

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**



**ESOFAGITIS EOSINOFILICA EN EL SUROESTE DE MADRID  
¿EXISTE UN PATRÓN GEOGRÁFICO-ESTACIONAL OCULTO?**

**TESIS DOCTORAL**

**ENRIQUE LA ORDEN IZQUIERDO**  
Licenciado en Medicina

**TUTOR:**

**Dra. Enriqueta Román Riechmann**

**DIRECTORES:**

**Dra. Carolina Gutiérrez Junquera**

**Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro Madrid-Majadahonda**

**Dr. Ignacio Mahillo Fernández**

**Unidad de Epidemiología y Estadística. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.**

***“Todo hombre puede ser, si se  
lo propone, escultor de su  
propio cerebro”***

***(Santiago Ramón y Cajal)***

## **AGRADECIMIENTOS**

*A todas aquellas personas que han formado parte de este proyecto y me han acompañado en su consecución:*

*A mi madre, el motor de mi vida y mi ejemplo de superación.*

*A mi padre, por seguirme desde el cielo.*

*A Cristina, por estar a mi lado y sostenerme en los momentos de flaqueza. Te quiero.*

*A mi hermana, cuñados, y sobrinos (Julia, Claudia, Pedro y Abril), por recordarme que la familia está a tu lado aunque tú no puedas estar al suyo.*

*A mi tutora y directores de tesis, Eni, Carolina y Nacho, por su paciencia, docencia, comprensión y su afán de perfeccionamiento. Es un orgullo trabajar con vosotros.*

*A Enrique Salcedo y Juan A. Blázquez, porque su enseñanza es la que forjó la base de este trabajo.*

*A todos los miembros del grupo de Gastroenterología Pediátrica Gastrosuroeste, porque este trabajo es nuestro, por vuestro tiempo, ayuda, buena disposición y por ser, además de compañeros, unos grandes amigos y maestros.*

*Al Dr. Javier Subiza y a Patricia Cervigón Morales, responsable de la Red Palinocam, porque sin su ayuda y disponibilidad este trabajo no hubiera salido adelante.*

*A mis compañeros de trabajo, por su apoyo en la recta final y porque día a día dais lo mejor de cada uno dando sentido a la palabra equipo.*

*A cada una de las personas que granito a granito me enseñan día a día a ser mejor persona y mejor médico con su ejemplo.*

*Y a los pacientes, porque es por su salud por la que trabajamos e investigamos.*

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>13</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
1. <b>ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA:.....</b>	<b>19</b>
1.1. Definición, diagnóstico y tratamiento .....	19
1.2. Epidemiología.....	27
1.3. Bases patogénicas de la enfermedad y su relación con los neuroalergenos.....	31
2. <b>AEROBIOLOGÍA:.....</b>	<b>36</b>
2.1. Definición.....	36
2.2. Aerobiología y salud.....	39
2.3. Aerobiología en la Comunidad de Madrid.....	42
2.4. Tipos polínicos principales de la Comunidad de Madrid.....	46
2.5. Contaminantes atmosféricos.....	50
<b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....</b>	<b>55</b>
1. <b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>57</b>
2. <b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>57</b>
3. <b>OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>59</b>
1. <b>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>61</b>
2. <b>ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES.....</b>	<b>62</b>
3. <b>VARIABLES REGISTRADAS.....</b>	<b>62</b>
4. <b>DATOS DEMOGRÁFICOS PARA EL CÁLCULO DE INCIDENCIA.....</b>	<b>65</b>
5. <b>DATOS AMBIENTALES:.....</b>	<b>66</b>
5.1 Medición de pólenes circulantes.....	66
5.2 Medición de contaminantes.....	66
6. <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>67</b>
7. <b>MEMORIA ECONÓMICA.....</b>	<b>69</b>
8. <b>CONFLICTO DE INTERESES.....</b>	<b>69</b>
9. <b>PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA DE REUNIONES.....</b>	<b>69</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>

1. DATOS DEMOGRÁFICOS .....	73
2. DATOS CLÍNICOS.....	74
3. EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA.....	81
4. RESPUESTA A IBP .....	82
5. CÁLCULO DE INCIDENCIAS .....	86
6. ANÁLISIS DEL PATRÓN GEOGRÁFICO-ESTACIONAL:.....	88
6.1. Según estacionalidad: .....	88
6.1.1. Según inicio de los síntomas .....	88
6.1.2. Según mes de diagnóstico.....	89
6.2. Según área sanitaria/geográfica.....	91
6.3. Según recuentos polínicos medios mensuales .....	93
6.4. Según periodo de polinización .....	96
6.5. Según recuentos polínicos medios mensuales y concentraciones medias mensuales de los principales contaminantes .....	98
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>101</b>
1. ESTUDIO DE INCIDENCIA Y PATRÓN GEOGRÁFICO ESTACIONAL: .....	103
1.1. Estacionalidad .....	103
1.2. Área geográfica .....	106
1.3. Datos de incidencia .....	107
2. DATOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS, HISTOLÓGICOS Y DE RESPUESTA A IBP .....	111
3. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS RELATIVOS A LA INCIDENCIA: .....	116
3.1. Relación con neuroalergenos .....	116
3.2. Relación con contaminantes .....	120
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>123</b>
<b>VII. ANEXOS .....</b>	<b>127</b>
1. ANEXO 1: Modelos de hoja de información y consentimiento informado .....	129
2. ANEXO 2: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica .....	133
3. ANEXO 3: Variables epidemiológicas .....	134
4. ANEXO 4: Recogida de estudio alergológico .....	136
5. ANEXO 5: Cuestionario de recogida datos histológicos y endoscópicos .....	138
6. ANEXO 6: Hoja de recogida de endoscopias totales y nuevos casos diagnosticados: .....	139
7. ANEXO 7: Captadores de la Red Palinocam incluidos en el área sanitaria .....	140
8. ANEXO 8: Población de referencia para cálculo de incidencias (Fuente: Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid).....	141
9. ANEXO 9: Número de casos por mes, año, área sanitaria y grupo de edad .....	142

10. ANEXO 10: Recuentos medios mensuales de los tipos polínicos usados por área sanitaria expresados en granos de polen/m <sup>3</sup> (Fuente: Red Palinocam) .....	143
11. ANEXO 11: Concentración media mensual de contaminantes medioambientales (NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , PM <sub>2,5</sub> , PM <sub>10</sub> ) por área sanitaria .....	147
<b>VIII. ABREVIATURAS .....</b>	<b>151</b>
<b>IX. LISTADO TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>155</b>
1. LISTADO DE TABLAS.....	157
2. LISTADO DE FIGURAS .....	159
<b>X. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>161</b>

## RESUMEN

### **Introducción:**

La esofagitis eosinofílica (EEo) es un proceso inflamatorio crónico local, mediado inmunológicamente, caracterizado clínicamente por síntomas sugerentes de disfunción esofágica e histológicamente por una infiltración eosinofílica del epitelio esofágico. Su incidencia está aumentando en nuestro medio y su historia natural no es completamente conocida. En la actualidad se postula que los neuroalergenos pueden tener un papel como desencadenantes de la enfermedad o agravantes de su sintomatología.

### **Pacientes y métodos:**

Se diseñó un estudio observacional prospectivo longitudinal multicéntrico incluyendo todos los pacientes diagnosticados de EEo entre septiembre de 2014 y agosto de 2016 en las unidades de Gastroenterología Pediátrica de los 12 hospitales públicos del suroeste de la Comunidad de Madrid. Se valoró la incidencia en relación a la población de referencia de forma global, por grupos de edad y área geográfica, así como la estacionalidad en el diagnóstico. Además, se estudió la relación entre la incidencia de EEo y los recuentos medios polínicos y concentraciones medias mensuales de los contaminantes atmosféricos. Se incluyeron: variables clínicas, endoscópicas, histológicas al diagnóstico y respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz en Julio de 2014.

### **Resultados:**

Se incluyeron un total de 148 pacientes, 65,5% varones, de edad media  $9,7 \pm 3,52$  años. La incidencia media anual total encontrada fue de 15,2/100.000 hab/año, siendo menor en el grupo menor de 8 años, en el cual hubo un mayor tiempo de demora diagnóstica. Los síntomas al diagnóstico más frecuentes fueron el dolor abdominal (42,57%), disfagia (42,57%) e impactación (39,86%) siendo los dos últimos más frecuentes en el grupo de 8-15 años. No hubo diferencias según edad en los antecedentes alérgicos, presentación endoscópica ni en la respuesta a IBP. El porcentaje de respuesta a IBP fue de un 52,2% sin existir diferencias en la presentación clínica ni endoscópica entre fenotipos de respuesta, pero sí en el recuento histológico de eosinófilos al diagnóstico, mayor en el grupo no respondedor. El área 9 fue la de mayor incidencia y los meses de febrero y noviembre los de mayor agregación diagnóstica (RR1,67). No se encontró una asociación con los recuentos medios mensuales de ningún tipo

polínico, pero sí un aumento de incidencia de diagnóstico en el periodo de alta polinización de las *Cupressaceas*, independiente del área y número de endoscopias realizadas. Se encontró una asociación estadísticamente significativa pero débil con algunos contaminantes (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>).

**Conclusiones:**

La incidencia de diagnóstico de EEO en nuestra área está aumentando y es mayor que en otras áreas geográficas. Los meses de febrero y noviembre son los de mayor incidencia diagnóstica en relación al resto del año. Puede existir un patrón geográfico en su distribución. Existe una asociación (RR 1,67) estadísticamente significativa entre la incidencia de EEO y el periodo de alta polinización de las *Cupressaceas*. En cambio, la asociación con algunos contaminantes (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>) fue débil y de dudosa trascendencia clínica.



## SUMMARY

### Introduction:

Eosinophilic esophagitis (EEO) is an immunologically mediated local chronic inflammatory process characterized clinically by suggestive symptoms of esophageal dysfunction and histologically by an eosinophilic infiltration of the esophageal epithelium. Its incidence is increasing in our environment and its natural history is not fully known. At present, it is postulated that the aeroallergens can have a role as triggers of the disease or aggravating its symptomatology.

### Patients and methods:

A prospective, multicenter longitudinal observational study was designed including all patients diagnosed with EEO between September 2014 and August 2016 in the Pediatric Gastroenterology units of the 12 public hospitals in the southwest of the Community of Madrid. The incidence in relation to the reference population was assessed globally, by age group and geographical area, as well as seasonality in the diagnosis. In addition, the relationship between EEO incidence and mean pollen counts and average monthly concentrations of air pollutants was studied. We included: clinical, endoscopic, histological variables at diagnosis and response to treatment with inhibitors of the proton pump (PPI). The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Jiménez Díaz Foundation in July 2014.

### Results:

A total of 148 patients were included, 65.5% male, with a mean age of  $9.7 \pm 3.52$  years. The total annual mean incidence found was 15.2 / 100,000 habs / year, being lower in the group younger than 8 years, in which there was a longer time of diagnostic delay. The most frequent diagnosis symptoms were abdominal pain (42.57%), dysphagia (42.57%) and impaction (39.86%), the latter two being more frequent in the group of 8-15 years. There were no differences according to age in the allergic history, endoscopic presentation or in the response to PPI. The percentage of response to PPI was 52.2% with no difference in clinical or endoscopic presentation between response phenotypes, but in the histological eosinophil count at diagnosis, higher in the nonresponder group. Area 9 was the one with the highest incidence and the months of February and November had the highest diagnostic aggregation (RR1,67). No association was found with monthly mean counts of any pollen type, but there was an increase in the incidence of diagnosis in the period of high pollination of Cupressaceas,

regardless of the area and number of endoscopies performed. A statistically significant but weak association was found with some contaminants (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub>).

**Conclusions:**

The incidence of EEO diagnosis in our area is increasing and is higher than in other geographical areas. The months of February and November are the ones with the highest diagnostic incidence in relation to the rest of the year. There may be a geographical pattern in its distribution. There is a statistically significant association (RR 1.67) between the EEO incidence and the period of high pollination of the Cupressaceas. In contrast, the association with some contaminants (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub>) was weak and of dubious clinical significance.

# I. INTRODUCCIÓN



## **1. ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA:**

### **1.1. Definición, diagnóstico y tratamiento**

La esofagitis eosinofílica (EEo) es un proceso inflamatorio crónico local, mediado inmunológicamente, caracterizado clínicamente por síntomas sugerentes de disfunción esofágica e histológicamente por una infiltración eosinofílica del epitelio esofágico. La definición excluye otras causas, locales o sistémicas, de eosinofilia esofágica (1). La sintomatología típica es, en niños pequeños, similar al reflujo gastroesofágico (RGE), y, en mayores, en forma de disfagia e impactación alimentaria (2). Es una entidad cuyo diagnóstico está aumentando en nuestro medio (3), la historia natural no es completamente conocida pero sí su base inmunológica (4). Su tratamiento incluye: dietas de exclusión de algunos alimentos, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) de manera exclusiva y corticoides (5-6).

Las primeras guías de consenso de recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento fueron publicadas en 2007 (4) y actualizadas en 2011 (7) y posteriormente por el American College of Gastroenterology en 2013 (8). La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) elabora en 2014 las primeras guías pediátricas para el manejo de esta enfermedad en la infancia (6,9). En 2017, se han publicados las primeras guías de recomendaciones basadas en la evidencia, tanto para adultos y niños (1). La Sociedad Italiana de Gastroenterología y endoscopia gastrointestinal también ha establecido recientemente sus recomendaciones de manejo en la edad adulta (10).

En el primer consenso en 2007 se define la EEo como una entidad primaria clinicopatológica del esófago caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y con presencia de hasta 15 Eo/CGA en una o más biopsias esofágicas en ausencia de RGE, con pHmetría gastroesofágica 24h normal o sin respuesta a tratamiento a altas dosis de IBPs (4). Esta definición reconocía la ERGE y la EEo como entidades excluyentes (11). En 2011 se añade a la definición el carácter crónico, la mediación por respuesta inmune tras exposición antigénica que responde al tratamiento con corticoesteroides tópicos y dietas de exclusión una vez excluidas otras causas de eosinofilia esofágica, además del RGE. Se contemplan entre dichas causas una entidad, identificada tras las recomendaciones de 2007

denominada *eosinofilia esofágica con respuesta a IBP*. Esta entidad engloba pacientes que presentan datos similares a la EEO pero que muestran remisión histológica tras el tratamiento con IBP (7). Esta definición se centraba más en lo que era la esofagitis eosinofílica (una enfermedad mediada por antígeno) que en lo que no era (ERGE) (11). En las guías actuales de 2017 se abandona el término “eosinofilia esofágica con respuesta a IBP” y no se considera una entidad diferenciada, ya que comparte muchas características fenotípicas, genéticas y patogénicas con la EEO (12). Además, se reconoce la posibilidad de que la EEO y la ERGE puedan coexistir (1, 11). Por tanto, la EEO debe considerarse como un espectro fenotípico amplio y la respuesta a IBP no debe ser considerada como una herramienta diagnóstica sino como un tratamiento en sí mismo. La razón por la que algunos pacientes responden y otros no es desconocida en el momento actual (13).

La enfermedad es más frecuente en varones (relación hombre/mujer hasta 3:1) (14) y los pacientes diagnosticados de EEO presentan comúnmente antecedentes de rinitis, asma y eczema (15-16). Existe un predominio de casos descritos en raza caucásica, si bien hay descritos casos en afroamericanos y asiáticos (17-18). La evidencia actual indica que la enfermedad celíaca y la EEO son entidades diferentes y que la EEO tampoco parece tener una relación causal o temporal con los síndromes hipereosinofílicos, enfermedad inflamatoria intestinal, atresia esofágica y conectivopatías (1). Aunque puede aparecer a cualquier edad, la edad media de presentación pediátrica son los 8,6 años, con un pico de incidencia en la tercera o cuarta década de la vida (19).

La clínica de presentación en niños mayores y adultos suele ser disfagia, impactación alimentaria y dolor torácico, siendo los síntomas sugerentes de reflujo gastroesofágico más frecuentes en niños más pequeños (1). La clínica por tanto a menor edad puede pasar desapercibida, al ser referida por los padres o cuidadores y atribuida a trastornos alimentarios (rechazo a la ingesta de sólidos o a la transición de las texturas) o a reflujo gastroesofágico (con disfagia intermitente) lo cual puede retrasar el diagnóstico. El desarrollo de escalas específicas y validadas como la de *Franciosi y cols* (20-22) pueden facilitar por tanto su identificación precoz (11). La correlación entre los síntomas y la endoscopia e histología es débil, por lo que no se puede asumir la curación mucosa por la mejoría o desaparición de los síntomas (23-24). El PEES v2.0 (*Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*) es un *score* clínico útil validado para uso en niños de 8-18 años y padres (2-18 años) (25). En adultos se ha desarrollado y validado el EEsAI PRO mediante

ponderación sintomática durante 7 días (26). Es posible que la clínica predominante (disfagia o dolor abdominal) guarde relación con el grado de infiltración eosinofílica. Así, *Gunasekaran y cols* realizaron un estudio retrospectivo incluyendo 64 pacientes con EEO y clínica predominante de disfagia, 49 con EEO y clínica de dolor abdominal y un grupo control con dolor abdominal funcional, excluyendo del estudio los pacientes diagnosticados además de enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, alergia a fármacos y eosinofilia gástrica o duodenal. El grupo con disfagia como síntoma predominante presentó más frecuentemente surcos longitudinales, exudados blancos con un leve aumento en el pico de eosinófilos en la biopsia que no fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo con EEO y dolor abdominal. La respuesta clínica e histológica al tratamiento también fue mayor en el grupo con disfagia (27). *Pentiuk y cols* no encuentran mejoría sintomática en los pacientes diagnosticados de EEO con dolor abdominal como síntoma predominante, pese a tener respuesta histológica al tratamiento, comparando con los que presentan enfermedad histológicamente activa (24).

La endoscopia con toma de biopsia esofágica es la técnica diagnóstica de elección para el diagnóstico. Se han desarrollado otros métodos para intentar obviar la endoscopia, tales como la citosponja, con buenos resultados preliminares (28). Como la afectación es parcheada, deben tomarse al menos 6 biopsias esofágicas en total, procedentes de distintas localizaciones (proximal y distal) y dirigidas a hallazgos endoscópicos sospechosos (1, 10). Los datos endoscópicos sugerentes no son suficientes para establecer el diagnóstico definitivo (1). El EREFS score (EoE Endoscopic REFerence Scoring system: E, edema; R, rings; E, exudates; F, furrows; S, strictures) (29) evalúa y cuantifica los cinco hallazgos endoscópicos más característicos: edema, anillos, exudados, estenosis y tractos longitudinales. Este score ha demostrado una buena concordancia inter e intra-observador y se ha correlacionado con la sintomatología en algunos estudios (11), aunque otros estudios dan mayor valor a sus ítems de forma aislada, persistiendo algunos de ellos pese a la remisión histológica (30). Los niños y pacientes más jóvenes suelen presentar un aspecto blanquecino esofágico o una apariencia endoscópica normal mientras que pacientes mayores suelen presentar estenosis, anillos y el fenómeno de mucosa friable en forma de “papel crepé”. Los cambios fibroestenóticos (estenosis o anillos fijos) son más propios de los adultos (31). La presencia de ulceraciones o erosiones son más indicativas de ERGE, enfermedad de Crohn u otros diagnósticos (9).

El estudio histológico se realiza mediante tinción de hematoxilina-eosina para identificación del número de eosinófilos por campo de gran aumento, siendo necesario encontrar un recuento superior a 15 Eo/CGA. Otros cambios pueden incluir la presencia de microabscesos, hiperplasia de la zona basal, permeación de la superficie epitelial por los eosinófilos, dilatación de espacios intercelulares, elongación papilar, datos de activación eosinofílica, infiltración linfocítica o mastocítica y fibrosis de la lámina propia (1). Se ha validado recientemente un *score* histológico para la evaluación de la actividad histológica (32). La infiltración eosinofílica puede traspasar a la submucosa y llegar hasta las capas musculares, lo cual no sería accesible a la toma de biopsias convencional. Además, se ha observado que puede existir una débil correlación entre el descenso de la cifra de eosinófilos y la sintomatología. Todo esto conduce a la conclusión de que estos otros factores pueden ser relevantes a la hora de evaluar la actividad de la enfermedad (11). Para la valoración en profundidad la ecoendoscopia puede ser de utilidad (31).

Aunque existen diversos biomarcadores séricos usados en alergia infantil, (33) en la actualidad no se dispone de marcadores no invasivos útiles para el diagnóstico y monitorización de la EEO. Además, los síntomas no se correlacionan de forma suficiente con la actividad histológica por lo que la realización de endoscopias y el control seriado de la infiltración eosinofílica siguen siendo el patrón oro para valorar la actividad de la enfermedad (considerando la remisión como recuentos menores a 15 Eo/CGA o un descenso significativo de la eosinofilia esofágica entre un 50-90% de la previa) (1). Existen estudios preliminares que han evaluado el recuento absoluto de eosinófilos en sangre, la eotaxina-3, la proteína catiónica del eosinófilo, la IL-5 y la neurotoxina derivada del eosinófilo (34-36). En el estudio de Schlag y cols se incluyen 15 pacientes seguidos prospectivamente tratados con fluticasona deglutida, en los cuales la mejoría histológica se asoció a un descenso en el nivel sérico de la triptasa mastocitaria y la proteína catiónica del eosinófilo, mostrando esta última una correlación estadísticamente significativa con los recuentos tisulares de eosinófilos (37). El desarrollo de biomarcadores basados en los marcadores genéticos es una de las líneas actuales de investigación (11, 38).

El consenso italiano sugiere que los alérgenos alimentarios y los neumoalérgenos han sido identificados como desencadenantes del fenómeno inflamatorio y aconseja su estudio mediante IgE y Prick test (9, 10, 39). Sin embargo, los resultados y su rentabilidad son variables entre los estudios publicados (40-42). En cualquier caso, es aconsejable la



valoración conjunta con alergología, por la comorbilidad alérgica frecuente en estos pacientes (43).

En algunos casos es aconsejable la realización de pHmetría o pH-impedanciometría para descartar la presencia de ERGE, aunque este no prediga la respuesta a IBP (5,10). Tampoco se puede descartar un daño péptico en presencia de un registro pHmétrico normal (31). El uso de la impedanciometría podría ser de utilidad para el estudio de la integridad mucosa (44).

Los estudios baritados pueden ser útiles en el diagnóstico de las estenosis y guiar la decisión de una dilatación endoscópica (5,10).

La manometría de alta resolución esofágica puede informar sobre anomalías en la función motora aunque no hay un patrón manométrico específico. Los fenómenos de panpresurización esofágica (aumento uniforme de presión desde el esfínter esofágico superior a la unión esofagogástrica) y aumento de la presión intrabolo sugerente de una obstrucción funcional de la unión esofagogástrica (como reflejo de la presión existente entre el tercio distal y la unión esofagogástrica) son los más frecuentemente encontrados (5,10, 45-46). Hay estudios que sugieren una afectación selectiva de la capa longitudinal muscular esofágica con preservación de la capa circular (31).

Existen otras técnicas como la endomicroscopía confocal con láser o la microscopía multifoton en desarrollo que muestran una buena correlación en la estimación de la densidad de eosinófilos en comparación con el estudio histológico convencional sin precisar toma de biopsia esofágica (31).

La historia natural de la EEO no tratada conlleva la persistencia de una inflamación crónica en mucosa esofágica con una remodelación progresiva y aparición de fibrosis. El resultado final es la aparición de estenosis anatómicas y anomalías funcionales. El tratamiento antiinflamatorio en épocas precoces puede limitar esta progresión (1). No se ha demostrado que la EEO sea una condición premaligna (1).

La EEO repercute en la calidad de vida de los pacientes (1,47). Las perspectivas del paciente y del cuidador son distintas (48) por lo que existen escalas validadas para su valoración objetiva (20,22).

Los objetivos del tratamiento incluyen la reducción significativa de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida del paciente, la resolución de la inflamación esofágica, la remisión de las complicaciones establecidas y la prevención de otras complicaciones futuras (11). No existe unanimidad en lo que debe considerarse una respuesta histológica: algunos la definen como la presencia de <15, <10, <5 eosinófilos/CGA y otros consideran la reducción en >50 o >90% de la eosinofilia inicial (11).

El tratamiento con IBP induce remisión clínica e histológica en más del 50% de los pacientes, adultos y niños, constituyendo una buena opción como primer tratamiento (10) (1,49). Estudios *in-vitro* sugieren que los IBP podrían actuar en la EEO mediante efectos anti-citocinas (mediante bloqueo de la secreción de eotaxina-3) además de por la supresión de la secreción ácida. Por tanto, para explicar la respuesta al tratamiento con IBP, se proponen tres posibles situaciones: un RGE subclínico que responde a la inhibición ácida y a los efectos antiinflamatorios propios de los IBP, una eosinofilia esofágica mediada por antígeno que responda a los efectos antiinflamatorios de los IBP (se ha descrito pacientes con EEO que responden igualmente a la dieta de exclusión de 6 alimentos y al tratamiento con IBP) o un RGE subclínico que exacerba una eosinofilia esofágica mediada por antígeno (11). En pacientes respondedores, el tratamiento a largo plazo con IBP es útil para mantener la remisión (50) sin embargo la duración del tratamiento sigue siendo un tema controvertido (51). Existen efectos adversos descritos tras tratamiento a largo plazo con IBP en un 1-3% de niños, siendo la disbiosis intestinal el más frecuente, siendo generalmente seguros y bien tolerados en los casos con indicación reconocida de tratamiento (52-53).

El tratamiento con esteroides tópicos es útil tanto para inducir la remisión como para mantenerla (54-55), siendo la candidiasis esofágica incidental la complicación más frecuentemente observada durante el mismo (1). Inicialmente se usaron esteroides tópicos (budesonida/fluticasona) diseñados para su uso inhalatorio en el asma. Estos han sido eficaces, tal y como han mostrado varios estudios de cohortes, metaanálisis y ensayos clínicos. Sin embargo, la ausencia de respuesta histológica oscilaba en torno a 25-50% sugiriéndose como motivo fundamental el escaso depósito esofágico porque el sistema de

administración no era el apropiado para dicho fin (11). Existen formulaciones de budesonida efervescentes o budesonida viscosa (56) con eficacia en la remisión histológica, lo cual refuerza la necesidad de una medicación específica que mejore el depósito esofágico en estos pacientes (11). Las dosis recomendadas de budesonida son 1mg diario en menores de 10 años y 2mg diarios en mayores y adultos (9). La dosis de fluticasona deglutiva oscila entre 880-1760mcgr (39). La supresión del tratamiento tópico conlleva riesgo de recaída que suele ocurrir en unos 8,8 meses de media. En adultos la dosis de mantenimiento se estima en 0,25mg cada 12 horas, pero en niños la dosis óptima está por determinar (9).

Los esteroides sistémicos se asocian a mejoría clínica a la semana de iniciar el tratamiento e histológica a las 4 semanas. Sin embargo, no están indicados en el manejo de la enfermedad porque su eficacia es similar a la de los corticoides deglutidos con mayor frecuencia de efectos adversos (1). Su interrupción se asocia a recidiva y necesidad de retratamiento (9).

El tratamiento dietético incluye la dieta dirigida por pruebas alérgicas, las dietas empíricas y la dieta elemental.

La dieta de eliminación dirigida por estudio alergológico de los alérgenos alimentarios más frecuentes (leche, huevos, granos, carnes, pescado, marisco y frutos secos) (9) induce remisión en menos de un tercio de los pacientes adultos, siendo algo mayor en población pediátrica. Por ello, la rentabilidad del estudio alergológico es baja (57). En contraposición la dieta de exclusión empírica de 6 alimentos (leche de vaca, cereales, huevo, legumbres, frutos secos, pescado y marisco) induce remisión histológica en alrededor del 75% de los pacientes pediátricos y adultos (58), la dieta de exclusión de 4 alimentos (leche, huevo, cereales y legumbres) en la mitad de los pacientes adultos y por último, la retirada empírica de leche y trigo puede ser efectiva hasta en el 40% de los pacientes. Tras la remisión clínico-histológica deben reintroducirse secuencialmente los alimentos para identificar el o los alimentos desencadenantes, cuya eliminación es una medida útil para mantener la remisión sin necesidad de tratamiento farmacológico (1). La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología ha redactado un documento de consenso en 2016 sobre el manejo dietético de la esofagitis eosinofílica, diseño de dietas, riesgos nutricionales secundarios a la exclusión, reintroducción de alimentos tras curación histológica y evaluación endoscópica o

mediante score clínico validado PEES v2.0 (Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score) (59).

El tratamiento dietético con dieta elemental debe ser considerado en caso de fallo del tratamiento médico correctamente pautado y cumplido y de la restricción dietética dirigida (1). La remisión histológica tras este tratamiento se alcanza en más de un 90% de los pacientes (60). Tras la mejoría histológica se plantea la reintroducción de alimentos de menor a mayor alergenidad (61).

El tiempo para evaluar endoscópicamente la respuesta a un tratamiento es variable y oscila entre 6-12 semanas (1,9).

El consenso italiano propone una reevaluación anual con el tratamiento farmacológico a mitad de dosis que consiga la mejoría histológica (10). Aunque el estudio histológico de la mucosa gástrica y duodenal puede estar indicado al diagnóstico para excluir otras enfermedades (9) su seguimiento histológico en pacientes diagnosticados de EEO tiene poca rentabilidad (62). El seguimiento de pacientes asintomáticos no está establecido por lo que debe individualizarse según el fenotipo y la gravedad buscando la curación mucosa persistente y no solo la mejoría clínica, dada la baja correlación entre ambas, como se ha indicado anteriormente (9).

La dilatación endoscópica es un procedimiento seguro en caso de disfagia persistente sintomática, con un bajo riesgo de perforación (menor al 1%) (1). Existen propuestas de algoritmos para guiar las dilataciones endoscópicas (5). El uso de dispositivos como el endo-FLIP (*Functional lumen imaging probe*) puede ser de utilidad para el estudio de las propiedades biomecánicas del esófago (11).

Otros tratamientos como la azatioprina y la 6-mercaptopurina son útiles en casos muy limitados. El cromoglicato sódico, antihistamínicos y montelukast, al igual que los anticuerpos monoclonales (omalizumab, infliximab, mepolizumab y reslizumab) carecen de efectos significativos sobre la clínica y la histología (1). La eficacia de agentes como el dupilumab (anticuerpo anti-IL-4), otros inmunosupresores (sirolimus) o inhibidores de TGF- $\beta$  está en fase de evaluación (11,63).

## 1.2. Epidemiología

La incidencia de esofagitis eosinofílica está aumentando en los últimos años tal y como apuntan diversas publicaciones, aunque varía ampliamente según el área geográfica. En una revisión sistemática realizada por Soon y cols en 2013, se observa un rango de incidencias que oscila entre 1,6/100.000 hab/año en Dinamarca a 10/100000 hab/año en Estados Unidos con una media de incremento anual entre un 12-17% (9). Estos valores proceden fundamentalmente de estudios retrospectivos. Otra revisión sistemática realizada por Arias y cols en 2016 establece una incidencia global en niños de 5,1/100.000 habitantes/año (menor que en adultos) con un aumento significativo de enfermedad diagnosticada en estudios realizados a partir de 2008. Además, se observan variaciones geográficas similares a las descritas en el estudio de Soon y cols con mayor incidencia en Estados Unidos (5,4/100.000 hab/año, IC 95%: 1,6-11,5) que en Europa (1,7/100.000 hab/año, IC 95%: 1-2,7). En esta revisión, también la mayoría de los estudios incluidos fueron retrospectivos (3,64). Recogida la evidencia disponible en el último consenso de 2017, la incidencia varía ampliamente en adultos entre 1-20 nuevos casos/100.000 habitantes/año (media 7) con rangos de prevalencia que oscilan entre 13-49 casos/100.000 habitantes. En población pediátrica la cifra de incidencia es 0,7 – 10/100.000 persona-año y la prevalencia varía entre 0,2 - 43/100.000. La EEO puede ocurrir a cualquier edad, con una incidencia creciente en pediatría, a medida que aumenta la edad, y otro pico en adultos entre los 30-50 años (1). No se ha descrito aumento de incidencia en Asia, Latinoamérica ni África si bien los datos son limitados (10). En Japón la prevalencia estimada oscila entre 0,02-6,6/100.000 siendo el pico de edad más tardío entre los 40-60 años y observándose con frecuencia el “hallazgo de esofagitis eosinofílica asintomática”, no incluida en el diagnóstico según las guías actuales (65). Es de destacar que, en contraposición, la gastroenteropatía eosinofílica es más frecuente en población asiática que en la occidental (65). Kinoshita y cols realizan una revisión sistemática en 2015 sobre la incidencia de EEO en países asiáticos (18) coincidiendo en una menor prevalencia de enfermedad por número de exploraciones endoscópicas realizadas en comparación a series de países occidentales sin evaluar datos demográficos, pero con similares características clínicas, endoscópicas e histopatológicas. Es posible que la susceptibilidad genética individual asociada a la inflamación eosinofílica condicione la aparición de una EEO tras la exposición a alérgenos alimentarios o medioambientales específicos según localización geográfica (19).

Se han propuesto múltiples factores que pudieran estar relacionados con este aumento, como por ejemplo la exposición temprana a antibióticos, alteraciones en el microbioma esofágico, la hipótesis higienista, entre otros (61). Se ha sugerido que el consumo elevado de IBP podría relacionarse con el desarrollo de esofagitis eosinofílica (66).

Otros factores que han sido estudiados incluyen las variaciones climáticas y el ambiente rural y urbano. Green y cols realizan en 2015 una revisión sistemática para analizar el papel de las exposiciones medioambientales en el desarrollo de la esofagitis eosinofílica (67) encontrando una mayor incidencia de enfermedad en zonas frías y áridas. También evalúan la incidencia de enfermedad en medio rural y urbano incluyendo 3 estudios de los cuales 2 encontraron una mayor incidencia de enfermedad en relación a una menor densidad de población (en el tercero no encontraron diferencias en la prevalencia de la enfermedad, pero sí en la forma de presentación, siendo más común la disfagia en áreas urbanas en contraposición al reflujo, más frecuente en áreas rurales).

No existen datos comunicados de incidencia en edad pediátrica en nuestro país. Una serie retrospectiva de un hospital de Barcelona publicada en 2005 presenta 11 pacientes de nuevo diagnóstico en el periodo de enero 1997 - noviembre 2003 sin comunicar datos reales de incidencia (3).

Las series prospectivas publicadas en España, en regiones cercanas a la nuestra, incluyen una serie mixta de adultos y niños (rango de edad: 6-63 años; media de edad 33,6 años) de 43 pacientes entre 2006 y 2011 (68) y otra pediátrica (menores de 16 años) de 35 pacientes de enero de 2011 a diciembre de 2015 con una media de edad 9,6 años (4-16 años) (69). En ninguno de ellos se incluye la población de referencia por lo que no es posible el cálculo de incidencia real. Molina-Infante y cols han publicado recientemente su serie de pacientes adultos, incluyendo a todos independientemente de su respuesta a IBP, con un incremento progresivo de la incidencia desde 2007 hasta 2016 con una incidencia anual de 13,7/100.000habs /año (70).

En un estudio observacional de carácter retrospectivo, multicéntrico, realizado en 11 hospitales del suroeste de Madrid (JPGN 2016;62 (Suppl 1):300-301) se ha sugerido un patrón geográfico en la distribución de esofagitis eosinofílica en la edad pediátrica con una mayor agregación de casos en áreas centrales y un gradiente descendente a medida que

nos desplazamos hacia la periferia. Este patrón podría estar influido por áreas de mayor industrialización y densidad poblacional. También se observa un claro aumento de incidencia a partir de 2008-2009 que pudiera estar en relación con un aumento del número de endoscopias realizadas en población pediátrica, una búsqueda activa de casos por mayor sospecha diagnóstica y también con un aumento real en la incidencia de la enfermedad.

