

**Explorar la esofagitis eosinofílica:
¿cómo puede el tratamiento
multidisciplinario mejorar los resultados?**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Panel de expertos



Prof. Jonathan Spergel
Children's Hospital of
Philadelphia, Filadelfia,
EE. UU.



Prof. Arjan Bredenoord
Amsterdam University Medical
Center, Ámsterdam,
Países Bajos



Dra. Isabel Skypala
Royal Brompton and Harefield NHS
Foundation Trust, Londres,
Reino Unido



Programa

Fisiopatología de la EoE: ¿qué observamos en los pacientes?

Síntomas de la EoE: ¿cuál es la carga para los pacientes?

Tratamiento de la EoE: ¿qué opciones están surgiendo para los pacientes?

Conversación 1

Fisiopatología de la EoE: ¿qué observamos en los pacientes?

Prof. Jonathan Spergel
Alergólogo/inmunólogo



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterólogo



Factores medioambientales y genéticos que contribuyen al desarrollo de la EoE



~3:1 relación hombre/mujer¹



Se han identificado **más de 30 genes candidatos**, que afectan principalmente a la función de barrera epitelial o a la respuesta inmunitaria mediada por Th2^{2,3}

Frecuencia de EoE en gemelos y hermanos en comparación con la prevalencia en la población general⁴

41 % en gemelos monocigóticos

22 % en gemelos dicigóticos

2,4 % en hermanos

5,5/10 000 población general

Factores de riesgo ambientales asociados con la EoE

- Parto prematuro¹
- Parto por cesárea^{1,5}
- Lactancia materna complementada^{1,5}
- Ingreso en UCI neonatal^{1,5}
- Uso de antibióticos o fármacos antiseoretos en la infancia^{1,5}
- Posesión de animales de compañía con pelo en la infancia⁵
- *Helicobacter pylori*

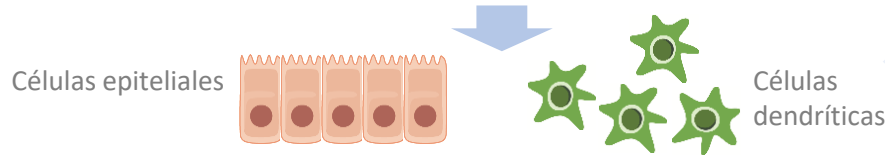
EoE, esofagitis eosinofílica; Th2, linfocito T cooperador tipo 2; UCI, unidad de cuidados intensivos.

1. Lucendo AJ, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:1–16; 2. Lyles J, Rothenberg M. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:46–53; 3. Muir A, Falk GW. *JAMA.* 2021;326:1310–18;

4. Alexander ES, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134: 1084–92; 5. Jensen ET, Dellon ES. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:32–40.

Fisiopatología de la EoE¹⁻⁵

Alérgenos alimentarios, aeroalérgenos, microorganismos



IL-25, IL-33, TSLP

Migración dirigida, retención y activación celular

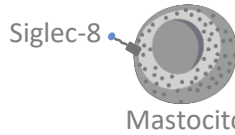


IL-4, IL-13

IL-5

Eotaxina-3

Reclutamiento e infiltración de granulocitos



TGF-β1

TNF-α

Activación de fibroblastos, depósito de colágeno, hiperplasia de músculos lisos e hipercontractilidad

Función de barrera reducida

Hiperplasia basocelular, dilatación de espacios intracelulares que pueden contribuir a cambios de permeabilidad de la mucosa e infiltración celular inmunitaria

Surcos, exudados blancos, edema, anillos concéntricos, surcos longitudinales, estenosis, fibrosis

Factores adicionales que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad

- Atopia
- Factores genéticos
- Factores medioambientales

IL-5Rα, receptor alfa de IL-5; ILC2, células linfoides innatas de tipo 2; Siglec-8, lectina 8 de tipo Ig de unión a ácido siálico; SP1R, receptor de esfingosina-1-fosfato; TGF-β, factor de crecimiento transformador beta; Th2, linfocito T cooperador de tipo 2; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; TSLP, linfopoyetina estromal tímica.
 1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310-18; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842; 3. Furuta Gt, Katzka DA *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8; 4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757-8; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Conversación 2

Síntomas de la EoE: ¿cuál es la carga para los pacientes?

