el propio epitelio esofágico; mientras que los pacientes que se encuentran bajo tratamiento médico tienen reducidos los niveles de esta Ig. (13)

Para estudiar la implicación de los factores genéticos en la fisiología de la enfermedad se realizaron estudios que analizaron la frecuencia de aparición de la esofagitis eosinofílica entre hermanos. Estos estudios revelaron que entre gemelos monocigotos la frecuencia de aparición fue del 58%, en gemelos dizigotos, del 36%, y en hermanos no gemelos, la frecuencia se vio reducida significativamente hasta un 2,4%. (1,13)

Se ha visto que la enfermedad guarda relación con una sección del genoma humano conocido como transcriptoma de la esofagitis eosinofílica, que se expresa en los pacientes que sufren dicha enfermedad. Esta sección contiene genes, como el codificante de la filagrina, que se encargan de la diferenciación celular hacia epitelio escamoso. Todos estos genes se encuentran regulados a la baja causando la pérdida de función barrera que posee un epitelio esofágico sano. (14)

Por otro lado, existen diferentes estudios que relacionan ciertos genes con el desarrollo de la esofagitis eosinofílica. Entre los genes implicados se encuentra TSLP (linfopoyetina del estroma tímico), que codifica la linfopoyetina del estroma tímico, encargada de promover la proliferación de linfocitos Th 2, que una vez activados comienzan a secretar citoquinas como IL-5 e IL-13, entre otras. Asimismo, es importante el gen CAPN14, que codifica la proteína homónima, encargada de activar una vía celular que altera la función de barrera del epitelio esofágico. Otros genes implicados son CCL26, que codifica la eotaxin-3, un fuerte quimiotáctico de los eosinófilos activado gracias a IL-13. Al mismo tiempo, es el gen que más se expresa en esta enfermedad; EMSY, STAT6 y ANKRD27. (2,13)

Cabe destacar que, a diferencia de la TSLP, que se encuentra también elevada en sujetos con atopía, la CAPN14 es específica de la esofagitis eosinofílica y está involucrada en la disfunción de la barrera epitelial. STAT6 ha demostrado ser relevante en el desarrollo celular de Th2 y en la producción de IL-4 e IL-13. LRRC32 es una proteína de unión al factor de crecimiento transformante β (TGF-beta) que participará en la remodelación del tejido ocasionando las complicaciones estenóticas típicas de la esofagitis eosinofílica, mientras que EMSY participa en la regulación transcripcional. (2,13)

Desde el punto de vista de la fisiología celular, la función que desempeñan las citoquinas Th2 es fundamental para poder entender el desarrollo de la enfermedad.

La IL-5 es la encargada de promover la formación de eosinófilos y de su reclutamiento hacia el epitelio esofágico (15). En cuanto a IL-13, esta es la encargada de activar a la eotaxina 3 que actúa como quimioatrayente de eosinófilos, regula a la baja la expresión de las proteínas desmogleína 1 y filagrina y aumenta la expresión de CAPN14, que rompe la estructura epitelial. Todas estas vías fisiopatológicas ayudan a que la función de barrera se vea alterada, aumentando los espacios intercelulares y facilitando el paso de los alérgenos al epitelio perpetuando el proceso alérgico. (11,16)

La cronificación de la eosinofilia es la causante de las complicaciones fibróticas y formación de anillos a lo largo de todo el esófago. Esto se debe a la activación de TGF-beta por los linfocitos T reguladores y los eosinófilos. La presencia de este factor ocasiona que se formen miofibroblastos y la contracción del músculo liso del esófago. Sin embargo, el TGF-beta no es exclusivo de esta enfermedad, aparece en otras muchas enfermedades del tejido conectivo, como, el síndrome de Loeys-Dietz o la enfermedad de Ehlers-Danlos. (13)

La esofagitis eosinofílica también se ha visto relacionada con enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca y esclerosis múltiple, entre otras. (17)

1.5. CLÍNICA

La esofagitis eosinofílica se diagnostica gracias a los síntomas y signos hallados en el estudio histopatológico. Sin embargo, la presentación clínica puede variar considerablemente según la edad del paciente afectado.

En niños, es común que no manifiesten síntomas específicos de esofagitis eosinofílica siendo frecuente que refieran reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor abdominal o dificultad para comer.

En adolescentes y adultos la clínica es más específica. Lo más habitual es que presenten disfagia, impactación alimentaria (muy característica de la esofagitis eosinofílica) o dolor retroesternal. Los síntomas, tanto en niños como en adultos, pueden ser compatibles con una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), lo que hace necesario realizar un diagnóstico diferencial.

Independientemente de la edad, los pacientes tienden a adoptar comportamientos evitativos hacia la comida, como rechazo de alimentos de difícil deglución, beber mucho durante la ingesta, reducir el número de alimentos de la dieta o intentar no comer en público. (1,2) Estos comportamientos son especialmente perjudiciales en los niños porque afectan a su crecimiento y desarrollo, llegando incluso a casos de desnutrición. Además, los síntomas pueden originar absentismo escolar por las molestias que les ocasionan.

En cuanto a las complicaciones, en el caso de que la enfermedad no se trate y se cronifique, pueden surgir cambios estructurales a lo largo del cuerpo del esófago, incluyendo la formación de anillos estenóticos, fibrosis tisular y disfunción mecánica esofágica. Estos cambios pueden dar lugar a complicaciones potencialmente graves como la perforación esofágica, también conocida como síndrome de Boerhaave.(18)

Además, existe el riesgo iatrogénico derivado de las intervenciones endoscópicas realizadas para desimpactar el bolo alimentario. Cabe destacar que se puede formar una falsa luz al introducir el endoscopio en el esófago debido a la fragilidad de la mucosa, e incluso producirse la ruptura. Es fundamental considerar estos riesgos al abordar la esofagitis eosinofílica y al planificar estrategias de tratamiento. (18,19)

1.6. DIAGNÓSTICO

En el año 2007 se publicaron las primeras guías clínicas diagnósticas de esofagitis eosinofílica y desde entonces hubo algunos grandes cambios en el algoritmo diagnóstico de la enfermedad. En estas primeras guías figuraba que la remisión de la sintomatología con inhibidores de la bomba de protones (IBP) excluía el diagnóstico de esofagitis eosinofílica y establecía el diagnóstico de ERGE. (20)

En el año 2018 se publicó una actualización de las guías clínicas gracias al consenso internacional alcanzado por el grupo AGREE. En ellas se excluyó el tratamiento con IBP como parte del algoritmo diagnóstico. Actualmente, para establecer el diagnóstico es necesaria la presencia de sintomatología de disfunción esofágica, descrita en el apartado anterior, junto con hallazgos endoscópicos e histológicos en la endoscopia digestiva alta. Cabe resaltar que los hallazgos endoscópicos son típicos, pero no específicos. (21)

Por tanto, cuando un paciente presenta síntomas esofágicos se procede a la realización de una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias. Las guías actuales recomiendan la toma de 6-8 muestras a lo largo de todo el esófago, tanto en su zona proximal como distal debido a la afectación discontinua que presenta la enfermedad. En el estudio histopatológico se tiene que demostrar la presencia de ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento, característica fundamental, y haber excluido otras causas posibles de eosinofilia esofágica como trastornos del tejido conectivo, penfigoide o síndrome hipereosinofílico. (18,22)

1.7. TRATAMIENTO

Existen múltiples tratamientos de diferente eficacia para la esofagitis eosinofílica. (1) Por este motivo, a la hora de establecer un tratamiento a un paciente debemos tener en cuenta todos los posibles tratamientos e individualizar la decisión dependiendo del estado clínico, preferencias y la disponibilidad de recursos que presente el paciente.

Las guías terapéuticas tienen como objetivos principales la remisión clínica e histológica y la prevención de las complicaciones. (21)

A la hora de evaluar la desaparición de los síntomas existen ciertas dificultades, porque los pacientes pueden haber adoptado comportamientos evitativos que provocan una difícil valoración sintomática. La remisión histológica se define como la disminución del infiltrado esofágico eosinofílico por debajo de 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Para poder confirmar esto, algunos autores recomiendan la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias una vez hayan finalizado el tratamiento. (1)

Los tres pilares fundamentales que constituyen el tratamiento de primera línea de la esofagitis eosinofílica son: los IBP, los glucocorticoides y la dieta de exclusión. Además, en casos de estenosis se puede considerar la dilatación endoscópica. (23)

Actualmente, se están dirigiendo estudios clínicos donde se usan fármacos biológicos como parte del tratamiento. Estos actúan directamente sobre los eosinófilos o sobre la vía celular de las citoquinas inflamatorias mediadas por las Th2. (23–25)

1.7.1. Inhibidores de la bomba de protones

Hasta el año 2018 los IBP formaban parte del algoritmo diagnóstico de la enfermedad, pues se usaban con el fin de descartar ERGE. A partir de ese año, el consenso europeo e internacional decidió que los IBP pasaran a ser parte del tratamiento de primera línea de la enfermedad.

Una revisión sistemática con 1051 pacientes con esofagitis eosinofílica ha demostrado que el tratamiento con IBP se asoció a una remisión histológica en el 42% de los pacientes; demostrando así su eficacia(1).

Los pacientes suelen preferir iniciar el tratamiento con estos fármacos debido a su bajo precio, a su gran disponibilidad y seguridad en tratamiento de largo plazo. (23)

Los mecanismos de acción por los que se alcanza la remisión todavía no han sido completamente descubiertos y son materia de estudio. Una de sus vías de acción consiste en reducir la secreción de eotóxina 3 inducida por citocinas, reduciendo el reclutamiento de eosinófilos hacia el esófago. (26)

1.7.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides son fármacos utilizados en multitud de patologías, y en la esofagitis eosinofílica parecen tener también indicación. El uso de glucocorticoides sistémicos está contraindicado, ya que un ensayo clínico demostró que estos aumentaban el número de complicaciones sistémicas, tales como aumento de peso y síndrome de Cushing, frente al tratamiento con glucocorticoides tópicos. (23)

Por lo tanto, las formas de presentación que están indicadas actualmente en esta patología son la tópica (con soluciones viscosas) o la deglutida (se ingieren inhaladores diseñados para el tratamiento del asma). Los fármacos más eficaces son la fluticasona y la budesonida (23).