En la figura 1 se presentan gráficamente las incidencias registradas en este estudio, de forma global y por tramos de edad:

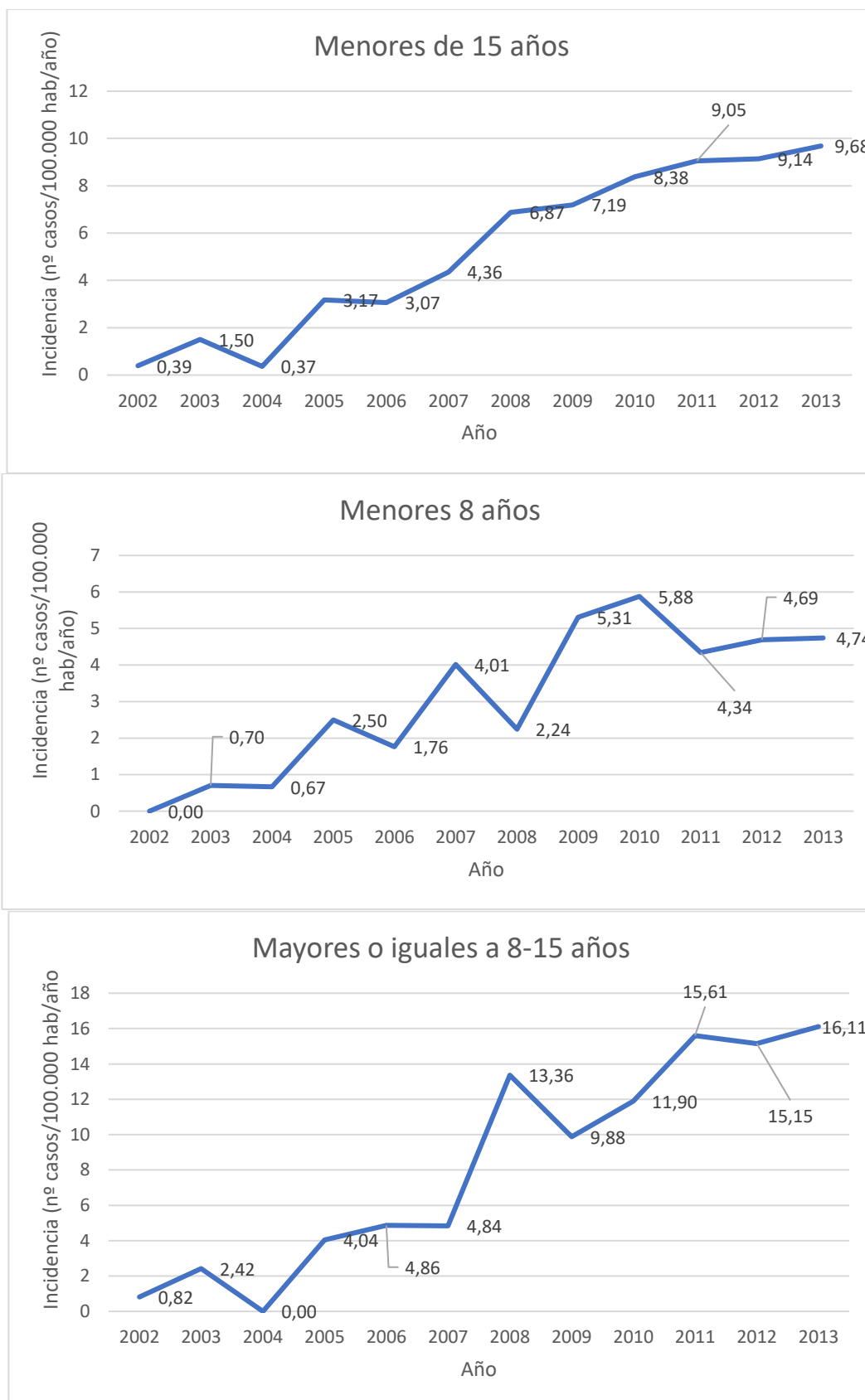


Figura 1 Incidencia anual entre 2002-2013 de esofagitis eosinofílica en menores de 15 años y por grupos de edad en el suroeste de la Comunidad de Madrid(71)



La frecuencia de hallazgo de EEO en adultos con síntomas de disfunción esofágica que acuden para realización de una endoscopia digestiva alta se estima en torno a un 7%, aumentado a 23 y 50% si el motivo de consulta es disfagia o impactación, respectivamente (72). En población pediátrica la prevalencia de EEO entre el total de gastroscopias realizadas por cualquier motivo se estima entre 2,3% - 6,8%, agrupada 3,7% (IC 95% 2,4 -5,1) (1).

Una revisión sistemática reciente de Lucendo y cols no encuentra variaciones significativas en la distribución estacional de la incidencia de esofagitis eosinofílica (73) aunque hay estudios que sí comunican una estacionalidad en el diagnóstico (74-76).

### **1.3. Bases patogénicas de la enfermedad y su relación con los neuroalergenos**

El conocimiento actual de la inmunopatogenia de la enfermedad abre la puerta a nuevos tratamientos y objetivos en la enfermedad (77-78) por lo que es prioritario su conocimiento.

El eosinófilo es una célula que tradicionalmente se ha asociado con las enfermedades alérgicas pero cuya presencia se ha descrito en otras enfermedades (reumatológicas, infecciosas, inflamatorias idiopáticas) y cuyo significado no es del todo claro (79). De hecho, la esofagitis eosinofílica presenta cierta analogía con otras enfermedades inflamatorias digestivas como la enfermedad de Crohn: base genética individual, incidencia en aumento, factores de riesgo medioambientales, una actividad clínica e histológica evaluable mediante sistemas de puntuación. Ambas repercuten en la calidad de vida del paciente, tienen una historia natural propia y un manejo terapéutico dirigido y escalonado (80).

El alto riesgo de esofagitis eosinofílica en familiares de pacientes afectados sugiere la hipótesis de la predisposición genética, pero la variabilidad en gemelos dicigóticos apoya la existencia de variables ambientales modificadoras (14,81,82). Se han sugerido factores de exposición en los primeros años de la vida como son el parto por cesárea, ausencia de lactancia materna o la exposición a antibióticos en el primer año de vida (83). En su historia natural se sugiere un inicio en la infancia con un fenotipo inflamatorio que progresaría a un fenotipo fibroestenótico más típico de la edad adulta (61). Se ha estimado que el riesgo familiar depende de la genética en un 14,5% y de la exposición ambiental en un 80% (81). La infección por *H. pylori* se ha asociado en algunos estudios a reducción en el riesgo de

desarrollo de esofagitis eosinofílica (84-86). Se ha sugerido que la enfermedad celiaca podría asociarse a un mayor riesgo a la esofagitis eosinofílica al igual que otras patologías genéticas. Así, hay revisiones sistemáticas que describen una prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con EEO que varía entre 0.16-57,1%, mientras que la prevalencia de EEO en pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca se cifra en 0-10,7%. La respuesta inmune en ambas patologías tampoco es la misma, puesto que en la enfermedad celiaca es del tipo Th1 a diferencia de la de la EEO que es Th2. Aunque pudieran estar interrelacionadas ambas respuestas, la respuesta histológica y serológica no es la misma. Por todo esto, en la actualidad, ambas entidades se consideran independientes. Una probable explicación de estos hallazgos podría ser una búsqueda activa de eosinofilia esofágica en pacientes celíacos que presentan dificultades en la alimentación, pobre ganancia ponderal, disfagia e impactación alimentaria (87). La EEO se ha relacionado con mutaciones de la filagrina (una proteína barrera de membrana), de la CCL26 (responsable de la producción de la eotaxina-3), o mutaciones que afectan a la pérdida de la desmogleína-1 (88-90). El genotipado de genes como la eotaxina-3, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) todavía no es aplicable en la práctica clínica (7).

La primera evidencia del posible papel de los antígenos alimentarios en el desarrollo de la EEO proviene de *Kelly y cols* en 1995 (39,91). En una serie de 10 niños con eosinofilia esofágica grave, refractaria al tratamiento y atribuida a RGE, la dieta elemental libre de antígenos condujo a la remisión en 8 de ellos y a la mejoría en los 2 restantes. En esta cohorte, además, existía una elevada prevalencia (hasta un 70%) de comorbilidad alérgica (rinitis, asma, dermatitis atópica).

La secreción ácida podría favorecer además un aumento de la permeabilidad de la mucosa esofágica por dilatación de los espacios intercelulares que permitiría la entrada de los antígenos. Esta hipótesis se ha comprobado mediante estudios de impedancia, permeabilidad de moléculas teñidas con fluoresceína y mediciones de dichos espacios con microscopía electrónica (31,44). Estudios recientes sugieren que, en la ERGE, más allá del daño químico provocado por la secreción ácida, existe también un daño inflamatorio provocado por las células inflamatorias atraídas en respuesta a citocinas secretadas tras exposición ácida y biliar (11,81).

Se postula que la enfermedad comienza cuando un antígeno alimentario o un neumoaergeno (10) activa la respuesta inmunológica en un individuo genéticamente susceptible. De esta forma las células T CD4 positivas *naïve* se diferencian en células Th2 cooperadoras que comienzan a liberar IL-5, responsable del reclutamiento de eosinófilos, IL-4 e IL-13 (estimuladoras de la secreción de eotaxina-3 por parte de las células epiteliales esofágicas que actúa como factor quimioatrayente para los eosinófilos). Los eosinófilos reclutados se activan en el epitelio esofágico liberando su contenido conduciendo a la sintomatología de disfunción esofágica y favoreciendo el remodelamiento esofágico (72). También se ha descrito el papel de las células NKT invariantes (iNKT) en la EEO. Estas células reconocen antígenos de naturaleza lipídica mediante CD1d, una molécula de tipo MHC no polimórfica, produciendo una gran cantidad de citocinas Th1 y Th2 y se consideran como la mayor fuente de citocinas proinflamatorias en la EEO (92).

Uno de los mecanismos patogénicos propuestos para esta relación es el depósito de los mismos en mucosa nasal y faríngea que gracias al aclaramiento mucociliar y en grandes concentraciones que evitan su degradación o en situaciones de potenciación alérgica llegan en cantidad suficiente a la mucosa esofágica (93). El reclutamiento eosinofílico ocurriría mediado por las células T o a través de células NK en los folículos linfoides paraesofágicos, tras sensibilización y reconocimiento antigénico en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) en caso de los antígenos de la dieta, o en el tejido linfoide asociado a la mucosa nasal (NALT) en caso de reflujo gastroesofágico grave o neumoaergenos que penetren por vía inhalatoria (78). En los folículos linfoides paraesofágicos ocurriría la secreción de interleucinas (IL-5 e IL-13), secreción de eotaxina-3 y otras quimiocinas responsables de la infiltración eosinofílica, basófilos y mastocitos (78). Que el origen de la sensibilización ocurra en el NALT puede hacer variar las dianas terapéuticas de la enfermedad hacia la aplicación de corticoides tópicos en mucosa nasal (78).

Estudios experimentales y casos clínicos descritos en adultos sugieren el papel patogénico de los neumoaergenos en el desarrollo de la enfermedad (72,94-95). La ausencia de respuesta en un 10% a la fórmula elemental también es otro factor que apoyaría la teoría de los neumoaergenos (76). El efecto de estos sobre la mucosa esofágica podría ser directo o por la teoría de la reactividad cruzada entre los neumoaergenos y los antígenos procedentes de la dieta (96). Recientemente la EAACI ha elaborado un documento de posición acerca de la reactividad cruzada entre alimentos e inhalantes en la alergia

alimentaria IgE mediada con una expresividad clínica variable, en la cual el diagnóstico molecular por componentes puede ser útil para su identificación (97). Sin embargo, no está claro el efecto potencial de la inmunoterapia frente a alérgenos en la reactividad cruzada con alimentos y son necesarios más estudios controlados con placebo (98).

La estacionalidad en la aparición de la enfermedad, más frecuente según algunas publicaciones en primavera y verano, podría apoyar al papel que los neumoaérgenos podrían tener en la aparición de la enfermedad (39,74-75,99-103) sin embargo la evidencia disponible no es del todo concluyente (67,73). Los mecanismos patogénicos sugeridos del empeoramiento incluirían la exposición de la mucosa esofágica en un paciente sensibilizado a altas dosis de pólenes que superarían el aclaramiento nasofaríngeo y serían por tanto deglutidas (96). Así, el aumento de pólenes estacionales circulantes podría ser responsable en parte de la etiopatogenia y forma de presentación de la enfermedad, bien por efecto directo o por su reactividad cruzada con alimentos. Aunque no se conoce la historia natural de esta enfermedad también esta teoría podría influir en el momento del diagnóstico por una exacerbación de los síntomas coincidiendo con épocas de mayor concentración polínica.

La primera evidencia fue aportada por Mishra y cols en 2001 al demostrar una relación etiológica entre los alérgenos inhalados y la presencia de inflamación gastrointestinal a expensas de eosinófilos en modelos experimentales de ratones (95). En este estudio la administración intranasal de una mezcla de neumoaérgenos perennes (*Aspergillus fumigatus* y ácaros del polvo) inducía un aumento significativo de la eosinofilia esofágica menor al inducido tras su administración oral o intragástrica. Este aumento era mayor de forma estadísticamente significativa en aquellos ratones portadores del gen de la eotaxina.

Moawad y cols publican un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica entre enero 2006 a noviembre 2008 clasificados según la fecha de diagnóstico endoscópico (104). En este estudio se agrupan los casos por trimestres encontrando una menor aparición de casos en invierno (enero-marzo) y un aumento en los meses de primavera (abril-junio) de forma estadísticamente significativa sin que hubiera diferencias en las visitas médicas ni en el número de endoscopias. Este pico diagnóstico coincidía con los picos polínicos (recuento medio de cada trimestre) de los principales pólenes de árboles y hierbas, pero no con el pico estacional de las malezas. En este estudio se analizó la comorbilidad alérgica y los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica

(33%) y dermatitis atópica (6%) eran más frecuentemente diagnosticados en primavera, los asmáticos (12%) en verano y no se encontraban variaciones estacionales en el diagnóstico de pacientes con alergias alimentarias (13%). Los recuentos eosinofílicos en esófago fueron similares independientemente del periodo de diagnóstico.

Fahey y cols realizan un estudio similar entre 2002 y 2012 en pacientes diagnosticados de EEO que no hubieran respondido al tratamiento con IBP durante 6-8 semanas (105). En este estudio se analizó tanto el inicio de los síntomas, mayor en julio-septiembre, como la fecha de diagnóstico endoscópico, más frecuente en octubre-diciembre. El estudio de correlación con los recuentos polínicos se realizó con los casos diagnosticados entre 2009 y 2012, encontrando una correlación estacional entre los recuentos medios estacionales de polen de hierbas y el inicio de los síntomas con aparición posterior del pico diagnóstico endoscópico de esofagitis eosinofílica. En este estudio no se realizó análisis de significación estadística en la relación entre estos factores.

Así, estudios como el de Moawad et al (104) o Fahey et al (105) muestran que pudiera existir una correlación entre la incidencia de esofagitis eosinofílica y algunos neumoláergenicos, sin poder discriminar hasta la fecha cuáles serían los responsables. Una revisión sistemática reciente reconoce la importancia de las múltiples exposiciones medioambientales posibles en el desarrollo de la esofagitis eosinofílica (67) analizando las posibles variables estacionales, geográficas (ambientes rural y urbano) y climáticas, así como exposiciones tempranas como la administración de antibióticos, tipo de parto, prematuridad y otras infecciones, concluyendo que es posible que estas exposiciones ambientales puedan influir en su aparición pero que en la actualidad no existe una evidencia suficiente que confirme una asociación específica.

Se ha descrito una exacerbación estacional en pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica, lo cual apoya la teoría de su relación con neumoláergenicos estacionales (74). En la revisión sistemática citada anteriormente sobre la estacionalidad de la EEO no se tuvo en cuenta la variabilidad geográfica de la exposición antigénica ni la presencia de neumoláergenicos perennes o estacionales (73). Por tanto, según la región geográfica, la exposición ambiental alérgica sería distinta. Los tipos polínicos y sus concentraciones medioambientales varían geográficamente, y pueden no coincidir en sus picos, por lo que sería razonable esperar que fueran diferentes según la vegetación predominante en cada

área. Tampoco se ha evaluado el papel de los neuroalergenos perennes (ácaros, hongos, epitelio de animales) en el desarrollo de la enfermedad (96). Finalmente, la exposición individual es distinta en cada caso, según los hábitos de vida, y la susceptibilidad genética propia de cada individuo.

Así, la variación estacional en la incidencia de la enfermedad podría no ocurrir (neuroalergenos perennes) o sí (neuroalergenos estacionales). Por otra parte, puede que el comienzo de los síntomas no coincida inmediatamente con el hallazgo endoscópico y que este tiempo de latencia influya en su historia natural (106) y no sea un buen reflejo de la exposición antigénica (96). El retraso en el diagnóstico endoscópico y las exacerbaciones sintomáticas en pacientes con comorbilidad atópica en las estaciones polínicas podrían ser, por tanto, factores de confusión (76).

## 2. AEROBIOLOGÍA:

### 2.1. Definición

La aerobiología es la ciencia que estudia las partículas atmosféricas de origen o actividad biológica, su dispersión y su impacto sobre el medio ambiente y los organismos. Comprende el estudio de las partículas aerovagantes y los procesos de liberación, retención, dispersión, deposición e incidencia atmosférica de las mismas denominados “procesos aerobiológicos” (107).

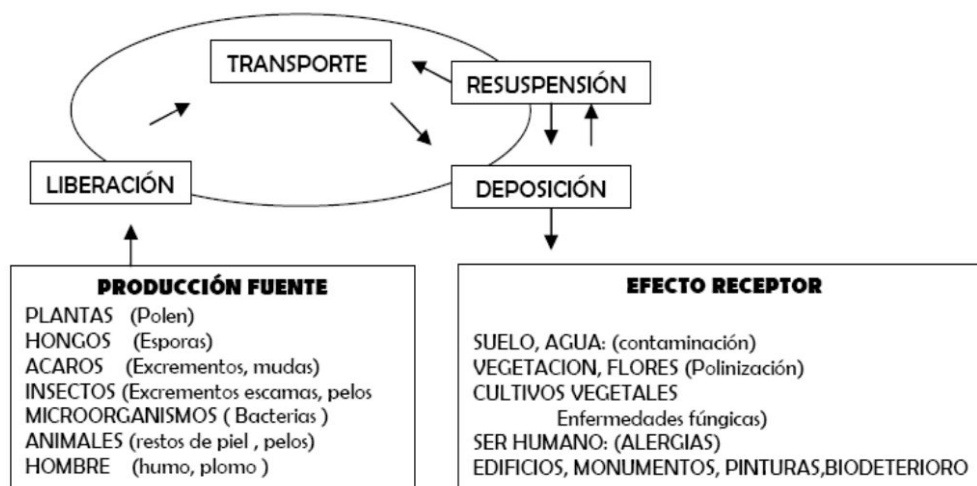


Figura 2 Procesos aerobiológicos (108)

Los granos de polen están provistos de una cubierta, llamada esporodermis, extraordinariamente resistente a la destrucción, con la finalidad de garantizar la supervivencia del gametófito masculino que lleva en su interior. La morfología proporcionada por su cubierta es básica para la identificación de la especie de la cual procede (107).

La **producción** de granos de polen en un área determinada, está condicionada tanto por el tipo de plantas existentes en la misma como por los parámetros meteorológicos, que juegan un papel fundamental en el proceso de producción y **liberación** (107). En general, los pólenes de los árboles son los predominantes durante el invierno y principios de la primavera, los pólenes de las gramíneas durante la primavera y los de las malezas durante el verano y otoño (109). Existen variaciones interanuales de un mismo tipo polínico a consecuencia de cambios meteorológicos y/o aumento de propagación de plantas y árboles lo cual obliga a una vigilancia continuada (110).

Los parámetros meteorológicos pueden afectar a la liberación de los granos de polen. La temperatura y la radiación solar son las responsables principales del comienzo de la floración en las especies termófilas de tal forma que un descenso brusco de temperatura puede retrasar la dehiscencia o impedir la emisión. La humedad relativa favorece el desarrollo de la planta y facilita la floración, pero un incremento por encima de un umbral específico impide la dehiscencia de las anteras y disminuye los niveles de polen en la atmósfera (108,111).

Los fenómenos relacionados con la permanencia, transporte y dispersión del polen en el aire, también están ligados a procesos atmosféricos (turbulencias del aire, insolación, lluvia, temperatura, humedad...) y aspectos aerodinámicos de las partículas (forma, volumen, peso, tamaño...). Se pueden distinguir tres tipos de **dispersión** según la distribución en superficie de los organismos que las producen. En el caso de los granos de polen, las distribuciones puntual y lineal aparecen en mayor medida en zonas urbanas siendo la distribución areal en la naturaleza, en las que las plantas de una misma especie normalmente se distribuyen en manchas de vegetación (108). Una vez en el aire, toda partícula se encuentra sujeta a un movimiento browniano al azar de zonas de mayor a menor concentración, lo que se define como **difusión**. Respecto al **transporte** de los granos de polen en la atmósfera se distingue un transporte vertical (por corrientes de convección, vientos y turbulencias atmosféricas) y el transporte horizontal o diseminación que permite el

transporte tanto a corta como a larga distancia. Las temperaturas máximas, al igual que el aumento en el número de horas de sol diarias, favorecen los fenómenos convectivos que facilitan el transporte vertical de las partículas e incrementan la permanencia de estas en la atmósfera (108).

La **diseminación polínica** puede realizarse a través del aire (polinización anemófila) o por insectos (polinización entomófila). Las plantas polinizadas por el viento carecen de los reclamos normales para atraer a los animales polinizadores, como el néctar, color u olor, y en cambio producen enormes cantidades de polen para compensar el hecho de que muchos granos no alcanzan su objetivo. Los granos de polen diseminados por el aire suelen ser secos, lisos y relativamente pequeños (20-60 micras) por lo que se mantienen con facilidad en suspensión en el aire (107). También existe una polinización zoófila, en la que el polen es transferido por animales y, menos frecuentemente, una polinización hidrófila a través del agua; en ambos casos la influencia en alergias respiratorias es escasa o nula (108).

El proceso de dispersión termina con la **sedimentación** de las partículas por gravedad que ocurre con el aire en calma. La lluvia disminuye exponencialmente la concentración de partículas del aire con respecto al tiempo, tardando más las de mayor tamaño. Se ha demostrado que las variaciones en la humedad relativa, la temperatura, la presión atmosférica y la carga electrostática pueden alterar la eficacia en el lavado atmosférico. El incremento de la eficacia ocurre para una disminución de la humedad relativa y/o incremento de la temperatura, la presión y la carga electrostática. Existe la posibilidad de **reflotación o resuspensión** en el aire, repitiéndose los fenómenos de transporte y deposición (108).

Los primeros colectores datan de 1873 con Blackley y fue en 1946 con Durham el que propuso el método gravimétrico como método estandarizado, de utilidad limitada para partículas de menos de 20 micras y en presencia de alto viento. Perkins en 1957 desarrolló el primer colector Rotorod cuya eficiencia para partículas de menos de 10 micras era escasa y cuya capacidad de captación disminuía a medida que se almacenaban partículas en los brazos giratorios. En 1952 Hirst desarrolla el primer colector por aspiración. Ambos colectores (Hirst y Rotorod) se trataban de colectores volumétricos a diferencia del de Durham (método gravimétrico) lo que permite conocer exactamente el volumen de aire examinado, pero además el de Hirst permite el muestreo de partículas inferiores a 10 micras



y su capacidad de captación no disminuye con el tiempo de muestreo. En 1970 la casa Burkard desarrolla el colector Burkard Seven Day Volumetric Spore-Trap<sup>R</sup>, basado en el colector Hirst pero ampliando el tiempo de muestreo de 24 horas a 7 días siendo el usado actualmente (110).

Se entiende por tipo polínico el conjunto de caracteres morfológicos que presentan los granos de polen y que son una combinación única, que los hace distinguibles e identificables al microscopio óptico en cuanto a su morfología polínica, pudiendo ser una agrupación de familias (*Fam. Chenopodiceae/Amaranthaceae*) o géneros similares (*Genero Plantago*) o una única especie (*Olea europaea L.*).

En la investigación aerobiológica se suelen utilizar los datos polínicos correspondientes al periodo anual donde se registra la mayor cantidad de polen en el aire. A este periodo se le denomina estación polínica o periodo polínico principal. Los índices de polen diarios acumulados se pueden representar con una curva sigmoideal en la que se tiene en cuenta el periodo delimitado entre los dos puntos de inflexión (inicio y fin del periodo de polinización respectivamente). Para desarrollar modelos de predicción del comienzo de la polinización se pueden seguir varios criterios: bien con un valor dado a recuentos medios diarios acumulados; bien utilizando la fecha de inicio desde el primer día en el que las concentraciones medias diarias alcanzan un valor determinado o un porcentaje dado del total anual. La presencia de factores meteorológicos como turbulencias pueden mantener el polen en el aire o resuspenderlo, lo cual puede alterar la sincronización entre las fechas. También algunos tipos polínicos incluyen especies con diferentes periodos de floración a lo largo del año (108).

## **2.2. Aerobiología y salud**

Los alérgenos son sustancias antigénicas ambientales que al interactuar con el sistema inmunitario de individuos predispuestos ocasionan en éstos una respuesta inmunológica antígeno-específica. Es decir, los alérgenos son un subconjunto de antígenos. Actualmente hablamos de fuentes de alérgenos cuando nos referimos a polen, ácaros, alimentos.... Cada una de estas fuentes tiene varios componentes o moléculas, designados como alérgenos, cada uno de los cuales es capaz de provocar una reacción alérgica (108).

Una molécula alergénica contiene un número determinado de epítopos (determinantes antigénicos), continuos o discontinuos. La reactividad cruzada es un proceso por el cual reacciones inmunológicas frente a un determinado alérgeno, pueden ser reactivas frente a otro alérgeno con el que el individuo no ha entrado previamente en contacto debido a una similitud estructural entre ellos. Pueden estar implicados determinados epítopos que comparten distintos alérgenos sin que la similitud estructural en el resto de la proteína sea elevada (108).

A las proteínas con un alto nivel de similitud estructural o funcional se las denomina panalérgenos, se encuentran en diferentes fuentes alergénicas y son responsables de fenómenos de reactividad cruzada, especialmente entre alérgenos respiratorios y alimentarios. Son panalérgenos las profilinas, las polcalcinas, las proteínas de transferencia de lípidos no específicas entre otros (108). El fenómeno de la reactividad inmunológica cruzada ocurre cuando el sistema inmune adaptativo realiza una respuesta inmunológica frente a un determinado antígeno y esta ocurre de manera similar frente a otros antígenos relacionados estructuralmente. Su existencia se ha reportado desde 1942, al reconocer pacientes polínicos que mostraban sintomatología alérgica tras la ingesta de algunas frutas. Este tipo de reacciones suelen aparecer con alimentos frescos y limitarse a reacciones en la cavidad bucal, encuadrándose dentro del síndrome de alergia oral, aunque algunas pueden progresar y afectar a otros órganos (112).

Los alérgenos se clasifican (108) según:

- Distribución:
  - Alérgenos de interior: ácaros, alérgenos de animales, cucarachas y esporas fúngicas.
  - Alérgenos de exterior: polen y esporas de hongos.
  - Alérgenos alimentarios: frutas, verduras, frutos secos, leche, huevo, marisco y pescados.
  - Alérgenos inyectados: venenos de insectos y algunas proteínas terapéuticas.
- Frecuencia (prevalencia de las IgE específicas) y potencia (valor medio de las IgE específicas):
  - Alérgenos principales o mayores: provocan reacción en la mayoría de los pacientes.

- Alérgenos menores: tienen un efecto importante en un número pequeño de pacientes o un efecto bajo en un número grande de pacientes.

La estabilidad estructural del alérgeno, su complejidad molecular necesaria para ser inmunógena y su tamaño y solubilidad, aspecto crítico para mantenerse estables en los fluidos corporales y para atravesar membranas mucosas son aspectos esenciales que condicionan la respuesta inmune (108).

Los pólenes fueron el primer agente descrito como capaz de inducir alergia en las vías respiratorias (Blackley y el descubrimiento de la fiebre del heno provocado por el polen de las gramíneas en 1873). Los alérgenos de los pólenes que desencadenan rinoconjuntivitis y asma corresponden a los procedentes de árboles y plantas que polinizan a través del aire.

Los granos de polen son los portadores del material antigénico responsable de las enfermedades alérgicas. Los alérgenos más importantes son proteínas o polipéptidos, aunque también pueden actuar como alérgenos, polisacáridos, glicoproteínas y lipoproteínas. Los alérgenos del polen pueden liberarse, salir fuera de los granos de polen y quedar en el aire que respiramos formando parte del aerosol atmosférico (107).

Se utiliza el término de polinosis para designar a los trastornos alérgicos ocasionados por la inhalación de polen. Adaptando los postulados de Thommen, para constituir un problema de importante repercusión clínica y de salud pública, los granos de polen deben contener antígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria, deben ser producidos en cantidades elevadas por plantas que crecen en abundancia y ser transportados fácilmente por la atmósfera a largas distancias.

Las afecciones alérgicas (rinitis, eczema, asma) han sido descritas como la epidemia del siglo XXI, especialmente en edades jóvenes y con diferentes niveles de gravedad, pero con gran coste económico. En España, los resultados del estudio epidemiológico observacional (ALERGOLÓGICA 2005) sobre pacientes alérgicos encontró una prevalencia de rinitis alérgica de un 55%, con asociación a conjuntivitis en un 65% y en menor medida asma (37%). El polen atmosférico fue el principal alérgeno (51%), seguido de los ácaros (42%), siendo frecuente entre los alérgicos al polen la polisensibilización a varios tipos polínicos (55%) que la nomosensibilización (45%). La variación geográfica en la incidencia de estos procesos alérgicos apoya que la urbanización, los altos niveles de emisiones

producidas por los coches y un estilo de vida occidentalizado, están correlacionados con una mayor incidencia de las afecciones alérgicas respiratorias (113).

El rango de gravedad de polinosis es extremadamente variable de unos pacientes a otros, de tal forma que lo que es un recuento “alto” para unos puede ser “bajo” para otros. La polución atmosférica y la temperatura también afectan a la alergenicidad. Las partículas procedentes de la combustión del diésel recubren los pólenes y tienen un efecto adyuvante. Así estas partículas absorben los neumoaergenos, actúan como transportadores atmosféricos y prolongan la retención de los mismos y al ser fagocitados por los macrófagos contribuyen a aumentar la respuesta inflamatoria local, disminuir el aclaramiento mucociliar y aumentar la permeabilidad del epitelio respiratorio (110). Un factor a tener en cuenta en la interpretación de los recuentos es que el umbral de respuesta tanto nasal como bronquial va disminuyendo a lo largo de la estación (efecto priming de Connel) de tal forma que la respuesta inflamatoria inducida por la reacción alérgica disminuye la cantidad de alérgeno necesaria para provocar los síntomas alérgicos (109).

Este fenómeno se desconoce si ocurre de manera similar en el esófago. Estos umbrales varían además por la interacción cruzada entre varios neumoaergenos.

### **2.3. Aerobiología en la Comunidad de Madrid**

El desarrollo de la aerobiología en España se inicia en la década de los 90 con el incremento de las estaciones aerobiológicas impulsado desde la Red Española de Aerobiología (REA). La principal innovación metodológica es la utilización de captadores volumétricos tipo Hirst para el muestreo de las partículas atmosféricas. Los recuentos polínicos permiten identificar que pólenes producen polinosis en cada ciudad o áreas geográfica, conocer los periodos de máxima polinización y orientar al paciente en el comienzo y final de su tratamiento profiláctico y control de las medidas de exposición (114).

En nuestro país, la escasa humedad media del aire en la España continental sitúa a los ácaros del polvo como una fuente menor y a las gramíneas como el mayor responsable de asma bronquial y rinoconjuntivitis en nuestro medio (115).

Los pólenes más importantes productores de polinosis en España (figura 3) son los procedentes de los cipreses en enero-marzo, el abedul en abril (macizo galaico), *Platanus* hispánica (marzo-abril), las gramíneas (*Poaceae*) y olivo en abril-junio, la *Parietaria* (maleza) de abril-julio y el *Chenopodium* (maleza) de julio-septiembre (109).

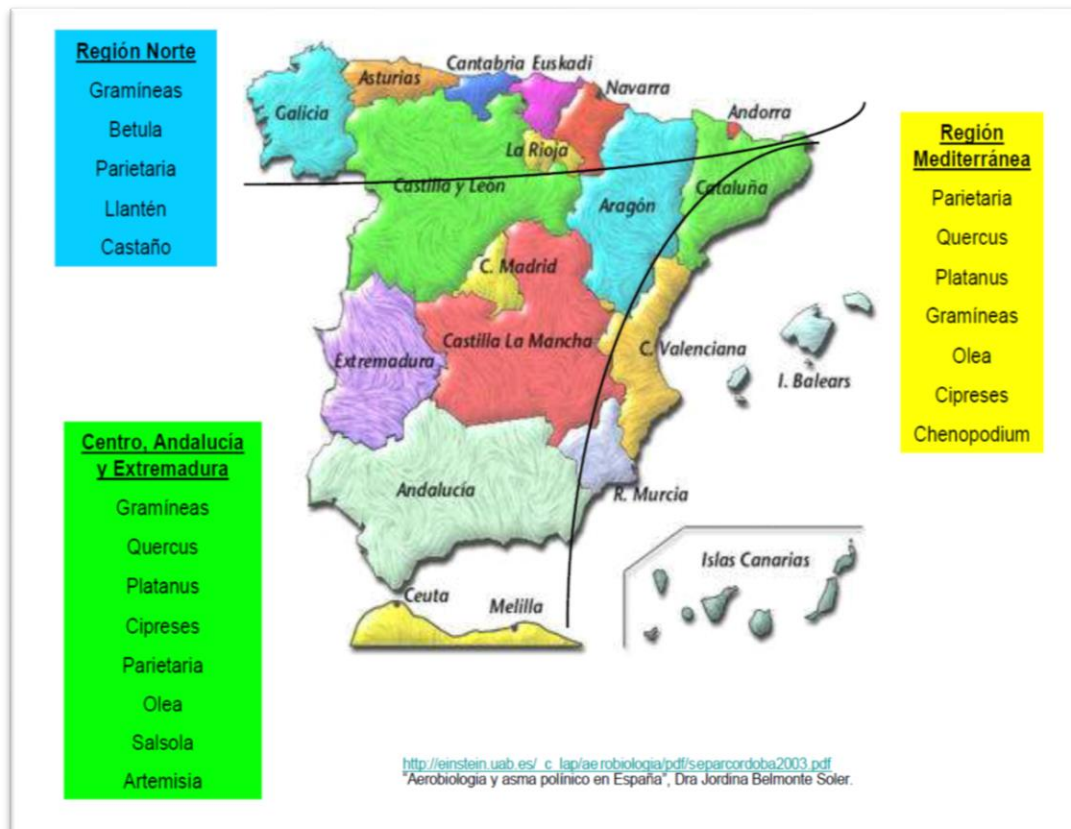


Figura 3 Tipos polínicos más frecuentes en España

La Red Madrileña Palinocam, creada en 1992, está integrada en la Red Española de Aerobiología desde sus comienzos; comenzó suministrando los datos de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, ampliándose en los últimos años. Para la obtención de resultados totalmente comparables en todas las localidades estudiadas se ha acordado el uso de captadores basados en el sistema Hirst (modelos comerciales Burkard y Lanzoni), se ha estandarizado el método de muestreo, el sistema de recuento y la obtención de los resultados en todos los centros (107).

El objetivo prioritario de esta Red es el conocimiento del contenido polínico de su atmósfera, con lo que se puede obtener el espectro polínico que incide sobre la población

afectada de polinosis en cada zona de nuestra área geográfica y en cada momento del año. En segundo lugar, se encuentra la difusión de esta información entre la población afectada y entre los profesionales sanitarios que los atienden y el estudio de la asociación en el tiempo entre niveles de polen en el aire y sus efectos sobre la salud (107).