Prof. Jonathan Spergel
Alergólogo/inmunólogo



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterólogo



Dra. Isabel Skypala
Dietista



Caso clínico: Martin

ANTECEDENTES DEL PACIENTE

- Varón, 33 años
- Antecedentes personales de rinitis y asma, diagnosticados en la adolescencia tardía
- Antecedentes familiares de alergia y asma
- No fumador, bebedor social
- Se presenta en A&E con impactación alimentaria
- En los últimos 5 años, la disfagia se ha agravado y con frecuencia experimenta pirosis al comer
- Afirma que ha adaptado sus hábitos alimenticios para tratar de reducir futuras impactaciones, y que tiene miedo a comer sólidos
- Los síntomas están afectando a su estado de ánimo y a su vida social



EXPLORACIÓN CLÍNICA

Endoscopia:

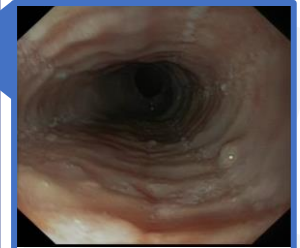
- Exudados blancos
- Edema mucosal con múltiples anillos
- Surcos verticales lineales en la mucosa esofágica

Biopsia:

- Eosinófilos: hasta 48/hpf

Análisis de sangre:

- El recuento de sangre completo y las pruebas bioquímicas básicas eran normales
- Sin eosinofilia



Hallazgos endoscópicos

Conversación 3

Tratamiento de la EoE: ¿qué opciones están surgiendo para los pacientes?

Prof. Jonathan Spergel
Alergólogo/inmunólogo



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterólogo



Dra. Isabel Skypala
Dietista



Caso clínico: Martin

ANTECEDENTES DEL PACIENTE

- Varón, 33 años
- Antecedentes personales de rinitis y asma, diagnosticados en la adolescencia tardía
- Antecedentes familiares de alergia y asma
- No fumador, bebedor social
- Se presenta en A&E con impactación alimentaria
- En los últimos 5 años, la disfagia se ha agravado y con frecuencia experimenta pirosis al comer
- Afirma que ha adaptado sus hábitos alimenticios para tratar de reducir futuras impactaciones, y que tiene miedo a comer sólidos
- Los síntomas están afectando a su estado de ánimo y a su vida social



EXPLORACIÓN CLÍNICA

Endoscopia:

- Exudados blancos
- Edema mucosal con múltiples anillos
- Surcos verticales lineales en la mucosa esofágica

Biopsia:

- Eosinófilos: hasta 48/hpf

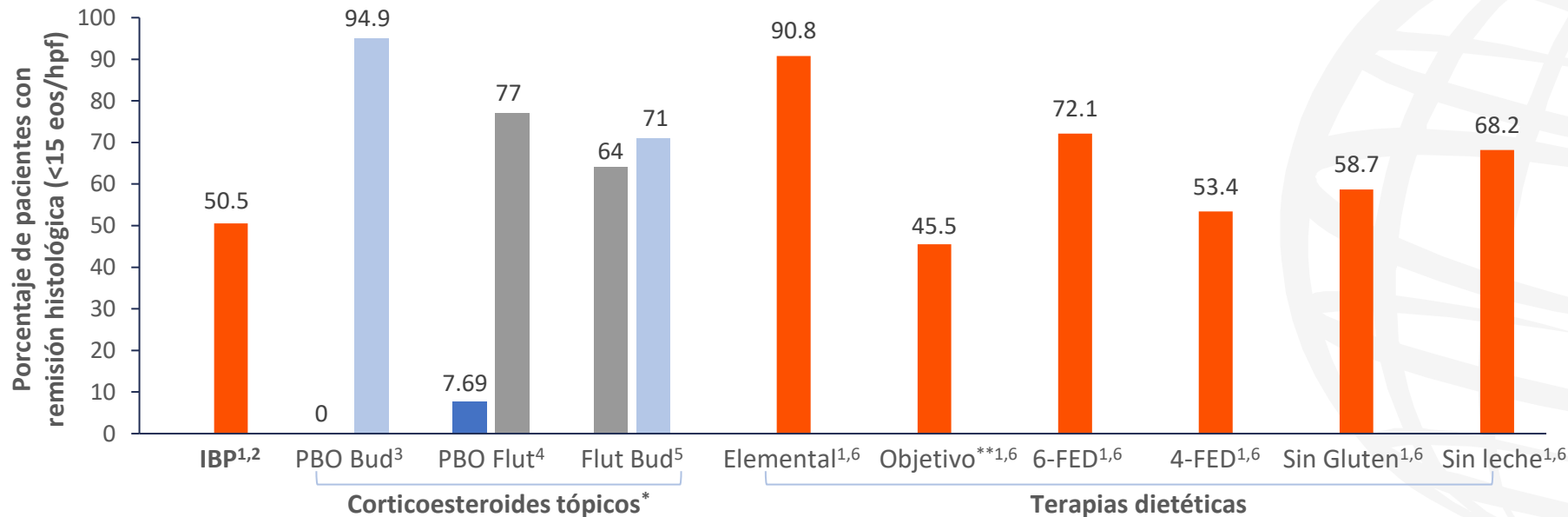
Análisis de sangre:

- El recuento de sangre completo y las pruebas bioquímicas básicas eran normales
- Sin eosinofilia



Hallazgos endoscópicos

Remisión histológica con intervenciones terapéuticas en la EoE



*Los datos relativos a la eficacia de los corticoesteroides tópicos son de ensayos aleatorizados controlados con placebo que diferían en medicación, dosis y métodos de administración, pero con valores de corte homogéneos de <15 eos/hpf que indicaban una remisión histológica; **Eliminación de alimentos basada en los resultados de las pruebas de alergia.