En el año 2018 la Agencia Europea del Medicamento aprobó la budesonida en comprimidos bucodispersables de 0,5mg y 1mg. Los estudios de eficacia realizados demostraron una remisión clínica e histológica en el 84,7% de los pacientes tratados durante 12 semanas. Además, se demostró el beneficio que aporta este medicamento a largo plazo (48 semanas) sin recaída histológica ni clínica. (27)

El mecanismo de acción de los corticoides se basa en el efecto antiinflamatorio que poseen. Asimismo, reducen el número de eosinófilos que migra al epitelio esofágico, las células Th2, las citocinas proinflamatorias y, además, contribuyen a la recuperación de la función de barrera del

esófago. Todo lo anterior sucede gracias a la inhibición que ejercen los corticoides sobre la vía de IL-13 (28).

Las complicaciones derivadas de estas presentaciones son menores que en la presentación sistémica. No obstante, también existen efectos adversos, entre los que figuran la infección local, viral o fúngica, y la supresión de la glándula suprarrenal. Cabe destacar que el efecto adverso más frecuente es la candidiasis esofágica, que aparece en el 10-15% de los pacientes. (1,23)

1.7.3 Dieta de exclusión

La dieta es uno de los pilares del tratamiento de la esofagitis eosinofílica. Como ya se ha mencionado anteriormente, la patología se asocia con alérgenos alimentarios por lo que eliminarlos de la dieta podría mejorar la situación de algunos pacientes.

Existen tres tipos diferentes de dieta: la dieta elemental, la dieta de eliminación de 6 alimentos y la dieta dirigida por pruebas de alergia. (1)

La dieta elemental está formada por aminoácidos libres que facilitan su absorción. Los estudios relacionados con esta dieta apuntan que se alcanza la remisión histológica en un gran número de pacientes, el 93,6%. (29) A pesar de estos datos, los pacientes suelen presentar muchas dificultades relacionadas con la adherencia. Estas derivan de su mal sabor, su coste o el retraso en el desarrollo de funciones motoras orales, en el caso de niños. (1,23)

La dieta dirigida por pruebas de alergia se basa en la detección de la IgE frente a algunos alimentos, para así luego poder eliminar los causantes del cuadro. Para detectar la IgE se usa el prick test o cuantificación de IgE en plasma. El problema que presenta este método es que la IgE no interviene en la fisiopatología de la esofagitis eosinofílica. Varios estudios establecieron que solo el 49,2% de los pacientes que seguían esta dieta alcanzaban la remisión histológica. (1,23,29)

Por último, se dispone de la dieta de eliminación, la cual elimina de la dieta del paciente, de forma empírica, los alimentos más comúnmente alérgicos, para intentar conseguir la remisión de la enfermedad. La más frecuentemente usada es la dieta de eliminación de 6 alimentos, que a su vez es la que demostró mayor eficacia. Los alimentos que se eliminan son el gluten, el pescado, la soja, los frutos secos, la proteína de la leche de vaca y el huevo.

En esta dieta, los pacientes retiran de su alimentación esos seis alimentos durante 6 semanas, tras las cuales se les realiza una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias. Si se demuestra remisión histológica, se pueden ir reintroduciendo 2 alimentos cada 6 semanas, con la previa realización de una endoscopia que confirme que siguen bajo remisión.

Este método presenta el inconveniente de que los pacientes tienen mala adherencia porque su cumplimiento es muy exigente y restrictivo. De esta problemática surge la opción de hacer la dieta de eliminación a la inversa, es decir, empezando por eliminar 2 alimentos, luego 4 y por último 6. La ventaja que tiene esta opción es que la detección de los alimentos que provocan la enfermedad es más sencilla.

1.7.4 Dilatación endoscópica

La dilatación endoscópica se considera un tratamiento paralelo al tratamiento médico. Esto es así porque su uso no influye en la remisión histológica, sino que solo consigue la mejoría sintomática en los pacientes en los que está indicada.

Su uso está delimitado a pacientes que sufren complicaciones estenóticas del esófago o impactación alimentaria. No obstante, este procedimiento constituye el último escalón terapéutico, pues antes el paciente debe haber mostrado refractariedad al tratamiento médico.

Por otro lado, como todo tratamiento terapéutico invasivo, puede que surjan ciertas complicaciones. Entre ellas se incluyen perforación esofágica, dolor torácico o hemorragia gastrointestinal. (30,31)

1.7.5 Fármacos biológicos

Recientemente se ha descubierto que algunos fármacos biológicos pueden formar parte del tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

El que está actualmente aprobado para su uso en esta patología es el dupilumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la parte común del receptor de IL-4 e IL-13, que son las citocinas fundamentales en el desarrollo de la inflamación típica de la enfermedad. (24)

Un estudio del 2022 concluyó que los pacientes que tomaban dupilumab experimentaban una mejoría clínica y una remisión histológica. Su uso está recomendado, sobre todo, en pacientes que tienen esofagitis eosinofílica asociada a condiciones atópicas o alérgicas (asma, dermatitis atópica o pólipos nasales), que se podrían ver mejoradas con este tratamiento. Sin embargo, su uso está delimitado a pacientes mayores de 12 años y que pesen más de 40kg.(24,25)

1.8 JUSTIFICACIÓN

Como se ha explicado anteriormente el manejo de la esofagitis eosinofílica tiene que ser individualizado dependiendo de las características de cada paciente, y se dispone de varias posibilidades terapéuticas. En este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre la eficacia del tratamiento de la esofagitis eosinofílica con budesonida tópica frente a la dieta de exclusión de 6 alimentos, ya que ambas terapias son las más utilizadas a la hora de tratar esta patología.

Debido a que la mejoría sintomática no guarda relación directa con el grado de remisión histológica, en este trabajo se ha valorado la eficacia de los tratamientos en función de la remisión histológica, que se basa en la toma de una biopsia esofágica mostrando <15 eosinófilos por campo.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de la revisión que nos atañe son los siguientes:

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar la eficacia de la budesonida frente a la dieta de exclusión en la remisión histológica de la esofagitis eosinofílica.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Valoración de la respuesta clínica.
- Analizar los efectos adversos asociados al tratamiento con budesonida frente a la dieta de exclusión en esofagitis eosinofílica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura con el fin de encontrar publicaciones relevantes que examinasen la eficacia de la budesonida tópica y la dieta de exclusión en el manejo de la esofagitis eosinofílica. Se utilizaron las recomendaciones de la guía metodológica Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis checklist (PRISMA) (32). Para estructurar el proceso de revisión se siguió el modelo PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes) (33).

3.1 ESQUEMA PICO

Para estructurar el trabajo y redactar la pregunta de investigación y criterios de inclusión y exclusión se siguió el modelo PICO:

- Patients (pacientes): Pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica.
- Intervention (intervención): Tratamiento con budesonida oral.
- Comparison (comparación): Dieta de eliminación de 6 alimentos.
- Outcome (resultado): Remisión histológica.

3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

3.2.1 Criterios de inclusión:

- Tipo de pacientes: se incluyeron pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica de todas las edades.
- Tipo de estudio: se incluyeron ensayos clínicos.
- Tipo de intervención: se incluyeron estudios que analizaran el tratamiento con budesonida o dieta de exclusión de 6 alimentos.
- Tipo de medida de eficacia: Se incorporaron estudios centrados en evaluar la remisión histológica, definida como la presencia de una cifra menor a 15 eosinófilos por campo en las muestras de tejido esofágico. Además, se considerarán aquellos que también recojan información sobre la respuesta clínica.
- Idioma: se incluyeron estudios publicados en inglés o español.

3.2.2 Criterios de exclusión:

Se excluyeron los estudios que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- Uso de un corticoide diferente a la budesonida.
- Aplicación de una dieta de eliminación diferente a la de 6 alimentos.
- Estudios diferentes a ensayos clínicos (cohortes, casos y controles, revisiones sistemáticas, etc).
- Estudios inaccesibles.

- Estudios en los que no se valore la eficacia del tratamiento en base a la remisión histológica (no se realiza biopsia) o que el umbral de respuesta histológica no se considere <15 eosinófilos/campo.
- Pacientes ya curados en los que se evalúa la terapia de mantenimiento

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda para poder llevar a cabo la revisión sistemática de la literatura y poder cumplir con los objetivos del trabajo se realizó en las siguientes bases de datos: Medline-PubMed y Web of Science (WoS).

3.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda introducida en la base de datos Medline-PubMed fue la siguiente.

((("eosinophilic esophagitis"[MeSH Terms] OR ("eosinophilic"[All Fields] AND "esophagitis"[All Fields]) OR "eosinophilic esophagitis"[All Fields]) AND ("budesonid"[All Fields] OR "budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields] OR "budesonide s"[All Fields])) OR ((("eosinophilic esophagitis"[MeSH Terms] OR ("eosinophilic"[All Fields] AND "esophagitis"[All Fields]) OR "eosinophilic esophagitis"[All Fields]) AND ("elimination diets"[MeSH Terms] OR ("elimination"[All Fields] AND "diets"[All Fields]) OR "elimination diets"[All Fields] OR ("elimination"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "elimination diet"[All Fields]))) AND (clinicaltrial[Filter]))

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la base de datos *WoS*:

1. eosinophilic esophagitis (All Fields) AND budesonide (All Fields)
2. eosinophilic esophagitis (All Fields) AND elimination diet (All Fields)
3. clinical trials (All Fields)
4. #1 OR #2
5. #4 AND #3

3.5 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección inicial de los artículos encontrados se realizó de forma independiente leyendo título y *abstract* por un revisor (David Pampín Vilares). A continuación, cuando el título y *abstract* no eran suficientes para asegurar la elegibilidad del artículo se procedía a la lectura del texto completo, si eran accesibles, viendo que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión descritos.

Los artículos seleccionados por título y *abstract* también fueron sometidos a lectura completa.