La Red está compuesta por once captadores, tres de los cuales están situados en el municipio de Madrid y ocho están distribuidos en áreas seleccionadas de la Comunidad de Madrid (información disponible en <http://www.madrid.org/polen>):

Localización	Emplazamiento
Alcalá de Henares	Edificio Municipal de Sevicios Múltiples C/Daoiz y Velarde,36. 28802 Alcalá de Henares
Alcobendas	Laboratorio Municipal de Alcobendas C/Ramón y Cajal,5 . 28100 Alcobendas
Aranjuez	Centro de Salud. C/ Abastos esq. C/ Foso 28300 Aranjuez
Collado Villalba	HOSPITAL GENERAL COLLADO VILLABA Ctra. Alpedrete-Moralzarzal. M 603.Km 41 28400 Collado Villalba
Coslada	Centro Cultural "La Jaramilla" Avda. de la Constitución, 47 28221 Coslada
Getafe	Delegación de Cultura (Antigua Fábrica de Harinas) C/ Ramón y Cajal, 22 28902 Getafe

Madrid- Barrio de Salamanca	Centro de Alergia y Asma. C/ General Pardiñas, 116 28006 Madrid
Madrid- Centro	Centro Dotacional Arganzuela. C/ Canarias, 17 28045 Madrid
Madrid-Ciudad Universitaria	Dpto. Biología Vegetal II. Facultad de Farmacia,UCM. Plaza Ramón y Cajal, s/n 28040 Madrid
Las Rozas	Laboratorio Municipal de la Rozas.Parque Empresarial. C/ José Echegaray, 2 28230 Las Rozas de Madrid
Leganés	Casa Consistorial Plaza de España,1 28911 Leganés

*Tabla 1 Captadores de la Red Palinocam*

El total de población residente en los municipios en los que hay ubicado un captador es de 5.200.000 habitantes (Padrón Municipal de Habitantes: datos continuos 2011), lo que representa un 80 % de la población total de la Comunidad de Madrid. Si consideramos otros municipios del Área Metropolitana que no tienen captador pero que por sus características fitogeográficas están representados por los captadores existentes, se puede decir que conocemos los niveles de inmisión a que está expuesto más del 90% de la población de la Comunidad de Madrid (107). Esto permite afirmar que actualmente se cuenta con una representación óptima de las condiciones medias ambientales en las que se desenvuelve la vida cotidiana de la población de la Comunidad de Madrid, aunque la exposición individual depende de factores tan poco mesurables como los estilos de vida, ejercicio físico, movilidad diaria entre los distintos entornos...

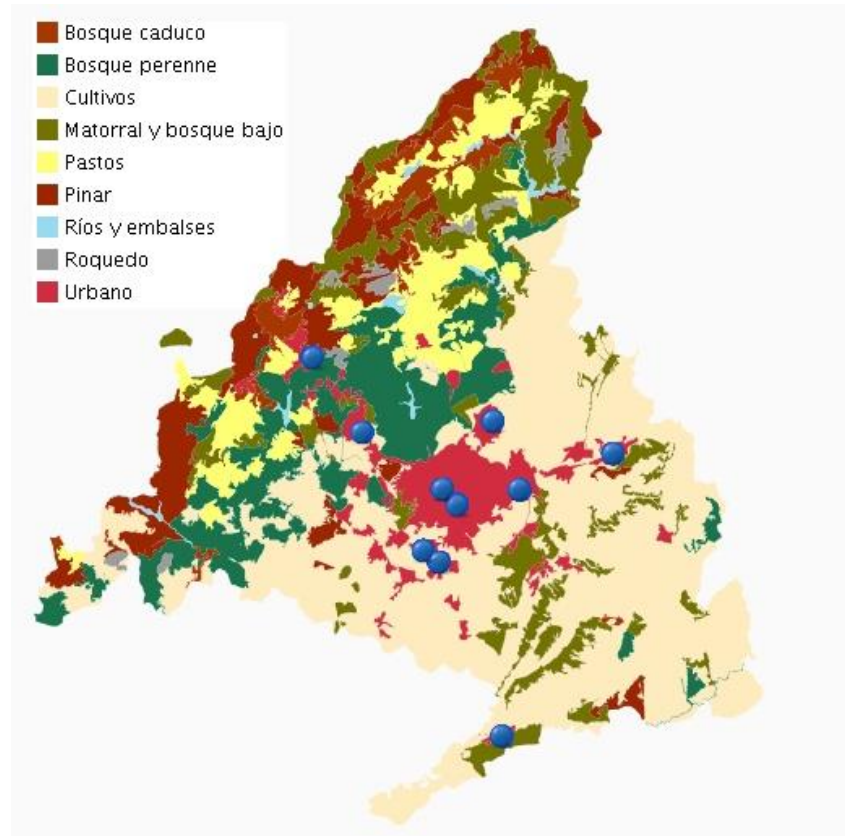


Figura 4 Puntos de muestreo de la Red Palinocam

#### 2.4. Tipos polínicos principales de la Comunidad de Madrid

Entre los diferentes tipos polínicos identificados (unos sesenta) se han seleccionado 18 de ellos en función de su grado de presencia atmosférica y potencial alergenicidad. Los tipos polínicos que se identifican de forma sistemática en la Red Palinocam son los siguientes:

- ALNUS: Aliso
- ARTEMISIA: Artemisa
- BETULA: Abedul
  - CASTANEA: Castaño
  - COMPOSITAE: "Margaritas"
  - CORYLUS: Avellano
- CUPRESSACEAE/TAXACEAE: Cipreses y Arzónicas
- CHENOPODIACEAE/AMARANTACEAE: Cenicientos
  - ERICACEAE: Brezos y brecinas
  - EUCALIPTUS: Eucalipto



- FRAXINUS: Fresno
  - LIGUSTRUM: Aligustre
- MORACEAE: Morera
- OLEA: Olivo
- PINACEAE: Pino
- PLANTAGO: Llantenes (Herbazales)
- PLATANUS: Plátano de sombra
- POACEAE (GRAMÍNEAS): Céspedes
- POPULUS: Chopos
- QUERCUS: Robles y encinas
- RUMEX: Acederas
- SALIX: Sauces
- ULMUS: Olmos
- URTICACEAE: Ortigas

La época de presencia atmosférica de los diferentes tipos polínicos es similar en todas las estaciones de la red. Algunos están presentes en el aire durante mucho tiempo y otros durante periodos muy cortos. Las principales diferencias observadas se refieren a los niveles o concentraciones atmosféricas alcanzadas por cada tipo polínico en los distintos puntos de la red, determinados en buena parte por la flora próxima a cada captador de polen (116).

Las concentraciones polínicas más altas en la Comunidad de Madrid se registran durante el periodo de marzo a junio, incluidos ambos meses. En invierno está presente en la atmósfera el polen de aliso (*Alnus*), fresto (*Fraxinus*), olmo (*Ulmus*) y chopo (*populus*). A continuación, aparece en la atmósfera el polen de sauces (*Salix*), plátanos (*Platanus*), Abedules (*Betula*) y moráceas. Los pinos (*Pinus*) y encinas (*Quercus*) están presentes hasta bien entrada la primavera. Durante las dos últimas semanas de mayo y las dos primeras de junio se registran simultáneamente las concentraciones más elevadas de olivo (*Olea*), gramíneas (*Gramineae/Poaceae*), *Plantago* y *Rumex*. En otoño es el polen de plantas herbáceas (*Chenopodiaceae/Amaranthaceae*, *Artemisia*) el más frecuente. Las *Cupressaceae* (cipreses y arizónicas principalmente) polinizan desde los meses de noviembre-diciembre del año precedente, hasta marzo. Su polen ocupa el segundo lugar en cantidad (116).

El polen procedente de los árboles representa el 73,5% del total. Los tipos polínicos arbóreos más abundantes son: Platanus (21,6%), Cupressaceae (16,1%) y Quercus (12,4%). Los plátanos de paseo, cipreses y arizónicas son árboles ornamentales profusamente utilizados en la Comunidad de Madrid, mientras que las encinas y los robles melojos son los árboles más importantes en la vegetación natural del territorio. El resto (17,2%) corresponde a polen de plantas herbáceas. El más abundante es el de las gramíneas (8,7%) componente mayoritario de los céspedes urbanos, seguido, en cantidades menores, del polen de otras herbáceas espontáneas (Plantago, Urticaceae, Chenopodiaceae/Amaranthaceae...), comunes en bordes de caminos, descampados, escombreras... (116).

En la figura 4 se presenta el calendario polínico de la CM y su variación estacional. En este calendario 1 división equivale 25 granos. Se representan los 18 tipos polínicos más frecuentes encontrados en la atmósfera de Madrid durante 27 años de investigación (1979-2006). Cada tipo de polen viene expresado en medias de diez días consecutivos (granos de polen/m<sup>3</sup> de aire). De los 18 tipos, apenas 4 son los que producen la mayoría de los casos de polinosis (Datos procedentes del Centro de Asma y Alergia Subiza. General Pardiñas 116; 28006 Madrid. Tel: 91 5615594).

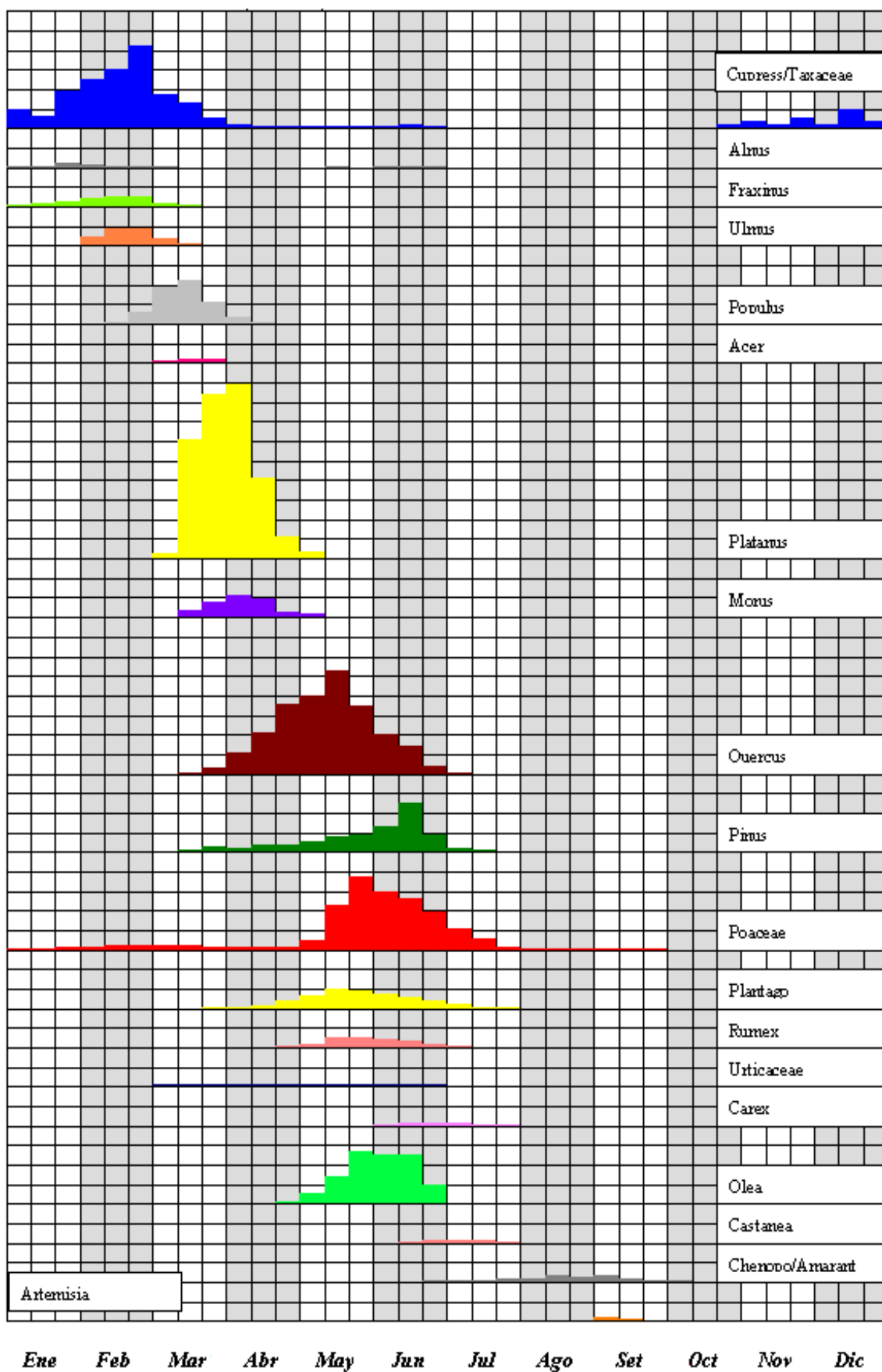


Figura 5 Calendario polínico de la CM y su variación estacional (1979-06).

## 2.5. Contaminantes atmosféricos

Los contaminantes atmosféricos forman parte de los denominados aerosoles, sistema de partículas sólidas o gotas líquidas que pueden permanecer dispersadas en un gas, normalmente el aire. Pueden ser primarios, si son emitidos directamente a la atmósfera, o secundarios, si se forman en la atmósfera por la transformación de las emisiones gaseosas (108).

La naturaleza química de las partículas depende del proceso que las haya originado. Destacan los compuestos orgánicos, metales pesados, óxidos metálicos y compuestos de calcio, aluminio y silicio, procedentes de polvo del suelo. Entre las fuentes naturales se incluyen la corteza terrestre, la superficie del mar, la vegetación y los microorganismos (emiten bioaerosoles, cuyo principal elemento es el carbono, al tratarse de materia orgánica, entre los que se incluyen los granos de polen), las erupciones volcánicas y relámpagos. Entre las fuentes antrópicas encontramos (108):

- el tráfico, sobre todo en áreas urbanas (óxidos de nitrógeno, partículas de emisión diésel, plomo, cadmio, zinc, níquel...).
- Actividades industriales: emisiones de azufre.
- Quema de biomasa: carbono orgánico, polvo insoluble y cenizas.

La contaminación atmosférica se concibe como la contaminación química de la atmósfera, excluyendo, por tanto, la contaminación de naturaleza biológica, el ruido y las radiaciones.

Dentro del material particulado, los términos PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> hacen referencia a las partículas de un diámetro aerodinámico de 10  $\mu\text{m}$  y 2,5  $\mu\text{m}$ , respectivamente, por tanto, la fracción PM<sub>10</sub> incluye a la fracción PM 2,5. Los granos de polen pueden actuar como núcleos de condensación. Las partículas PM<sub>10</sub> permanecen de forma estable en el aire durante largos periodos de tiempo sin caer al suelo, pudiendo ser trasladadas por el viento a distancias importantes. El tamaño de la partícula determina el riesgo que conlleva para la salud la exposición a este agente. A menor tamaño mayor facilidad para penetrar profundamente en las vías respiratorias (111). No se sabe el efecto que podrían tener las partículas de mayor tamaño vehiculizadas en los granos de polen en la vía digestiva. Los

contaminantes atmosféricos pueden inducir daño directo celular o facilitar el estrés oxidativo (111).

Existe una relación causa-efecto entre el aumento de los contaminantes y los problemas respiratorios en niños, así como una mayor sensibilidad de las personas alérgicas a la contaminación (108,117). La estabilidad estructural del alérgeno es importante para su reactividad (111). No existen datos sobre los efectos que pueden tener en el desarrollo de la esofagitis eosinofílica.

Los contaminantes atmosféricos pueden tener los siguientes efectos directos sobre el polen: modificar su función reproductiva y disminuir su viabilidad y germinación, alterar las características físico-químicas de su superficie, modificar su potencia alergénico y tener un efecto adyuvante incrementando su potencial de riesgo para la salud (118-119). El NO<sub>2</sub> y el ozono en distintos estudios han demostrado aumentar el poder alergénico del polen (120).

La Red de Calidad del Aire del Área de Calidad Atmosférica perteneciente a la D. G. Del Medio Ambiente de la Consejería de Medio Ambiente, Administración Local y ordenación del territorio de la Comunidad de Madrid es la encargada de evaluar la calidad del aire de la ciudad, conociendo las concentraciones de los diferentes contaminantes presentes en el aire.

Sus resultados se publican en su página web:  
[http://gestiona.madrid.org/azul\\_internet/html/web/AvisosAccion.icm?ESTADO\\_MENU=1](http://gestiona.madrid.org/azul_internet/html/web/AvisosAccion.icm?ESTADO_MENU=1).

El objetivo de la zonificación consiste en subdividir y clasificar el territorio en áreas con características similares en cuanto a calidad del aire se refiere. La zonificación se realizó siguiendo criterios objetivos de densidad de población, crecimiento industrial, usos del suelo, orografía, etc. Como resultado del análisis de estos datos la Comunidad de Madrid se divide en siete zonas homogéneas, que disponen de características medioambientales similares:

- Cuatro aglomeraciones (Madrid, Corredor del Henares, Urbana Sur y Urbana Noroeste)
- Tres zonas rurales (Sierra Norte, Cuenca del Alberche y Cuenca del Tajuña)

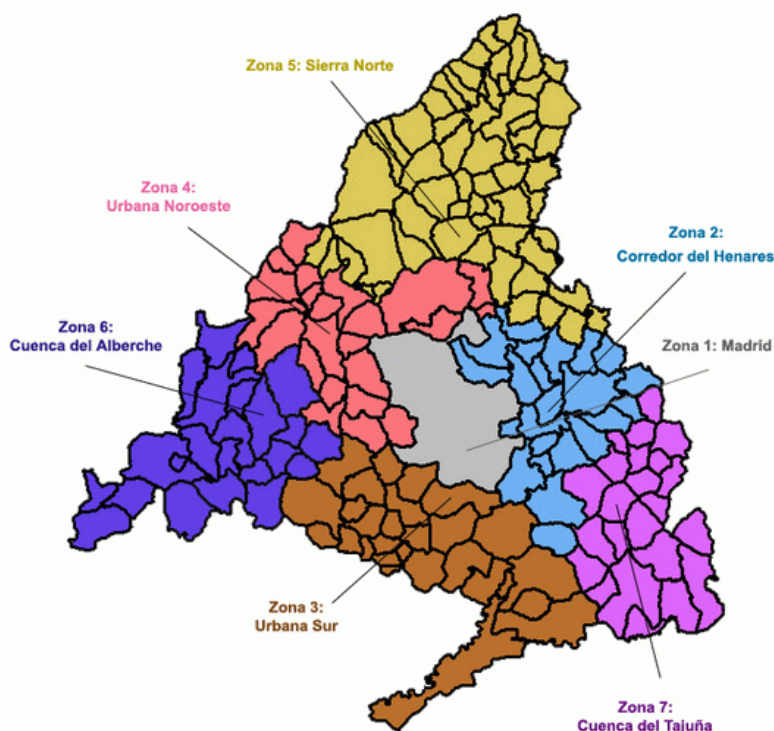


Figura 6 Zonificación de la Red de Calidad del Aire de la Comunidad de Madrid

La Red de Control de la Calidad del Aire (tabla 2) controla los siguientes contaminantes atmosféricos: partículas en suspensión (PM10 y PM2,5), dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono, ozono e hidrocarburos (benceno, BTX). Está formada por 23 estaciones clasificadas en dos subredes en función de sus objetivos de medida:

- Estaciones para la protección de la salud humana, integrada por 20 estaciones.
- Estaciones para la protección de los ecosistemas, integrada por 3 estaciones

ZONIFICACION	CARACTERIZACIÓN	CONTAMINANTE	
		ESTACIÓN	SO2, NO2, CO, PM10, PM2,5 Ben
<b>ZONA 2: Corredor del Henares</b>	Alcalá de Henares	Tráfico	Urbana
	Alcobendas	Industrial	Urbana
	Algete	Fondo urbano	Suburbana
	Arganda del Rey	Industrial	Urbana
	Coslada	Tráfico	Urbana

	Rivas-Vaciamadrid	Fondo Urbano	Suburbana
	Torrejón de Ardoz	Fondo Urbano	Urbana
<b>ZONA 3: Urbana Sur</b>	<b>ESTACIÓN</b>	<b>SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> Ben</b>	<b>O<sub>3</sub></b>
	Alcorcón	Fondo Urbano	Urbana
	Aranjuez	Fondo urbano	Urbana
	Fuenlabrada	Industrial	Urbana
	Getafe	Tráfico	Urbana
	Leganés	Tráfico	Urbana
	Móstoles	Fondo urbano	Urbana
	Valdemoro	Fondo Urbano	Suburbana
<b>ZONA 4: Urbana Noroeste</b>	<b>ESTACIÓN</b>	<b>SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>10</sub>, BTX</b>	<b>O<sub>3</sub></b>
	Collado-Villalba	Tráfico	Urbana
	Colmenar Viejo	Tráfico	Urbana
	Majadahonda	Fondo urbano	Suburbana
<b>ZONA 5: Rural Sierra Norte</b>	<b>ESTACIÓN</b>	<b>SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>10</sub>, BTX</b>	<b>O<sub>3</sub></b>
	El Atazar	Protección de la vegetación (fondo rural)	Fondo Rural
	Guadalix de la Sierra	Rural	Rural
<b>ZONA 6: Cuenca del Alberche</b>	<b>ESTACIÓN</b>	<b>SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>10</sub>, BTX</b>	<b>O<sub>3</sub></b>
	Villa de Prado	Protección de la vegetación (fondo rural)	Fondo Rural
	S. Martín Valdeiglesias	Urbana de fondo	Rural
<b>ZONA 7: Cuenca del Tajuña</b>	<b>ESTACIÓN</b>	<b>SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>10</sub>, BTX</b>	<b>O<sub>3</sub></b>
	Villarejo de Salvanés	Rural	Rural
	Orusco de Tajuña	Protección de la vegetación (fondo rural)	Fondo Rural

Tabla 2 Estaciones de la Red de Calidad del Aire





## **II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



## 1. JUSTIFICACIÓN

Se ha descrito en estudios previos un patrón estacional en la aparición y exacerbaciones de la EEO, aunque discutido por otros autores (73,74,76). Este patrón estacional podría ser distinto según área geográfica, con distinto clima, vegetación y contaminación, en relación a los neuroalergenos presentes en cada área y a su potencial alergénico. Por otro lado, se ha observado el desarrollo de EEO en modelos experimentales inducida por neuroalergenos perennes (*Aspergillus fumigatus* y ácaros del polvo) (95) en los cuales no sería esperable una estacionalidad en su presentación.

Se ha registrado además un aumento creciente de pólenes medioambientales en la Comunidad de Madrid en este periodo. En el estudio retrospectivo realizado en nuestra área se ha observado que la curva de casos nuevos diagnosticados por año en el periodo comprendido entre 2002 y 2013 muestra un trazado similar a la concentración de pólenes medioambientales proporcionados por la Red Palinológica de la Comunidad de Madrid.

En nuestro estudio, limitado metodológicamente por su diseño retrospectivo, se ha inferido un modelo de regresión lineal capaz de predecir la incidencia de casos de esofagitis eosinofílica en relación con la concentración de pólenes medioambientales anuales.

## 2. HIPÓTESIS

En este estudio planteamos como hipótesis la existencia de un patrón geográfico y estacional en el diagnóstico de esofagitis eosinofílica en edad pediátrica en relación con la concentración de pólenes, que varía según el periodo de polinización y otros factores medioambientales (contaminantes atmosféricos).

## 3. OBJETIVOS

Como objetivo principal se plantea describir el patrón geográfico-estacional del diagnóstico de la esofagitis eosinofílica en edad pediátrica en nuestro medio.

Como objetivos secundarios se plantean:

- Conocer la incidencia de diagnóstico de esofagitis eosinofílica en población pediátrica.

- Describir la presentación clínica y endoscópica por edad y respuesta a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.
- Estudiar el papel de los pólenes medioambientales y contaminantes atmosféricos como factores etiopatogénicos involucrados en la incidencia y momento de presentación de la EEO en población pediátrica diagnosticada en el suroeste de la Comunidad de Madrid.

# III. PACIENTES Y MÉTODOS



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional prospectivo longitudinal multicéntrico incluyendo todos los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica entre septiembre 2014 y agosto de 2016 (tiempo total 24 meses) en las unidades de Gastroenterología pediátrica de los 12 hospitales públicos del suroeste de la Comunidad de Madrid. Se realizó una valoración retrospectiva de los síntomas de los casos identificados. Se asignó un código numérico por centro, siendo estos:

- Fundación Hospital de Alcorcón (01).
- Hospital Universitario Doce de Octubre (02).
- Hospital Universitario de Fuenlabrada (03).
- Hospital Universitario de Getafe (04).
- Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla (05).
- Hospital Universitario Infanta Elena de Valdemoro (06).
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Madrid-Majadahonda (07).
- Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Móstoles (08).
- Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés (09)
- Hospital General Universitario de Collado-Villalba (10).
- Hospital de El Escorial (11).
- Hospital de Aranjuez (12)

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- Tener una edad menor a 15 años.
- Ser diagnosticado dentro del periodo del estudio (septiembre 2014 – agosto 2016) de esofagitis eosinofílica definida como la observación de  $\geq 15$  eosinófilos por campo de gran aumento en biopsia esofágica acompañada de síntomas de disfunción esofágica en ausencia de otra causa posible de eosinofilia esofágica (1).

Los criterios de exclusión fueron:

- Tener una edad mayor o igual a 15 años.
- Haber sido diagnosticado de esofagitis eosinofílica antes de septiembre 2014 y después de agosto 2016.
- Presencia de comorbilidad tipo: esofagitis cáustica o viral, achalasia, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía esofágica previa o atresia esofágica, conectivopatías y

síndromes hipereosinofílicos y otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios.

- No pertenencia a área sanitaria de estudio (áreas 6, 8, 9, 10 y 11 según zonificación de salud de la Comunidad de Madrid).

## **2. ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES**

Los datos clínicos fueron tratados de forma anónima tras solicitud de consentimiento informado (ver modelo en [anexo 1](#)) por escrito según la Ley 41/2002 del 14 de noviembre o Ley de Autonomía del paciente.

La codificación de cada paciente se realizó mediante un número en el cual:

- La primera cifra será la propia de cada hospital (ver listado de hospitales participantes).
- Las cifras siguientes serán el número sucesivo recibido en cada hospital en función del orden de aparición.

Ejemplo: el tercer paciente diagnosticado desde el inicio del estudio en el Hospital U. Infanta Elena de Valdemoro, número 6 de los 11 hospitales participantes, será: “63”.

En cada paciente se realizaron las intervenciones, tratamiento y seguimiento de acuerdo a la práctica clínica habitual. No hubo conflicto ético y el estudio fue aprobado el 25 de Julio de 2014 por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz (ver copia en [anexo 2](#)).

## **3. VARIABLES REGISTRADAS**

Las variables registradas ([anexo 3](#)) de cada paciente fueron:

- Fecha de nacimiento: formato XX/XX/XX
- Fecha de primera consulta: formato XX/XX/XX
- Mes y año de inicio de síntomas: XX/XX
- Fecha de endoscopia diagnóstica: formato XX/XX/XX



- Tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBP) (omeprazol/esomeprazol, a dosis de 1-2mg/Kg/día máx. 80 mg/día) previo mínimo 8 semanas: SI/NO.
- Fecha de endoscopia tras IBP: formato XX/XX/XX
- Fenotipo Respondedor a IBP/No respondedor a IBP: RESP/NRESP
- Edad: se obtuvo automáticamente mediante hoja de cálculo tipo Excel tras resta de fechas de nacimiento y fecha de endoscopia diagnóstica.
- Género: Varón/mujer
- Localidad de residencia
- Síntoma principal de presentación:
  - o síntomas de disfunción esofágica:
    - Pirosis: SI/NO.
    - Dolor retroesternal: SI/NO.
    - Impactación: SI/NO.
    - Ascenso de comida: SI/NO.
    - Dolor abdominal: SI/NO.
    - Vómitos/regurgitaciones: SI/NO.
    - Disfagia: SI/NO.
    - Rechazo de alimentación: SI/NO.
    - Tos: SI/NO.
    - Hematemesis: SI/NO.
    - Otros: SI/NO.
  - o síntomas en relación con un alimento: SI/NO.
  - o hallazgo casual: SI/NO.
- Comorbilidad alérgica asociada:
  - o Antecedentes personales:
    - o Dermatitis atópica: SI/NO.
    - o Alergia alimentaria: SI/NO.
    - o Asma: SI/NO.
    - o Rinoconjuntivitis alérgica: SI/NO.
    - o Inducción de tolerancia oral a alimento: SI/NO.
  - o Recibe inmunoterapia oral: SI/NO.
  - o Antecedentes familiares:

- o Asma, Rinoconjuntivitis alérgica, alergia alimentaria y/o dermatitis atópica: SI/NO.
  - o Esofagitis eosinofílica: SI/NO.
- Comorbilidad asociada (enfermedad crónica): texto libre
- Antecedentes de alergia alimentaria (IgE y no IgE mediada):
  - Leche: Resuelta/No Resuelta/No.
  - Huevo: Resuelta/No Resuelta/No.
  - Pescado/Marisco: Resuelta/No Resuelta/No.
  - Trigo/Maiz/Arroz: Resuelta/No Resuelta/No.
  - Frutos secos: Resuelta/No Resuelta/No.
  - Legumbres: Resuelta/No Resuelta/No.
  - Carnes: Resuelta/No Resuelta/No.
- Antecedentes de alergia o sensibilización a neumoaerógenos:
  - Platanus: SI/NO/Desconocido.
  - Arizónicas: SI/NO/Desconocido.
  - Gramíneas: SI/NO/Desconocido.
  - Alternaria alternata: SI/NO/Desconocido.
  - Dermatophagoides (Ácaros del polvo): SI/NO/Desconocido.
  - Malezas: SI/NO/Desconocido.
  - Epitelios: SI/NO/Desconocido.

Tras el diagnóstico inicial se realizó estudio alérgico habitual mediante IgE específica sérica CAP o Prick en cada centro hospitalario del cual se recogió:

- Estudio de neumoaerógenos: según [anexo 4](#): Positivo/Negativo/no realizado.
- Estudio Sensibilización alimentaria: según [anexo 4](#): Positivo/Negativo/No realizado.

Se recogió la presentación endoscópica mediante el *Endoscopic Reference Score* (EREFs) (29) antes y después del tratamiento con IBP valorando la presencia de: anillos fijados, exudados blanquecinos, surcos longitudinales, edema, estenosis, papel crepé. Se incluyó la presencia endoscópica de erosiones en el epitelio esofágico, sugerente de daño péptico asociado. Se incluyó también el recuento de eosinófilos por campo de gran aumento en tercio distal, medio y opcionalmente el proximal. Se incluye la hoja de recogida en el

[anexo 5](#). Se consideró como respuesta histológica al tratamiento con IBP y por tanto como respondedor al hallazgo de menos de 15 Eo/CGA tras tratamiento con IBP.

#### 4. DATOS DEMOGRÁFICOS PARA EL CÁLCULO DE INCIDENCIA

La población de referencia denominadora para el cálculo de incidencias se obtuvo del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid (disponible en <http://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/padron/estructupcrd.htm>). Para el primer periodo de estudio, comprendido entre septiembre de 2014 y agosto de 2015, se tomó como referencia la población menor de 15 años asignada por área sanitaria en 2014. Para el segundo periodo, comprendido entre septiembre de 2015 y agosto de 2016, la población de referencia fue la correspondiente a 2015. Las áreas sanitarias incluidas, según antigua zonificación de salud (figura 7) fueron:

- Área 6 (Oeste): Hospital U. Puerta de Hierro Madrid-Majadahonda, Hospital G. U. de Collado-Villalba, Hospital de El Escorial.
- Área 8 (Sur Oeste 1): Fundación Hospital de Alcorcón, Hospital U. de Móstoles, Hospital U. Rey Juan Carlos de Móstoles.
- Área 9 (Sur Oeste 2): Hospital U. de Fuenlabrada, Hospital U. Severo Ochoa de Leganés.
- Área 10 (Sur 1): Hospital U. de Getafe, Hospital U. Infanta Cristina de Parla.
- Área 11 (Sur 2): Hospital U. Infanta Elena de Valdemoro, Hospital de Aranjuez, Hospital U. Doce de Octubre.

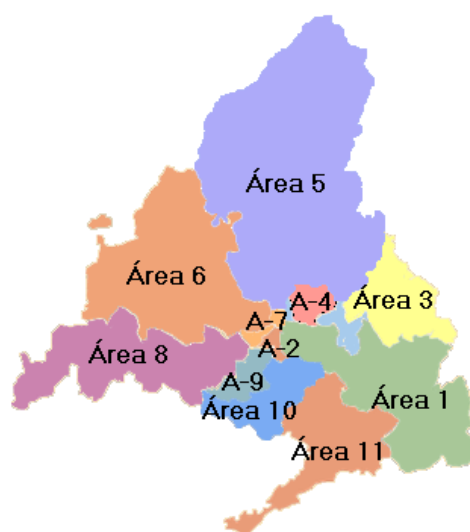


Figura 7 Mapa de la antigua zonificación de salud de la Comunidad de Madrid

Los pacientes recogidos fueron asignados a cada área sanitaria según su localidad de origen, independientemente del hospital en que hubieran sido diagnosticados.

Cada centro sanitario participante recogió el número de gastroscopias totales por mes realizadas a menores de 15 años en el periodo de estudio. La hoja de recogida se presenta en el [anexo 6](#).

## 5. DATOS AMBIENTALES:

### 5.1 Medición de pólenes circulantes

Para el estudio de relación causal con los pólenes circulantes se usaron los recuentos diarios de granos de polen/m<sup>3</sup> proporcionados por la Red PalinoCAM ([www.madrid.org/polen](http://www.madrid.org/polen)). Se usaron los recuentos procedentes de los captadores más cercanos al área de estudio referidos en el [anexo 7](#).

Los captadores usados por área sanitaria fueron:

- Área 6: Media entre captadores de Las Rozas y Villalba.
- Área 8: Las Rozas
- Área 9: Leganés
- Área 10: Getafe
- Área 11: Promedio entre captadores de Ayuntamiento de Madrid y Aranjuez.

Para el análisis global se utilizó el recuento medio mensual de todos los captadores de los tipos polínicos más frecuentes: *Artemisia*, *Cupressaceae* (ciprés, arizónica, tuya y enebro), *Olea* (olivo, acebuche), *Platanus* (plátano), *Gramineae/Poaceae* (gramíneas), *Quercus* (encina, roble) y *Urticaceae* (parietaria, ortiga).

Para el estudio por áreas sanitarias se utilizó el recuento medio de cada tipo polínico usando los datos de los captadores propios de cada área.

### 5.2 Medición de contaminantes

La concentración de contaminantes medioambientales (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, O<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub>) se obtuvo de la página web: [www.madrid.org/calidaddelaire](http://www.madrid.org/calidaddelaire). En caso de que hubiera más de una estación dentro de un área sanitaria se usó la media mensual de las mediciones. Las estaciones incluidas se enumeran en la tabla 3.

Estación	NO <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	PM <sub>2,5</sub>	PM <sub>10</sub>
Leganés	X	X		X
Fuenlabrada	X	X		X
Móstoles	X	X		X
Alcorcón	X	X	X	
Majadahonda	X	X		X
Aranjuez	X	X		X
Collado Villalba	X	X	X	
Valdemoro	X	X	X	
Urbana Sur	X	X	X	X
Getafe		X		X
Urbana Noroeste			X	X

Tabla 3 Estaciones de medición de contaminantes y tipo de contaminantes recogidos

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, los valores de variables continuas se resumen mediante sus correspondientes medias y desviación estándar, mínimo y máximo. En el caso de variables categóricas nominales se indica su frecuencia absoluta y relativa.

Se realizaron comparaciones entre las variables registradas según edad (menor de 8 años y 8-15 años) y según fenotipo de respuesta a IBP (respondedor y no respondedor). Para analizar las diferencias existentes en los valores de variables continuas se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes en el caso de que se cumpliera la condición de normalidad. Para estimar la normalidad de la distribución se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnoff. Para las variables en las que no se pudo aceptar la condición de normalidad se aplicó la correspondiente prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para analizar si las diferencias observadas en las frecuencias de las variables cualitativas de interés eran estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), se usó el test de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 superara el 20%.

Para describir la frecuencia de aparición de nuevos casos de esofagitis eosinofílica se calcularon las tasas de incidencia, tomando como denominador la población de referencia menor de 15 años de cada área sanitaria incluida en el estudio. Esta descripción se realizó para cada mes del periodo de análisis, con el fin de observar posibles patrones estacionales de mayor incidencia diagnóstica.

Para el estudio del patrón geográfico de la enfermedad se realizaron modelos de regresión en el que se incluyeron como variables predictoras el área sanitaria, su población de referencia, incidencias, número total de endoscopias realizadas, concentraciones de contaminantes y promedios polínicos de cada área.

Para estudiar los posibles factores asociados con la incidencia de la enfermedad se utilizaron modelos de regresión de Poisson o modelos de regresión binomial negativa en aquellos casos en los que los datos presentaban sobre dispersión. En todos los modelos se ajustó por el número total de endoscopias, con el fin de obviar el posible efecto confusor de la búsqueda activa de la enfermedad. Se estudió la relación entre la incidencia mensual de la enfermedad y los siguientes factores: concentraciones mensuales de pólenes, periodos de alta y baja polinización y concentraciones de contaminantes (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub>). La comparación de incidencias se llevó a cabo mediante el cálculo del riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%.