Bud, budesonida; EoE, esofagitis eosinofílica; eos, eosinófilos; 4-FED, dieta de eliminación de cuatro alimentos; 6-FED, dieta de eliminación de seis alimentos; flut, fluticasona; hpf, campo de gran aumento; IBP, inhibidor de la bomba de protones; PBO, placebo.

1. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;14:1–17; 2. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22; 3. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86;

4. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33; 5. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73; 6. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48.

Agentes en desarrollo dirigidos a la fisiopatología de la EoE¹⁻⁵

Alérgenos alimentarios, aeroalérgenos, microorganismos

Factores adicionales que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad

- Atopia
- Factores genéticos
- Factores medioambientales



IL-25, IL-33, TSLP **Tezepelumab**

Migración dirigida, retención y activación celular

Función de barrera reducida

Hiperplasia basocelular, dilatación de espacios intracelulares que pueden contribuir a cambios de permeabilidad de la mucosa e infiltración celular inmunitaria

Etrasimod



Linfocito Th2

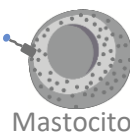
Dupilumab, cendakimab

Eotaxina-3

Reclutamiento e infiltración de granulocitos

Antolimab/ lirentelimab

Siglec-8



Mastocito



Basófilo



Eosinófilo

IL-5Rα

TGF-β1

Losartán

Activación de fibroblastos, depósito de colágeno, hiperplasia de músculos lisos e hipercontractilidad

Benralizumab

Surcos, exudados blancos, edema, anillos concéntricos, surcos longitudinales, estenosis, fibrosis

IL-5Rα, receptor alfa de IL-5; ILC2, células linfoides innatas de tipo 2; Siglec-8, lectina 8 de tipo Ig de unión a ácido siálico; SP1R, receptor de esfingosina-1-fosfato; TGF-β, factor de crecimiento transformador beta; Th2, linfocito T cooperador de tipo 2; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; TSLP, linfopoyetina estromal tímica.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310-18; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842; 3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8;

4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757-8; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Resultados de Dupilumab en la EoE



Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes a los que se recetó dupilumab para la enfermedad atópica primaria* con un diagnóstico clínico de EoE (n=45)¹

Histología¹
(seguimiento, n=26)

Mejora global (antes y después de dupilumab):
52,9 frente a 4,5 eos/hpf, p<0,001
22 pacientes <6 eos/hpf

Mejora de los síntomas de la EoE
(seguimiento, n=34)¹

28/28 pacientes
6 pacientes no presentaban síntomas antes de empezar con dupilumab

Reducción de la medicación para la EoE/ampliación de la dieta¹

29/29 pacientes

Dupilumab mejoró significativamente el control histológico de la EoE, mejoró el control sintomático de la EoE y redujo la medicación para la EoE/ampliación de la dieta, cuando se inició para la enfermedad atópica primaria¹



Ensayo de fase III de dupilumab en tres partes (A, B y C) controlado con placebo en adolescentes/adultos con EoE (LIBERTY EoE TREET, NCT03633617)²

Parte B: pacientes asignados aleatoriamente a dupilumab 300 mg semanales (n=80) o placebo (n=79)²

Resultados clínicos e histológicos en la semana 24 con dupilumab frente a placebo:²

Remisión histológica[†]

58,8 % frente al 6,3 %
(p<0,0001)

Mejora de la disfgia

Cambios absolutos en la media de mínimos cuadrados en la puntuación de DSQ:
-23,78 frente a -13,86
(p<0,0001)

Seguridad

AART generales:
83,8 % frente al 70,5 %
AART más habituales:
reacciones en el lugar de inyección (37,5 % frente a 33,3 %), fiebre (6,3 % frente a 1,3 %)

Dupilumab semanal se asoció con mejoras significativas en los síntomas de la EoE durante 24 semanas frente al placebo, con una mayor proporción de pacientes que lograron la remisión histológica; dupilumab tuvo un perfil de seguridad aceptable²

*Motivo de la prescripción de dupilumab: DA (n=27), asma (n=11), uso compasivo (n=4), pólipos nasales (n=3); [†]Recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤6 eos/hpf. AART, acontecimiento adverso durante el tratamiento; DSQ, Dysphagia Symptom Questionnaire; DA, dermatitis atópica; EoE, esofagitis eosinofílica; eos, eosinófilos; hpf, campo de gran aumento.
1. Spergel B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;00:1-5; 2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.