3.6 PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la realización de esta revisión sistemática y con el fin de cumplir los objetivos establecidos se extrajeron los siguientes datos de los artículos seleccionados: características del estudio (autor, tamaño de la muestra, duración del seguimiento, país y fecha de realización del ensayo clínico); características de los participantes (edad, criterios de inclusión y exclusión, hallazgos clínicos e histológicos); tipo de intervención (tipo de tratamiento, dosis de fármaco, duración del tratamiento, adherencia); calidad de los ensayos; objetivos principales, secundarios, resultados e, incluso, aspectos relevantes de las conclusiones de los estudios.

3.7 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

El método que se ha utilizado ha sido la *Cochrane risk of bias tool* (34) para poder realizar una evaluación completa de todos los artículos incluidos y sus sesgos, tanto de los ensayos clínicos aleatorizados como los no aleatorizados. Los artículos han sido revisados de forma independiente por un revisor (David Pampín Vilares), analizando en todos los artículos los siguientes sesgos: sesgo de selección, de realización, de detección, de desgaste, de notificación y otros sesgos.

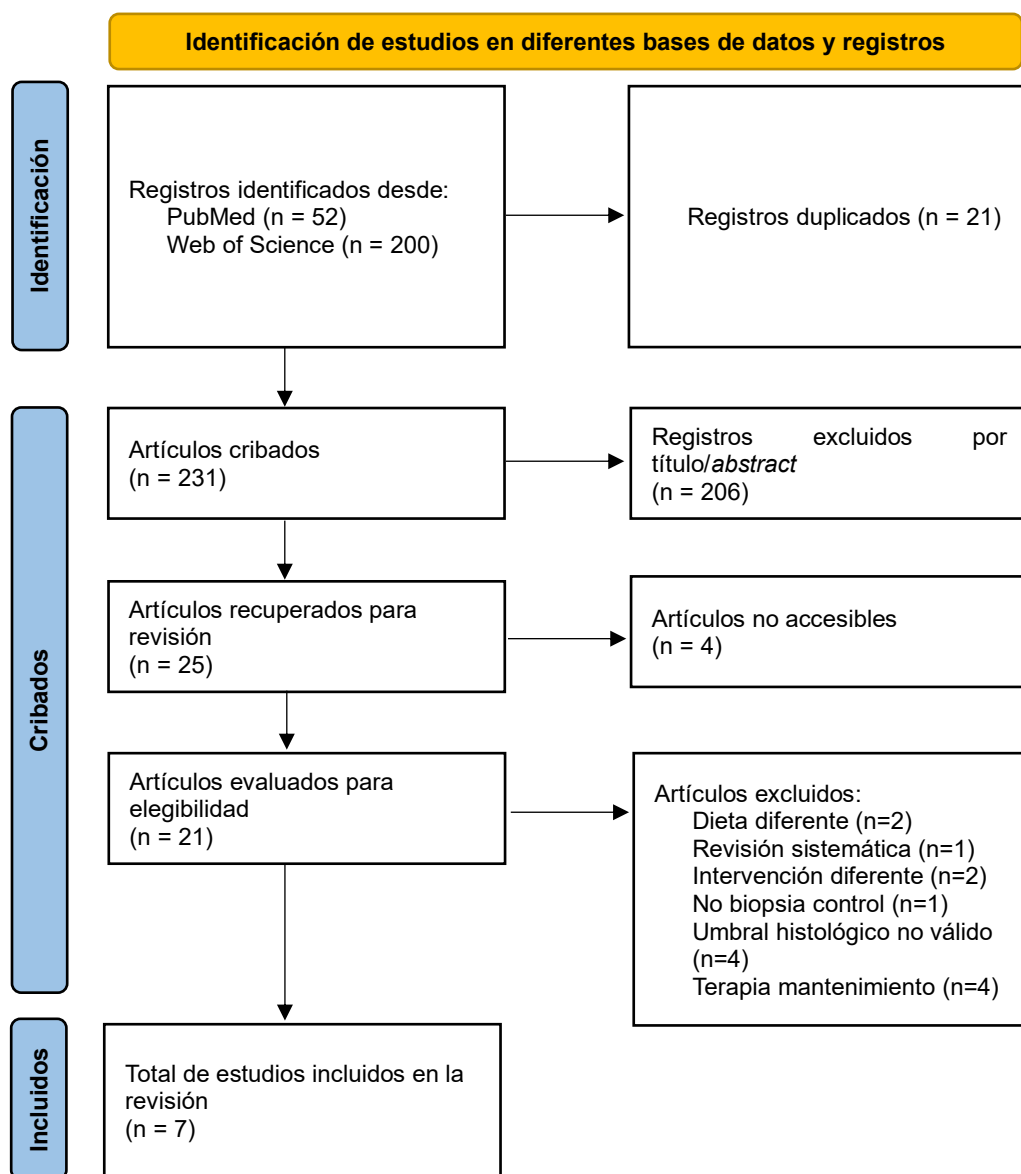
4. RESULTADOS

4.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline-PubMed se obtuvieron 52 artículos y en la de *WoS* 200 artículos. El total de artículos encontrados fue de 252, de los cuales 21 eran duplicados por lo que se descartaron. Se cribaron por título y *abstract* 231 artículos, recuperando para lectura completa 25 artículos. Además, 4 de ellos no eran accesibles de forma gratuita por lo que fueron descartados. Finalmente, se seleccionaron 21 artículos para lectura completa y comprobar que cumplieran los criterios de inclusión. Se incluyeron en la revisión sistemática 7 artículos, quedando excluidos 14 artículos por diferentes motivos que se especifican en la *TABLA 1*. El diagrama de búsqueda se ve resumido en el diagrama de flujo de la (*FIGURA 1*).

4.1.1 Diagrama de flujo

FIGURA 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y resultados



4.1.2 Motivos de exclusión

A continuación, se resumen los criterios de exclusión de los artículos no incluidos en esta revisión.

TABLA 1. Artículos eliminados y motivo de exclusión.

	TIPO DE ESTUDIO	TIPO DE INTERVENCIÓN (tratamiento usado)	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Hirano et al. (35)	Ensayo clínico	Placebo	Intervención distinta a la estudiada en esta revisión.
Imam e Gupta (36)	Revisión	Budesonida Fluticasona Dieta de eliminación	No es un ensayo clínico (revisión sistemática)
Dellon et al. (37)	Ensayo clínico	Budesonida	Evalúa terapia de mantenimiento
Miehlke et al. (38)	Ensayo clínico	Budesonida	No habla de remisión histológica (no biopsia control)
Molina-Infante et al. (39)	Ensayo clínico	Dieta de eliminación	No estudiaba la dieta de 6 alimentos
Oliva et al. (40)	Ensayo clínico	Budesonida	Umbral de remisión histológica no válido
Dohil et al. (41)	Ensayo clínico	Budesonida	Umbral de remisión histológica no válido
Spergel et al. (42)	Estudio retrospectivo	Dieta de eliminación	No estudia la dieta de eliminación de 6 alimentos
Straumann et al. (43)	Ensayo clínico	Budesonida	Umbral de remisión histológica no válido
Straumann et al. (44)	Ensayo clínico	Budesonida	Evalúa terapia de mantenimiento
Straumann et al. (45)	Ensayo clínico	Budesonida	Evalúa terapia de mantenimiento
Amini et al. (46)	Ensayo clínico	Probióticos	Intervención distinta a la estudiada en esta revisión
Straumann et al. (47)	Ensayo clínico	Budesonida	Evalúa terapia de mantenimiento
Degen et al. (48)	Ensayo clínico	Budesonida	Umbral de remisión histológica no válido

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los siete artículos incluidos en la revisión sistemática son ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia tanto de la budesonida como de la dieta de eliminación de 6 alimentos. En todos ellos, la eficacia se determina mediante la toma de biopsias post-tratamiento en las que se observa una respuesta histológica, caracterizada por un infiltrado eosinófilo <15 eosinófilos/campo de gran aumento.

Las principales características de los 7 artículos incluidos figuran en la *TABLA 2*.

TABLA 2. Características de los estudios incluidos

Autor	País	Tipo de estudio	Edad	n	Intervención	Duración	Adherencia (pérdidas)	Objetivos	RESULTADOS
Dellon et al. (49) 2017	Estados Unidos	Ensayo aleatorizado, controlado, fase 2	Entre 11 y 40 años	93	Budesonida tópica 2mg/10mL dos veces al día	12 semanas	6 pacientes	Evaluación de budesonida frente placebo en la reducción de síntomas e infiltración eosinofílica	Respuesta histológica n=23 (47%) de los cuales resolución completa en n=19 Respuesta clínica n=31 (63%)
Warzecha et al. (50) 2022	Polonia	Ensayo clínico no controlado	Entre 5 y 17 años	13	Budesonida tópica 2mg/6mL o 1mg/3mL, dependiendo de la estatura (150cm punto de corte), dos veces al día.	8 semanas	2 pacientes	Evaluación de la eficacia de budesonida en la reducción de síntomas e infiltración eosinofílica	Respuesta histológica n=7 (64%%) de los cuales resolución completa en n=6
Lucendo et al. (51) 2019	Bélgica, Alemania, España, Países Bajos, Reino Unido, Suiza	Ensayo aleatorizado, controlado, fase 3	Entre 18 y 75 años	88	Budesonida tópica 1mg dos veces al día	6 semanas	7 pacientes	Evaluación de budesonida frente placebo en la reducción de síntomas e infiltración eosinofílica	Respuesta histológica n=56 (94,9%) de los cuales respuesta completa n=55 Remisión clínica n=35 (59,3%) Remisión clínico-histológica n=34 (57,6%)
Philpott et al. (52) 2016	Australia	Ensayo cuasiexperimental	Edad mayor a 18 años	81	Dieta de eliminación de 6 alimentos comparada con budesonida tópica 1mg/2mL mezclada con sucralosa	6 semanas	Ninguna	Comparar eficacia de la dieta de eliminación frente a la budesonida tópica	Respuesta histológica completa con budesonida n=23 de 25 (92%) Respuesta histológica completa con dieta de eliminación n=29 de 56 (52%)
Gonsalves et al. (53) 2007	Estados Unidos	Ensayo cuasiexperimental	Entre 19 y 70 años	23	Dieta de eliminación de 6 alimentos	6 semanas	5 pacientes	Evaluar eficacia de la dieta de eliminación en reducción de síntomas e infiltración eosinofílica	Respuesta histológica n=14 (78%) de los cuales resolución completa en 33% Respuesta clínica n=16 (94%)
Lucendo et al. (54) 2013	España	Ensayo cuasiexperimental	Entre 17 y 60 años	69	Dieta de eliminación de 6 alimentos	6 semanas	2 pacientes	Evaluar eficacia de la dieta de eliminación en reducción de síntomas e infiltración eosinofílica	Respuesta histológica n=49 (73,1%) de los cuales resolución completa en n=37
Gonsalves et al. (55) 2012	Estados Unidos	Ensayo clínico no controlado	Entre 19 y 76 años	50	Dieta de eliminación de 6 alimentos	6 semanas	Ninguna	Evaluación de la eficacia de la dieta de eliminación para entender la relevancia de los alérgenos alimentarios.	Respuesta histológica n=37 (74%) de los cuales resolución completa en n=32 (64%) Respuesta clínica n=47 (94%)