Se consideraron como periodos de alta y baja polinización los indicados en los Documentos Técnicos de Salud Pública de la Red PalinoCAM nº 70 (disponibles en: [www.madrid.org/polen](http://www.madrid.org/polen)). Se estudió la existencia de diferencias entre concentraciones polínicas medias entre ambos periodos mediante prueba de Mann-Whitney. Se describen a continuación los periodos de alta polinización:

- *Artemisia*: agosto a noviembre.
- *Cupressaceae* (ciprés, arizónica, tuya y enebro): de noviembre a marzo.
- *Olea* (olivo, acebuche): desde la última semana de abril hasta la tercera de junio (mayo y junio).
- *Platanus* (plátano): el periodo de polinización es muy corto (2-4 semanas) comenzando en la segunda quincena de marzo con variaciones interanuales por factores meteorológicos y la poda.

- *Gramineae/Poaceae* (gramíneas): las más frecuentes son en abril, mayo y junio y julio, aunque algunas especies también florecen desde agosto hasta octubre, noviembre y diciembre. Las mayores elevaciones ocurren entre la semana 20 y la 28 (mayo a julio).
- *Quercus* (encina, roble): inicio a finales de marzo hasta junio.
- *Urticaceae* (parietaria, ortiga): se encuentra en la atmósfera de Madrid durante todo el año, pero en cantidades muy pequeñas, siendo más abundante durante marzo, abril, mayo y junio.

Para estudiar si la concentración de un determinado contaminante (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub>) podría potenciar el riesgo asociado a la concentración de una partícula de polen en concreto (interacción o modificación del efecto) se utilizó un modelo de regresión que incluyó la concentración de polen, la concentración de contaminante y un término de interacción entre los dos.

## **7. MEMORIA ECONÓMICA**

Al tratarse de un estudio observacional prospectivo, sin ninguna intervención especial fuera del protocolo habitual de estudio de estos pacientes según guías clínicas actuales, no es necesaria una memoria económica.

## **8. CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

## **9. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA DE REUNIONES**

Se realizó una reunión previa con los representantes de los distintos hospitales para presentación del estudio tras envío del protocolo de estudio para aprobación por CEIC de centro de referencia (Fundación Jiménez Díaz).

Se inició la recogida de datos en septiembre 2014 y se hizo una reunión de corte en septiembre 2015. Posteriormente se continuó la recogida de datos desde septiembre 2015 a agosto de 2016. En septiembre 2016 se completó la recogida de datos y se inició la fase de análisis global.





# IV. RESULTADOS



## 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Se incluyen un total de 148 pacientes diagnosticados entre septiembre de 2014 a agosto de 2016 en los 12 hospitales públicos del suroeste de la Comunidad de Madrid, de los cuales, el 34,5% eran mujeres (n=51) y 65,5% varones (n=97) siendo la relación varon/mujer 1,9/1. La edad media de los pacientes fue  $9,7 \pm 3,52$  años y la mediana 10,43 años (0,6-14,98 años). En el análisis definitivo los pacientes fueron asignados al área sanitaria correspondiente según su localidad de domicilio habitual. El origen de los pacientes según área sanitaria y los casos aportados por cada centro participante se resumen en la tabla 4.

HOSPITAL	Área sanitaria					Nº DE CASOS
	6	8	9	10	11	
Hospital de El Escorial (HE)	1					1
Hospital de Fuenlabrada (HFLR)			22			22
Hospital General de Villalba (HGV)	3					3
Hospital Infanta Cristina de Parla (HIC)			2	8		10
Hospital U. Rey Juan Carlos de Móstoles (HURJC)		2	1			3
Hospital U. Doce de Octubre de Madrid (HU12O)		4	1	2	14	21
Hospital U. de Aranjuez (HUA)					1	1
Hospital U. Fundación de Alcorcón (FHA)		6		1	1	8
Hospital U. de Getafe (HUGF)			1	4		5
Hospital U. Infanta Elena de Valdemoro (HUIE)	1			2	8	11
Hospital U. Puerta de Hierro (HUPH)	39	1			2	42
Hospital U. Severo Ochoa de Leganés (HUSO)			21			21
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>13</b>	<b>48</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>148</b>

Tabla 4 Distribución de casos según hospital de diagnóstico

La población de referencia denominadora para el cálculo de incidencias se presenta en el [anexo 8](#) de forma global, por edad, periodo y área sanitaria.

## 2. DATOS CLÍNICOS

Del total de pacientes incluidos, 135 refirieron un momento probable de inicio de su sintomatología. El tiempo medio transcurrido entre el inicio subjetivo de los síntomas y la primera visita al especialista fue de 10,13 meses (mediana: 4,17 meses; rango: 0-60 meses) y el tiempo medio transcurrido desde la primera consulta hasta la realización de la endoscopia diagnóstica fue de 1,84 meses (mediana: 1,07 meses; rango: 0-28 meses). Finalmente, el tiempo total de demora diagnóstica fue de  $11,15 \pm 13,69$  meses (0-62,4 meses). Se representan en diagrama de cajas los distintos tiempos considerados, de forma global y por grupo de edad en las figuras 8, 9 y 10:

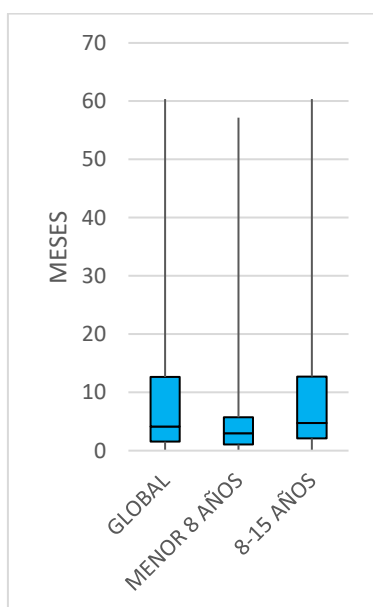


Figura 8 Tiempo Síntomas-Consulta

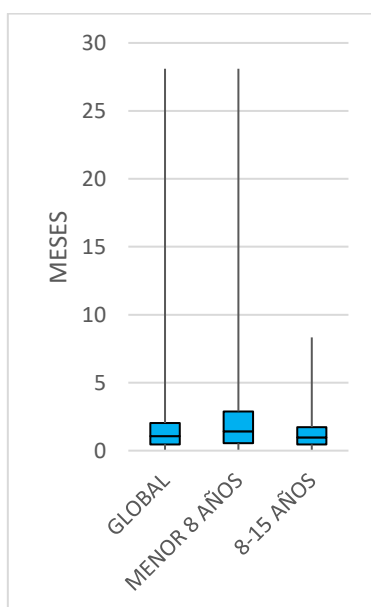


Figura 9 Tiempo Consulta-Endoscopia

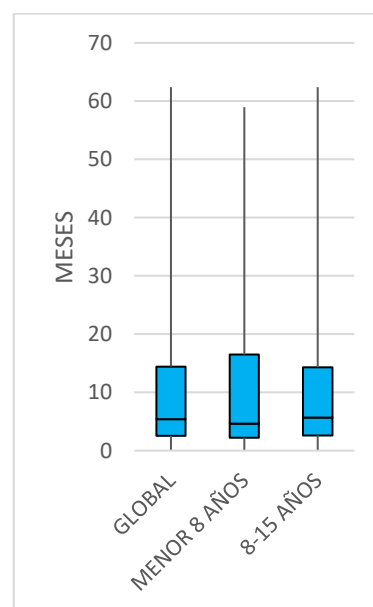


Figura 10 Tiempo total

Se realizó una comparación de los tiempos de espera por grupo de edad. La descripción de las variables se realiza con la mediana y los cuartiles, y las comparaciones se realizan con la prueba de Mann-Whitney. En el grupo menor de 8 años ( $n=44$ ) la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su primera visita en consultas de gastroenterología fue de 3 meses en comparación con el grupo de 8-15 años en el que fue de 4,77 meses ( $p<0,05$ ). Sin embargo, la mediana de tiempo que transcurrió desde la consulta hasta la realización de la endoscopia fue de 0,98 meses en el grupo de 8-15 años en comparación con el grupo menor de 8 años, en el que fue de 1,42 meses ( $p=0,054$ ). Por tanto, los niños más pequeños fueron más pronto remitidos a consulta, pero fue el grupo mayor el que tardó menos en ser valorado mediante endoscopia diagnóstica.

La frecuencia de síntomas de presentación al diagnóstico se representa en la figura 11. Los síntomas más frecuentes fueron: dolor abdominal, disfagia e impactación.

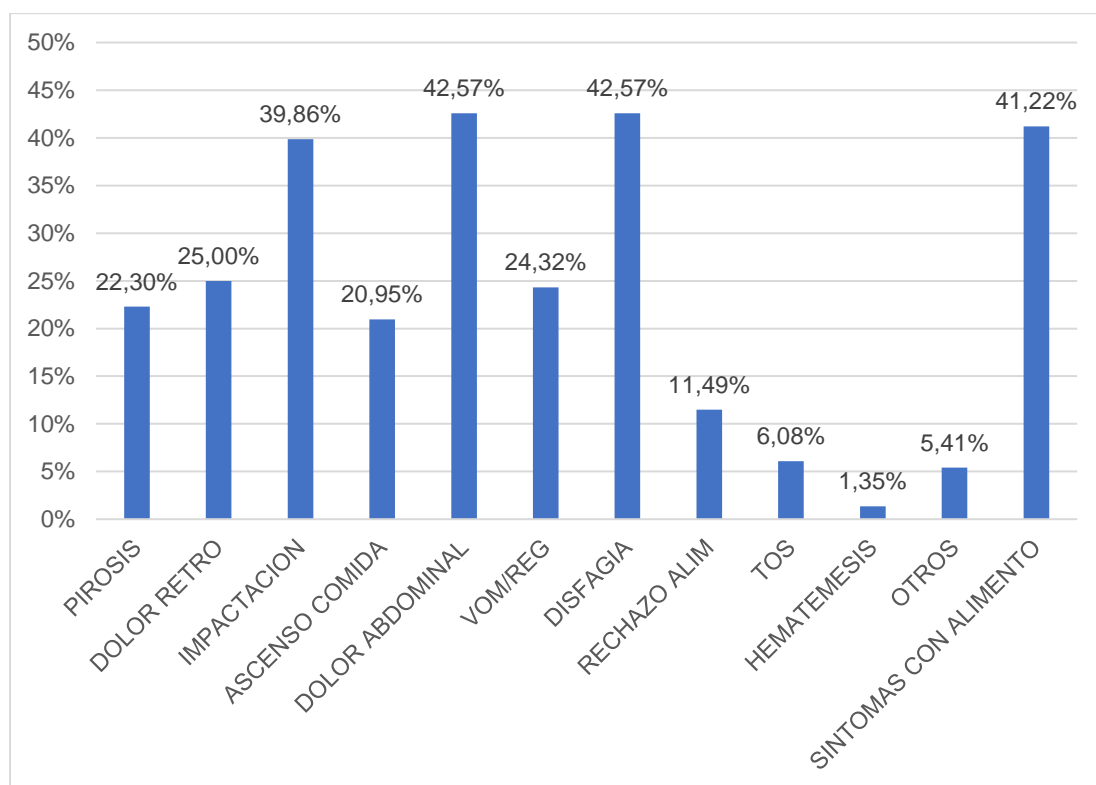


Figura 11 Presentación clínica al diagnóstico

La mediana y rango de edad de presentación de cada síntoma fue: pirosis 12,27 años (5,66 – 14,24 años), dolor retroesternal 11,68 años (4,39 – 14,89 años), impactación

esofágica 11,55 años (0,6 – 14,98 años), ascenso de comida 10,86 años (5,66 – 14,24 años), dolor abdominal 10,39 años (2,80 – 14,39 años), vómitos/regurgitaciones 9,03 años (2,80 – 14,76 años), disfagia 11,55 años (1,19 – 14,89 años), rechazo de alimentación 10,82 años (5,6 – 14,09 años), tos 7,45 años (4,12 – 12,07 años) y hematemesis 4,87 años (0,77 – 8,96 años). Otros síntomas incluyeron: afonía (1), dispepsia (1), eructos (2), fobia a la ingesta (1), pérdida ponderal (1) y saciedad precoz (1). Se representa en la figura 12 el diagrama de cajas con la edad (años) mínima y máxima de cada síntoma, mediana y cuartiles:

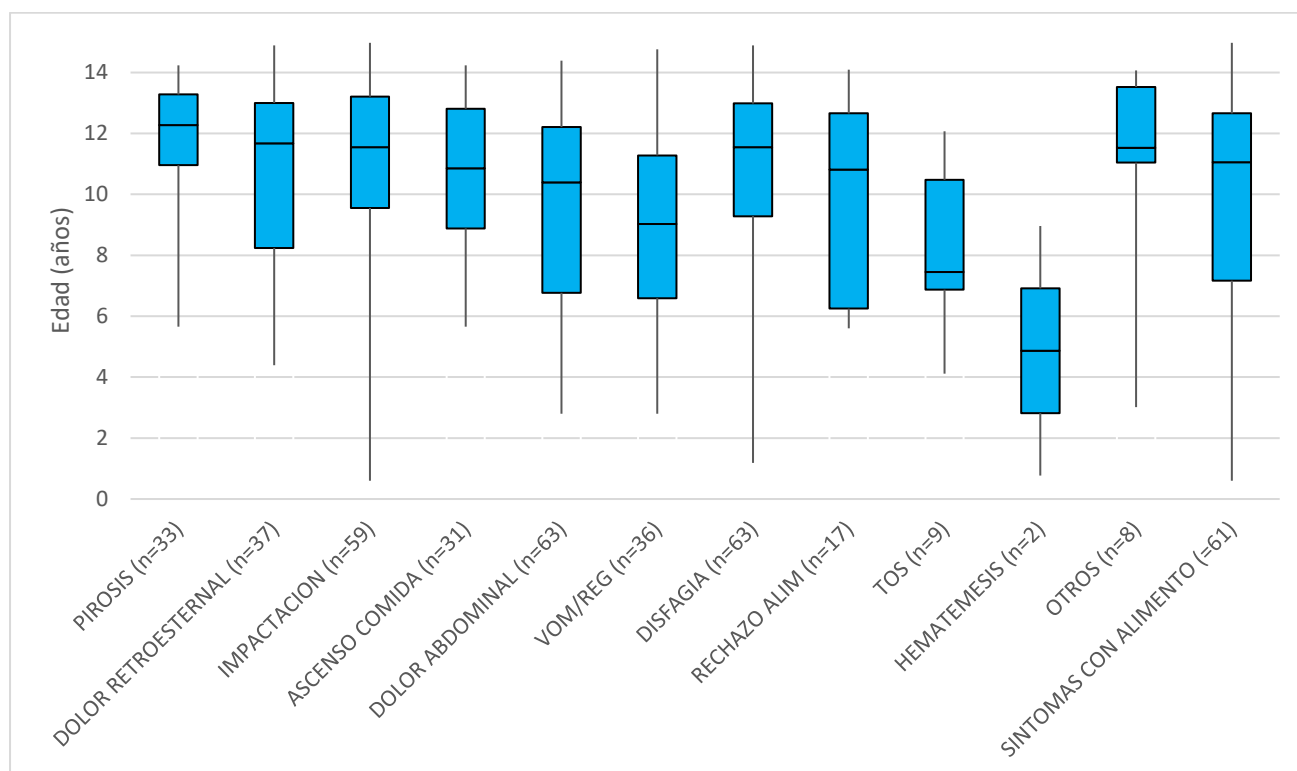


Figura 12 Distribución de la edad(años) según síntoma de presentación

El 41,22% (n=61) de los pacientes refirieron síntomas con la ingesta de algún alimento. Se presentan en la figura 13 los alimentos implicados siendo los más frecuentes la carne y el arroz.

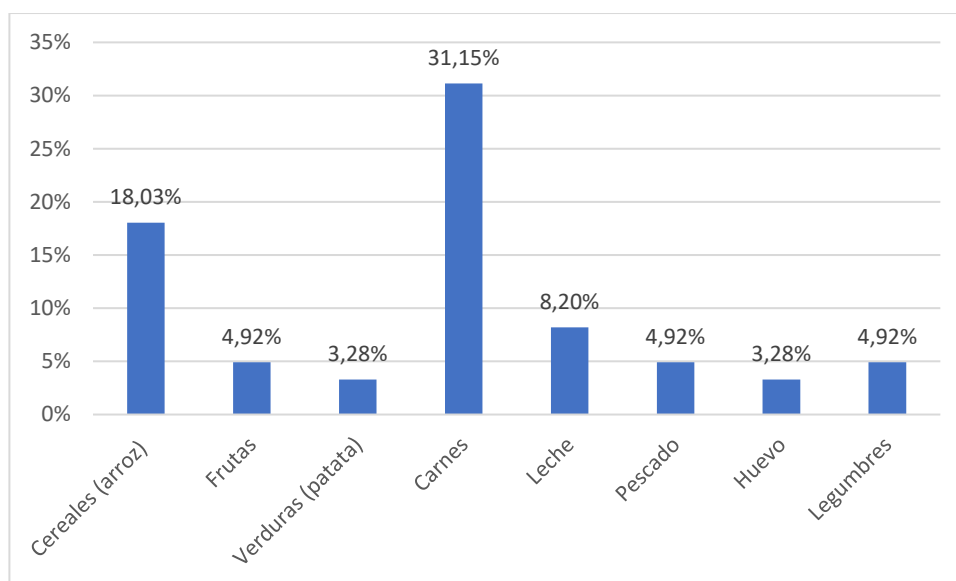


Figura 13 Alimentos más frecuentemente implicados en los síntomas de los pacientes

Se comparó la frecuencia sintomática al diagnóstico por grupos de edad. Los resultados se presentan en la tabla 5:

	Menores 8 años (n=48)	8-15 años (n=100)	Total (n=148)	p
Pirosis	10,42%	28,00%	22,3%	0,028
Dolor retroesternal	18,75%	28,00%	25%	0,311
Impactación alimentaria	22,92%	48,00%	39,86%	0,006
Ascenso de comida	10,42%	26,00%	20,95%	0,049
Dolor abdominal	47,92%	40,00%	42,57%	0,463
Vomitos/regurgitaciones	33,33%	20,00%	24,32%	0,118
Disfagia	27,08%	50,00%	42,57%	0,014
Rechazo de alimentación	10,42%	12,00%	11,49%	0,994
Tos	10,42%	4,00%	6,08%	0,15
Hematemesis	2,08%	1,00%	1,35%	0,545
Otros	2,08%	7,00%	5,41%	0,438
Hallazgo casual	22,92%	7,00%	12,8%	0,012
Síntomas con alimento	37,50%	43,00%	41,22%	0,647

Tabla 5 Frecuencia sintomática según grupo de edad

Tras este análisis, se describieron diferencias en la forma de presentación según el grupo de edad en algunos de los síntomas registrados. Así, los pacientes mayores de 8 años

son los que refirieron con mayor frecuencia síntomas típicos de la enfermedad (disfagia e impactación alimentaria) a diferencia del grupo menor de 8 años, cuya sintomatología fue más inespecífica. Esto pudo contribuir al retraso diagnóstico en este grupo de edad. El hallazgo casual, en relación con síntomas no atribuidos inicialmente a la propia enfermedad (reflujo, fallo de medro o rechazo de alimentación), fue mucho más frecuente en el grupo menor de 8 años.

Se compararon los antecedentes alérgicos previos al diagnóstico por grupos de edad sin encontrar diferencias. Los resultados se presentan en la tabla 6.

	Menores 8 años (n=48)	8-15 años (n=100)	Total (n=148)	p
AP Dermatitis atópica	14,58%	18,00%	16,89%	0,776
AP Alergia alimentaria	25,00%	23,00%	23,65%	0,951
AP Asma	31,25%	30,00%	30,41%	1
AP Rinoconjuntivitis alérgica	20,83%	33,00%	29,05%	0,183
AP Inducción tolerancia oral	8,33%	12,00%	10,81%	0,697
AP Inmunoterapia oral	4,17%	3,00%	2,7%	0,659
AF 1º grado Asma/RCA/DA/Alergia alimentaria	22,92%	25,00%	24,32%	0,943
AF 1º grado EEO	2,08%	3,00%	2,7%	1

*Tabla 6 Comparación de antecedentes alérgicos previos al diagnóstico según grupo de edad*

La comorbilidad no alérgica más frecuente fue: gastritis por *H. pylori* (n=11), enfermedad celiaca (n=7), reflujo gastroesofágico (n=7) y esofagitis herpética (n=3).



Los antecedentes alérgicos a alimentos y neumoalergenos previos al diagnóstico se resumen en la figura 14:

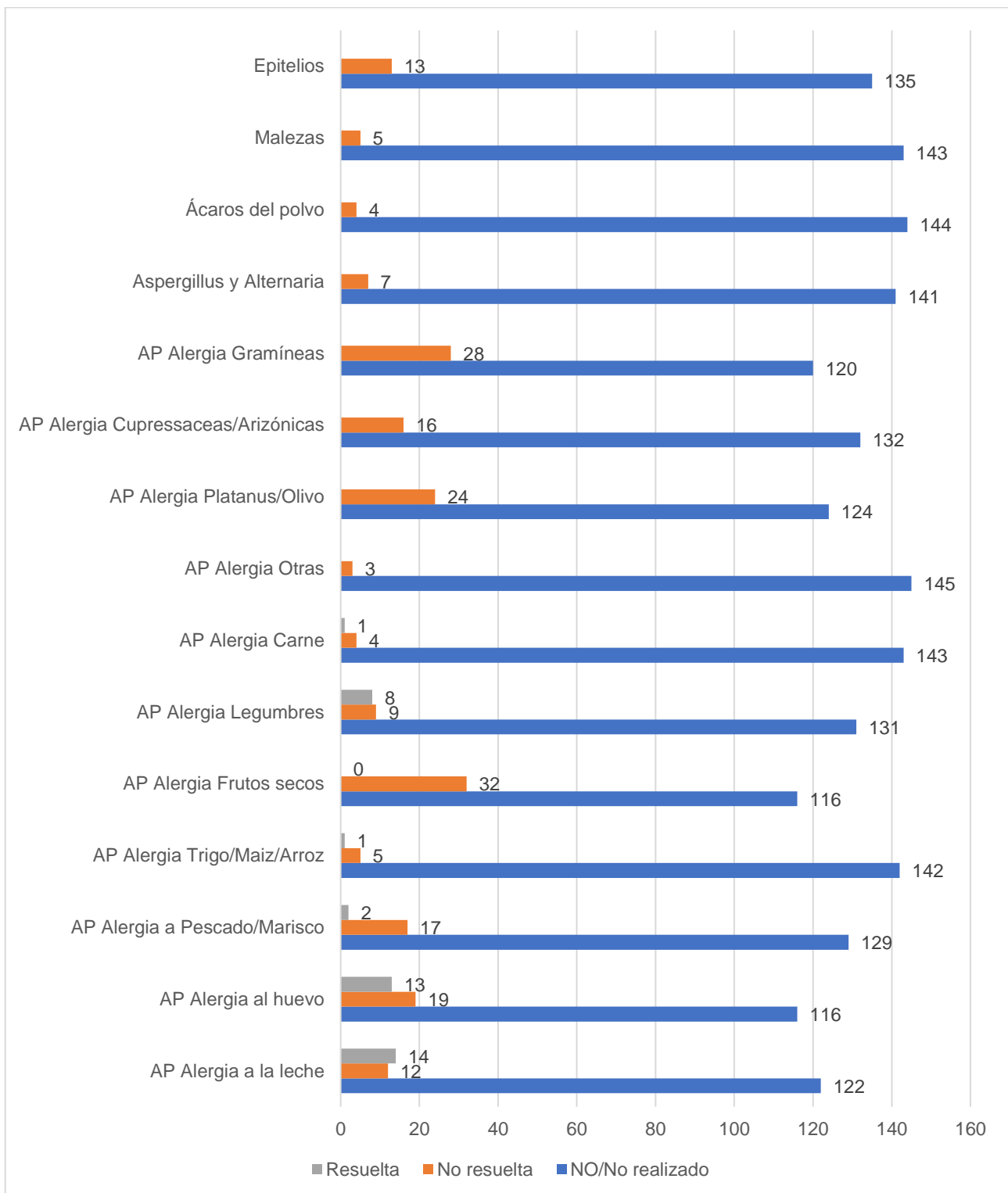


Figura 14 Antecedentes alérgicos a alimentos/neumoalergenos previos al diagnóstico

El resultado del estudio alergológico realizado tras el diagnóstico se presenta en la figura 15:

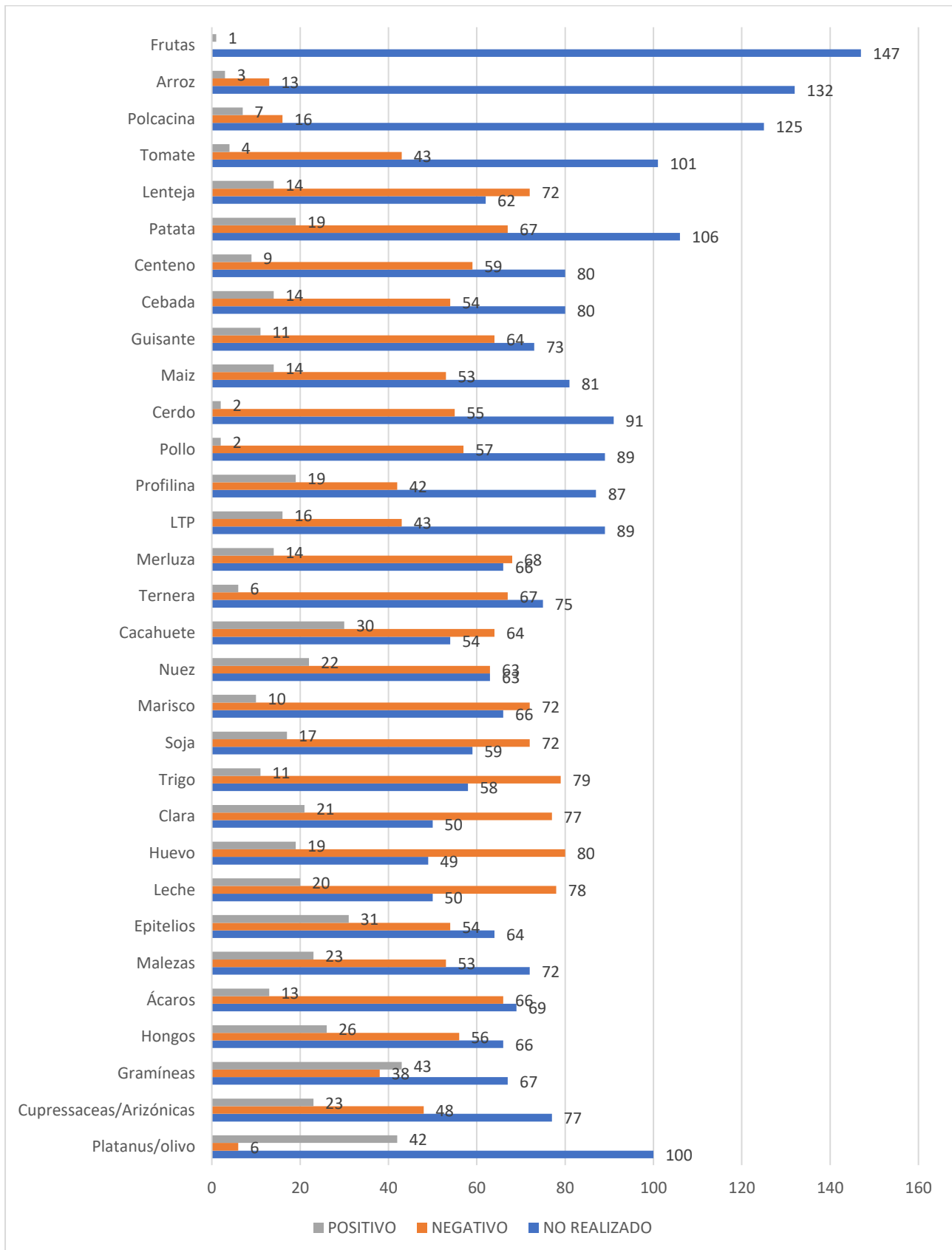


Figura 15 Estudio alergológico tras diagnóstico (CAP y/o PRICK)

### 3. EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA

La figura 16 presenta la frecuencia de hallazgos endoscópicos al diagnóstico siendo los más prevalentes la presencia de surcos longitudinales (80,14%), exudados blanquecinos (76,43%) y edema mucoso (73,05%), correspondiente a un fenotipo inflamatorio propio del niño.

Los hallazgos endoscópicos y la puntuación EREFS score al diagnóstico se presentan de forma global y por grupo de edad (“menores de 8 años” y “8-15 años”) en las figuras 16 y 17, respectivamente. No hubo diferencias por tramos de edad en los hallazgos endoscópicos al diagnóstico:

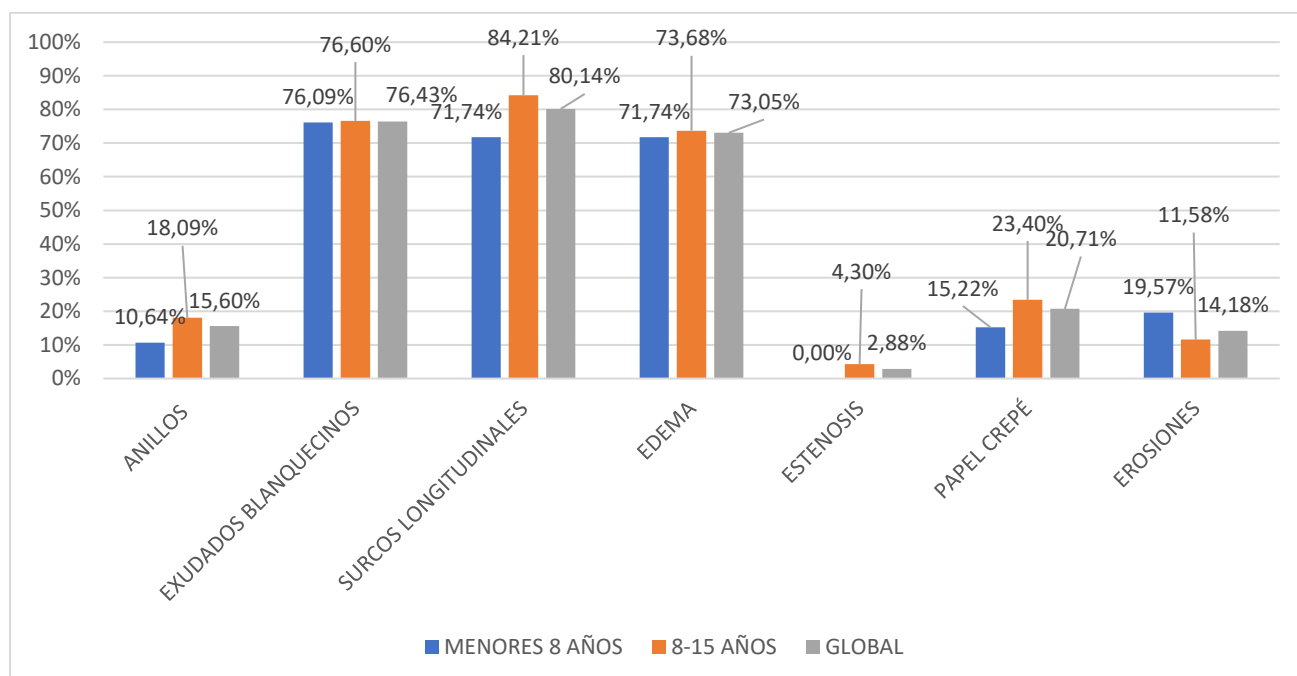


Figura 16 Hallazgos endoscópicos al diagnóstico según grupo de edad

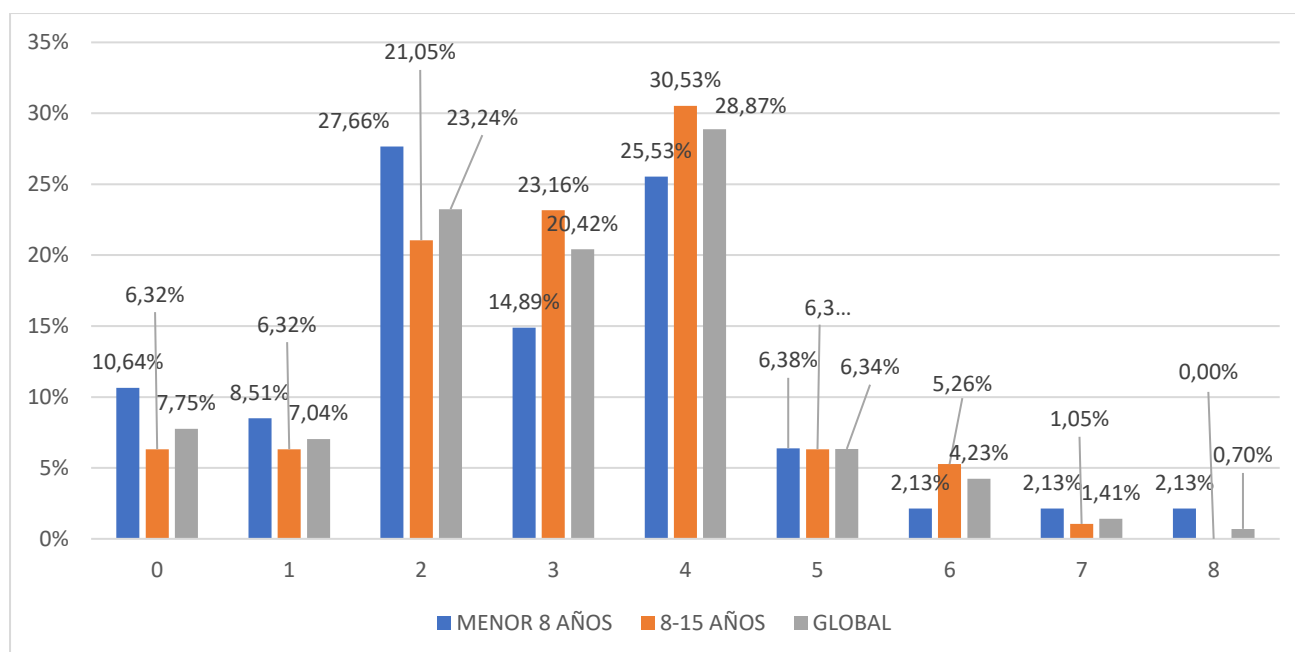


Figura 17 EREFS score al diagnóstico según grupo de edad

Se comparó la evaluación endoscópica al diagnóstico según grupo de edad junto a las variables histológicas que incluyeron los recuentos de Eo/CGA. Los datos se reflejan en la tabla 8. Se encontró un mayor recuento de eosinófilos en los tercios distal y medio esofágicos en el grupo de 8-15 años. Esta diferencia no se encontró en el tercio proximal.

Variable	Menores de 8 años (n=48)	8-15 años (n=100)	P
ERFS pre	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0.300
Eo/CGA TERCIO DISTAL	27,5 (20,0; 40,0)	45,0 (30,0; 65,0)	<b>0.013</b>
Eo/CGA TERCIO MEDIO	27,0 (20,0; 45,0)	47,0 (30,0; 60,0)	<b>0.042</b>
Eo/CGA TERCIO PROXIMAL	24,5 (8,5; 42,0)	27,0 (14,0; 50,0)	0.437

Tabla 7 Comparación datos endoscópicos e histológicos según grupo de edad al diagnóstico (mediana; p25; p75)

#### 4. RESPUESTA A IBP

Del total de 148 casos, 136 (91,89%) registraron respuesta, positiva o negativa, a IBP siendo clasificados como “respondedores” (n=71) (52,2% de respuesta a IBP) y “no respondedores” (n=65), respectivamente.

En el grupo “respondedor” el 38% (n=27) fueron mujeres y el 62% (n=44) varones de edad media  $9,96\pm 3,31$  años. En el grupo “no respondedor” el 26,15% (n=17) fueron mujeres y el 73,85% (n=48) varones y la edad media fue  $9,33\pm 3,8$  años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre ambos grupos ( $p=0,303$ ). El porcentaje de respuesta en el grupo menor de 8 años (n=47) fue 48,94% mientras que en el grupo de 8-15 años (n=89) fue 53,93%. No hubo diferencias en la presentación clínica (tabla 8) ni en los antecedentes alérgicos (tabla 9) según respuesta a IBP.