En esta revisión sistemática se incluyeron 7 ensayos clínicos; 3 de ellos se realizaron en Estados Unidos (49,53,55), 1 en Australia (52) y los tres restantes en Europa (50,51,54). El tamaño muestral total fue de 417 pacientes, con una media por estudio de 60 pacientes. Un total de 146 pacientes fueron sometidos a tratamiento con budesonida tópica, mientras que un total de 196 pacientes fueron sometidos a dieta de eliminación de seis alimentos. Los pacientes restantes son los que fueron sometidos a placebo. La edad media de los pacientes a estudio fue de 36 años (con un rango entre 5 y 76 años), ya que se incluyeron estudios con población anciana y estudios con población pediátrica, por lo que hay edades extremas.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La *TABLA 3* resume los criterios utilizados para incluir y excluir los artículos seleccionados.

En el artículo de Dellon et al. (49) los pacientes incluidos en el ensayo cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad entre 11 y 40 años con diagnóstico de esofagitis eosinofílica confirmado por biopsia con un infiltrado eosinofílico mayor de 15 eosinófilos por campo de gran aumento, y no haber respondido al tratamiento con IBP durante 8 semanas y además, síntomas específicos de la enfermedad. Fueron excluidos del estudio los pacientes que tuviesen colitis/gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, candidiasis esofágica, varices esofágicas, infección por *Helicobacter pylori*; uso de corticoides o inmunomoduladores en las 4 o 8 semanas previas al comienzo del estudio, respectivamente; alergias medicamentosas o embarazo.

En el estudio de Warzecha et al. (50) se incluyeron pacientes menores de 18 años que fuesen diagnosticados de esofagitis eosinofílica según criterios endoscópicos, clínicos e histológicos (>15 eosinófilos por campo de gran aumento). No figuran los criterios de exclusión.

En el estudio de Lucendo et al. (51), los pacientes incluidos para participar en el ensayo cumplían los criterios de inclusión que se exponen a continuación: edad entre 18 y 75 años con diagnóstico de esofagitis eosinofílica activa siendo definida por características clínicas e histológicas (infiltrado eosinofílico mayor a 15 eosinófilos por campo de gran aumento en diferentes biopsias). Los pacientes incluidos tuvieron que ser refractarios al tratamiento con IBP durante un periodo de 4 semanas. En este estudio se excluyeron los pacientes que tuviesen un diagnóstico de otras enfermedades hipereosinofílicas, estuviesen a tratamiento con corticoides, inmunosupresores o biológicos las cuatro semanas previas al comienzo del estudio; antecedentes personales de cirugía o dilataciones esofágicas en las 8 semanas previas al inicio del estudio. Por último, también se excluyeron pacientes que estuviesen siguiendo restricciones dietéticas en las 4 semanas previas.

Philpott et al. (52) incluyeron en su ensayo pacientes que fuesen mayores de 18 años y tuviesen al menos una biopsia de tejido esofágico que demostrase la infiltración eosinofílica con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Por otra parte, se excluyeron los pacientes con enfermedad gástrica eosinofílica o aquellos que estuviesen bajo tratamiento médico que pudiese elevar falsamente los niveles de eosinófilos.

En el estudio de Gonsalves et al. (53) los pacientes que se incluyeron cumplían los siguientes criterios: edad entre 19 y 70 años con diagnóstico de esofagitis eosinofílica basado en el número de eosinófilos (>15 eosinófilos por campo de gran aumento). Sin embargo, se excluyeron los pacientes que respondiesen a IBP, concluyendo que no se trata de una esofagitis eosinofílica, sino que se trata de una ERGE.

En el siguiente estudio de Lucendo et al. (54) se establecieron los siguientes criterios de exclusión: pacientes respondedores al tratamiento con IBP durante un período de 8 semanas o pacientes que estuviesen a tratamiento o sufriesen una enfermedad que pudiese elevar falsamente los niveles de eosinófilos. Los pacientes que fueron incluidos en el ensayo tenían que ser mayores de 16 años con una infiltración eosinofílica mayor a 15 eosinófilos por campo de gran aumento; ausencia de eosinófilos en duodeno o estómago.

Por último, en el estudio de Gonsalves et al. (55) se incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados de esofagitis eosinofílica, basado en la presencia de clínica típica y un infiltrado eosinofílico mayor a 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Se excluyeron del estudio los pacientes que tuviesen antecedentes personales de anafilaxia ante algún alimento, tratamiento concomitante con inmunomoduladores o inmunosupresores, enfermedades esofágicas o aquellos que no pudiesen realizar la dieta de eliminación.

TABLA 3. Motivos de inclusión y exclusión de los artículos incluidos.

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Dellon et al. (49) 2017	Edad entre 11 y 40 años. Pacientes con síntomas y un infiltrado esofágico mayor a 15 eosinófilos por campo de gran aumento.	Tratamiento con corticoides las 4 semanas previas al inicio del estudio. Tratamiento con inmunomoduladores las 8 semanas previas al inicio del estudio. Alergias medicamentosas o embarazo. Enfermedades hipereosinofílicas, celiacía o candidiasis esofágica.
Warzecha et al. (50) 2022	Pacientes menores de 18 años. Pacientes con criterios endoscópicos, clínicos y una infiltración esofágica mayor a 15 eosinófilos por campo de gran aumento.	No reflejados.
Lucendo et al. (51) 2019	Edad entre 18 y 75 años. Refractariedad al tratamiento con IBP durante 4 semanas. Presencia de síntomas de disfunción y una infiltración esofágica mayor a 15 eosinófilos por campo de gran aumento.	Enfermedades hipereosinofílicas. Restricciones dietéticas las 4 semanas previas. Tratamiento con corticoides, inmunosupresores o biológicos las cuatro semanas previas al inicio del estudio.
Philpott et al. (52) 2016	Edad mayor de 18 años. Infiltración esofágica con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento.	Pacientes con enfermedad gástrica eosinofílica Pacientes bajo tratamiento médico que pudiese elevar falsamente los niveles de eosinófilos.
Gonsalves et al. (53) 2007	Edad entre 19 y 70 años. Infiltración esofágica de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento.	Pacientes respondedores a terapia con IBP durante 8 semanas.
Lucendo et al. (54) 2013	Edad mayor a 16 años. Infiltrado esofágico con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Ausencia de infiltrado eosinofílico en estómago o duodeno.	Pacientes respondedores a la terapia con IBP. Pacientes bajo tratamiento o diagnosticados de una enfermedad que pudiese elevar falsamente los niveles de eosinófilos.
Gonsalves et al. (55) 2012	Edad mayor a 18 años. Presencia de síntomas de disfunción esofágica y un infiltrado esofágico de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento.	Imposibilidad para realizar la dieta de eliminación. Antecedentes personales de anafilaxia ante algún alimento, enfermedades esofágicas, tratamiento concomitante con inmunomoduladores o inmunosupresores.

4.4 TIPO DE INTERVENCIÓN

En cuanto al tipo de intervención, tres (49–51) de los siete artículos incluidos utilizan la budesonida tópica como medicamento de elección. En cada estudio se estudia la eficacia de la budesonida con unas dosis diferentes, que aparecen reflejadas en la *TABLA 2*, aun así, todos estos estudios comparten la característica de que la administración del fármaco se realiza dos veces al día (mañana y noche). A todos los pacientes que participan en estos estudios se les indica que después de tomar la medicación no pueden comer, beber, lavarse los dientes o enjuagarse la boca los treinta minutos después de la toma, excepto en el estudio de Philpott et al. (52) en el que la indicación fue durante las dos horas siguientes a la toma. En cuanto a la duración del tratamiento, esta varía dependiendo del estudio. En dos de los cuatro estudios, Lucendo et al. (51) y Philpott et al. (52) la duración del tratamiento fue de 6 semanas. En cambio, en Dellon et al. (49) el tiempo de tratamiento fue mayor, exigiendo una duración de 12 semanas, mientras que en el estudio realizado por Warzecha et al. (50) la duración del tratamiento fue de 8 semanas. En este último estudio mencionado, cabe destacar que dependiendo de la estatura del paciente se daba una dosis diferente de budesonida; el punto de corte se estableció en 150cm. A los pacientes que superasen este punto de corte se les administró 2mg de budesonida/6mL, mientras que en los pacientes de <150cm se les administró 1mg de budesonida/3mL.

En el resto de los artículos (53–55) el tipo de intervención que utilizan es la dieta de eliminación de seis alimentos. En todos ellos se eliminan de forma empírica los seis mismos alimentos: lácteos, soja, huevo, gluten, frutos secos y marisco/pescado. En cuanto a la duración del tratamiento, todos ellos establecieron un período de 6 semanas para poder reevaluar a continuación la eficacia del tratamiento con la toma de biopsias siguiendo las pautas de las guías clínicas.

Cabe destacar que el estudio realizado por Philpott et al. (52) compara la eficacia de la budesonida y la dieta de eliminación de seis alimentos.