	No respondedor (n=65)		Respondedor (n=71)		p
	NO	SI	NO	SI	
Pirosis	83,08%	16,92%	73,24%	26,76%	0,24
Dolor retroesternal	72,31%	27,69%	74,65%	25,35%	0,909
Impactación alimentaria	58,46%	41,54%	59,15%	40,85%	1
Ascenso de comida	78,46%	21,54%	78,87%	21,13%	1
Dolor abdominal	58,46%	41,54%	54,93%	45,07%	0,809
Vomitos/regurgitaciones	73,85%	26,15%	76,06%	23,94%	0,921
Disfagia	61,54%	38,46%	50,70%	49,30%	0,272
Rechazo de alimentación	92,31%	7,69%	83,10%	16,90%	0,173
Tos	93,85%	6,15%	92,96%	7,04%	1
Hematemesis	96,92%	3,08%	100,00%	0,00%	0,227
Hallazgo casual	87,69%	12,31%	91,55%	8,45%	0,648
Síntomas con alimento	63,08%	36,92%	56,34%	43,66%	0,532

Tabla 8 Frecuencia sintomática según fenotipo de respuesta a IBP

	No respondedor (n=65)		Respondedor (n=71)		p
	NO	SI	NO	SI	
AP Dermatitis atópica	83,08%	16,92%	83,10%	16,90%	1
AP Alergia alimentaria	76,92%	23,08%	73,24%	26,76%	0,766
AP Asma	76,92%	23,08%	63,38%	36,62%	0,125
AP Rinoconjuntivitis alérgica	70,77%	29,23%	70,42%	29,58%	1
AP Inducción tolerancia oral	89,23%	10,77%	90,14%	9,86%	1
AP Inmunoterapia oral	96,92%	3,08%	98,59%	1,41%	0,606
AF 1º grado Asma/RCA/DA/Alergia alimentaria	80,00%	20,00%	69,01%	30,99%	0,205
AF 1º grado EEO	96,92%	3,08%	97,18%	2,82%	1

Tabla 9 Frecuencia de antecedentes alérgicos según fenotipo de respuesta a IBP

Se valoraron los hallazgos endoscópicos (figura 18) y el EREFS score (figura 19) en la endoscopia al diagnóstico según fenotipo de respuesta, siendo similares en ambos grupos.

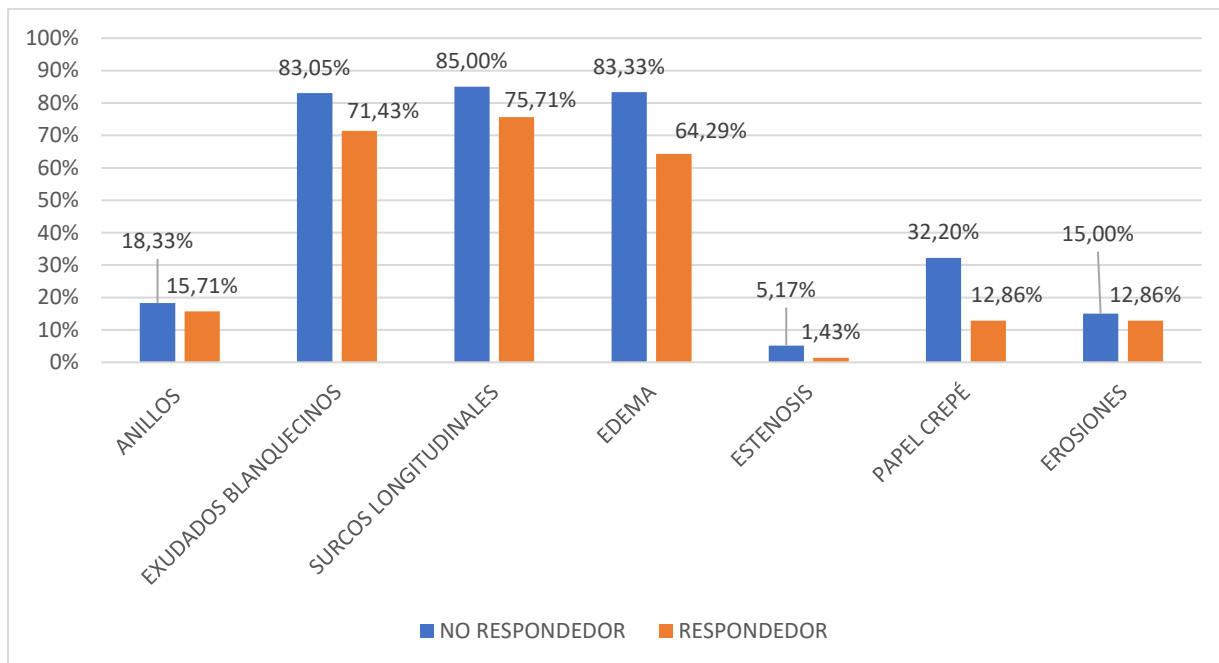


Figura 18 Hallazgos endoscópicos al diagnóstico según respuesta a IBP

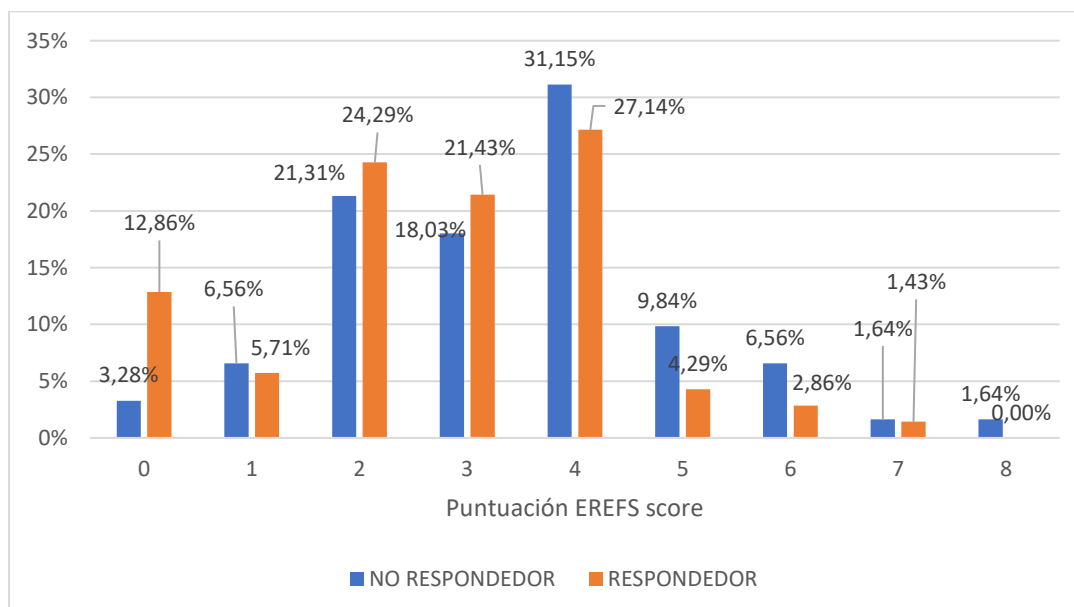


Figura 19 EREFS score al diagnóstico según respuesta a IBP

Se presentan los hallazgos endoscópicos (figura 20) y el EREFS score (figura 21) tras tratamiento con IBP separados según fenotipo de respuesta. Los hallazgos más frecuentes,

residuales tras tratamiento, en el grupo respondedor fueron la presencia de surcos longitudinales y edema.

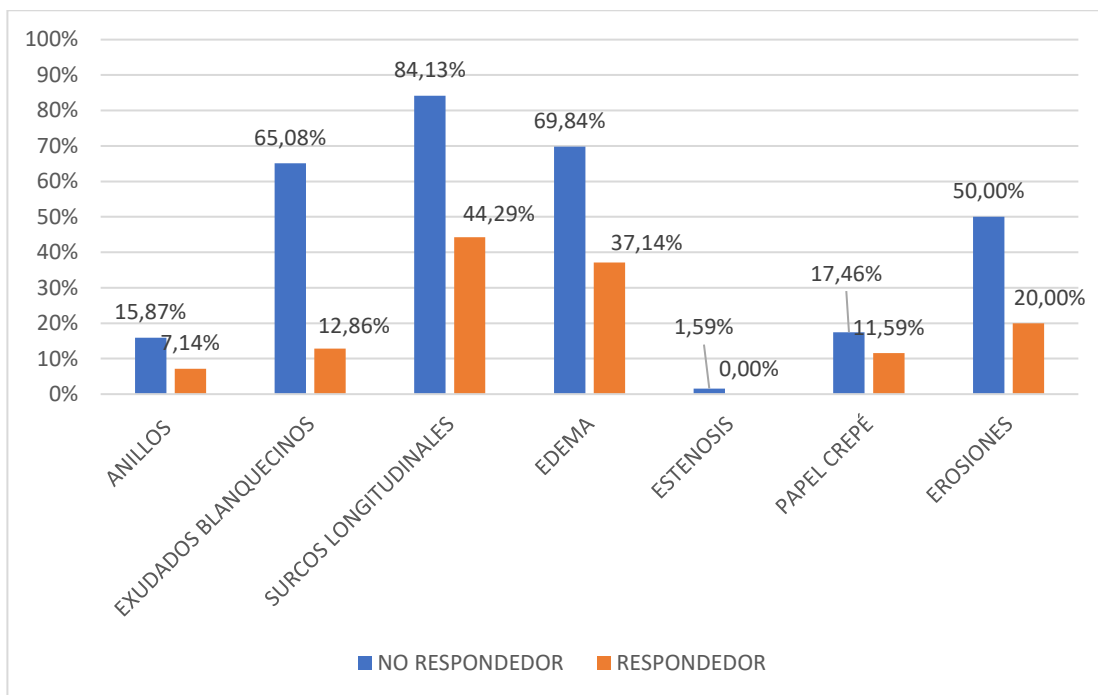


Figura 20 Hallazgos endoscópicos según respuesta a IBP

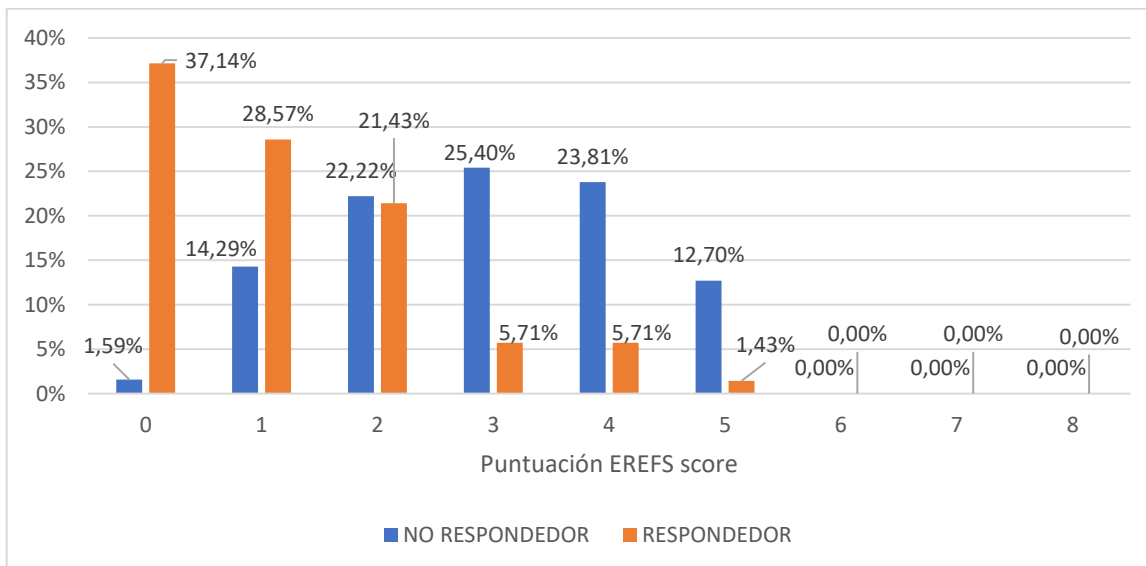


Figura 21 EREFS score según respuesta a IBP

Se comparó la evaluación endoscópica y la histología (recuentos de Eo/CGA en cada tercio esofágico) según fenotipo de respuesta a IBP previo al tratamiento con IBP. Los datos se reflejan en la tabla 11. No hubo diferencias en el EREFS score al diagnóstico según fenotipo de respuesta, sin embargo, en el grupo no respondedor se encontraron recuentos

de Eo/CGA más elevados en comparación con el otro grupo en la endoscopia previa al tratamiento.

	No respondedores		Respondedores		P
	PRE	POST	PRE	POST	PRE
EREFS	4 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	1 (0; 2)	0,112
Eo/CGA Tercio distal	50 (30; 71,25)	43 (23,5;52)	34,5 (20; 58,25)	1,5 (0; 5)	<b>0,029</b>
Eo/CGA Tercio medio	50 (36,5; 85)	40 (19,5; 50)	35 (21; 59,5)	2 (0, 5,5)	<b>0,011</b>
Eo/CGA Tercio proximal	40 (15; 52,5)	40 (20; 60)	19 (10; 38,5)	0 (0; 4)	<b>0,016</b>

Tabla 10 Valoración endoscópica PRE y POST (EREFS score) antes y después de tratamiento con IBP según fenotipo de respuesta (mediana; p25; p75)

## 5. CÁLCULO DE INCIDENCIAS

La incidencia media global mensual fue 1,27 (0,41-2,67) casos/100.000 habitantes menores de 15 años/mes y la media anual fue 15,2/100.000 habitantes menores de 15 años/año. La incidencia global media mensual en el grupo menor de 8 años fue 1,4/100.000 habitantes/mes (0-0,46) y la del grupo de 8-15 años 2,19 (3,78-5,85) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,016$ ). El número de casos absolutos, de forma global, por área sanitaria y según grupo de edad se presenta en el [anexo 9](#).

Se presenta en la tabla 11 la incidencia mensual ( $n^{\circ}$  casos/100.000 pacientes menores 15 años/mes) y anual ( $n^{\circ}$  casos/100.000 pacientes menores 15 años/año) por grupo de edad.



<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Septiembre-14</b>	<b>Octubre-14</b>	<b>Noviembre-14</b>	<b>Diciembre-14</b>	<b>Enero-15</b>	<b>Febrero-15</b>	
<b>Menores 8 años</b>	0,74	0,37	2,22	1,11	1,48	1,48	
<b>8-15 años</b>	1,39	2,31	3,24	1,39	1,39	0,46	
<b>Global</b>	1,03	1,23	2,67	1,23	1,44	1,03	
<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Marzo-15</b>	<b>Abril-15</b>	<b>Mayo-15</b>	<b>Junio-15</b>	<b>Julio-15</b>	<b>Agosto-15</b>	<b>PERIODO 2014-15</b>
<b>Menores 8 años</b>	1,11	0,00	0,74	1,11	0,74	0,74	11,85
<b>8-15 años</b>	2,31	1,39	1,85	1,85	0,46	1,39	19,43
<b>Global</b>	1,65	0,62	1,23	1,44	0,62	1,03	15,22
<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Septiembre-15</b>	<b>Octubre-15</b>	<b>Noviembre-15</b>	<b>Diciembre-15</b>	<b>Enero-16</b>	<b>Febrero-16</b>	
<b>Menores 8 años</b>	0,76	1,51	2,64	2,27	1,13	3,78	
<b>8-15 años</b>	1,35	2,25	5,40	3,15	2,25	5,85	
<b>Global</b>	0,62	1,03	2,46	1,44	1,03	2,67	
<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Marzo-16</b>	<b>Abril-16</b>	<b>Mayo-16</b>	<b>Junio-16</b>	<b>Julio-16</b>	<b>Agosto-16</b>	<b>PERIODO 2015-16</b>
<b>Menores 8 años</b>	1,51	2,27	1,51	1,89	1,89	0,76	6,04
<b>8-15 años</b>	1,80	3,15	2,25	2,70	2,25	0,90	26,12
<b>Global</b>	0,82	1,44	1,03	1,23	1,03	0,41	15,20

Tabla 11 Incidencia mensual ( $n^{\circ}$  casos/100.000 hab/mes) y anual ( $n^{\circ}$  casos/100.000 hab/año) por grupo de edad

Globalmente se diagnosticó EEO en el 5,42% de las endoscopias realizadas durante todo el periodo de estudio. El cómputo total de endoscopias realizadas por área sanitaria, el porcentaje de casos sobre el total de endoscopia y el tanto por mil de endoscopias realizadas por población total incluida, por área sanitaria como de forma global, se presenta en la tabla 12:

	TOTALES 2014-15	TOTALES 2015-16	% CASOS/ENDOSCOPIAS	%o Endoscopias/población
AREA 6	287	348	6,93%	2,34
AREA 8	209	215	3,07%	2,60
AREA 9	314	311	7,68%	4,73
AREA 10	150	120	6,30%	1,96
AREA 11	396	381	3,35%	2,90
SUMA	1356	1375	5,42%	2,8

Tabla 12 Número de endoscopias totales realizadas por área sanitaria

Se estudió la relación entre la incidencia de esofagitis eosinofílica y el número de endoscopias. Mediante el modelo de regresión de Poisson se calculó el riesgo relativo (RR) junto con su intervalo de confianza al 95% y el valor p encontrando una relación positiva ( $RR > 1$ ) entre la incidencia y el número de endoscopias totales (tabla 13):

Endoscopias	RR	(IC 95%)	p
Totales	1,009	(1,002 – 1,016)	0,009

Tabla 13 Relación entre la incidencia de esofagitis eosinofílica y el número de endoscopias totales

## 6. ANÁLISIS DEL PATRÓN GEOGRÁFICO-ESTACIONAL:

### 6.1. Según estacionalidad:

#### 6.1.1. Según inicio de los síntomas

Del total de pacientes incluidos, 135 pacientes refirieron un momento probable de inicio de su sintomatología. Se presentan los casos según mes de inicio de los síntomas en la figura 22.

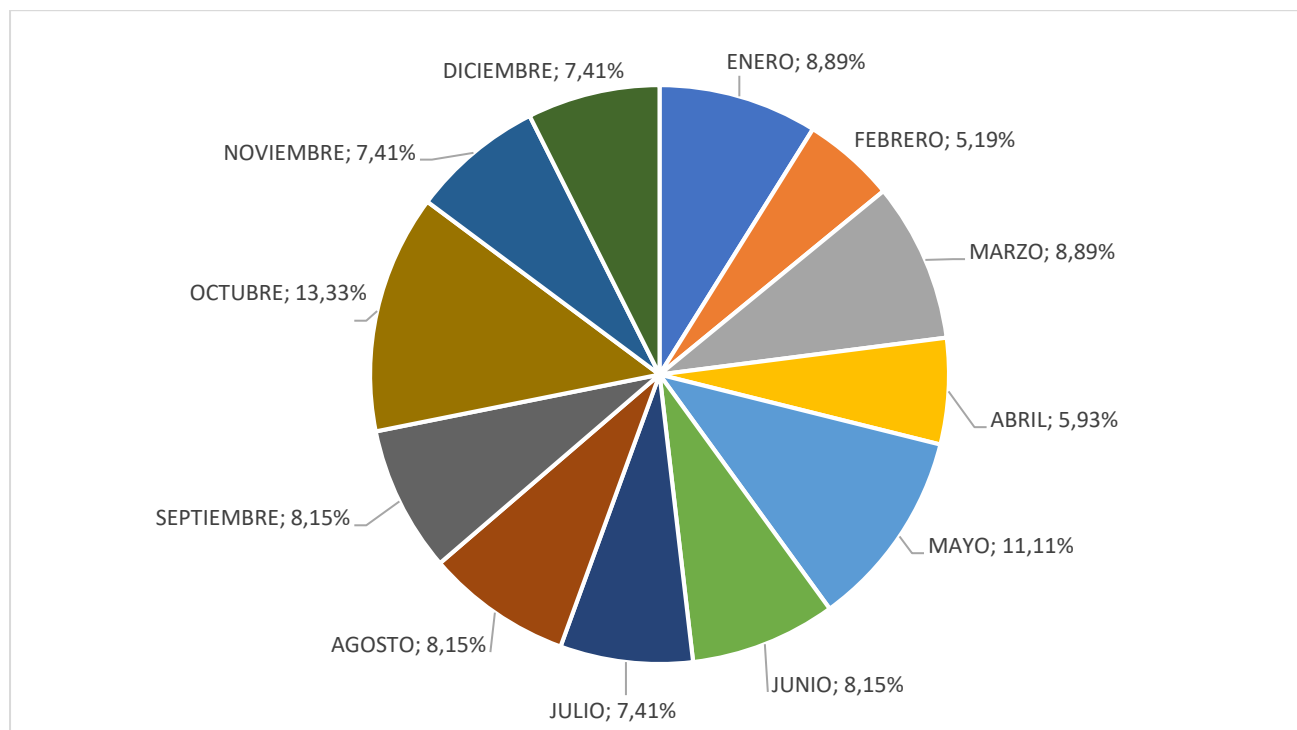


Figura 22 Frecuencia mensual de inicio sintomático según paciente (nº de casos)

### 6.1.2. Según mes de diagnóstico

Las incidencias mensuales según mes de diagnóstico endoscópico en ambos periodos se presentan en la figura 23.

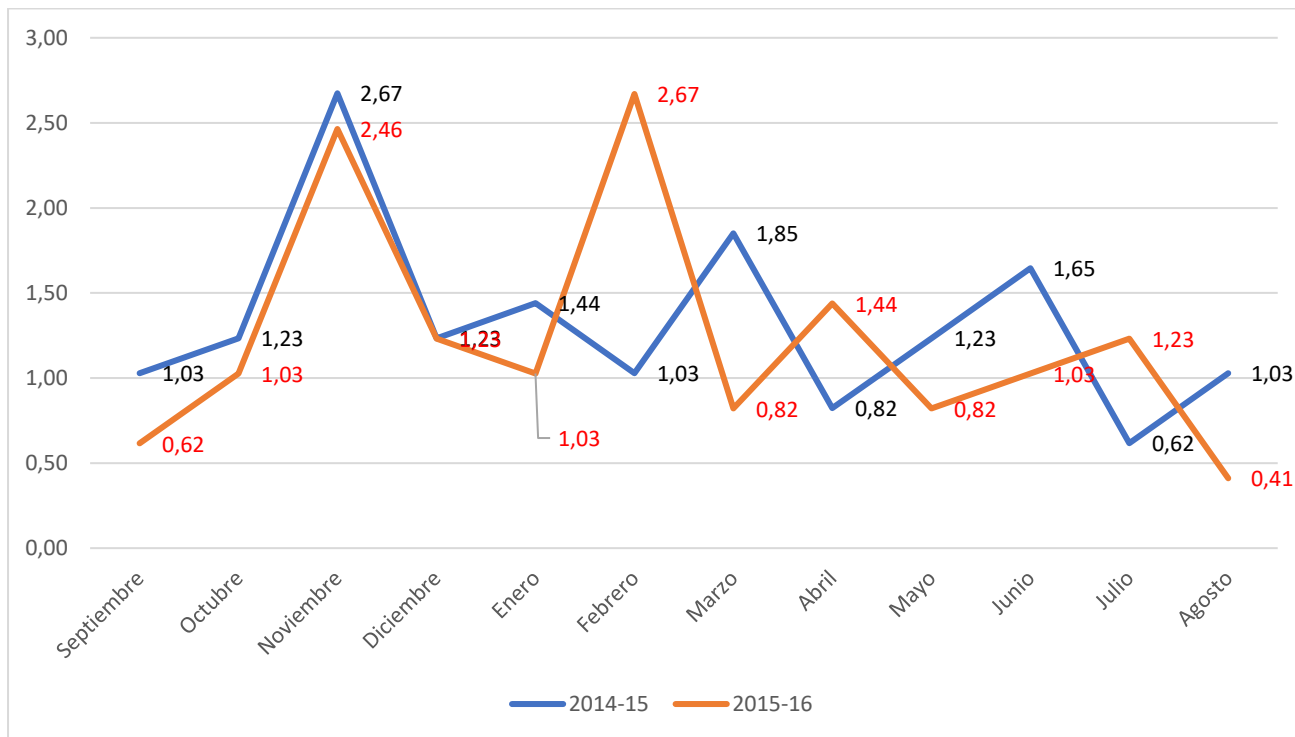


Figura 23 Incidencia mensual en los periodos 2014-15 y 2015-16 (nº casos/100.000 hab/mes)

Se observó la existencia de un pico de incidencia diagnóstica en los meses de febrero y noviembre por lo que se definió un periodo de alta incidencia (febrero y noviembre) y otro de baja incidencia (resto de meses) y se realizó una comparación entre las incidencias de ambos periodos ajustada por el número de endoscopias de ambos. Mediante modelo de regresión se estimó una razón de riesgos de 1,67 (IC 95% 1,15 – 2,40) según la cual existe un 67% más de probabilidad de ser diagnosticado en este periodo, independientemente del número de gastroscopias realizadas.

Se presenta ahora la incidencia estacional mensual por grupo de edad (menores 8 años y 8-15 años) en ambos periodos en las figuras 24 y 25, con distribución similar independientemente de la edad.

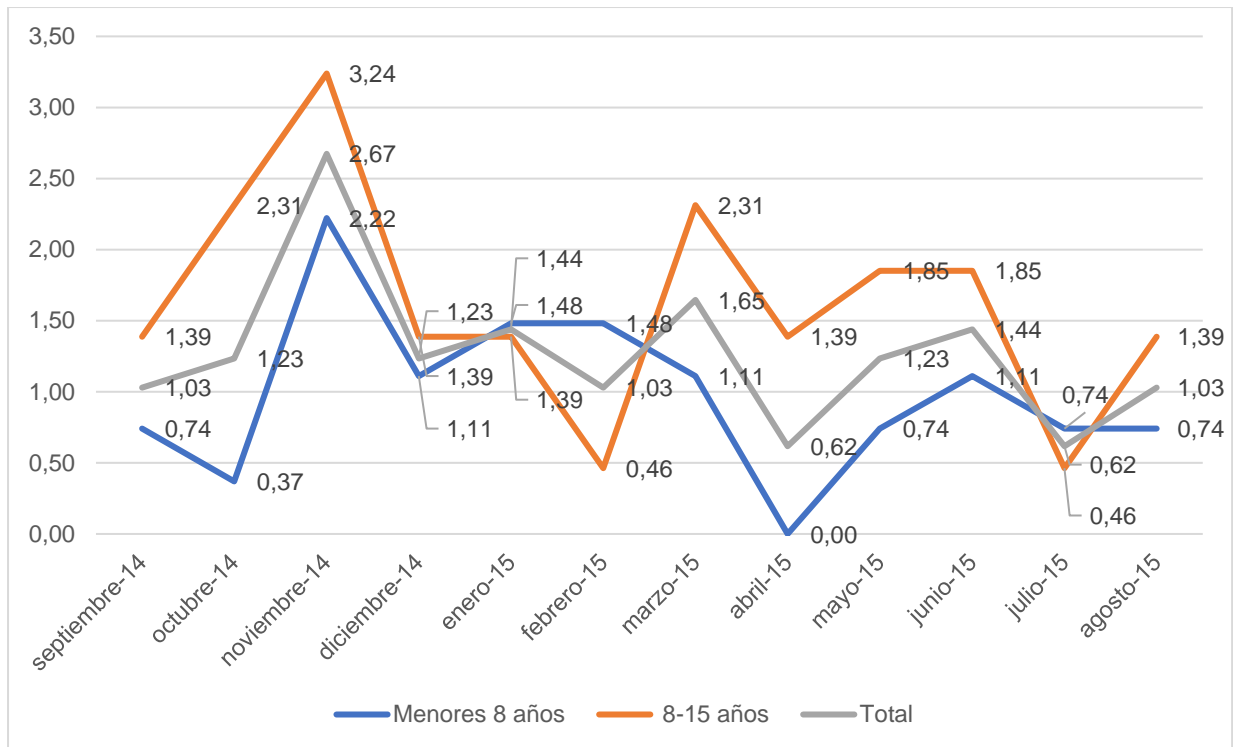


Figura 24 Incidencias mensuales por grupos de edad en periodo 2014-15 (nº casos/100.000 hab/mes)

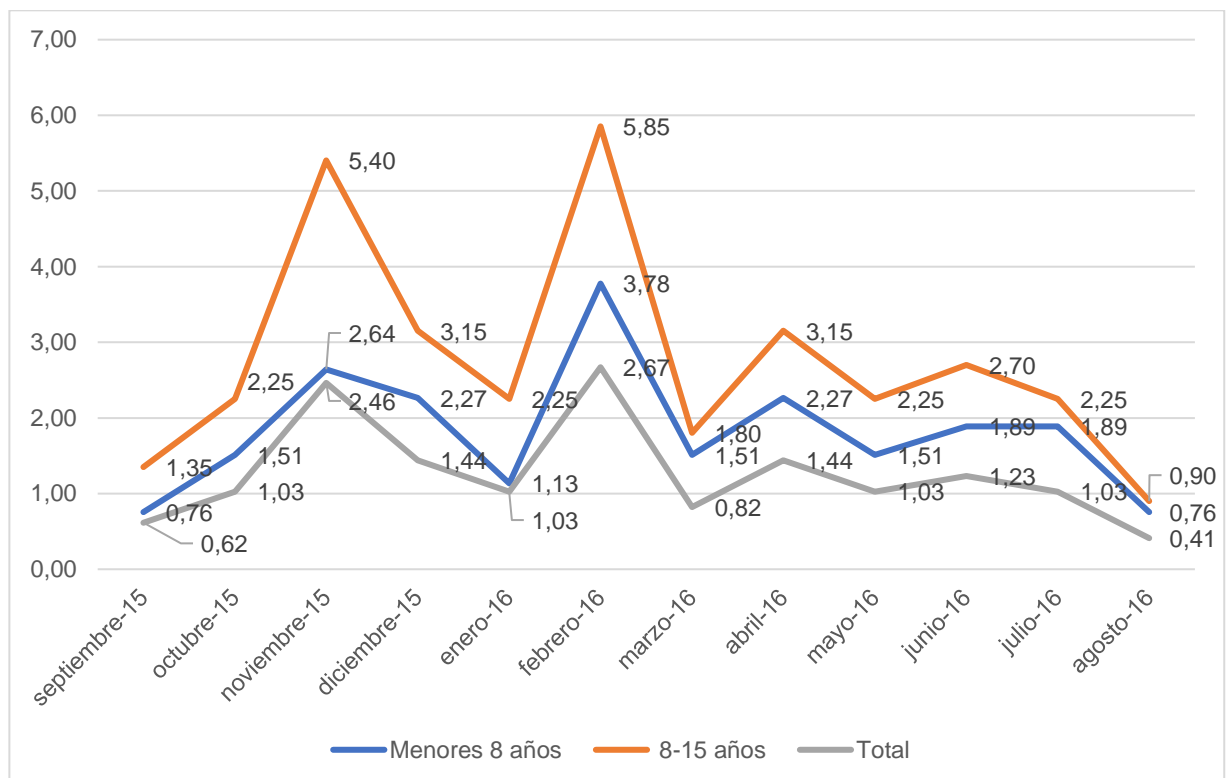


Figura 25 Incidencias mensuales por grupos de edad en periodo 2015-16 (nº casos/100.000 hab/mes)

## 6.2. Según área sanitaria/geográfica

Se presenta en la tabla 14 la incidencia mensual (nº casos/100.000hab/mes) y anual (nº casos/100.000hab/año) por área sanitaria.

<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Septiembre-14</b>	<b>Octubre-14</b>	<b>Noviembre-14</b>	<b>Diciembre-14</b>	<b>Enero-15</b>	<b>Febrero-15</b>	
AREA 6	0,74	1,47	2,94	0,74	1,47	0,74	
AREA 8	0,00	0,00	0,00	0,00	1,23	1,23	
AREA 9	4,53	3,02	6,04	1,51	1,51	3,02	
AREA 10	0,00	1,47	2,94	1,47	1,47	1,47	
AREA 11	0,74	0,74	2,23	2,23	1,49	0,00	
<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Marzo-15</b>	<b>Abril-15</b>	<b>Mayo-15</b>	<b>Junio-15</b>	<b>Julio-15</b>	<b>Agosto-15</b>	<b>PERIODO 2014-15</b>
AREA 6	1,47	1,47	1,47	0,74	1,47	1,47	16,17
AREA 8	1,23	1,23	0,00	1,23	0,00	0,00	6,14
AREA 9	4,53	0,00	4,53	3,02	1,51	1,51	34,73
AREA 10	2,94	0,00	1,47	1,47	0,00	0,00	14,71
AREA 11	0,00	0,00	0,00	1,49	0,00	1,49	10,41
<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Septiembre-15</b>	<b>Octubre-15</b>	<b>Noviembre-15</b>	<b>Diciembre-15</b>	<b>Enero-16</b>	<b>Febrero-16</b>	
AREA 6	0,74	2,22	2,22	0,00	1,48	2,22	
AREA 8	1,22	1,22	1,22	1,22	1,22	1,22	
AREA 9	1,51	1,51	6,06	7,57	1,51	6,06	
AREA 10	0,00	0,00	4,31	0,00	1,44	1,44	
AREA 11	0,00	0,00	0,75	0,75	0,00	2,99	
<b>INCIDENCIA POR AREA</b>	<b>Marzo-16</b>	<b>Abril-16</b>	<b>Mayo-16</b>	<b>Junio-16</b>	<b>Julio-16</b>	<b>Agosto-16</b>	<b>PERIODO 2015-16</b>
AREA 6	2,22	1,48	0,74	0,74	1,48	0,74	16,25
AREA 8	1,22	0,00	0,00	0,00	1,22	0,00	9,76
AREA 9	0,00	3,03	1,51	6,06	3,03	0,00	37,85
AREA 10	0,00	0,00	1,44	1,44	0,00	0,00	10,05
AREA 11	0,00	2,24	1,49	0,00	0,00	0,75	8,96

Tabla 14 Incidencia mensual (nº casos/100.000 hab/mes) y anual (nº casos/100.000 hab/año) por área sanitaria

Gráficamente, se representa la incidencia mensual por área sanitaria y por periodo en las figuras 26 y 27. En ambos periodos se observa la misma tendencia de estacionalidad en el diagnóstico en todas las áreas.

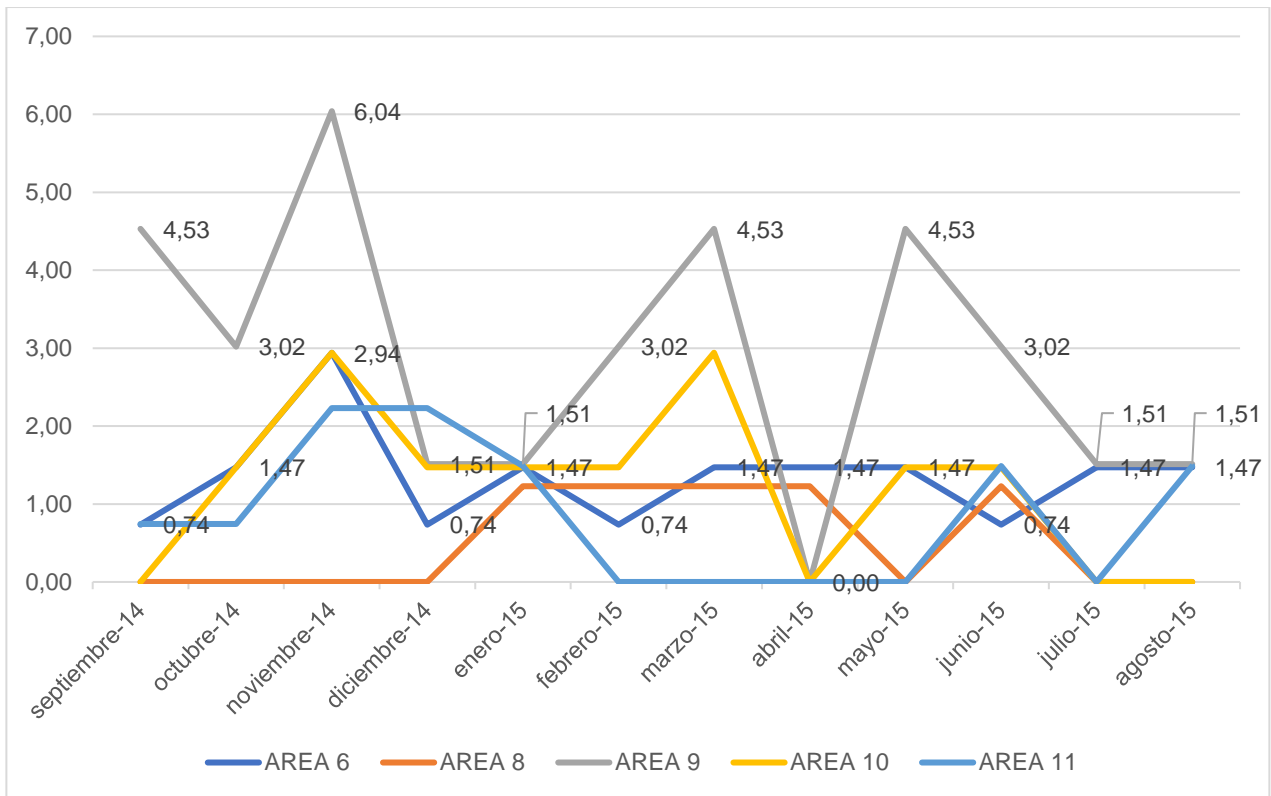


Figura 26 Incidencia mensual por área sanitaria en Periodo 2014-15

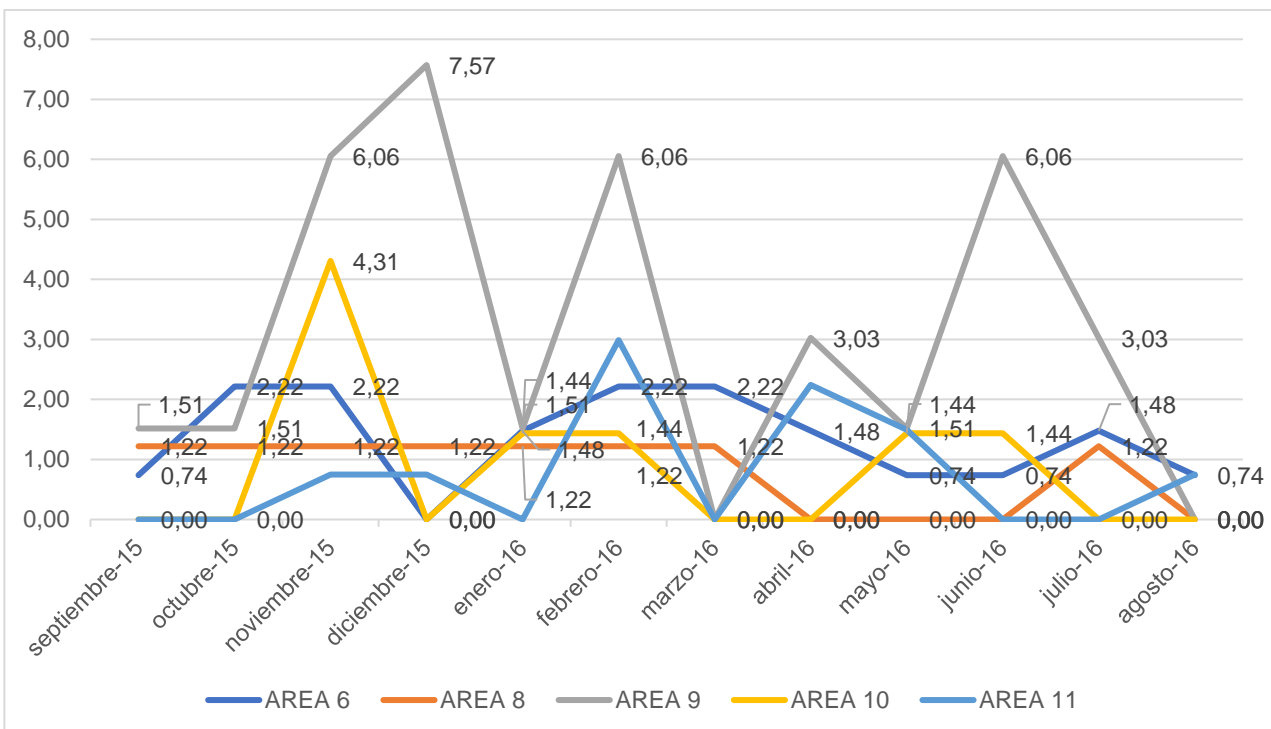


Figura 27 Incidencia mensual por área sanitaria en Periodo 2015-16

Para analizar la existencia de un patrón geográfico en la incidencia de la enfermedad se realizó el cálculo de incidencia global durante todo el periodo por área sanitaria (tabla 15).

Área	Casos	Población	Incidencia
6	44	3257100	1,351
8	13	1960608	0,663
9	48	1587252	3,024
10	17	1651824	1,029
11	26	3220320	0,807

Tabla 15 Incidencia global por área sanitaria

El área con mayor incidencia es el área 9. Se ajustó un modelo de regresión de Poisson en el que se incluyeron como variables predictoras el área y el número total de endoscopias. El valor p para el área obtenido mediante la prueba de razón de verosimilitudes fue inferior a 0.001. Por lo tanto, existen diferencias entre las incidencias de las diferentes áreas. Al tomar como referencia el área 9, que es la de mayor incidencia, el modelo proporciona los siguientes resultados en la tabla 16:

Variable	RR	(IC 95%)	P
Área 6	0,438	(0,290 – 0,659)	<0,001
Área 8	0,263	(0,138 – 0,501)	<0,001
Área 10	0,472	0,243 – 0,915)	0,026
Área 11	0,228	(0,136 – 0,382)	<0,001
Endoscopias	1,022	(0,998 – 1,047)	0,077

Tabla 16 Modelo de regresión para área geográfica

Esto indica que, en todas las áreas, independientemente del número total de endoscopias realizadas, el riesgo de ser diagnosticado de esofagitis eosinofílica es menor en comparación con el área 9.

### 6.3. Según recuentos polínicos medios mensuales

Los recuentos medios de granos de polen/m<sup>3</sup> mensuales por área sanitaria usados para el análisis se detallan en el [anexo 10](#).

Se realizó a continuación estudio de la relación existente entre la incidencia mensual de enfermedad y los recuentos medios mensuales de recuentos polínicos (usando la media

de todos los captadores). Este análisis no encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (tabla 17).

<b>Concentraciones</b>	<b>RR</b>	<b>(IC. 95%)</b>	<b>p</b>
Artemisia	0,860	(0,576 – 1,285)	0,462
Cupresáceas /Taxáceas	1,002	(0,997 – 1,007)	0,369
Olivo	0,999	(0,992 – 1,007)	0,873
Platano	0,999	(0,998 – 1,001)	0,545
Gramíneas	0,997	(0,991 – 1,003)	0,315
Quercus	0,999	(0,997 – 1,001)	0,242
Urticaceae	1,006	(0,956 – 1,059)	0,825

Tabla 17 Relación entre incidencia mensual y recuentos medios polínicos mensuales

Se repitió el mismo análisis con los recuentos medios polínicos de cada área geográfica (usando el captador/captadores más cercanos de cada área) esta vez ajustando tanto por área sanitaria como por número total de endoscopias (tabla 18).

Variable	RR	IC 95%	P
Artemisia	1,107	(0,734 – 1,669)	<b>0,628</b>
Área 6	0,434	(0,287 – 0,655)	<0,001
Área 8	0,262	(0,13 – 0,499)	<0,001
Área 10	0,484	(0,247 – 0,945)	0,034
Área 11	0,222	(0,131 – 0,377)	<0,001
Total endoscopias	1,024	(0,998 – 1,050)	0,067
Cupresácea	1,004	(0,998 – 1,009)	<b>0,182</b>
Área 6	0,420	(0,277 – 0,636)	<0,001
Área 8	0,242	(0,125 – 0,470)	<0,001
Área 10	0,446	(0,228 – 0,871)	0,018
Área 11	0,231	(0,138 – 0,387)	<0,001
Total endoscopias	1,020	(0,995 – 1,046)	0,112
Olivo	1,000	(0,992 – 1,007)	<b>0,964</b>
Área 6	0,437	(0,289 – 0,660)	<0,001
Área 8	0,263	(0,138 – 0,502)	<0,001
Área 10	0,473	(0,242 – 0,925)	0,029



Área 11	0,228	(0,136 – 0,383)	<0,001
Total endoscopias	1,022	(0,997 – 1,048)	0,083
Plátano	0,999	(0,997 – 1,001)	0,475
Área 6	0,432	(0,286 – 0,653)	<0,001
Área 8	0,269	(0,141 – 0,513)	<0,001
Área 10	0,506	(0,255 – 1,004)	0,051
Área 11	0,228	(0,136 – 0,381)	<0,001
Total endoscopias	1,025	(0,999 – 1,051)	0,058
Gramíneas	0,997	(0,991 – 1,003)	0,367
Área 6	0,442	(0,293 – 0,666)	<0,001
Área 8	0,270	(0,142 – 0,515)	<0,001
Área 10	0,481	(0,248 – 0,933)	0,030
Área 11	0,228	(0,136 – 0,383)	<0,001
Total endoscopias	1,024	(0,999 – 1,049)	0,060
Quercus	0,999	(0,997 – 1,001)	0,320
Área 6	0,449	(0,297 – 0,678)	<0,001
Área 8	0,273	(0,143 – 0,521)	<0,001
Área 10	0,478	(0,247 – 0,927)	0,029
Área 11	0,228	(0,136 – 0,381)	<0,001
Total endoscopias	1,023	(0,999 – 1,048)	0,064
Urticaceae	1,005	(0,950 – 1,063)	0,854
Área 8	0,559	(0,283 – 1,106)	0,095
Área 10	0,950	(0,444 – 2,034)	0,895
Área 11	0,542	(0,324 – 0,904)	0,019
Total endoscopias	1,015	(0,988 – 1,043)	0,282

Tabla 18 Modelo de regresión de incidencia según recuentos medios polínicos corregido por área sanitaria y total de endoscopias

De nuevo, este análisis por área sanitaria no fue estadísticamente significativo para ningún tipo polínico. A partir de estos resultados se concluye que existen diferencias entre las incidencias de las diferentes áreas independientemente de la concentración de pólenes y número total de endoscopias, siendo el área el factor que mayor efecto tendría sobre la incidencia de la enfermedad.

#### 6.4. Según periodo de polinización

Para comparar la incidencia de enfermedad según periodo de polinización, se analizaron previamente la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los recuentos medios polínicos de los periodos de alta y baja polinización (tabla 19).

Variable	Baja polinización	Alta polinización	P
Artemisia	0,07±0,12	0,70±0,66	<0,001
Cupresácea	2,71±2,53	48,5±35,9	<0,001
Plátano	0,86±1,99	149,4±189,9	0,001
Gramíneas	2,02±2,30	49,4±43,9	<0,001
Olivo	3,52±12,5	30,0±34,9	<0,001

Tabla 19 Estudio de diferencias en los recuentos medios polínicos según periodo de polinización

A continuación, se compararon entre sí la incidencia de enfermedad durante el periodo de alta y baja polinización (tabla 20).

<b>Periodos</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Gramíneas (alta vs baja)	0,828	(0,560 – 1,224)	0,343
Plátano (alta vs baja)	1,111	(0,773 – 1,597)	0,569
Cupresáceas (alta vs baja)	1,647	(1,192 – 2,276)	<b>0,002</b>
Artemisia (alta vs baja)	1,269	(0,892 – 1,806)	0,185
Olivo (alta vs baja)	0,895	(0,610 – 1,312)	0,569

Tabla 20 Comparación de incidencia de EEO según periodos de polinización

Según este modelo, existe un 64,7% más de riesgo de ser diagnosticado durante el periodo de alta polinización de las Cupresáceas en comparación con el periodo de baja polinización.

Se realizó este mismo análisis comparativo esta vez corrigiendo por área sanitaria (tomando como referencia el área 9) y número total de endoscopias. Los resultados se muestran en la tabla 21.

Variable	RR	IC 95%	P
Artemisia	1,192	(0,832 – 1,706)	0,339
Área 6	0,438	(0,290 – 0,660)	<0,001
Área 8	0,272	(0,142 – 0,520)	<0,001
Área 10	0,499	(0,255 – 0,976)	0,042
Área 11	0,223	(0,133 – 0,374)	<0,001
Total endoscopias	1,026	(1,000 – 1,053)	0,046
Cupresácea	1,588	(1,144 – 2,203)	0,006
Área 6	0,441	(0,292 – 0,664)	<0,001
Área 8	0,253	(0,132 – 0,484)	<0,001
Área 10	0,436	(0,223 – 0,854)	0,015
Área 11	0,237	(0,142 – 0,397)	<0,00
Total endoscopias	1,017	(0,991 – 1,043)	0,197
Plátano	0,965	(0,649 – 1,434)	0,860
Área 6	0,437	(0,290 – 0,659)	<0,001
Área 8	0,265	(0,138 – 0,509)	<0,001
Área 10	0,478	(0,242 – 0,945)	0,034
Área 11	0,227	(0,135 – 0,381)	<0,001
Total endoscopias	1,023	(0,996 – 1,051)	0,091
Gramíneas	0,801	(0,541 – 1,186)	0,268
Área 6	0,437	(0,290 – 0,659)	<0,001
Área 8	0,266	(0,139 – 0,506)	<0,001
Área 10	0,479	(0,247 – 0,927)	0,029
Área 11	0,227	(0,135 – 0,379)	<0,001
Total endoscopias	1,023	(0,999 – 1,048)	0,062
Olivo	0,777	(0,519 – 1,164)	0,221
Área 6	0,628	(0,323 – 1,221)	0,170
Área 8	2,285	(1,516 – 3,445)	0,000
Área 10	1,165	(0,581 – 2,338)	0,667
Área 11	0,502	(0,300 – 0,841)	0,009
Total endoscopias	1,028	(1,002 – 1,054)	0,037

Tabla 21 Comparación de incidencia de EEO según periodos de polinización, área sanitaria y número total de endoscopias

Según este análisis el riesgo de ser diagnosticado durante el periodo de alta polinización de las Cupresáceas se mantiene independientemente del área sanitaria y el número total de endoscopias.

Se realizó una comparación de los recuentos medios de Cupresáceas en periodo de alta polinización entre las distintas áreas sanitarias (tabla 22) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Área	Media	DT	P
6	58,4	34,8	0,087
8	72,4	52,4	
9	32,4	23,3	
10	48,8	28,0	
11	30,6	18,6	

Tabla 22 Comparación de las concentraciones medias de Cupressaceas por área sanitaria en periodo de alta polinización

### 6.5. Según recuentos polínicos medios mensuales y concentraciones medias mensuales de los principales contaminantes

La concentración media mensual de contaminantes medioambientales (NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>) de cada área sanitaria usada para el estudio se expone en el [anexo 11](#).

Se describen las concentraciones medias de los contaminantes por mes, siendo diciembre el mes pico para el NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub> y julio para O<sub>3</sub>. Los resultados se muestran en la tabla 23.

Mes	NO <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	PM <sub>25</sub>	PM <sub>10</sub>
Enero	39,3	30,2	13,8	19,6
Febrero	26,0	50,1	9,8	18,1
Marzo	27,8	55,1	9,8	14,4
Abril	20,8	63,9	7,8	14,3
Mayo	20,1	69,5	10,0	17,3
Junio	20,1	79,2	11,2	20,0
Julio	20,4	82,7	12,3	24,6

Agosto	18,4	73,7	10,0	23,3
Septiembre	26,7	58,8	9,7	20,1
Octubre	34,4	37,8	11,3	23,3
Noviembre	36,8	31,6	13,2	23,4
Diciembre	49,3	19,2	18,7	28,7

Tabla 23 Concentraciones medias ( $\mu\text{gr}/\text{m}^3$ ) mensuales de los contaminantes

Se realizó a continuación estudio de la relación existente entre la incidencia mensual de enfermedad y concentraciones medias mensuales (usando la media de todas las estaciones disponibles) de los principales contaminantes sin desagregar los datos por áreas sanitarias (tabla 24).

<b>Contaminantes</b>	<b>RR</b>	<b>(IC. 95%)</b>	<b>p</b>
NO2	1,025	(1,012 – 1,037)	<0,001
O3	0,989	(0,981 – 0,996)	0,004
PM2,5	1,011	(0,979 – 1,045)	0,493
PM10	1,037	(1,011 – 1,063)	0,004

Tabla 24 Relación entre incidencia mensual y concentraciones medias mensuales de contaminantes

Se realizó también este análisis analizando la relación entre la concentración media de contaminantes e incidencias por área y número total de endoscopias (tabla 25).

Variable	RR	(IC 95%)	P
NO2 (mcgr/m3)	1,015	(1,000 – 1,029)	0,047
Área 6	0,469	(0,309 – 0,713)	<0,001
Área 8	0,286	(0,148 – 0,549)	<0,001
Área 10	0,514	(0,263 – 1,005)	0,052
Área 11	0,288	(0,163 – 0,508)	<0,001
Total endoscopias	1,023	(0,998 – 1,048)	0,073
O3 (mcgr/m3)	0,990	(0,982 – 0,997)	0,009
Área 6	0,458	(0,303 – 0,692)	<0,001
Área 8	0,275	(0,144 – 0,528)	<0,001
Área 10	0,473	(0,243 – 0,922)	0,028
Área 11	0,239	(0,143 – 0,401)	<0,001

Total endoscopias	1,023	(0,998 – 1,049)	0,072
PM2.5 (mcgr/m3)	1,021	(0,984 – 1,060)	0,260
Área 6	0,410	(0,268 – 0,629)	<0,001
Área 8	0,283	(0,146 – 0,547)	<0,001
Área 10	0,489	(0,250 – 0,954)	0,036
Área 11	0,213	(0,125 – 0,361)	<0,001
Total endoscopias	1,025	(0,999 – 1,050)	0,057
PM10 (mcgr/m3)	1,029	(1,000 – 1,059)	0,048
Área 6	0,545	(0,341 – 0,872)	0,011
Área 8	0,329	(0,166 – 0,653)	0,001
Área 10	0,572	(0,287 – 1,142)	0,113
Área 11	0,252	(0,149 – 0,425)	<0,001
Total endoscopias	1,031	(1,004 – 1,057)	0,021

Tabla 25 Relación entre incidencia mensual y concentraciones medias mensuales de contaminantes por área sanitaria y número de endoscopias totales

Se encontró una asociación positiva débil pero estadísticamente significativa a favor de las concentraciones de PM2,5 y PM10 y negativa débil con las concentraciones de O3 y NO2 que fue independiente del número total de endoscopias realizadas y del área sanitaria.

# V. DISCUSIÓN





## 1. ESTUDIO DE INCIDENCIA Y PATRÓN GEOGRÁFICO ESTACIONAL:

### 1.1. Estacionalidad

La estacionalidad en la incidencia de la EEO es un tema discutido (tabla 26). En un estudio retrospectivo holandés encontraron una distribución uniforme mensual de los casos durante todo el periodo incluido (106). Otro estudio encuentra una mayor incidencia diagnóstica en otoño, pero sin significación estadística y sin una predilección estacional en el inicio de los síntomas (121). Sin embargo, otras series describen un aumento del número de casos en invierno (74) y en verano/otoño (67). En el estudio de Fahey y cols describen una variación estacional en el inicio de los síntomas de la enfermedad y en su diagnóstico posterior (105). Así, la mayoría de estos pacientes lo referían en julio-septiembre y la mayor parte eran diagnosticados en octubre-diciembre. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la estacionalidad del momento de diagnóstico ni de las exacerbaciones (73). Este estudio compara la estación diagnóstica, pero sin atender al criterio geográfico e incluye estudios realizados en Estados Unidos, Europa y Australia. Además, la estacionalidad no es un concepto estático y puede variar acorde a las condiciones climáticas (111).

El tiempo que transcurre entre el inicio de la sintomatología y la realización de la endoscopia dificulta el conocimiento del inicio de la enfermedad e influye probablemente en la variación estacional (96). En nuestra muestra no se definió una estacionalidad en los meses de inicio de los síntomas. Es obvio que además este dato está influido por la subjetividad de cada paciente y el sesgo de memoria. Sorser y colaboradores (121) realizaron un estudio epidemiológico de revisión de endoscopias con criterio histológico de EEO >20Eo/CGA, no encontrando tampoco una variación estacional en la aparición de síntomas concluyendo que los desencadenantes de la enfermedad pueden ser perennes y estar presentes durante todo el año. Sin embargo, no se conoce el tiempo necesario ni la cantidad de exposición antigénica suficiente para desencadenar la respuesta inflamatoria en el epitelio esofágico. El proceso de fibrosis y remodelamiento histológico durante la transición del fenotipo inflamatorio al fibroestenotante es el mayor condicionante en la aparición de los síntomas de impactación alimentaria (11). Por tanto, esto, unido a factores individuales, condicionaría globalmente el retraso diagnóstico de la enfermedad y la disociación entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (96)

En nuestro estudio se describe un periodo de alta incidencia de diagnóstico de la enfermedad (febrero y noviembre) estadísticamente significativo con respecto al resto de meses (periodo de baja incidencia). Según este modelo, independientemente del número de endoscopias realizadas en cada periodo, se diagnostica un 67% más en el periodo de alta incidencia (RR 1,67%; IC 95% 1,15-2,40).

Estudio	Diseño	Localización	Comparación	Resultados
Molina-Infante y cols 2017 (70)	Prospectivo (n=137)	Cáceres (España)	Periodo de alta polinización (marzo-julio) Vs baja polinización	No existen diferencias (53% Vs 47%) (p=0,04)
Sorser y cols 2013 (121)	Retrospectivo (n=44)	Detroit (EE. UU).	Frecuencia estacional en el inicio de síntomas y diagnóstico endoscópico	No existen diferencias.
Van Rhijn y cols 2012 (106)	Transversal (n=674)	Holanda	Frecuencia mensual de diagnóstico endoscópico	No existen diferencias entre meses.
Fahey y cols 2017 (105)	Retrospectivo (n=66)	New York (EE. UU.)	Estudio inicio de los síntomas y diagnóstico y relación con pólenes	Inicio de los síntomas: julio – septiembre (coincidente con pico de polen de gramíneas pero sin significación estadística). Diagnóstico endoscópico: octubre - diciembre
Jensen y cols 2015 (100)	Transversal (Casos= 14524 Vs	EE. UU.	Primavera/verano (alta temperatura)	Mayor frecuencia diagnóstica en meses

	90459 controles)			de mayor temperatura (verano)
Wang y cols 2007 (74)	Retrospectivo (n=234)	Indiana (EE. UU.)	Diferencia estacional en el diagnóstico	Menor diagnóstico en invierno que en el resto del año y menor intensidad de la inflamación esofágica en invierno y otoño.
Ram y cols 2015 (99)	Retrospectivo (n=160)	Pennsylvania (EE. UU.)	Variaciones estacionales en los recuentos de eosinófilos de las muestras de biopsia sin variaciones en dieta/fármacos	32/160: variaciones estacionales (más en primavera y verano) 51/160: no variaciones. 75/160: no datos suficientes.
Moawad y cols 2009 (104)	Retrospectivo (n=127)	Washington (EE. UU.)	Diagnóstico y correlación con pólenes de malezas	Mayor frecuencia diagnóstica en primavera (polen de gramíneas) y menor en invierno
Almansa y cols 2009 (101)	Retrospectivo en población adulta (n=41) con cohorte histórica de comparación	EE. UU.	Mes de diagnóstico	Mayor frecuencia diagnóstica en abril y mayo.
Elias y cols 2014 (102)	Retrospectivo (n=372)	Rochester (EE. UU.)	Mes de diagnóstico	Mayor frecuencia diagnóstica en diciembre-enero y mayo-junio.

Lucendo y cols 2015 (73)	Revisión sistemática y metaanálisis	EE. UU. 13 estudios Australia 2 Europa 3	Diferencia estacional en el diagnóstico y en las exacerbaciones	No diferencias estadísticamente significativas.
--------------------------	-------------------------------------	--	---	---

Tabla 26 Estudios sobre estacionalidad diagnóstica de la EEO

Nuestros datos de diagnóstico son distintos a los publicados, salvo en el estudio de Fahey y cols, puesto que registramos una mayor incidencia diagnóstica en otoño-invierno. El estudio de Ram y cols (99) es el único que selecciona pacientes con sospecha de estar desencadenados por neuroalérgenos del total de pacientes diagnosticados de EEO, atendiendo a dos criterios: referir sintomatología durante la época polínica o presentar cambios en la biopsia durante la estación polínica sin realizar cambios añadidos en la medicación y dieta. Los autores concluyen que en un pequeño porcentaje de estos pacientes la presencia de neuroalérgenos podría desempeñar un papel y que no se puede excluir tampoco su influencia en aquellos pacientes con EEO inducida por alimentos.

## 1.2. Área geográfica

La enfermedad tiene una incidencia distinta según la localización geográfica lo que apoya la existencia de un factor ambiental que condicione su aparición (64). Se ha comunicado una mayor incidencia en países occidentales, con alto nivel socioeconómico, en climas templados (en comparación con zonas tropicales o áridas) (122).

En nuestro estudio, mediante agregación geográfica de la incidencia, asignando cada caso a un área sanitaria según la localidad de procedencia, encontramos diferencias significativas en la incidencia geográfica de la enfermedad, siendo mayor en el área 9. Esto es independiente del número de endoscopias realizadas en el periodo de estudio en cada área y de las concentraciones polínicas. Esto sugiere que, teniendo en cuenta las concentraciones de pólenes, las áreas y el número total de endoscopias, el factor que mayor efecto tiene sobre la incidencia de la enfermedad es el área geográfica.

Sin embargo, atendiendo al dato de número de endoscopias totales por población de cada área sanitaria, el área 9 es la que registra el mayor número, lo que indicaría una mayor

frecuentación de la población asignada. Quizás la ausencia de centros privados en dicha área justifique un mayor uso de los hospitales públicos y por tanto la incidencia de esta área sea la que mejor refleje la incidencia local. Por ello, este patrón podría no ser cierto, ya que existe la posibilidad de que hubiera casos de enfermedad diagnosticados en centros privados o en otras áreas sanitarias no incluidos en el estudio.

En nuestro estudio retrospectivo anterior (71) se sugería un patrón geográfico, con una menor incidencia de casos en áreas periféricas. Quizás, el menor acceso a los hospitales de referencia (situados en áreas centrales) o la pérdida de casos diagnosticados en otros centros privados pudieron influir en estos resultados. No obstante, en este estudio no se realizó análisis estadístico específico sobre la distribución geográfica de los casos por lo que son necesarios más estudios sobre este aspecto para obtener conclusiones.

### **1.3. Datos de incidencia**

La esofagitis eosinofílica está aumentando en los países occidentales de forma clara, aunque las variaciones en su epidemiología pueden estar influenciadas por los distintos criterios histopatológicos y clínicos utilizados (122). La incidencia registrada en nuestra muestra (incidencia mínima diagnóstica basada en un trabajo prospectivo) fue de 15,2/100.000 habs/año, que supera la comunicada en otras publicaciones y en otras áreas geográficas (64,123).

Esta incidencia es superior a la encontrada por nuestro grupo en un trabajo retrospectivo realizado en la misma área geográfica en pacientes menores de 15 años entre 2002 y 2013 (71). En ese estudio la incidencia media anual global de diagnóstico de EEO fue de 5.26/100.000 menores de 15 años (0,37 – 9,68) y por grupos de edad de 3.07 (0 - 5,88) en menores de 8 años y de 8.25 (0 – 16,11) en niños de 8 años o mayores.

En el análisis de regresión realizado en nuestro estudio, controlando el número de endoscopias, se demuestra un incremento real de la incidencia en nuestro medio. El aumento de las exploraciones endoscópicas en menores de 15 años en nuestro estudio se asoció de forma positiva pero débil (RR 1,009) a un incremento en la incidencia de enfermedad. Aunque en nuestro estudio anterior desconocemos el número de endoscopias

totales realizadas, es poco probable que el aumento del número de exploraciones endoscópicas sea el único responsable del incremento en la incidencia y por tanto estaríamos ante un incremento real en la aparición de la enfermedad en todos los tramos de edad.

Los estudios de incidencia publicados (nº casos/100.000 hab/año) en otras localizaciones y periodos, se resumen en la tabla 27 (nacionales) y tabla 28 (internacionales).

<b>SERIES NACIONALES</b>					
<b>Estudio</b>	<b>Diseño</b>	<b>Población</b>	<b>Periodo</b>	<b>Localización</b>	<b>Incidencia</b>
Molina-Infante y cols 2017 (70)	Prospectivo (n=137) (base poblacional)	Adultos	2007-16	Cáceres (España)	Media: 8,09 Max: 13,7 (2016)
La Orden Izquierdo y cols 2016 (71)	Retrospectivo (n=254)	Menores 15 años	2002-13	Área suroeste de la Comunidad de Madrid	Media: 5,26 (0,37 – 9,68)
Gómez Torrijos y cols 2016 (69)	Prospectivo (n=35)	<16 años	2011-2015	Ciudad Real (España)	ND
Castro Jiménez y cols 2013 (68)	Retrospectivo – Transversal (n=43)	6-43 años	2006-11	Ciudad Real (España)	ND
Martín de Carpi y cols 2004 (3)	Retrospectivo (n=11)	<16 años	1997-2003	Barcelona	ND

Tabla 27 Estudios nacionales de incidencia de EEo (nº casos/100.000 hab/año)

<b>SERIES INTERNACIONALES</b>					
<b>Estudio</b>	<b>Diseño</b>	<b>Población</b>	<b>Periodo</b>	<b>Localización</b>	<b>Incidencia</b>
Sorser y cols 2013 (121)	Retrospectivo (44 de 753 gastroscopias)	0-21 años	2001-06	EE. UU.	Media 5,8 Pico 8,3 (2006)

Kinoshita y cols 2015 (18)	Revisión sistemática	1-83 años	1980-2015	Asia	No datos incidencia. Prevalencia 20/10 <sup>5</sup>
Dalby y cols 2010 (124)	Prospectivo (n=6)	Niños (4 meses – 15,5 años)	2005-07	Dinamarca	Media: 1,6
Homan y cols 2015 (125)	Retrospectivo (n=25)	0-18 años	2005-12	Eslovenia	Media: 0,8 Max: 1,8 (0,72 – 3,65) en 2012
Soon y cols 2013 (123)	Revisión sistemática	<18 años	Hasta 2011	Europa Australia EE. UU.	Rango: 0,7 – 10 Prevalencia: 0,2-43
Van Rhijn y cols 2012 (106)	Transversal (base endoscópica y poblacional)	0-90 años	1996 - 2010	Holanda	Incidencia 2010: Media 1,31 (1,13 – 1,48)
Arias y cols 2015 (64)	Revisión sistemática	Adultos y niños	Hasta 2014	6 estudios USA 1 Canada 2 Norte de Europa 1 Centro de Europa 1 Sur de Europa 1 Australia	Global: Media 3,7 (1,7 – 6,5) Adultos: Media 7 (1 – 18,3) Niños: Media 5,1 (1,5 – 10,9)

Tabla 28 Estudios internacionales de incidencia de EEO (nº casos/100.000 hab/año)

La incidencia global aportada en nuestro estudio es mayor a la comunicada en series anteriores procedentes de América y Europa. Estos estudios se realizaron en base a la definición previa de EEO, que excluía la denominada eosinofilia esofágica con respuesta IBP, por lo que las incidencias podrían estar infraestimadas. En un estudio reciente en España realizado por Molina-Infante y cols atendiendo a la nueva definición de EEO, comunican una

incidencia media en adultos de 8,09/100.000 hab/año, inferior pero más próxima a la obtenida en nuestra muestra. Nuestra serie retrospectiva tomó como criterio diagnóstico el hallazgo histológico de eosinofilia esofágica  $>15\text{Eo/CGA}$  independientemente del tratamiento con IBP y por tanto incluyó también todos los pacientes.

La incidencia en niños menores de 8 años fue menor que en el grupo de 8-15 años al igual que ocurre en otros estudios similares (106). Esto podría deberse a una menor incidencia real de la enfermedad en este grupo de edad. Es resaltable que en nuestro estudio la incidencia en menores de 8 años en el periodo 2014-15 fue de 11,85 /100.000 habs/año descendiendo a 6,04 al año siguiente. En cambio, la incidencia en el grupo de 8-15 años fue de 19,43 en 2014-15, y en 2015-16 ascendió a 26,12. Aunque pudo ser casual, la mayor prevalencia de síntomas característicos en niños mayores podría aumentar la sospecha diagnóstica en comparación con los niños de menor edad cuya sintomatología menos típica puede pasar desapercibida.

El menor reconocimiento de los síntomas por parte del niño o de sus padres o la presencia de síntomas inespecíficos no inicialmente atribuidos a la enfermedad pueden contribuir a una sospecha menor de enfermedad en este grupo de edad (11) y contribuir al retraso en el diagnóstico. Como comprobamos en nuestro estudio, los niños menores de 8 años fueron remitidos a consulta antes que los del grupo de 8-15 años, pero al no mostrar sintomatología típica de la enfermedad el tiempo que tardaban a ser diagnosticados mediante endoscopia era mayor. En nuestro estudio el tiempo global de retraso diagnóstico fue de  $11,15 \pm 13,69$  meses (0 – 62,4 meses). Un estudio realizado en población pediátrica (0-21 años) comunica un retraso diagnóstico de  $3,8 \pm 4,84$  meses (121) pero incluye únicamente 44 pacientes, es retrospectivo, basado en la revisión de endoscopias y la edad media de los niños incluidos es  $11,51 \pm 6,52$  años, por lo que este tiempo menor puede estar influido por todas estas variables. En el estudio de Molina-Infante y cols de incidencia de enfermedad en adultos con base poblacional se observa un tiempo de retraso diagnóstico global, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico endoscópico, de 53,24 meses (70). El retraso diagnóstico puede contribuir a un aumento de las complicaciones fibroestenósicas de la enfermedad en la edad adulta (126-127).

La prevalencia de debut de esofagitis eosinofílica entre los niños que se someten a una gastroscopia en nuestro estudio fue de 5,4%, que es similar a lo comunicado por otros



autores (123). En adultos se sitúa en torno al 7% y asciende a un 23-50% en pacientes cuyo motivo de consulta es antecedente de impactación o disfagia (1). Una limitación de nuestro estudio fue que no obtuvimos todos los registros de las primeras endoscopias realizadas en todos los centros de estudio por lo que nuestro dato está infraestimado.

## **2. DATOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS, HISTOLÓGICOS Y DE RESPUESTA A IBP**

En nuestro estudio existe una mayor frecuencia de aparición en el varón (123) al igual que ocurre en adultos y otras series pediátricas (128) (1). Con respecto a la edad de presentación (media y mediana) en torno a los 10 años de edad también coincide a lo comunicado en otros estudios y series pediátricas (123).

Las características clínico-patológicas y respuesta al tratamiento son variables según la edad entre adultos y niños (129). El desconocimiento de su historia natural lleva a pensar que la enfermedad pudiera tener una distinta manifestación según la edad o incluso pensar que son entidades distintas (122), sin embargo, la similitud fisiopatológica e histopatológica encontrada refuerza la idea de que se trata de la misma enfermedad en distinto estado evolutivo.

Los síntomas más frecuentes de presentación en nuestra muestra fueron la disfagia (42,57%), dolor abdominal (42,57%) e impactación alimentaria (39,86%) con menor frecuencia de síntomas sugerentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico (vómitos/regurgitaciones, sensación de ascenso de alimentos, pirosis, dolor retroesternal) y otros síntomas como tos, hematemesis y rechazo de la alimentación. Los síntomas pirosis, impactación alimentaria, ascenso de comida y disfagia fueron más frecuentemente encontrados en el grupo de 8-15 años ( $p < 0,05$ ) al contrario que el hallazgo casual, que se reconoció más frecuentemente en los menores de 8 años ( $p < 0,05$ ), lo cual pudo contribuir al retraso en el diagnóstico y a un menor reconocimiento de enfermedad en menores de 8 años. Esto coincide con lo descrito en la literatura (61,130).

El 41,22% de los pacientes reconocieron síntomas con la ingesta de algún alimento, los cuales fueron carne, cereales (arroz) y leche. En el caso de la carne pudo ser debido a

su textura y a una masticación menor y no tanto por su carácter alergénico. Es un dato que apoya esta hipótesis que la carne no sea uno de los alimentos a excluir en pacientes que se tratan con la dieta de exclusión empírica de 6 alimentos (58-59).

En nuestra muestra el 16,89% presentaban dermatitis atópica, 23,65% antecedentes de alergia alimentaria, 30,41% asma, 29,05% rinoconjuntivitis alérgica y un 10,81% tenían como antecedente la inducción de tolerancia oral frente a un alimento. Aunque pueden ser comunes estas entidades entre los pacientes diagnosticados de EEO no está claro que predispongan a la misma (1). La comorbilidad atópica tampoco parece variar con la edad, tal y como afirma un estudio comparativo de 50 pacientes adultos con 50 pacientes pediátricos en el cual sólo se halló una mayor frecuencia de asma y sensibilización alimentaria demostrada por parche cutáneo en el grupo pediátrico sin encontrar diferencias entre ambos grupos en la frecuencia de rinoconjuntivitis alérgica, alergia alimentaria IgE mediada, sensibilización inmediata a neumoaerógenos, dermatitis atópica e historia familiar de atopia (131). Una revisión sistemática reciente realizada por Lucendo y cols concluye que, aunque se describe una alta comorbilidad atópica en estos pacientes en varios estudios, la falta de un criterio uniforme del diagnóstico de atopia no permite concluir una asociación entre ambas entidades (132).