Adicionalmente, en varios de los estudios en los que se utilizaba la dieta de eliminación de seis alimentos como tipo de intervención (Lucendo et al. y Gonsalves et al. (54,55)), los pacientes podían estar a tratamiento concomitante con IBP durante el estudio. Esto, según los autores, no demostró interferir con los resultados de la eficacia del tratamiento a estudio. De hecho, en el estudio de Philpott et al. (52) todos los pacientes a tratamiento con la dieta de eliminación recibían IBP.

4.5 MEDIDA DE EFICACIA

El objetivo de todos los estudios era estudiar la tasa de remisión de los pacientes, tanto en los tratados con budesonida tópica como en los tratados con dieta de eliminación de seis alimentos, ya que ambos eran criterios de inclusión de esta revisión sistemática. Todos los artículos incluidos en esta revisión valoran la eficacia del tratamiento según la infiltración esofágica de eosinófilos al acabar el tratamiento. Los siete artículos establecieron el punto de corte en 15 eosinófilos por campo de gran aumento para poder hablar de respuesta. Si se obtenía un resultado mayor a 15 se consideraba inefectivo el tratamiento. La toma de biopsias se realizaba antes y después del tratamiento para poder valorar la tasa de respuesta.

Además de valorar la respuesta histológica, tres artículos valoran la respuesta clínica y endoscópica al finalizar el tratamiento. El estudio de Dellon et al. (49) estudia la respuesta clínica utilizando una escala denominada *DSQ* que consta de tres preguntas que valoran la disfunción esofágica. La puntuación varía de 0 a 84 puntos y, cuanto mayor sea la puntuación, más disfagia manifestará el paciente. Este mismo estudio, evalúa la respuesta endoscópica utilizando una escala denominada *EoE Endoscopic Reference Score (EREFS)*, en la que se valora el edema, anillos, exudados y surcos. Por otra parte, el estudio realizado por Lucendo et al. (51) también valora la respuesta endoscópica siguiendo la escala *EREFS*, sin embargo, la valoración de los síntomas (disfagia y odinofagia) se realiza con una escala denominada *NRS (numerical rating scale)* en la que se obtiene una puntuación de 0 a 10 puntos. Y por último, el estudio de Warzecha et al. (50) utiliza la escala *EREFS* para el estudio endoscópico y para la valoración sintomática se le pide a los pacientes que rellenen un cuestionario con algunas preguntas. En el artículo no aparece reflejado el nombre del cuestionario.

Solo uno de los estudios habla de respuesta clínica e histológica. El estudio de Gonsalves et al. (55) valora la mejoría en la sintomatología con un cuestionario al que responden los pacientes antes y después del tratamiento. El cuestionario consta de varios ítems entre los que figura la frecuencia, intensidad y duración de los síntomas de disfunción esofágica, obteniendo una puntuación de 2 a 18 puntos, mayor puntuación se traduce en mayor intensidad de disfunción esofágica.

Finalmente, en los tres artículos restantes Philpott et al. (52), Gonsalves et al. (53) y Lucendo et al. (54) se valora únicamente la tasa de respuesta en base a la disminución del número de eosinófilos (≤ 15 eosinófilos/campo de gran aumento) que infiltran el tejido esofágico.

4.6 RESPUESTA HISTOLÓGICA Y CLÍNICA

Todos los ensayos clínicos incluidos tomaron como referencia común para evaluar la remisión de enfermedad el punto de corte de ≤ 15 eosinófilos/campo de gran aumento. Adicionalmente, algunos artículos analizaron diferentes umbrales de infiltración esofágica de eosinófilos. A continuación, se van a analizar los diferentes resultados obtenidos en cada uno de los estudios.

En el estudio de Dellon et al (49), se utiliza la budesonida tópica 2mg/10mL dos veces al día durante 12 semanas. Se comparó un grupo placebo con el grupo de pacientes que recibían budesonida. Se obtuvieron unos datos de respuesta completa histológica, considerándose esta un infiltrado esofágico ≤ 6 eosinófilos/campo gran aumento, en 19 de los 49 ($p < 0,0001$) pacientes introducidos en el grupo de budesonida, lo que supone un 39% aproximadamente. Tomando como umbral de respuesta histológica una infiltración esofágica ≤ 15 eosinófilos/campo de gran aumento, el número de pacientes respondedores asciende hasta 23 ($p < 0,0001$), lo que supone un 47% aproximadamente. En cuanto a la evaluación de la mejoría de los síntomas de forma aislada, en este estudio se utilizó una escala denominada *DSQ score*, 31 pacientes de los 49 (63%) que recibieron budesonida experimentaron una reducción $\geq 50\%$ frente a un 40% de pacientes del grupo placebo ($p = 0,028$). También se analizó el número de pacientes que redujeron el *DSQ score* $> 30\%$ hallándose 34 pacientes (69%) en comparación con el 45% con placebo ($p = 0,021$). También se

específica que se consiguió una resolución absoluta de los síntomas, *DSQ score* igual a 0, en el 20% a tratamiento con budesonida frente al 13% del placebo. Además, en este estudio se consideró como remisión completa la reducción de síntomas en $\geq 50\%$ en la *DSQ score* junto con un infiltrado esofágico ≤ 6 eosinófilos/campo gran aumento, obteniendo un resultado de 20% en el grupo de budesonida frente a un 3% en el grupo control ($p=0,0199$). Adicionalmente, se consideró como remisión completa una reducción en el *DSQ score* de más del 30% junto con un infiltrado esofágico ≤ 6 eosinófilos/campo gran aumento, siendo el resultado un 27% frente a un 3%. Estos autores concluyeron que tanto clínica como histológicamente hay una clara mejoría en el grupo de pacientes tratados con budesonida tópica frente al grupo placebo.

El estudio de Warzecha et al. (50) es un ensayo clínico no controlado en el que se estudia la eficacia de la budesonida tópica en una muestra de 11 pacientes menores de 18 años durante 8 semanas. La dosis de budesonida varía dependiendo de la estatura del paciente, como se mencionó anteriormente. Se considera respuesta al tratamiento un infiltrado esofágico ≤ 15 , obteniendo de esta forma resultados positivos de 7 de los 11 pacientes (64%). Se aportan los datos individualizados de cada paciente y en seis de ellos se ve una desaparición total del infiltrado eosinófilo. Previo al inicio del estudio los pacientes rellenaron un cuestionario sobre su sintomatología, pero a la hora de extraer resultados los autores no incluyen datos sobre la mejoría o empeoramiento de la clínica tras el tratamiento.

En el estudio de Lucendo et al. (51), se utiliza la budesonida tópica 1mg dos veces al día durante 6 semanas. Es un ensayo clínico controlado con un grupo placebo. En este estudio se consideró remisión clínico-histológica como la obtención de un infiltrado esofágico < 5 eosinófilos/campo gran aumento junto con una disminución de la severidad en la escala *NRS* a ≤ 2 puntos para los síntomas de disfagia y odinofagia. Siguiendo estas limitaciones se obtuvieron unos resultados de remisión clínico-histológica en 34 de los 59 (57,6%) pacientes tratados con budesonida frente a ninguno de los pacientes tratados con placebo ($p<0,0001$). Los pacientes considerados no respondedores, siguiendo las limitaciones anteriores, continuaron con la terapia (budesonida 1mg) durante 12 semanas, mejorando los resultados drásticamente pasando a obtener un 84,7% de respuesta (50 de los 59 pacientes). En el estudio también se analizaron distintos umbrales de respuesta histológica de forma independiente. Si se considera el punto de corte de la infiltración esofágica en < 5 eosinófilos/campo de gran aumento se obtienen unos resultados de 55 de los 59 pacientes (93,2%) en el grupo de los tratados con budesonida frente a ninguno en el grupo placebo ($p<0,0001$). Si el punto de corte asciende hasta los < 15 eosinófilos/campo de gran aumento los resultados obtenidos son 56 de los 59 pacientes (94,9%) frente a ninguno en el grupo placebo ($p<0,0001$). Los autores de este estudio dedujeron que la mejoría sintomática es más lenta que la disminución en el infiltrado esofágico, por lo que los pacientes se ven beneficiados de terapias a largo plazo.

En el estudio de Philpott et al. (52) se compara la eficacia de la dieta de eliminación de seis alimentos frente al tratamiento con budesonida tópica 1mg/2mL durante 6 semanas. En el grupo tratado con la dieta de eliminación se incluyeron 56 pacientes de los 81, mientras que en el grupo de budesonida se incluyeron 25 pacientes. La eficacia del tratamiento se estableció únicamente según la infiltración del tejido esofágico, definiéndose una respuesta completa cuando el infiltrado

esofágico era <5 eosinófilos/campo gran aumento y no respuesta como ≥ 15 eosinófilos/campo gran aumento. Siguiendo estos parámetros de respuesta se obtuvieron los siguientes resultados: en el grupo tratado con dieta de eliminación de 6 alimentos hubo una respuesta en 29 de los 56 (52%) pacientes incluidos; mientras que, en el grupo tratado con budesonida hubo una respuesta en 23 de los 25 (92%) pacientes ($p < 0,005$). A continuación, a 27 de los pacientes no respondedores en el grupo de tratados con dieta de eliminación, se les ofreció la posibilidad de empezar el tratamiento con budesonida. Dos de ellos rechazaron la oferta. Al cabo de seis semanas, a estos 25 pacientes que sí aceptaron el tratamiento se les realizaron biopsias esofágicas, obteniendo una respuesta completa en 23 de los 25 (92%) pacientes ($p < 0,005$). En conclusión, los autores destacaron que la budesonida tópica puede llegar a conseguir la remisión histológica de hasta un 90% de los pacientes con esofagitis eosinofílica. Incluso que, la budesonida puede llegar a considerarse la primera línea en el tratamiento de la enfermedad que nos atañe.

En el estudio de Gonsalves et al. (53) se utiliza la dieta de eliminación de seis alimentos como tipo de intervención. Como se mencionó anteriormente se eliminan de forma empírica lácteos, soja, huevo, trigo, frutos secos y marisco/pescado. Se obtuvieron unos resultados de respuesta histológica completa, siendo definida como un infiltrado esofágico ≤ 5 eosinófilos/campo gran aumento, del 33% siendo la muestra a estudio $n=18$ pacientes ($p < 0,05$). Por otra parte, analizando un umbral de respuesta más alto, considerándose ≤ 15 eosinófilos/campo gran aumento como respuesta histológica, los números mejoran de una forma evidente, elevándose hasta el 78% de los pacientes ($p < 0,05$). Adicionalmente, los autores destacan en la conclusión que el 50% de los pacientes logran una mejoría sintomática, endoscópica y reducción del infiltrado esofágico < 10 eosinófilos/campo gran aumento.