El 10,81% de los pacientes tuvieron como antecedente una inducción de tolerancia oral frente a un alimento (ITO). Un estudio publicado en 2015, prospectivo, de 128 pacientes sometidos a ITO de leche y/o huevo encuentra que 8 de ellos (6,25%) desarrollan un trastorno eosinofílico intestinal, 6 una EEO y 2 una gastroenteropatía eosinofílica (133). Una revisión sistemática realizada por Lucendo y cols en 2014 encuentra que el 2,7% de los pacientes con alergia alimentaria IgE mediada sometidos a una ITO desarrollan una EEO en la evolución (134). Las limitaciones de estos estudios incluyen desconocer si la EEO estaba presente, de forma asintomática, previo a la ITO y conocer cuál es el tiempo medio desde el inicio de la ITO y la aparición de la EEO.

Por otro lado, 7 de los 148 pacientes presentaron además una enfermedad celíaca, lo cual resulta en una prevalencia de enfermedad de un 4,7% frente a una prevalencia de un 1% de enfermedad celíaca en población general (135). No podemos concluir nada acerca de esta asociación al carecer de grupo de control y no ser objeto del estudio. También 11 de los pacientes incluidos presentaron además una gastritis por *H. pylori*, siendo la prevalencia

de un 7,4% (85). El diseño de nuestro estudio no nos permite valorar el carácter protector o causal de la infección por *H. pylori* en esta enfermedad.

En niños pequeños se ha considerado que la enfermedad es provocada por alérgenos alimentarios por su alta respuesta a las dietas de exclusión y su empeoramiento tras reintroducción de los mismos mientras que en adolescentes y adultos se ha postulado más el papel de los neumoalergenos en la patogenia de la enfermedad (129,136). Además, estudios que han investigado las sensibilizaciones a antígenos alimentarios y neumoalergenos han encontrado una dicotomía en los mismos según la edad: la sensibilización a los neumoalergenos se incrementaría con la edad a la vez que las sensibilizaciones alimentarias disminuirían, en pacientes con un sustrato atópico de base (rinitis, eczema o asma) (137-139). Esto podría hacer suponer que la EEO podría expresar distintos fenotipos según la edad (41). En estudios posteriores se ha descrito sensibilización a neumoalergenos y a alérgenos procedentes de la dieta en todas las edades. Sin embargo, no siempre las restricciones dietéticas basadas en estudios alérgicos consiguen la remisión histológica (40). A la inversa se ha descrito una mejoría tras restricciones dietéticas en pacientes no sensibilizados (122). En nuestra muestra los antecedentes alérgicos a alimentos y neumoalergenos fueron en la mayor parte de los pacientes negativo o desconocido. Con respecto al estudio alérgico realizado posterior al diagnóstico, fue muy heterogéneo, siendo negativo o no realizado en la mayoría de los pacientes. En los pacientes en los que se realizó las técnicas fueron variables, todas IgE mediadas (*prick* e IgE específicas), la mayor parte obtuvieron resultados negativos y no se evaluó su aplicación al tratamiento dietético de la enfermedad sin respuesta al tratamiento con IBP.

La baja sensibilidad de los test alérgicos para predecir el agente alimentario causal en la mayoría de los pacientes permite concluir que la alergia IgE mediada puede no ser el principal mecanismo en la EEO y que probablemente sean los fenómenos de hipersensibilidad celular retardada los principales determinantes patogénicos (122). Por tanto, el estudio alergológico a alimentos es útil en niños pequeños, pero más por su valor predictivo negativo (salvo en el caso de la leche). Tampoco excluye la reactividad cruzada y no sustituye a la endoscopia en el caso de provocaciones abiertas a alimentos previamente excluidos (5). La valoración conjunta con alergólogos mediante estudios de hipersensibilidad mediada y no mediada por IgE (42) es necesaria, por la comorbilidad atópica asociada, si

bien la rentabilidad de estos estudios es escasa para la identificación del alimento causal (43).

En nuestra muestra, los hallazgos endoscópicos más frecuentemente descritos, tanto de forma global como por grupos de edad, fueron los exudados blanquecinos, presencia de surcos longitudinales y edema correspondiente al fenotipo inflamatorio.

Se han descrito dos fenotipos clínicos de la enfermedad: uno inflamatorio, propio de los niños y fases precoces de la enfermedad, y otro fibroestenótico, más frecuente en adultos, como resultado de la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento (129). Estos fenotipos clínicos según edad se acompañan de variaciones endoscópicas (122).

El fenotipo inflamatorio es el más frecuente en niños y endoscópicamente se caracteriza por la presencia de surcos longitudinales, edema mucoso y presencia de exudados blanquecinos junto con síntomas más inespecíficos, como presencia de náuseas, anorexia, rechazo de la alimentación, dolor abdominal y pirosis (127).

No se hallaron diferencias en la puntuación del EREFS score por grupo de edad. El EoE Endoscopic REference Scoring system (EREFS) es un sistema de clasificación endoscópica que ha mostrado una buena concordancia inter e intrainvestigador y que ha mostrado correlación entre la gravedad endoscópica y la presencia de clínica (11). El desgarrado mucoso (papel crepé), los exudados difusos y la presencia de anillos fijos son los ítems que se correlacionan con mayor gravedad sintomática (30).

La infiltración eosinofílica en la EEO afecta a todo el esófago, pero muchas veces de forma parcheada, requiriendo múltiples biopsias a distintos niveles, y esto es un hallazgo común a niños y adultos (122). En nuestra muestra se hallaron recuentos de Eo/CGA al diagnóstico discretamente mayores en los mayores de 8 años en los tercios distal y medio, pero no en el proximal. Un estudio realizado con 426 pacientes, de los cuales 83 eran menores de 18 años, evalúa las variaciones de la EEO relacionadas con la edad en estos pacientes (130) sin encontrar variaciones en los recuentos histológicos entre pacientes pediátricos y adultos. Desconocemos si la presencia de un RGE oculto pudo intervenir en estos hallazgos ya que en nuestra muestra no se incluyó el estudio con pHmetría.

Del total de casos que fueron evaluados endoscópicamente tras el tratamiento con IBP más del 50% respondieron al tratamiento de forma global (52,2%) como por tramos de edad (menores de 8 años: 48,94%; 8-15 años: 53,93%). Nuestros datos coinciden con lo comunicado anteriormente en una revisión sistemática con metaanálisis (140) que comunica remisión histológica en un 50,5% de los pacientes y clínica en un 60,8%, independientemente de la edad, diseño del estudio, IBP utilizado y dosis y frecuencia del mismo. En este estudio se concluye que la dosis óptima en adultos es 20-40mg administrado 2 veces al día y en niños 1-2mg/Kg/día o equivalente. Sin embargo, Gutiérrez Junquera y cols observaron un porcentaje mayor (68,6%) en una muestra de 52 niños tratados de forma prospectiva con esomeprazol a 1mg/Kg/dosis 2 dosis al día durante 8 semanas (49).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre ambos grupos, lo cual sugiere que la respuesta a IBP no es un factor edad dependiente y apoya al uso del tratamiento con IBP como primera línea de tratamiento por el alto porcentaje de respuesta (1) tanto en niños como adultos (122). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la clínica de presentación y en los antecedentes de enfermedades alérgicas.

Esta evidencia unida a la existencia de estudios de expresión génica en muestras de biopsia procedentes de pacientes con EEO que no muestran diferencias previas al tratamiento con IBP según respuesta a dicho tratamiento (12) permiten concluir que el tratamiento con IBP no es una herramienta diagnóstica, sino que debe ser considerada como el primer escalón en el tratamiento de la enfermedad.

El EoE Endoscopic REFERENCE Scoring system (EREFS) es útil para la valoración endoscópica de la respuesta al tratamiento (11). Sin embargo, un estudio realizado en adultos afirma que no permite predecir la respuesta al tratamiento al diagnóstico y sólo los exudados blanquecinos correlacionan con los recuentos eosinofílicos y la mejoría histológica (30). Los surcos longitudinales y el edema mucoso suelen persistir en la endoscopia de control pese a la remisión histológica, tal y como observamos en nuestro estudio. También coincidimos en que el EREFS score al diagnóstico no fue útil para predecir la respuesta al tratamiento con IBP siendo los pacientes con menores recuentos eosinofílicos los que mostraron una respuesta histológica completa.

### 3. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS RELATIVOS A LA INCIDENCIA:

#### 3.1. Relación con neuroalergenos

En nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los recuentos medios mensuales de los principales tipos polínicos registrados y la incidencia mensual durante todo el periodo, ni de forma global ni por áreas sanitarias. En el estudio retrospectivo realizado por nuestro grupo entre 2002-13 sí que se encontró una asociación entre la incidencia de EEO en población pediátrica y los recuentos anuales polínicos de *Platanus sp* (71), uno de los principales tipos polínicos de la Comunidad de Madrid (141-142). En este estudio, el cálculo fue realizado teniendo en cuenta los recuentos medios anuales y por periodo de polinización procedentes de un único captador, no de varios captadores como en el estudio actual. Esto permitía tener conciencia de las variaciones anuales de cada tipo polínico, pero no daba un valor real de las concentraciones polínicas de todas las áreas, diferentes según la vegetación predominante. Si nuestra hipótesis fuera correcta quizás sería necesario ampliar la duración de presente estudio (2 años) lo cual permitiría aumentar el número de casos incluidos y encontrar hallazgos estadísticamente significativos.

Por otra parte, sí se comparó la incidencia de la enfermedad en periodos de alta y baja polinización de los principales tipos polínicos, para lo cual aseguramos la presencia de diferencias estadísticamente significativas en los recuentos medios entre ambos periodos. Tratando de manera global todos los casos y el recuento medio polínico de todos los captadores incluidos en el estudio, encontramos un mayor riesgo de ser diagnosticado de EEO durante el periodo de alta polinización de las *Cupressaceas* (64,7%) de forma estadísticamente significativa. Se realizó este mismo análisis disgregando los casos por áreas sanitarias encontrando la misma asociación de agregación de casos con el periodo de alta polinización de las *Cupressaceas* independientemente del área donde nos encontrásemos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los recuentos polínicos de *Cupressaceas* entre áreas. Este análisis no fue realizado en nuestro estudio retrospectivo, por lo que carecemos de datos comparativos anteriores a este respecto.

Los distintos neuroalergenos, tanto de interior como de exterior, estacionales o perennes, como los alimentos, medicaciones, clima, ambiente rural o urbano, son algunos de los factores ambientales que se han involucrado en el desarrollo de la enfermedad (67) y son claves para su distribución en tiempo y espacio. También factores tempranos como el tipo de alimentación, la prematuridad, el tipo de parto o el uso de antibióticos podrían influir por cambios en la microbiota intestinal (143) pero estos aspectos son poco conocidos en la actualidad (83).

Su asociación con la dermatitis atópica, rinitis y asma ha postulado su relación con las enfermedades alérgicas (39). Es posible la inducción de esofagitis eosinofílica en modelos murinos tras exposición a neuroalergenos (95) o por el uso de inmunoterapia sublingual para pólenes (144). También la ausencia de respuesta a una dieta elemental podría apoyar al papel de los neuroalergenos en la inducción de la enfermedad (76,96) e incluso el mantenimiento de la remisión histológica tras reintroducción de alimentos en pacientes con mejoría inicial tras dieta de exclusión de los mismos. Mishra y cols describieron el desarrollo de eosinofilia esofágica en ratones tras exposición intranasal a *Aspergillus fumigatus* (95). Por tanto, se ha postulado que los neuroalergenos podrían desencadenar y mantener la respuesta inflamatoria en los pacientes con esofagitis eosinofílica (122) y estudios como los de Moawad y cols y Fahey y cols apoyan esta hipótesis (104-105) sugiriendo una estacionalidad en el inicio de los síntomas seguida de una mayor incidencia de diagnóstico y coincidente con picos polínicos. Existen descritos en la literatura casos de adultos que desarrollan una EEO tras exposiciones masivas a neuroalergenos (94). Se ha relacionado recientemente el reconocimiento de glicolípidos presentes en los alimentos por las células iNKT en la patogenia de la enfermedad como mediadores en la respuesta del eosinófilo (92). Los granos de polen están formados por una cubierta externa que contiene un alto porcentaje de lípidos. Estos podrían ser, por tanto, también reconocidos y activar la respuesta inflamatoria eosinofílica (145).

Uno de los mecanismos sugeridos podría ser la presencia de reactividad cruzada entre los neuroalergenos y alérgenos alimentarios (96-98). La reactividad cruzada es la situación en la que un alérgeno distinto al que causó la sensibilización es capaz de producir una reacción inmunológica similar, debido a un alto grado de homología en la secuencia de aminoácidos, por compartir una estructura tridimensional similar o bien por compartir epítopos relevantes (112). Esto ha sido demostrable en alergología por el diagnóstico

molecular o por componentes (146). El diagnóstico por componentes (*component-resolved diagnosis*; CRD, por sus siglas en inglés) permite detectar la alergia a proteínas individuales presentes en los alimentos y, en función de sus características fisicoquímicas, predecir los síntomas y evitarlos. Algunas de las proteínas alergénicas están expresadas en múltiples alimentos vegetales y en pólenes, y se denominan panalergenos vegetales. Entre ellos las más descritas serían las profilinas, o las proteínas transportadoras de lípidos, presentes en la piel y resistentes a la pepsina o al calor (147).

Por otra parte podría ser por efecto directo alergénico sobre la mucosa esofágica cuando el nivel de partículas existentes superaran el aclaramiento nasociliar y pudieran ser deglutidas y expuestas directamente al epitelio esofágico (43,78) cuya permeabilidad epitelial estuviera aumentada (72,148). Quizás la asociación con rinoconjuntivitis o asma puedan ser determinantes en esta asociación (43).

Las variaciones climáticas por área geográfica pueden variar la polinización de cada área (111) y la exposición polínica individual es variable según los hábitos de vida. En el estudio de Moawad y cols la correlación con los tipos polínicos se estableció a partir de las diferencias estacionales (distribuidas por trimestres) en la incidencia de la enfermedad (104).

El estudio de incidencia de Molina-Infante y cols publicado en 2017 no encuentra un aumento diagnóstico durante el periodo de alta polinización, considerando éste entre marzo y julio (según la información aerobiológica local) ( $p=0.4\%$ ) (70). Este periodo incluye de forma global la polinización del *Platanus sp* (marzo), *Quercus* (abril) y Gramíneas y *Olea* (mayo, junio y julio), pero no incluye el periodo pico de las *Cupressaceas* (febrero-marzo).

En los últimos años la incidencia de alergia a *Cupressaceas* ha aumentado. En España, una de las especies más relevantes es la *Cupressus arizónica*, fuera de España cabe destacar el Cedro Japonés (*C. japonica*). Sus alérgenos tienen una alta capacidad de reactividad cruzada (149). Los alérgenos mayores de este grupo son el Jun a 1, Cup a 1 y Cup s 1, Pectato Liasas (150), siendo el Cup a 1 reconocido por aproximadamente el 80% de los alérgicos a *Cupressus arizónica* (151). Se ha relacionado la sensibilización a polen de *Cupressaceas* con la presencia de bronquitis eosinofílica estacional (152) y se ha descrito su potencial reactividad cruzada con otros pólenes y con alérgenos de alimentos vegetales (melón, manzana, melocotón y kiwi) (151).



Los recuentos atmosféricos de las *Cupressaceas* suelen ser en diente de sierra, aparecen repentinamente los días soleados de mayor temperatura y caen casi a cero con la misma velocidad que subieron, debido al efecto de la lluvia o el frío. Es el polen más prevalente de invierno y su periodo de polinización se extiende de noviembre a abril. Su importancia aerobiológica en la atmósfera de Madrid (segundo más frecuente detrás del *Platanus*) viene condicionada por la presencia de inviernos más cálidos, por el uso de cipreses y arizónicas en la vía pública con fines ornamentales, así como también el potencial efecto adyuvante del incremento de polución en el aire.

En caso de síntomas rinoconjuntivales por polen de *Cupressaceas* es probable que el paciente experimente síntomas con el pico polínico pero que estos se hagan máximos a las 24-48 horas siguientes, a pesar de descenso de las concentraciones por el denominado “efecto priming” que consiste en un aumento de la sensibilidad de respuesta inflamatoria a una menor concentración polínica.

Por tanto, la reactividad cruzada con alimentos podría explicar en parte este efecto, pero probablemente también al ser un polen con alta alergenicidad, su impacto directo, en condiciones climáticas determinadas y con un nivel mínimo de contaminación medioambiental podrían teóricamente por efecto directo producir una respuesta inflamatoria esofágica al ser deglutidos y reconocidas por las células iNKt.

La dificultad en correlacionar la sintomatología, el debut endoscópico y la estacionalidad radica en que muchos tipos polínicos florecen simultáneamente. Tampoco se tienen en cuenta los casos que pudieran estar relacionados con neumoalergenos perennes. Además, se conoce que el umbral de respuesta nasal y bronquial disminuye a medida que avanza la estación polínica pero no se sabe si este fenómeno (“*priming nasal*”) podría ocurrir en el epitelio esofágico. De ser así, justificaría un retraso en el inicio de los síntomas de la enfermedad. La variabilidad de la respuesta podría estar determinada por la presencia de factores individuales, como, por ejemplo, el nivel de exposición (determinado por los hábitos de cada persona), permeabilidad esofágica individual entre otros, junto con la variabilidad de las concentraciones ambientales de los neumoalergenos según la localización del colector de referencia (altura y entorno).

### 3.2. Relación con contaminantes

No existen estudios publicados que evalúen directamente la concentración de los contaminantes ambientales con la aparición de la esofagitis eosinofílica.

Se realizó el análisis para los principales contaminantes encontrando una asociación estadísticamente significativa con el NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub> (RR>1 p<0,05) pero con una fuerza de asociación pequeña. En el caso de las partículas PM<sub>10</sub> por cada mcgr/m<sup>3</sup> sería esperable un incremento en el riesgo de enfermedad de un 3,7% y en el caso de NO<sub>2</sub> un 2,5%. Con respecto al O<sub>3</sub>, la asociación fue inversa pero débil (RR 0,989), comportándose por tanto como un factor protector si bien el efecto sería poco perceptible y no explicable desde el conocimiento teórico. Estos resultados son similares a los obtenidos cuando se estudia el efecto de los contaminantes agregando por áreas sanitarias. En nuestro estudio retrospectivo tampoco evaluamos el papel de los contaminantes por lo que no podemos realizar comparaciones.

El aumento de estas partículas en suspensión pueden ser un vehículo para favorecer la integridad de las partículas alergénicas y mejorar su llegada a la mucosa esofágica (118). Existen umbrales de referencia vigilados directamente por la Red de Calidad del Aire por lo que no es previsible el superar unos niveles máximos de contaminantes. Por tanto, en el ambiente urbano, la presencia de contaminantes medioambientales podría facilitar la aparición de enfermedad si bien este efecto sería débil en comparación a otros factores ambientales (120).

La distinta incidencia encontrada entre el ambiente rural y urbano, podría ser una medida del efecto de la contaminación medioambiental en la incidencia de la enfermedad. La revisión sistemática de Green y cols (67) evalúa esta asociación a partir de 3 estudios en los cuales la distinción entre ambiente rural y urbano se realiza mediante criterio poblacional, encontrando en dos de ellos un incremento del diagnóstico de enfermedad a medida que disminuye la densidad poblacional. El estudio retrospectivo de Elitsur y cols (153), de base de endoscopias realizadas, realizado entre 2003 y 2010 incluyó 95 pacientes diagnosticados de EEO (>15 Eo/CGA) sin respuesta a tratamiento con IBP durante 8 semanas procedentes de áreas rurales sin encontrar una variabilidad estacional en el diagnóstico y sin aportar datos comparables de incidencia. Otro estudio, realizado por Lee y cols (154) en población

adulto con diagnóstico histológico de EEO con recuentos a partir de >20 Eo/CGA no encuentran diferencias en la incidencia según la procedencia rural o urbana de los pacientes, pero sí en la forma de presentación clínica, como disfagia en el área urbana y reflujo y pirosis en áreas rurales.



# VI. CONCLUSIONES



- 1) En nuestra muestra encontramos un patrón estacional de incidencia diagnóstica de esofagitis eosinofílica con un periodo de mayor incidencia en los meses de febrero y noviembre. Hemos observado una variabilidad geográfica local que podría estar influenciada por casos diagnosticados en centros privados no incluidos en el estudio.
- 2) La incidencia anual de esofagitis eosinofílica en el suroeste de la Comunidad de Madrid en el periodo 2014-2016 fue de 15,2 /100.000 hab/año. Hemos observado un aumento real de incidencia diagnóstica de EEO en nuestra área y en comparación a otras áreas geográficas, no justificado únicamente por el aumento de exploraciones endoscópicas.
- 3) La incidencia de esofagitis eosinofílica en niños menores de 15 años en el suroeste de la Comunidad de Madrid ha aumentado globalmente en todos los tramos de edad, siendo menor en el grupo menor de 8 años, en comparación con el grupo de niños de 8-15 años. Este hecho podría estar influenciado por la distinta presentación clínica y el retraso diagnóstico según grupo de edad.
- 4) La sintomatología clínica en los distintos tramos de edad fue similar a lo descrito previamente. El porcentaje de respuesta a IBP fue de un 52,2%, similar en todos los tramos de edad. No hubo diferencias en la presentación clínica ni endoscópica según la respuesta a IBP, pero el recuento de eosinófilos al diagnóstico fue inferior en los que mostraron respuesta.
- 5) En nuestro estudio existe una asociación estadísticamente significativa entre la incidencia de diagnóstico de esofagitis eosinofílica y el periodo de alta polinización de las *Cupressaceas*, independiente del área sanitaria y número total de endoscopias realizadas.
- 6) Se encontró una asociación entre incidencia de diagnóstico de esofagitis eosinofílica con algunos contaminantes (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>) pero débil y de dudosa trascendencia clínica.





## **VII. ANEXOS**



## 1. ANEXO 1: Modelos de hoja de información y consentimiento informado

### HOJA DE INFORMACION:

Título: EVOLUCIÓN DIAGNÓSTICA PROSPECTIVA DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN EL SUROESTE DE MADRID ¿EXISTE UN PATRÓN GEOGRÁFICO ESTACIONAL OCULTO?

Su hijo/a ha sido diagnosticado de esofagitis eosinofílica, una enfermedad esofágica consistente en una inflamación de la pared del esófago por unas células llamadas eosinófilos, implicadas en fenómenos de alergia. Se desconocen los mecanismos por los que aparece pero se sospecha que pueda desencadenarse por hipersensibilidad a pólenes y que por reactividad cruzada presente una respuesta similar a alimentos comunes en la dieta. Su diagnóstico es endoscópico y hoy por hoy no existen otros métodos menos invasivos completamente validados para su seguimiento.

El presente estudio pretender obtener la incidencia real de la enfermedad y su relación con otros factores medioambientales como son el recuento de pólenes circulantes y la densidad poblacional para lo cual le pedimos su consentimiento para ser incluido en este estudio.

El hecho de participar en el estudio no implicará un mayor número de pruebas diagnósticas más allá de las que su médico le aconseje y los datos serán tratados de manera anónima en todo momento y en cualquier caso, usted tendrá derecho a consultas con otras personas (familiares, amigos, médico de familia, etc.) antes de otorgar su consentimiento.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN EL SUROESTE DE MADRID ¿EXISTE UN PATRÓN GEOGRÁFICO ESTACIONAL OCULTO?

Yo, (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- ❖ Comprendo que mi participación es voluntaria
- ❖ Comprendo que puedo retirarme del estudio
  - 1) Cuando quiera
  - 2) Sin tener que dar explicaciones
  - 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

En Madrid, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

El paciente

Fdo: \_\_\_\_\_

El investigador

## CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Título del ensayo: ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN EL SUROESTE DE MADRID ¿EXISTE UN PATRÓN GEOGRÁFICO ESTACIONAL OCULTO?

Yo, (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

en calidad de (relación con el participante) \_\_\_\_\_

de D./D<sup>a</sup> (nombre del participante en el ensayo) \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

❖ Comprendo que la participación es voluntaria

❖ Comprendo que puede retirarme del estudio

1) Cuando quiera

2) Sin tener que dar explicaciones

3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a (nombre del participante)

toda la información pertinente, adaptada a su nivel del entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

\_\_\_\_\_

participe en este estudio.

En Madrid, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

El representante

Fdo: \_\_\_\_\_

El investigador

## CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del ensayo: ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN EL SUROESTE DE MADRID ¿EXISTE UN PATRÓN GEOGRÁFICO ESTACIONAL OCULTO?

Yo, (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

declaro bajo mi responsabilidad que:

de D./D<sup>a</sup> (nombre del participante en el ensayo) \_\_\_\_\_

- Ha leído la hoja de información que se me ha entregado
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio y la ha comprendido
- Ha sido informado por: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

❖ Comprende que su participación es voluntaria

❖ Comprende que puede retirarse del estudio

1) Cuando quiera

2) Sin tener que dar explicaciones

3) Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

En Madrid, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

El testigo

Fdo: \_\_\_\_\_

El investigador

## 2. ANEXO 2: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



### Comité Ético de Investigación Clínica

#### INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dr. Javier Bécares Martínez, Secretario del COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

#### CERTIFICA:

Que el CEIC-FJD ha evaluado el estudio referido a continuación en la reunión del 8 de julio de 2014 (Acta nº 09/14) y, una vez aceptadas las respuestas a las aclaraciones solicitadas, ha decidido:

#### A P R O B A R

La propuesta para que se realice el Estudio Observacional titulado: "Esofagitis eosinofílica en el suroeste de madrid ¿existe un patrón geográfico estacional oculto?", el cual está previsto que sea dirigido por el Dr. Enrique de la Orden Izquierdo, en el Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Elena de Valdemoro (Madrid).

Además, hace constar que:

1. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIC sea válida.
2. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
3. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
4. El CEIC-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPC.
5. La composición actual del CEIC-FJD es la siguiente:
  - Dra. Belen Acevedo Marín. *Médico Asistencial*
  - Dra. M<sup>a</sup> José Almodóvar Carretón. *Farmacéutica de Atención Primaria*
  - Dr. Javier Bécares Martínez. (**Secretario**). *Farmacéutico de la FJD*
  - Dra. Miriam Blanco Rodríguez. *Médico Asistencial*
  - Dra. Macarena Bonilla Porras. (**Vicepresidenta**). *Farmacéutico de la FJD*
  - Dr. Emilio Calvo Crespo. (**Presidente**) *Médico Asistencial*.
  - Dra. Isabel Egocheaga Cabello. *Médico de Atención Primaria*
  - Dr. Ricardo Fernández Roblas. *Médico Asistencial*
  - Dr. Yann Izarzugaza Peron. *Médico Asistencial*
  - Dr. Alberto Lendinez Fornis. *Médico Asistencial*
  - Dra. Brezo Martínez-Amores Martínez
  - Dra. Dolores Martínez Pérez. *Médico Asistencial*
  - D. Manuel Matamoras Fernández. *Lego no vinculado a la Institución*
  - Dra. María Rosario Noguero Meseguer. *Médico Asistencial*
  - Dr. Germán Peces Barba Romero. *Médico Asistencial, Miembro Comité de Investigación*
  - D. Luis Ortega Alba. *Abogado*
  - Dr. Francisco Javier Ruiz Hornillos. *Médico Asistencial y Miembro Comité Ética Asistencial*.
  - Dra. Olga Sánchez Pernaute. (**Secretaria Suplente**). *Médico Asistencial*
  - Dra. Aranzazu Sancho López. *Farmacóloga Clínico*
  - Dña. Pilar Soriano de la Fuente. *Lego no vinculado a la Institución*
  - Dra. Esperanza Vélez Vélez. *DUE*
6. Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro ni los investigadores.

Lo que firmo en Madrid a 25 de julio de 2014

Dr. Javier Bécares Martínez  
Secretario CEIC-FJD

Conocido y conforme:

Verónica García Martínez  
Area Gestión Investigación

Vº Bº

Juan Antonio Alvaro de la Parra  
Gerente FJD

EO 58/2014\_HIE

### 3. ANEXO 3: Variables epidemiológicas

- Hospital
- Codificación:
- Fecha de nacimiento: formato XX/XX/XX
- Fecha de primera consulta: formato XX/XX/XX
- Mes y año de inicio de síntomas: XX/XX
- Fecha de Endoscopia diagnóstica: formato XX/XX/XX
- Tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBP) (omeprazol/esomeprazol, a dosis de 1-2mg/Kg/día máx. 80 mg/día) previo mínimo 8 semanas: SI/NO
- Fecha de endoscopia posterior a IBP: formato XX/XX/XX
- Fenotipo RESPONDEDOR A IBP/NO RESPONDEDOR A IBP: RESP/NRESP
- Género: Varón/mujer
- Localidad de residencia: texto libre
- Síntoma principal de presentación:
  - o síntomas de disfunción esofágica:
    - Pirosis: SI/NO.
    - Dolor retroesternal: SI/NO.
    - Impactación: SI/NO.
    - Ascenso de comida: SI/NO.
    - Dolor abdominal: SI/NO.
    - Vómitos/regurgitaciones: SI/NO.
    - Disfagia: SI/NO.
    - Rechazo de alimentación: SI/NO.
    - Tos: SI/NO.
    - Hematemesis: SI/NO.
    - Otros: SI/NO.
  - o síntomas en relación con un alimento: SI/NO.
  - o hallazgo casual: SI/NO.
- Comorbilidad asociada (enfermedad crónica): texto libre.
- Comorbilidad alérgica asociada:
  - o Antecedentes personales:
    - o Dermatitis atópica: SI/NO.
    - o Alergia alimentaria: SI/NO.



- o Asma: SI/NO.
- o Rinoconjuntivitis alérgica: SI/NO.
- o Inducción de tolerancia oral a alimento: SI/NO.
- o Recibe inmunoterapia oral: SI/NO.
- o Antecedentes familiares:
  - o Asma, Rinoconjuntivitis alérgica, alergia alimentaria y/o dermatitis atópica: SI/NO.
  - o Esofagitis eosinofílica: SI/NO.

## 4. ANEXO 4: Recogida de estudio alergológico

ESTUDIO PREVIO (si lo tuviera)	Resuelta	No resuelta	No / Desconocido
Leche			
Huevo			
Pescado/Marisco			
Trigo/Maíz/Arroz			
Frutos secos:			
Legumbres			
Carnes			
Platanus			
Arizónicas			
Gramíneas			
Alternaria alternata			
Dermatophagoides (Ácaros del polvo)			
Malezas			
Epitelios			
Platanus			

ESTUDIO POSTDx (Prick)	Positivo	Negativo	No realizado
Olivo( <b><u>O. Europea</u></b> )			
Platano (P. Acerifolia)			
Pólenes de gramíneas ( <b><u>gramíneas mezcla, Phleum</u></b> y <i>Cynodon. dactylon</i> ).			
Pólenes de malezas ( <b>Salsola kali, P. judaica, Artemisa. vulgaris</b> )			
Ácaros del polvo ( <b><u>Dermatophagoides</u></b> ).			
Hongos ( <b><u>Aspergillus y Alternaria</u></b> )			
<b><u>Epitelios (gato y perro)</u></b>			
LTP			

Profilina			
Polcalcina			
Leche de vaca			
Huevo entero/Clara de huevo			
Trigo			
Soja			
Gamba			
Nuez			
Cacahuete			
Carne de ternera			
Merluza			
Carne de pollo			
Carne de cerdo			
Maíz			
Guisante			
Cebada			
Centeno			
Patata			
Almendra			
Lenteja			
Tomate			

## 5. ANEXO 5: Cuestionario de recogida datos histológicos y endoscópicos

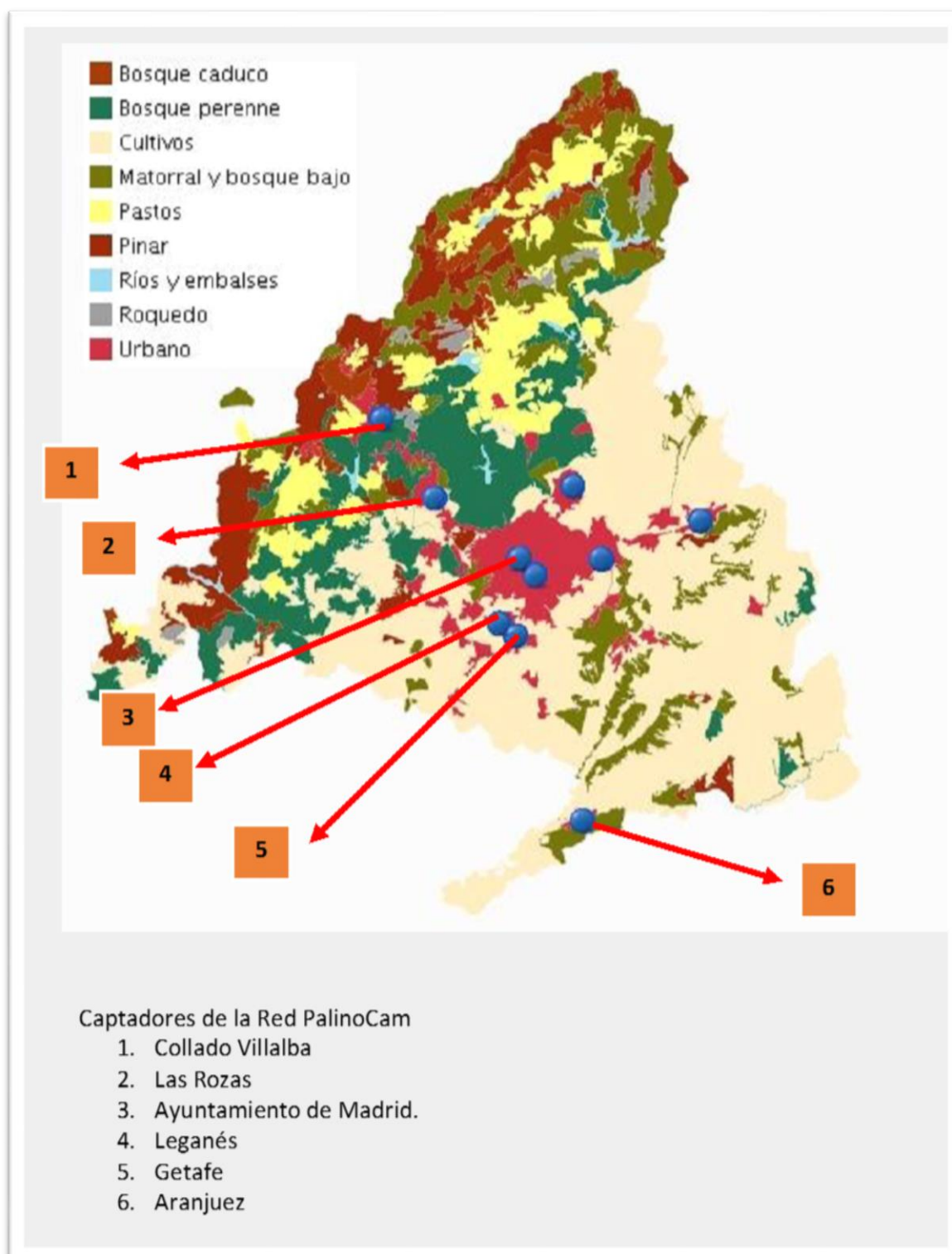
Al diagnóstico	Score Endoscópico EREFS				Histología		
	0	1	2	3	Distal	Medio	Proximal
Anillos fijos	No	Leve	Moderado	Grave (no permite paso)			
Exudados blanquecinos	No	Leve (<10%)	Grave (>10%)				
Surcos longitudinales	Ausente	Leve	Grave				
Edema	Ausente	Leve	Grave				
Estenosis	Ausente	Presente					
Erosiones	Presente	Ausente					
Papel crepé	Ausente	Presente					

POST (posterior al tratamiento con IBP)	Score Endoscópico EREFS				Histología		
	0	1	2	3	Distal	Medio	Proximal
Anillos fijos	No	Leve	Moderado	Grave (no permite paso)			
Exudados blanquecinos	No	Leve (<10%)	Grave (>10%)				
Surcos longitudinales	Ausente	Leve	Grave				
Edema	Ausente	Leve	Grave				
Estenosis	Ausente	Presente					
Erosiones	Presente	Ausente					
Papel crepé	Ausente	Presente					