Lucendo et al. (54) estudiaron la eficacia de la dieta de eliminación en un grupo de 67 pacientes durante 6 semanas. En este artículo sólo se habla de la eficacia del tratamiento basada en la respuesta histológica, es decir, en la disminución del número de eosinófilos que infiltran el tejido esofágico. Se tomaron muestras de tejido esofágico previas al inicio del tratamiento y en la sexta semana del tratamiento. Los autores definieron tres umbrales diferentes de respuesta histológica: pacientes respondedores como todos aquellos que tuviesen un infiltrado esofágico < 15 eosinófilos/campo gran aumento; respuesta parcial como un infiltrado entre 6 y 14 eosinófilos/campo gran aumento; y, por último, respuesta completa como un infiltrado entre 0 y 5 eosinófilos/campo gran aumento. Un total de 49 de los 67 (73,1%) pacientes tratados con la dieta de eliminación consiguieron reducir el número de eosinófilos infiltrantes por debajo de 15, siendo definidos como respondedores ($p < 0,001$). Adicionalmente, los autores definieron dentro del grupo de respondedores, los respondedores de forma parcial que fueron 12 de los 49 pacientes tratados, mientras que los respondedores totales fueron un total de 37 de los 49 pacientes tratados ($p < 0,001$). Los 18 pacientes restantes fueron no respondedores al tratamiento con dieta de eliminación con seis alimentos ($p=0,539$). En este estudio 25 de los pacientes respondedores continuaron de forma exitosa la dieta de eliminación durante un año, observándose una drástica disminución en los síntomas de disfunción esofágica y un infiltrado esofágico < 5 eosinófilos/campo gran aumento.

En el estudio de Gonsalves et al. (55) se utiliza la dieta de eliminación durante seis semanas como tipo de intervención. Un total de 37 de los 50 pacientes fueron respondedores a la terapia, es decir,

su infiltrado esofágico fue ≤ 15 eosinófilos/campo gran aumento, esto supone un 74% aproximadamente ($p < 0,0001$). Se obtuvieron unos datos de respuesta completa, siendo definida como un infiltrado esofágico ≤ 5 eosinófilos/campo gran aumento, en 32 de los 50 (64%) pacientes tratados ($p < 0,0001$). Por otra parte, los pacientes experimentaron una mejoría respecto a los síntomas de disfunción esofágica previos. Al finalizar la terapia, los pacientes rellenaron de nuevo la misma encuesta que habían cubierto al inicio del estudio en la que la máxima puntuación son 18 puntos. Aproximadamente un 94% de los pacientes vieron disminuida su disfagia ($p < 0,0001$). Otros parámetros clínicos que se tuvieron en cuenta fueron: la frecuencia de disfagia que se vio reducida de 3,5 puntos a 2 puntos ($p = 0,04$); la intensidad de disfagia que disminuyó de 3,4 puntos a 1,8 puntos ($p = 0,003$); y, por último, la duración de la disfagia que disminuyó de 2,2 puntos a 1 punto ($p = 0,03$). Adicionalmente, los autores concluyen que el alimento que más contribuye a la activación de la esofagitis eosinofílica es el trigo, seguido de la leche.

4.7 ADHERENCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

Sobre la adherencia al tratamiento, en el estudio de Dellon et al. (49) hubo un total de 5 pérdidas, dos en el grupo que recibieron budesonida y tres en el grupo placebo. Entre las pérdidas del grupo que estaba a tratamiento con budesonida, una se debió a efecto adverso (dolor torácico, disnea y náuseas) y, otra por falta de adherencia terapéutica. Por otra parte, las pérdidas del grupo placebo se debieron: una a falta de eficacia, una a falta de cumplimiento terapéutico y, la última, por embarazo en el transcurso del estudio. Adicionalmente, un paciente tratado con placebo no fue sometido a una biopsia post tratamiento, por lo que el total de pérdidas ascendió a seis pacientes. En cuanto a los efectos adversos, figura que un 47% de los pacientes a tratamiento con budesonida refirieron alguno frente al 50% de los pacientes del grupo placebo. Los más comunes en ambos grupos fueron faringitis, infección del tracto respiratorio inferior y dolor orofaríngeo. En el grupo tratado con budesonida, se describió un efecto adverso debido a intoxicación alimentaria (no considerada relacionada con el tratamiento) y otro efecto adverso grave (dolor torácico, disnea y náuseas), que fue el que motivó el abandono del tratamiento por parte del paciente. Asimismo, se describieron, en este mismo grupo, un caso de candidiasis esofágica y otro caso de candidiasis oral. Los autores destacan que no hubo diferencias notables en los niveles de cortisol ni en el crecimiento (en los pacientes < 18 años), debidos al tratamiento con glucocorticoides frente a placebo.

En el estudio de Warzecha et al. (50), del total de 13 pacientes que iniciaron el estudio, lo finalizaron únicamente 11; una pérdida se debió a que el paciente no acudió a la consulta de revisión y la otra pérdida a que el paciente no tomó la medicación de forma regular. Con respecto a los efectos adversos, los autores midieron los niveles de cortisol sérico en seis pacientes y se observó una elevación transitoria de los niveles de cortisol en tan solo un paciente.

Sobre la adherencia al tratamiento, en el estudio de Lucendo et al. (51) se reportaron un total de 7 pérdidas, tres del grupo de budesonida por falta de eficacia y cuatro del grupo placebo por el mismo motivo. En cuanto a los efectos adversos, en el grupo de budesonida no se reportó ningún efecto adverso grave, mientras que en el grupo placebo se describió un caso de impactación alimentaria que requirió una intervención endoscópica urgente. Las infecciones fúngicas locales (candidiasis)

fueron más frecuentes en el grupo de budesonida; hubo diez de los 59 pacientes (16,9%) que presentaron candidiasis histológica confirmada por endoscopia, mientras que, tan solo tres (5,1%) de estos pacientes manifestaron síntomas de candidiasis (dos con síntomas de candidiasis esofágica y uno con síntomas de candidiasis oral y esofágica). No hubo ningún caso de candidiasis en el grupo placebo. Además, los autores especifican que no hubo diferencias significativas en los niveles de cortisol sérico entre ambos grupos.

En el estudio de Lucendo et al. (54) de un total de 69 pacientes elegibles dos pacientes no finalizaron el periodo de tratamiento al presentar dificultades en el seguimiento de la dieta. Con respecto a los efectos adversos, los autores destacan que las dietas que excluyen una gran cantidad de proteínas alimentarias son poco prácticas a largo plazo y pueden llevar tanto a deficiencias nutricionales yatrogénicas como a trastornos del comportamiento. Los pacientes a estudio recibían suplementos nutricionales al principio de la dieta, cuando esta era más restrictiva. También mencionan que la dificultad del seguimiento de esta dieta provocó que dos pacientes admitieron transgresiones dietéticas sin presentar ningún tipo de sintomatología.

Sobre la adherencia en el estudio de Gonsalves et al. (55) no se reportó ninguna pérdida de pacientes en las seis semanas de duración de la dieta. En cuanto a los efectos adversos, los autores mencionan que el hecho de no poder comer en restaurantes y tener que llevar su propia comida al trabajo seguramente tuvo un impacto negativo en el bienestar de algunos pacientes. Respecto a esto, los autores encuestaron a los pacientes para evaluar su salud mental y calidad de vida, y apreciaron un descenso significativo de las actividades sociales de los hombres y de la gestión de las emociones, tanto en las mujeres como en los hombres, al finalizar el tratamiento.

En el estudio de Gonsalves et al. (53), se describen que finalizaron la dieta 18 de 23 pacientes pero no se especifican los motivos de abandono. Tampoco se mencionan efectos adversos, al igual que en el estudio de Philpott et al. (52). En este último estudio, no se reflejan pérdidas de entre los 81 pacientes que fueron sometidos al tratamiento.

4.8 SEGOS EN LAS PUBLICACIONES

A continuación, se analizan los sesgos en los diferentes estudios utilizando la *Cochrane risk of bias tool* (34).

En el análisis de sesgos se incluyeron todos los estudios, a pesar de que varios no contaban con un grupo control, lo que provoca que el sesgo de selección sea alto. Cabe destacar que, los estudios que evaluaban la dieta de eliminación como tipo de intervención, cuentan con un alto riesgo de sesgo de detección porque en todo momento los pacientes saben que están siendo tratados con una dieta. Asimismo, el sesgo de realización también va a ser elevado porque no hay una ocultación de la asignación.

En la *TABLA 4* aparecen los diferentes estudios y se analiza de forma individual el nivel de riesgo de sesgo que presenta cada uno. Los diferentes colores hacen referencia al tipo de riesgo, siendo el color rojo la representación de un alto riesgo de sesgo y el color verde el bajo riesgo de sesgo.

Por otra parte, el color amarillo significa que no se dispone de suficiente información como para emitir un juicio claro.

TABLA 4. Análisis de los sesgos.

	Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de evaluadores (sesgo de detección)	Datos incompletos de resultados (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Dellon et al. 2017	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)
Warzecha et al. 2022	(-)	(?)	(-)	(?)	(?)	(+)	(?)
Lucendo et al. 2019	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)
Philpott et al. 2016	(-)	(-)	(-)	(?)	(+)	(+)	(?)
Gonsalves et al. 2007	(-)	(-)	(-)	(?)	(-)	(?)	(?)
Lucendo et al. 2013	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(?)
Gonsalves et al. 2012	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(?)

5. DISCUSIÓN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica que en las últimas décadas ha sufrido un gran aumento en su incidencia. Debido a esto, se realizaron numerosos estudios que permitieron un mejor y avanzado manejo de la enfermedad (1). El conocimiento sobre ella ha crecido y se dispone de diferentes opciones terapéuticas, entre las cuales figuran las farmacológicas y las dietéticas. Por una parte, entre las farmacológicas, figuran los IBP, los glucocorticoides y los fármacos biológicos (21,23–25). Por otra parte, existe la dieta de eliminación como posible tratamiento de la patología, basada en la eliminación de más o menos alérgenos en función del número de alimentos excluidos. Todos ellos son de diferente eficacia y hay que individualizar el tratamiento en función del tipo de paciente y del estadio de su enfermedad. Adicionalmente, en los casos de esofagitis eosinofílica muy avanzada puede ser necesario el uso adyuvante de la endoscopia para solucionar posibles cuadros obstructivos debido a la estenosis ocasionada por una larga evolución de la enfermedad (30).

En esta revisión sistemática se decidió comparar la eficacia de dos de los posibles tratamientos de la enfermedad: un glucocorticoide tópico, la budesonida, y la dieta de eliminación de seis alimentos. Para poder comparar la eficacia entre ambos tratamientos se evaluó la respuesta histológica posterior a la terapia, considerándose esta como un infiltrado esofágico inferior a 15 eosinófilos por campo de gran aumento. De forma secundaria, se evaluó la mejoría sintomática de los pacientes y las características de los diferentes estudios.

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión junto con los métodos de búsqueda descritos se seleccionaron 7 artículos, todos ellos son ensayos clínicos, tres estudiaron exclusivamente la budesonida tópica, otros 3 estudiaron la dieta de eliminación de seis alimentos, y uno comparó en el mismo estudio la budesonida y la dieta de eliminación de seis alimentos. En la *TABLA 1* figuran los principales motivos de exclusión de los estudios no incluidos en la revisión sistemática.

Los estudios incluidos fueron publicados entre 2007 y 2022. Tres de ellos fueron desarrollados en Estados Unidos (49,53,55), 1 en Australia (52) y los tres restantes en Europa (50,51,54). Dos de los trabajos, Dellon et al. (49) y Warzecha et al. (50) incluyen población pediátrica en el estudio.

Siguiendo los criterios de inclusión, todos los estudios evalúan la eficacia de los tratamientos en función del infiltrado eosinofílico esofágico posterior al tratamiento y, en ocasiones, se evaluó la mejoría sintomática. Esta última tiene limitaciones dado que es una cuestión subjetiva dependiente del paciente; en cambio, la respuesta histológica es un método de valoración objetivo que permite comparar los estudios entre sí de una forma más fidedigna.

En total se estudiaron 417 pacientes, de los cuales 146 fueron sometidos a tratamiento con budesonida. Todos ellos definieron la respuesta histológica como una infiltración inferior a 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Siguiendo este criterio, un total de 109 de pacientes (74,7%) alcanzaron la respuesta histológica. En cuanto a la dosis de budesonida suministrada, es diferente en los distintos estudios, al igual que la duración del tratamiento. Curiosamente en el estudio de Dellon et al. (49) que es en el que la duración del tratamiento es más larga (12 semanas), la respuesta histológica es inferior en comparación con el resto de los estudios. Los autores del estudio destacan que esta diferencia se puede deber a los criterios de inclusión del estudio, ya que

para poder acceder a él los pacientes debían tener unas características de enfermedad avanzada, tales como: síntomas graves más de cuatro veces por semana e infiltración eosinofílica en más de dos niveles distintos esofágicos. En las guías clínicas de manejo de la esofagitis eosinofílica de Hirano et al. (23), se habla de una tasa de respuesta histológica de aproximadamente el 67%, siendo este ligeramente inferior al hallado en esta revisión histológica (74,7%). Esto puede deberse a la heterogeneidad de los pacientes incluidos y al estadio evolutivo de su enfermedad.

Con respecto a la dieta de eliminación, en esta revisión se incluyeron cuatro estudios en los que se estudiaba su eficacia. Todos ellos estudiaron la dieta de eliminación de seis alimentos durante un periodo de seis semanas. El tamaño muestral fue de 196 pacientes, de los cuales 129 pacientes consiguieron alcanzar la respuesta histológica, aproximadamente un 65,8%. El estudio de Philpott et al. (52) habla de una respuesta histológica (52%) inferior a los otros estudios. Si bien esta diferencia se pudo deber a que no todos los pacientes accedieron a una consulta con una dietista que les podría ayudar a mantener la adherencia al tratamiento. En las guías de Hirano et al. (23) se habla de una respuesta histológica de aproximadamente un 68%, un porcentaje muy similar al obtenido en esta revisión sistemática. Un tratamiento a largo plazo con dieta de eliminación es de difícil cumplimiento, ya que muchos pacientes de los estudios incluidos no eran capaces de realizar la reintroducción paulatina de alimentos.

Sobre la respuesta clínica, entendida como la mejoría de síntomas de la enfermedad después del tratamiento que es evaluada en cada estudio de una forma distinta, el porcentaje obtenido fue ligeramente mayor al obtenido en respuesta histológica. Es decir, hay un mayor número de pacientes que experimentan mejoría sintomática que pacientes que alcanzan la respuesta histológica.

Hay un total de cuatro artículos que evalúan la respuesta clínica, dos en los que los pacientes estaban a tratamiento con budesonida tópica, y otros dos en los que el tratamiento era la dieta de eliminación de seis alimentos. Con respecto a los estudios con budesonida tópica, en el estudio de Dellon et al. 2017 (49) se alcanzó una respuesta clínica de hasta un 69% de los pacientes, mientras que en el estudio de Lucendo et al. 2019 (51) el 59,3% de los pacientes lograron la remisión clínica (establecida como menor o igual a 2 de 10 puntos para disfagia y odinofagia). Esto nos deja con una media de respuesta clínica de 64,15%, un porcentaje menor al obtenido en el metaanálisis de Rawla et al. 2018 (56) que fue de un 72%. En cambio, en los estudios de Gonsalves et al. 2007 (53) y Gonsalves et al. 2012 (55) en los que los pacientes estaban a tratamiento con dieta de eliminación, el 94% de los pacientes manifestaron una reducción en los síntomas. Esta tasa de reducción de síntomas es superior a la alcanzada en la revisión de Mayerhofer et al. (57), en la que se habla de un porcentaje de 92,8% en los pacientes a tratamiento con dieta de eliminación de seis alimentos. Estos valores no son comparables dado que utilizan diferentes escalas. Además, en ambos estudios de dieta de eliminación se considera respuesta clínica como la reducción de síntomas, en cambio, en los estudios de budesonida se consideró como respuesta clínica una casi desaparición de los síntomas. En contraste, los estudios llevados a cabo por Warzecha et al. 2022 (50), Philpott et al. 2016 (52) y Lucendo et al. 2013 (54) no incluyeron evaluaciones de respuesta clínica.

En el estudio de Lucendo et al. 2019 (51) se aprecia una diferencia con respecto al resto de estudios: la respuesta clínica es ligeramente menor a la respuesta histológica. Este hecho puede deberse al tipo de pacientes incluidos en la revisión, es decir, que los pacientes no alcanzasen la respuesta clínica debido a que tenían otras comorbilidades que empeoraban el cuadro clínico independientemente de la esofagitis eosinofílica. Adicionalmente, la presencia de complicaciones debidas a la larga evolución de la enfermedad, tales como cambios fibróticos o anillos esofágicos, contribuyen a que la eficacia del tratamiento se vea disminuida.

Realmente comparar la respuesta clínica entre estudios es difícil, pues se utilizan diferentes escalas en cada estudio, y estas estén sujetas a cierta subjetividad por parte del paciente; adicionalmente, algunos de los estudios que evaluaban la respuesta clínica no eran estudios randomizados con grupo placebo, por ejemplo, el estudio de Gonsalves et al. 2007 (53) o el de Gonsalves et al. 2012 (55). Por otra parte, la valoración de la respuesta histológica se hace en base a unos criterios histológicos estrictos y objetivos según el número de eosinófilos; por lo que posiblemente muchos de los pacientes experimenten mejoría sintomática, pero cuando se les toma la biopsia para evaluar el infiltrado esofágico no cumpla con los criterios de respuesta histológica, aunque muy probablemente viese reducido su infiltración eosinofílica esofágica. Por lo tanto, es posible que algunos pacientes experimentaran mejoras sintomáticas sin llegar al umbral considerado como respuesta histológica.

La forma de administración de la budesonida tópica en comparación con la administración sistémica, puede estar íntimamente relacionada con la eficacia del tratamiento. Ya que, al actuar de forma local y prolongada sobre el epitelio esofágico, ejerce una mayor acción antiinflamatoria permitiendo así una mayor respuesta histológica y clínica. Además, esto provoca que haya una menor tasa de efectos adversos al no actuar de forma sistémica.

Los efectos adversos de los tratamientos reportados en los estudios incluidos en esta revisión fueron mínimos. El principal efecto adverso en los estudios de budesonida es la infección fúngica local. En el estudio de Lucendo et al. (51) se describió que hasta un 16% de los pacientes del grupo de budesonida experimentaron una infección candidiásica oral o esofágica sin verse en la necesidad de interrumpir el tratamiento. Adicionalmente, también se notificaron algunos casos de faringitis, dolor torácico, infección del tracto respiratorio inferior y un caso de impactación alimentaria no relacionado con la budesonida ya que se dio en un paciente del grupo placebo. Si observamos la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aparecen descritos muchos efectos adversos de la budesonida orodispersable (27), sin embargo, el único efecto adverso referido como muy frecuente es la infección candidiásica. Algunos de los efectos adversos que figuran en la ficha técnica son: visión borrosa, hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, depresión, agresividad, etc. Además, en la ficha técnica, se hace referencia a que los niveles de cortisol plasmático basal se pueden ver alterados por acción de la budesonida, en cambio, los pacientes incluidos en los cuatro estudios de budesonida de esta revisión no manifestaron alterados sus rangos de cortisol plasmático. Se deduce por lo tanto que la budesonida tópica tiene un buen perfil de bioseguridad ocasionando pocos efectos adversos, a pesar de su uso diario.

En cuanto a los efectos adversos en los estudios de dieta de eliminación de seis alimentos, cabe destacar el gran peso que tienen los déficits nutricionales. En los estudios que se incluyeron en esta revisión, los pacientes estuvieron bajo tratamiento seis semanas, pues este tipo de tratamiento no se podría prolongar mucho en el tiempo porque ocasionaría daños yatrogénicos, déficits nutricionales y trastornos del comportamiento, al eliminar de la dieta un importante número de alimentos necesarios para el correcto funcionamiento del ser humano. Adicionalmente, dependiendo del número de alimentos excluidos, la adherencia a la dieta puede llegar a ser realmente difícil para algunos pacientes. Asimismo, este tratamiento puede influenciar sobre la salud mental y física de los pacientes, ya que, ciertas actividades de ocio sencillas como comer en un restaurante se puede convertir en una odisea, por lo que muchos pacientes dejan de hacer este tipo de actividades. Esto hace que la calidad de vida de estos pacientes se vea drásticamente disminuida. Las transgresiones dietéticas ocurren de manera frecuente, debido a que los pacientes no son conscientes de que están comiendo uno de los alimentos eliminados de la dieta, ocasionando la aparición de síntomas de disfunción esofágica.

5.1 LIMITACIONES

En relación con las limitaciones del estudio, únicamente se consideraron los artículos en inglés y español, mientras que se excluyó la literatura gris, lo cual podría haber afectado a los resultados de nuestra búsqueda. Además, todos los estudios incluidos son ensayos clínicos, pero los que tienen como tipo de intervención la dieta de eliminación no son controlados y tampoco están cegados, por lo que pueden ocasionar alguna limitación a la hora de evaluar la eficacia al disminuir la calidad de esto; si bien es verdad que realizar ensayos clínicos enmascarados y aleatorizados sobre una dieta es una tarea complicada debido a la casi imposibilidad de cegar a los pacientes. Otra de las debilidades de este estudio es que no se han incluido los artículos con acceso de pago, pudiendo, por tanto, haber obviado estudios relevantes.

Con respecto al tratamiento con glucocorticoides tópicos, solo se incluyeron ensayos clínicos que valorasen la eficacia de la budesonida, excluyendo de esta forma otros corticoides como la fluticasona. Esto supone una limitación dado que no podemos generalizar los resultados de esta revisión para todos los corticoides. Asimismo, existe la misma limitación con la dieta de eliminación, puesto que en esta revisión solo se incluyeron estudios con dieta de eliminación de seis alimentos excluyendo los otros tipos de dieta. Esto pudo dejar fuera de la revisión datos interesantes con respecto a la tasa de respuesta histológica siguiendo los otros tipos de dieta, sin embargo, también pudo ser una fortaleza porque al incluir solo la dieta de eliminación de seis alimentos, que es muy estricta y compleja, se asegura una buena respuesta histológica debido al gran número de alimentos eliminados.

Cabe destacar que, la comparación de eficacia siguiendo la respuesta clínica es difícil de realizar debido a la falta de una escala estandarizada a nivel mundial que valore la sintomatología de los pacientes con esta enfermedad. Esta puede ser una línea de investigación en el futuro que facilitaría el análisis y comparación entre diferentes estudios. Adicionalmente, debido a los estrictos criterios de exclusión se desecharon todos los estudios que considerasen respuesta histológica una

infiltración esofágica por encima de 15 eosinófilos/campo de gran aumento, porque por encima de este umbral ya se considera esofagitis eosinofílica de acuerdo con las guías terapéuticas (18).

6. CONCLUSIÓN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica que provoca una sintomatología caracterizada por la disfunción esofágica, la cual puede llegar a tener una verdadera repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Entre los pilares del tratamiento figuran la budesonida tópica y la dieta de eliminación de seis alimentos, las intervenciones estudiadas en esta revisión sistemática.

En base al análisis de datos obtenidos, las limitaciones descritas y la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, podemos afirmar que el tratamiento con budesonida tópica es ligeramente más eficaz que el tratamiento con dieta de eliminación de seis alimentos, al menos en cuanto a respuesta histológica se refiere. Ambos tratamientos demostraron ser eficaces en mayor o menor medida, generando una tasa de reacciones adversas muy baja probando así su bioseguridad.

No obstante, solamente se ha encontrado un ensayo clínico que compare la eficacia entre ambos tratamientos. Por este motivo, sería necesario realizar más ensayos clínicos en el campo del tratamiento de esta enfermedad para poder comparar la eficacia de la budesonida tópica frente a la dieta de exclusión, y poder asimismo determinar si hay factores predictores de la respuesta al tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA*. 2021;326(13):1310.
2. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, Masterson JC. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G879-86.
3. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-332.e3.
4. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74(6):1298-301.
5. Attwood S, Sabri S. Historical aspects of eosinophilic esophagitis: from case reports to clinical trials. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):34-9.
6. Picus D, Frank P. Eosinophilic esophagitis. *Am J Roentgenol*. 1981;136(5):1001-3.
7. Attwood SE, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):185-99.
8. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38(1):109-16.
9. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503-12.
10. Navarro P, Arias A, Arias-Gonzalez L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1116-25.
11. Kanikowska A, Hryhorowicz S, Rychter AM, Kucharski MA, Zawada A, Iwanik K, Eder P, Slomski R, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Immunogenetic, molecular and microbiotic determinants of eosinophilic esophagitis and clinical practice-a new perspective of an old disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10830.
12. Arias A, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(1):55-62.
13. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45.
14. Rochman M, Travers J, Miracle CE, Bedard MC, Wen T, Azouz NP, et al. Profound loss of esophageal tissue differentiation in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):738-749.e3.

15. Caminati M, Menzella F, Guidolin L, Senna G. Targeting eosinophils: severe asthma and beyond. *Drugs Context*. 2019;8:212587.
16. Davis BP, Stucke EM, Khorki ME, Litosh VA, Rymer JK, Rochman M, et al. Eosinophilic esophagitis–linked calpain 14 is an IL-13–induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. *JCI Insight*. 2016;1(4):e86355.
17. Peterson K, Firszt R, Fang J, John MD, Wong JB, Smith KR, Brady K. Risk of autoimmunity in eoe and families: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):926-32
18. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, et al. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions. *Gastroenterology*. 2022;163(1):59-76.
19. Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, et al. An update on eosinophilic esophagitis: etiological factors, coexisting diseases, and complications. *Digestion*. 2020;102(3):342-56.
20. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment: sponsored by the american gastroenterological association (AGA) institute and North American society of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342-63.
21. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):1-7.
22. Bonis P, Gupta SK. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis [Internet] UpToDate; 2021. [Acceso: 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-eosinophilic-esophagitis-eoe>
23. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416-23.
24. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317-30.
25. Aceves SS, Dellon ES, Greenhawt M, Hirano I, Liacouras CA, Spergel JM. Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(3):371-8.
26. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic esophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824-32.

27. Ficha tecnica Jorveza 0,5 mg comprimidos bucodispersables [Internet]. CIMA. [citado 21 de enero de 2024]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171254008/FT_1171254008.html
28. Nennstiel S, Schlag C. Treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids. *World J Gastroenterol*. 2020;26(36):5395-407.
29. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1789-1810.e15.
30. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):96-105.
31. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2010;105(5):1062.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaracion PRISMA 2020: una guia actualizada para la publicacion de revisiones sistematicas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9.
33. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; (10)
34. Drucker AM, Fleming P, Chan AW. Research techniques made simple: assessing risk of bias in systematic reviews. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):e109-14.
35. Hirano I, Williams J, Collins M, Dellon E, Uddin S, Katzka D. Clinical features at baseline are not clearly associated with symptomatic placebo response in adolescents and adults with eosinophilic esophagitis during a placebo run-in period of a double-blind, randomized, controlled trial of budesonide oral suspension. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S854-S854.
36. Imam T, Gupta S. Topical glucocorticoid vs. diet therapy in eosinophilic esophagitis: the need for better treatment options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(8):797-9.
37. Dellon ES, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, et al. Long-term treatment of eosinophilic esophagitis with budesonide oral suspension. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2022;20(7):1488-1498.e11.
38. Miehleke S, Lucendo A, Vieth M, Schlag C, Von Arnim U, Molina-Infante J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal multicenter trial with budesonide orodispersible tablets for treatment of active eosinophilic esophagitis (eos-1). *ALLERGY*. 2017;72:78-9.

39. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-72.
40. Oliva S, Rossetti D, Papoff P, Tiberti A, Mallardo S, Volpe D, et al. A 12-week maintenance therapy with a new prepared viscous budesonide in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1571-8.
41. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139(2):418-29.
42. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336-43.
43. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1526-37, 1537.e1.
44. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011;9(5):400-409.e1.
45. 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.e5.
46. Amini N, Khademian M, Momen T, Saneian H, Nasri P, Famouri F, et al. The effectiveness of synbiotic on the improvement of clinical symptoms in children with eosinophilic esophagitis. *Int J Pediatr*. 2022;2022.
47. Straumann A, Conus S, Bussmann C, Degen L, Beglinger C, Simon H. Maintenance-treatment of eosinophilic esophagitis with budesonide (BEE-M trial). *Allergy*. 2010;65:342-3.
48. Degen L, Bussmann C, Conus S, Thalmann C, Simon H, Straumann A. Budesonide as induction treatment for active eosinophilic esophagitis in adolescents and adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study (BEE-I trial). *Allergy*. 2010;65:343-4.
49. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;152(4):776-786.e5.
50. Warzecha J, Dziekiewicz M, Bienkowska-Tokarczyk A, Malecki M, Banaszkiwicz A. A new viscous budesonide formulation for the treatment of eosinophilic esophagitis in children: a preliminary experience and review of the literature. *J Clin Med*. 2022;11(22).

51. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15.
52. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):985-93.
53. Gonsalves N, Ritz S, Yang G, Ditto A, Hirano I. A prospective clinical trial of allergy testing and food elimination diet in adults with eosinophilic esophagitis (EE). *Gastroenterology*. 2007;132(4):A6-7.
54. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):797-804.
55. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1451-9.e1; quiz e14-15.
56. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs RD*. 2018;18(4):259-69.
57. Mayerhofer C, Kavallar AM, Aldrian D, Lindner AK, Muller T, Vogel GF. Efficacy of elimination diets in eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2197-2210.e3.