**6. ANEXO 6: Hoja de recogida de endoscopias totales y nuevos casos diagnosticados:**

MES	TOTALES	ESOFAGITIS EOSINOFÍLICAS
Septiembre 2015		
Octubre 2015		
Noviembre 2015		
Diciembre 2015		
Enero 2016		
Febrero 2016		
Marzo 2016		
Abril 2016		
Mayo 2016		
Junio 2016		
Julio 2016		
Agosto 2016		

## 7. ANEXO 7: Captadores de la Red Palinocam incluidos en el área sanitaria



**8. ANEXO 8: Población de referencia para cálculo de incidencias (Fuente: Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid)**

<b>POBLACION MENOR DE 8 AÑOS</b>	<b>AÑO 2014</b>	<b>AÑO 2015</b>
AREA 6	70465	68265
AREA 8	46173	45689
AREA 9	36941	36134
AREA 10	40023,	40189
AREA 11	76437	74573
TOTAL	270039	264850

<b>POBLACIÓN MAYOR O IGUAL 8 - 15 AÑOS</b>	<b>AÑO 2014</b>	<b>AÑO 2015</b>
AREA 6	65570	67125
AREA 8	35249	36273
AREA 9	29281	29915
AREA 10	27981	29459
AREA 11	58052	59298
TOTAL	216133	222070

	<b>AÑO 2014</b>	<b>AÑO 2015</b>
<b>POBLACION TOTAL MENOR 15 AÑOS</b>	486172	486920

## 9. ANEXO 9: Número de casos por mes, año, área sanitaria y grupo de edad

Nº CASOS POR AREA	Septiembre-14	Octubre-14	Noviembre-14	Diciembre-14	Enero-15	Febrero-15	Marzo-15	Abril-15	Mayo-15	Junio-15	Julio-15	Agosto-15	PERIODO 2014-15
AREA 6	1	2	4	1	2	1	2	2	2	1	2	2	22
AREA 8	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	5
AREA 9	3	2	4	1	1	2	3	0	3	2	1	1	23
AREA 10	0	1	2	1	1	1	2	0	1	1	0	0	10
AREA 11	1	1	3	3	2	0	0	0	0	2	0	2	14
Nº CASOS POR AREA	Septiembre-15	Octubre-15	Noviembre-15	Diciembre-15	Enero-16	Febrero-16	Marzo-16	Abril-16	Mayo-16	Junio-16	Julio-16	Agosto-16	PERIODO 2015-16
AREA 6	1	3	3	0	2	3	3	2	1	1	2	1	22
AREA 8	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	8
AREA 9	1	1	4	5	1	4	0	2	1	4	2	0	25
AREA 10	0	0	3	0	1	1	0	0	1	1	0	0	7
AREA 11	0	0	1	1	0	4	0	3	2	0	0	1	12
Nº CASOS POR EDAD	Septiembre-14	Octubre-14	Noviembre-14	Diciembre-14	Enero-15	Febrero-15	Marzo-15	Abril-15	Mayo-15	Junio-15	Julio-15	Agosto-15	PERIODO 2014-15
Menores 8 años	2	1	6	3	4	4	3	0	2	3	2	2	32
8-15 años	3	5	7	3	3	1	5	3	4	4	1	3	42
Nº CASOS POR EDAD	Septiembre-15	Octubre-15	Noviembre-15	Diciembre-15	Enero-16	Febrero-16	Marzo-16	Abril-16	Mayo-16	Junio-16	Julio-16	Agosto-16	PERIODO 2015-16
Menores 8 años	1	1	5	1	2	3	0	1	1	1	0	0	16
8-15 años	2	4	7	6	3	10	4	6	4	5	5	2	58
<b>GLOBAL</b>	8	11	25	13	12	18	12	10	11	13	8	7	148



## 10. ANEXO 10: Recuentos medios mensuales de los tipos polínicos usados por área sanitaria expresados en granos de polen/m<sup>3</sup> (Fuente: Red Palinocam)

### AREA 6:

MEDIAS Granos polen / m <sup>3</sup>	Artemisia	Cupresáceas/Taxáce as	Olivo	Plátano de paseo	Gramíneas	Quercus	Urticaceae (Ortigas)
09/2014	1,13	0,17	0,20	0,15	0,86	1,46	0,15
10/2014	0,23	3,31	0,06	0,16	0,35	0,81	0,35
11/2014	0,43	53,85	0,02	0,08	0,20	0,47	0,50
12/2014	0,11	96,17	0,00	0,00	0,24	1,82	0,71
01/2015	0,02	106,27	0,02	0,00	1,10	1,49	0,76
02/2015	0,00	21,80	0,00	0,02	0,95	0,38	0,27
03/2015	0,00	60,98	0,02	79,45	4,16	0,56	3,02
04/2015	0,00	3,42	0,25	78,50	5,28	198,77	3,95
05/2015	0,00	5,85	38,94	2,06	65,73	630,81	2,18
06/2015	0,02	2,10	16,03	0,17	18,95	34,95	2,53
07/2015	0,13	0,71	1,03	0,19	5,08	5,45	1,15
08/2015	0,18	0,42	0,44	0,00	3,19	2,98	0,53
09/2015	2,13	0,48	0,12	0,08	7,75	1,12	0,13
10/2015	0,35	3,38	0,05	0,02	0,39	0,30	0,10
11/2015	0,22	33,93	0,00	0,03	0,27	0,37	1,30
12/2015	0,08	110,29	0,03	0,00	0,84	0,63	1,42
01/2016	0,00	35,95	0,02	0,02	1,20	0,15	0,87
02/2016	0,09	50,88	0,00	0,02	1,64	0,38	1,22
03/2016	0,00	14,03	0,00	7,26	2,60	0,55	4,68
04/2016	0,00	1,83	0,05	131,37	2,98	17,15	4,83
05/2016	0,00	1,88	15,16	2,35	49,28	250,43	3,86
06/2016	0,02	14,18	35,67	0,83	129,93	130,82	5,95
07/2016	0,09	1,76	3,47	0,18	29,51	14,03	2,31
08/2016	0,40	0,39	0,63	0,02	14,10	4,03	2,81

## ÁREA 8:

MEDIAS Granos polen / m <sup>3</sup>	Artemisia	Cupresáceas/Taxáceas	Olivo	Plátano de paseo	Gramíneas	Quercus	Urticaceae (Ortigas)
09/2014	1,87	0,30	0,40	0,30	1,67	1,87	0,30
10/2014	0,29	4,97	0,13	0,32	0,61	0,71	0,71
11/2014	0,50	37,63	0,03	0,17	0,27	0,57	1,00
12/2014	0,00	169,90	0,00	0,00	0,48	3,42	1,42
01/2015	0,03	150,65	0,03	0,00	1,81	2,81	1,52
02/2015	0,00	25,29	0,00	0,04	1,29	0,61	0,54
03/2015	0,00	74,61	0,03	158,71	4,10	0,23	4,19
04/2015	0,00	4,37	0,30	132,40	5,67	298,37	6,27
05/2015	0,00	7,74	65,61	3,87	91,58	800,23	3,26
06/2015	0,03	2,93	20,27	0,30	19,10	36,90	3,63
07/2015	0,10	0,48	1,61	0,39	6,45	3,90	1,84
08/2015	0,32	0,55	0,61	0,00	1,94	2,58	0,84
09/2015	2,83	0,77	0,20	0,17	1,83	0,83	0,20
10/2015	0,42	4,00	0,10	0,03	0,45	0,42	0,19
11/2015	0,27	40,97	0,00	0,07	0,33	0,13	2,60
12/2015	0,13	103,61	0,06	0,00	1,00	0,71	2,32
01/2016	0,00	54,45	0,03	0,03	1,74	0,29	1,52
02/2016	0,14	46,90	0,00	0,03	2,21	0,24	2,17
03/2016	0,00	20,45	0,00	14,26	3,00	0,29	7,87
04/2016	0,00	2,53	0,10	257,90	3,40	24,13	8,40
05/2016	0,00	3,65	24,90	4,55	73,61	372,39	7,10
06/2016	0,00	12,27	50,43	1,50	159,93	118,60	8,70
07/2016	0,00	1,06	4,19	0,32	24,90	7,19	2,19
08/2016	0,48	0,35	1,00	0,03	4,19	2,29	5,10

## ÁREA 9:

MEDIAS Granos polen / m <sup>3</sup>	Artemisia	Cupresáceas/Taxáceas	Olivo	Plátano de paseo	Gramíneas	Quercus	Urticaceae (Ortigas)
09/2014	0,50	0,40	0,43	0,13	1,83	4,27	ND
10/2014	0,19	1,29	0,29	0,52	0,94	1,87	ND
11/2014	0,63	10,43	0,13	0,17	0,37	1,47	ND
12/2014	0,00	41,15	0,11	0,07	0,52	1,89	ND
01/2015	0,03	43,55	0,10	0,10	1,26	1,55	ND
02/2015	0,00	20,61	0,00	0,00	0,68	1,39	ND

03/2015	0,00	82,81	0,00	124,84	2,48	2,77	ND
04/2015	0,00	4,87	0,33	271,43	3,83	110,37	ND
05/2015	0,07	3,97	65,62	2,38	47,21	207,97	ND
06/2015	0,03	1,40	23,93	0,53	15,20	27,77	ND
07/2015	0,10	0,68	2,61	0,29	6,90	9,87	ND
08/2015	0,16	0,32	0,74	0,10	2,19	5,32	ND
09/2015	0,80	0,53	0,23	0,23	1,37	2,83	ND
10/2015	0,10	2,77	0,39	0,26	0,68	1,29	ND
11/2015	0,23	23,23	0,07	0,20	0,20	0,57	ND
12/2015	0,08	3,85	0,23	0,08	0,46	0,15	ND
01/2016	0,00	21,89	0,07	0,04	0,93	0,39	ND
02/2016	0,10	53,10	0,03	0,00	1,10	0,45	ND
03/2016	0,06	22,94	0,00	23,06	2,03	1,32	ND
04/2016	0,00	2,50	0,00	208,07	3,63	10,53	ND
05/2016	0,00	1,74	24,97	8,26	39,10	73,71	ND
06/2016	0,00	4,43	85,63	1,37	102,97	80,80	ND
07/2016	0,00	1,06	5,61	0,61	18,84	9,39	ND
08/2016	0,48	0,48	0,94	0,29	4,29	3,94	ND

**ÁREA 10:**

MEDIAS Granos polen / m <sup>3</sup>	Artemisia	Cupresáceas/Taxáceas	Olivo	Plátano de paseo	Gramíneas	Quercus	Urticaceae (Ortigas)
09/2014	0,30	0,23	0,23	0,23	1,33	1,63	0,23
10/2014	0,19	1,77	0,06	0,97	0,48	0,65	1,45
11/2014	0,53	12,57	0,07	0,30	0,20	0,43	1,90
12/2014	0,04	88,75	0,00	0,04	0,61	0,54	1,75
01/2015	0,00	65,52	0,00	0,00	1,70	1,15	1,19
02/2015	0,04	41,14	0,00	0,00	0,75	0,46	1,07
03/2015	0,00	100,81	0,00	641,19	3,58	5,29	26,35
04/2015	0,00	6,07	0,10	635,40	7,13	152,43	20,87
05/2015	0,03	3,66	159,59	4,45	99,21	297,00	3,69
06/2015	0,00	1,37	21,63	0,47	10,97	19,33	2,53
07/2015	0,15	0,33	1,78	0,19	4,22	4,56	1,07
08/2015	0,23	0,26	1,35	0,13	1,42	2,61	0,39
09/2015	0,80	0,77	0,67	1,03	1,33	2,13	0,40
10/2015	0,29	3,55	0,19	0,81	0,39	0,61	0,45
11/2015	0,23	38,37	0,00	0,73	0,33	0,20	1,70
12/2015	0,19	22,74	0,00	0,10	0,23	0,23	1,61
01/2016	0,00	36,48	0,00	0,03	0,97	0,39	2,23

02/2016	0,03	44,97	0,00	0,03	1,38	0,10	3,03
03/2016	0,00	36,74	0,16	107,39	2,42	3,13	11,65
04/2016	0,00	3,07	0,33	487,50	2,90	12,37	11,40
05/2016	0,03	3,67	37,47	12,30	52,03	48,27	8,33
06/2016	0,09	3,64	75,82	2,18	51,27	33,09	3,00
07/2016	0,06	1,06	5,58	0,68	14,55	7,68	1,84
08/2016	0,39	0,26	1,48	0,32	2,90	2,45	1,90

**ÁREA 11:**

MEDIAS Granos polen / m <sup>3</sup>	Artemisia	Cupresáceas/Taxáceas	Olivo	Plátano de paseo	Gramíneas	Quercus	Urticaceae (Ortigas)
09/2014	0,72	2,68	0,20	0,17	1,57	2,45	0,23
10/2014	0,28	2,37	0,61	0,58	0,98	1,06	0,40
11/2014	1,42	14,12	5,20	0,17	0,42	1,13	1,68
12/2014	0,12	13,73	36,31	0,18	0,47	0,95	1,54
01/2015	0,03	54,55	16,53	0,00	1,42	1,59	1,27
02/2015	0,00	29,04	21,71	0,04	1,38	1,43	1,48
03/2015	0,00	58,27	101,19	239,23	3,00	2,16	6,08
04/2015	0,02	1,60	2,28	301,85	12,67	166,40	3,81
05/2015	0,00	5,15	45,60	1,63	75,84	248,08	2,02
06/2015	0,00	2,98	14,43	0,40	16,28	27,07	2,85
07/2015	0,05	3,27	1,13	0,31	8,27	6,68	1,24
08/2015	0,50	4,01	0,74	0,66	1,84	3,77	0,65
09/2015	0,93	4,92	0,45	0,15	1,68	2,78	0,33
10/2015	0,47	3,19	2,00	0,26	0,82	1,02	0,45
11/2015	1,58	15,90	3,75	0,15	0,28	0,68	1,53
12/2015	0,37	16,91	3,05	0,12	0,37	0,41	1,17
01/2016	0,08	24,27	36,66	0,06	0,72	0,78	1,77
02/2016	0,05	57,36	30,25	0,02	1,92	0,93	4,24
03/2016	0,00	22,10	16,18	115,53	2,89	2,73	11,69
04/2016	0,00	1,62	0,90	466,49	3,82	26,30	13,58
05/2016	0,00	3,57	24,69	10,01	100,74	120,40	5,48
06/2016	0,11	6,00	48,60	2,63	129,63	62,67	4,31
07/2016	0,16	3,16	2,20	0,66	13,94	6,14	1,46
08/2016	0,08	3,22	0,58	0,40	2,57	3,62	0,62

## 11. ANEXO 11: Concentración media mensual de contaminantes medioambientales (NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>) por área sanitaria

MEDIAS NO <sub>2</sub> µg/m <sup>3</sup>	AREA 6	AREA 8	AREA 9	AREA 10	AREA 11
09/2014	29,5	29	31	27	18,5
10/2014	38	41	47	39	25,5
11/2014	34,5	35	40,5	34	22
12/2014	48,5	54,5	62,5	53	36
01/2015	48,5	55,5	64	54	36,5
02/2015	30	28	32,5	29	22
03/2015	34,5	36	38	35	25,5
04/2015	26	19,5	23	20	14,5
05/2015	28	20	23,5	19	12,5
06/2015	28,5	20	24,5	20	13,5
07/2015	25,5	20,5	25,5	21	14
08/2015	19,5	19	22	19	12
09/2015	28,5	28,5	32	27	16,5
10/2015	31	35,5	39	32	18
11/2015	37	48,5	51,5	44	25
12/2015	48	57,5	59	51	28,5
01/2016	31,5	28	33	28	17
02/2016	24	24,5	31	26	16
03/2016	22,5	22	28,5	24	15
04/2016	24,5	19,5	25,5	21	14
05/2016	20	19,5	24,5	20	13
06/2016	22	16,5	23	18	13
07/2016	24,5	17	23	19	13,5
08/2016	23,5	16	21,5	18	13,5

MEDIAS O <sub>3</sub> µg/m <sup>3</sup>	AREA 6	AREA 8	AREA 9	AREA 10	AREA 11
09/2014	56,00	59,50	54,50	54,50	56,50
10/2014	37,33	41,00	34,50	34,50	38,50
11/2014	36,33	36,50	35,50	35,50	44,00
12/2014	27,67	21,50	22,50	19,50	24,50
01/2015	31,33	26,00	26,50	25,00	29,00
02/2015	50,67	55,00	52,50	50,00	61,00
03/2015	54,33	50,00	48,50	49,50	57,00
04/2015	68,00	70,50	67,50	68,00	75,00
05/2015	71,00	75,00	74,50	71,00	80,00
06/2015	85,67	92,00	89,00	87,00	92,50
07/2015	84,67	86,00	85,00	82,50	85,50

08/2015	74,67	76,50	72,00	72,00	71,50
09/2015	64,67	64,50	60,00	58,50	60,50
10/2015	41,00	39,00	37,00	36,00	41,50
11/2015	31,33	26,00	24,00	22,00	26,50
12/2015	19,33	15,50	12,50	12,50	18,00
01/2016	37,67	34,50	32,00	28,50	32,00
02/2016	53,67	47,50	43,50	41,50	47,50
03/2016	68,00	59,50	55,50	50,50	57,50
04/2016	59,67	59,50	54,50	56,00	63,00
05/2016	65,67	65,00	61,50	64,00	71,00
06/2016	73,67	68,00	65,00	68,00	75,00
07/2016	84,33	81,50	77,00	80,00	83,00
08/2016	79,67	75,50	70,00	73,00	74,50

MEDIAS PM 2,5 µg/m³	AREA 6	AREA 8	AREA 9	AREA 10	AREA 11
09/2014	13	9	10	10	12
10/2014	14	9	12	12	15
11/2014	15	9	10	10	12
12/2014	18	9	10	10	12
01/2015	20	10	12	12	14
02/2015	12	4	4	4	5
03/2015	14	9	8	8	7
04/2015	12	7	6	6	6
05/2015	16	7	8	8	9
06/2015	12	7	8	8	8
07/2015	10	7	9	9	11
08/2015	7	5	7	7	9
09/2015	6	7	9	9	11
10/2015	9	8	10	10	13
11/2015	13	10	15	15	20
12/2015	27	14	23	23	32
01/2016	17	6	11	11	16
02/2016	15	9	12	12	14
03/2016	11	5	9	9	13
04/2016	9	4	6	6	9
05/2016	10	6	9	9	12
06/2016	14	8	13	13	18
07/2016	13	13	16	16	20
08/2016	10	11	14	14	18

<b>MEDIAS PM10 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math></b>	<b>AREA 6</b>	<b>AREA 8</b>	<b>AREA 9</b>	<b>AREA 10</b>	<b>AREA 11</b>
09/2014	22,5	26	21,5	23,5	26
10/2014	27	28	28,5	30,5	27
11/2014	23,5	22	26,5	26	21
12/2014	17,5	21	29	26	18
01/2015	16	24	32	24,5	20
02/2015	9,5	14	18,5	12	13
03/2015	12	17	20,5	17,5	15
04/2015	16	17	21,5	18,5	18
05/2015	18	18	23,5	21	20
06/2015	16,5	19	24	20	21
07/2015	19	24	29	25,5	27
08/2015	18	22	26,5	24	25
09/2015	12	17	20	17,5	15
10/2015	12	17	22,5	19,5	15
11/2015	13	20	27	27,5	16
12/2015	23,5	30	45	34,5	25
01/2016	11,5	13	18	15,5	10
02/2016	20	18	25,5	25	17
03/2016	9	9	13,5	14	10
04/2016	7,5	9	11	12	9
05/2016	10	12	17	15,5	12
06/2016	16	15	23	20,5	20
07/2016	22	21	26	23,5	26
08/2016	21	20	23,5	22,5	28





# VIII. ABREVIATURAS



- EEO: esofagitis eosinofílica.
- RGE: reflujo gastroesofágico.
- IBP: inhibidores de la bomba de protones.
- ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas.
- Eo/CGA: eosinófilos/ campo de gran aumento
- ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico
- EREFS: EoE Endoscopic Reference Scoring system.
- PEES: Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score
- IL: interleucina
- iNKT: células NKt invariantes
- GALT: tejido linfoide asociado al intestino.
- NALT: tejido linfoide asociado a mucosa nasal
- EAACI: Academia Europea de alergología e inmunología clínica.
- CM: Comunidad de Madrid
- BTX: Benceno, Tolueno, Xileno



# **IX. LISTADO TABLAS Y FIGURAS**



## 1. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 Captadores de la Red Palinocam .....	45
Tabla 2 Estaciones de la Red de Calidad del Aire .....	53
Tabla 3 Estaciones de medición de contaminantes y tipo de contaminantes recogidos .....	67
Tabla 4 Distribución de casos según hospital de diagnóstico .....	73
Tabla 5 Frecuencia sintomática según grupo de edad .....	77
Tabla 6 Comparación de antecedentes alérgicos previos al diagnóstico según grupo de edad.....	78
Tabla 7 Comparación datos endoscópicos e histológicos según grupo de edad al diagnóstico (mediana; p25; p75) .....	82
Tabla 8 Frecuencia sintomática según fenotipo de respuesta a IBP .....	83
Tabla 9 Frecuencia de antecedentes alérgicos según fenotipo de respuesta a IBP .....	83
Tabla 10 Valoración endoscópica PRE y POST (EREFS score) antes y después de tratamiento con IBP según fenotipo de respuesta (mediana; p25; p75).....	86
Tabla 11 Incidencia mensual (nº casos/100.000 hab/mes) y anual (nº casos/100.000 hab/año) por grupo de edad .....	87
Tabla 12 Número de endoscopias totales realizadas por área sanitaria .....	87
Tabla 13 Relación entre la incidencia de esofagitis eosinofílica y el número de endoscopias totales.....	88
Tabla 14 Incidencia mensual (nº casos/100.000 hab/mes) y anual (nº casos/100.000 hab/año) por área sanitaria .....	91
Tabla 15 Incidencia global por área sanitaria .....	93
Tabla 16 Modelo de regresión para área geográfica .....	93
Tabla 17 Relación entre incidencia mensual y recuentos medios polínicos mensuales.....	94
Tabla 18 Modelo de regresión de incidencia según recuentos medios polínicos corregido por área sanitaria y total de endoscopias .....	95
Tabla 19 Estudio de diferencias en los recuentos medios polínicos según periodo de polinización.....	96
Tabla 20 Comparación de incidencia de EEO según periodos de polinización .....	96
Tabla 21 Comparación de incidencia de EEO según periodos de polinización, área sanitaria y número total de endoscopias .....	97
Tabla 22 Comparación de las concentraciones medias de Cupressaceas por área sanitaria en periodo de alta polinización .....	98
Tabla 23 Concentraciones medias ( $\mu\text{gr}/\text{m}^3$ ) mensuales de los contaminantes.....	99
Tabla 24 Relación entre incidencia mensual y concentraciones medias mensuales de contaminantes.....	99
Tabla 25 Relación entre incidencia mensual y concentraciones medias mensuales de contaminantes por área sanitaria y número de endoscopias totales .....	100
Tabla 26 Estudios sobre estacionalidad diagnóstica de la EEO .....	106
Tabla 27 Estudios nacionales de incidencia de EEO (nº casos/100.000 hab/año.....	108
Tabla 28 Estudios internacionales de incidencia de EEO (nº casos/100.000 hab/año).....	109





## 2. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1 Incidencia anual entre 2002-2013 de esofagitis eosinofílica en menores de 15 años y por grupos de edad en el suroeste de la Comunidad de Madrid(71) .....	30
Figura 2 Procesos aerobiológicos (108).....	36
Figura 3 Tipos polínicos más frecuentes en España .....	43
Figura 4 Puntos de muestreo de la Red Palinocam.....	46
Figura 5 Calendario polínico de la CM y su variación estacional (1979-06). .....	49
Figura 6 Zonificación de la Red de Calidad del Aire de la Comunidad de Madrid .....	52
Figura 7 Mapa de la antigua zonificación de salud de la Comunidad de Madrid .....	65
Figura 8 Tiempo Síntomas-Consulta .....	74
Figura 9 Tiempo Consulta-Endoscopia .....	74
Figura 10 Tiempo total .....	74
Figura 11 Presentación clínica al diagnóstico .....	75
Figura 12 Distribución de la edad(años) según síntoma de presentación.....	76
Figura 13 Alimentos más frecuentemente implicados en los síntomas de los pacientes .....	77
Figura 14 Antecedentes alérgicos a alimentos/neumoalergenos previos al diagnóstico .....	79
Figura 15 Estudio alergológico tras diagnóstico (CAP y/o PRICK).....	80
Figura 16 Hallazgos endoscópicos al diagnóstico según grupo de edad.....	81
Figura 17 EREFS score al diagnóstico según grupo de edad.....	82
Figura 18 Hallazgos endoscópicos al diagnóstico según respuesta a IBP .....	84
Figura 19 EREFS score al diagnóstico según respuesta a IBP .....	84
Figura 20 Hallazgos endoscópicos según respuesta a IBP .....	85
Figura 21 EREFS score según respuesta a IBP.....	85
Figura 22 Frecuencia mensual de inicio sintomático según paciente (nº de casos) .....	88
Figura 23 Incidencia mensual en los periodos 2014-15 y 2015-16 (nº casos/100.000 hab/mes).....	89
Figura 24 Incidencias mensuales por grupos de edad en periodo 2014-15 (nº casos/100.000 hab/mes).....	90
Figura 25 Incidencias mensuales por grupos de edad en periodo 2015-16 (nº casos/100.000 hab/mes).....	90
Figura 26 Incidencia mensual por área sanitaria en Periodo 2014-15.....	92
Figura 27 Incidencia mensual por área sanitaria en Periodo 2015-16.....	92



# X. BIBLIOGRAFÍA



1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;0(0):1-24.
2. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005;3(12):1198-206.
3. Martín de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E, Masiques Mas ML, Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatría Barc*. 2005;62(4):333-9.
4. 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.
5. Richter JE. Current Management of Eosinophilic Esophagitis 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(2):99-110.
6. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107-18.
7. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.e6.
8. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. mayo de 2013;108(5):679-92.

9. Papadopoulou A, Dias JA. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood - review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr.* 2014;2:129.
10. de Bortoli N, Penagini R, Savarino E, Marchi S. Eosinophilic esophagitis: Update in diagnosis and management. Position paper by the Italian Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy (SIGE). *Dig Liver Dis.* 2017;49(3):254-260.
11. Hirano I, Spechler S, Furuta G, Dellon ES. White Paper AGA: Eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;22:S1542-3565.
12. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):2010-2013.
13. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2016;65(3):524-31.
14. Elitsur Y. Confounding factors affect the pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(33):4466-9.
15. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-90.e2.
16. Mohammad AA, Wu SZ, Ibrahim O, Bena J, Rizk M, Piliang M, et al. Prevalence of atopic comorbidities in eosinophilic esophagitis: A case-control study of 449 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):559-60.
17. Weiler T, Mikhail I, Singal A, Sharma H. Racial differences in the clinical presentation of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):320-5.
18. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21(27):8433-40.

19. Teoh T, Chan ES, Avinashi V, Ko HH, Goldman RD. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children. *Can Fam Physician Médecin Fam Can.* 2015;61(8):687-90.
20. Franciosi JP, Hommel KA, Bendo CB, King EC, Collins MH, Eby MD, et al. PedsQL eosinophilic esophagitis module: feasibility, reliability, and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):57-66.
21. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:126.
22. Franciosi JP, Hommel KA, Greenberg AB, DeBrosse CW, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Development of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Eosinophilic Esophagitis module items: qualitative methods. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:135.
23. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150(3):581-90.e4.
24. Pentiuik S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):152-60.
25. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1519-28.e8.
26. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1255-66.e21.
27. Gunasekaran T, Prabhakar G, Schwartz A, Gorla K, Gupta S, Berman J. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents with Abdominal Pain: Comparison with EoE-Dysphagia and Functional Abdominal Pain. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:4123692.

28. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miramedi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13(1):77-83.e2.
29. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-95.
30. Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumidi A, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):300-9.
31. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Basel Switz.* 2014;32(1-2):78-83.
32. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017;1;30(3):1-8.
33. Knipping K, Knippels LMJ, Dupont C, Garssen J. Serum biomarkers for allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(2):114-23.
34. Min SB, Nylund CM, Baker TP, Ally M, Reinhardt B, Chen Y-J, et al. Longitudinal Evaluation of Noninvasive Biomarkers for Eosinophilic Esophagitis: *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):127-35.
35. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014;12(12):2015-22.
36. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, López-Viedma B, Martín-Dávila F, Pilkington-Woll JP, et al. Effectiveness of serological markers of



- eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2013;105(8):462-7.
37. Schlag C, Pfefferkorn S, Brockow K, Haller B, Slotta-Huspenia J, Schulz S, et al. Serum eosinophil cationic protein is superior to mast cell tryptase as marker for response to topical corticosteroid therapy in eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(7):600-6.
  38. Venkateshaiah SU, Manohar M, Verma AK, Blecker U, Mishra A. Possible Noninvasive Biomarker of Eosinophilic Esophagitis: Clinical and Experimental Evidence. *Case Rep Gastroenterol.* 2016;10(3):685-92.
  39. Roman S, Savarino E, Savarino V, Mion F. Eosinophilic oesophagitis: from physiopathology to treatment. *Dig Liver Dis.* 2013;45(11):871-8.
  40. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(3):223-33.
  41. Rezende ERM de A, Barros CP, Ynoue LH, Santos AT, Pinto RMC, Segundo GRS. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. *BMC Res Notes.* 2014;20;7:47.
  42. Philpott H, Thien F. The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: an Update of the Evidence. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(1):26-34.
  43. Spergel JM. An allergist's perspective to the evaluation of Eosinophilic Esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(5):771-81.
  44. van Rhijn BD, Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Oesophageal baseline impedance values are decreased in patients with eosinophilic oesophagitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2013;1(4):242-8.
  45. Martín Martín L, Santander C, Lopez Martín MC, Espinoza-Ríos J, Chavarría-Herbozo C, Gisbert JP, et al. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(9):1447-50.

46. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008;18(1):73-89.
47. Klinnert MD. Psychological Impact of Eosinophilic Esophagitis on Children and Families. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(1):99-107.
48. Flood EM, Beusterien KM, Amonkar MM, Jurgensen CH, Dewit OE, Kahl LP, et al. Patient and caregiver perspective on pediatric eosinophilic esophagitis and newly developed symptom questionnaires\*. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3369-81.
49. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):704-10.
50. DiGiovanni EL, Champeaux AL, Arroyo MR, Richter JE. Esophageal Eosinophilia Treated With Long-Duration Proton Pump Inhibitor Therapy. *ACG Case Rep J.* 2016;3(2):95-7.
51. Asher Wolf W, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitors: controversies and implications for clinical practice. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;10(7):427-32.
52. Aronson JK. Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions. *BMC Med.* 2016;14(1):172.
53. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
54. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(6):388-97.

55. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1111-9.
56. Lee J, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Gober L, Muir A, et al. Oral viscous budesonide can be successfully delivered through a variety of vehicles to treat eosinophilic esophagitis in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):767-8.
57. Rizo Pascual JM, De La Hoz Caballer B, Redondo Verge C, Terrados Cepeda S, Roy Ariño G, Riesco López JM, et al. Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):59-65.
58. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-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.
59. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):312-24.e29.
60. Wechsler JB, Schwartz S, Amsden K, Kagalwalla AF. Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis. *J Asthma Allergy*. 2014;7:85-94.
61. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1238-54.
62. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, Wechsler JB, Kagalwalla AF, Brown JB. Utility of Gastric and Duodenal Biopsies during Follow-up Endoscopy in Children with Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;21.
63. Lieberman JA. Pharmacotherapy for eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):357-63.

64. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3-15.
65. Abe Y, Sasaki Y, Yagi M, Yaoita T, Nishise S, Ueno Y. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(2):87-102.
66. Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):1897-902.
67. Green DJ, Cotton CC, Dellon ES. The Role of Environmental Exposures in the Etiology of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(10):1400-10.
68. Castro Jiménez A, Gómez Torrijos E, García Rodríguez R, Feo Brito F, Borja Segade J, Galindo Bonilla PA, et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(5):407-14.
69. Gómez Torrijos E, Sánchez Miranda P, Donado Palencia P, Castro Jimenez A, Rodriguez Sánchez J, Mendez Díaz Y, et al. Eosinophilic esophagitis: Demographic, clinical, endoscopic, histological and allergological characteristics in children and teenagers in a region of central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;27(2):104-110.
70. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007–2016). *United Eur Gastroenterol J.* 2017;0(0):1-9
71. La Orden Izquierdo E, Fernández Fernández S, Barrio Torres J, Cilleruelo Pascual ML. Pollen count and incidence of oesophageal eosinophilia in southwestern area of the region of Madrid: is there a relationship? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(Supplement 1):300.
72. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640-8.

73. Lucendo AJ, Arias Á, Redondo-González O, González-Cervera J. Seasonal distribution of initial diagnosis and clinical recrudescence of eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70:1640-1650.
74. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(5):451-3.
75. Philpott HL, Nandurkar S, Thien F, Bloom S, Lin E, Goldberg R, et al. Seasonal recurrence of food bolus obstruction in eosinophilic esophagitis. *Intern Med J*. 2015;45(9):939-43.
76. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, González-Cervera J. Seasonal Variation in the Diagnosis Of Eosinophilic Esophagitis: There and Back Again. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):e25.
77. Goyal A. Recent discoveries and emerging therapeutics in eosinophilic esophagitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):21.
78. Murch SH, Allen K, Chong S, Dias JA, Papadopoulou A. Potential for Improving Therapy and Defining New Research Targets in Eosinophilic Oesophagitis Based on Understanding of Immunopathogenesis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):529-34.
79. Woodruff SA, Masterson JC, Fillon S, Robinson ZD, Furuta GT. Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):650-61.
80. Molina-Infante J, Schoepfer AM, Lucendo AJ, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis: What can we learn from Crohn's disease? *United Eur Gastroenterol J*. 2016;0(0):1-11.
81. D'Alessandro A. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):150.
82. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1084-92.e1.

83. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early Life Exposures as Risk Factors for Pediatric Eosinophilic Esophagitis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):67-71.
84. Elitsur Y, Alrazzak BA, Preston D, Demetieva Y. Does *Helicobacter pylori* protect against eosinophilic esophagitis in children? *Helicobacter.* 2014;19(5):367-71.
85. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehlke S, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):825-30.
86. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1586-92.
87. Watkins RD, Blanchard SS. Eosinophilic Esophagitis and Celiac Disease: A true association or coincidence? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;
88. Kottyan LC, Rothenberg ME. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2017;10(3):580-588.
89. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic and Epigenetic Underpinnings of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):269-80.
90. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1143-57.
91. 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.
92. Lucendo AJ. Cellular and molecular immunological mechanisms in eosinophilic esophagitis: an updated overview of their clinical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):669-85.
93. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):796-7.

94. Wolf WA, Jerath MR, Dellon ES. De-novo onset of eosinophilic esophagitis after large volume allergen exposures. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(2):205-8.
95. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001;107(1):83-90.
96. Atkins D. Aeroallergens in Eosinophilic Esophagitis: Significant Triggers or Noise in the System? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):1-2.
97. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015;70(9):1079-90.
98. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J, et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens: Guidelines from the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Dermatology Society (DDG), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int.* 2014;23(1):1-16.
99. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3):224-8.e1.
100. Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, Sonnenberg A, Genta RM, Dellon ES. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):461-9.
101. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):828-33.
102. Elias MK, Kopacova J, Arora AS, Dierkhising RA, Enders FT, Katzka DA, et al. The diagnosis of esophageal eosinophilia is not increased in the summer months. *Dysphagia.* 2015;30(1):67-73.

103. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009;7(10):1055-61.
104. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, Maydonovitch CL, Haymore BR, Kosisky SE, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(4):509-15.
105. Fahey L, Robinson G, Weinberger K, Giambrone AE, Solomon AB. Correlation between Aeroallergen Levels and New Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in New York City. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):22-25.
106. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2013;25(1):47-52.e5.
107. Antonia Gabaldon Arguisuelas. Estudio aerobiológico del municipio de Las Rozas de Madrid y aplicación de resultados al control del polen alergénico. [Madrid]: Departamento de Biología Vegetal II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid; 2016.
108. de Castro Alfageme S. Estudio de alérgenos de polen en la atmósfera de Valladolid. [León]: Universidad de León; 2014.
109. Garrido-Lestache FS, Pola JP, Brito FF, de Gregorio AM. Pólenes de interés en alergología en nuestro medio. En: *Tratado Alergol.* 2003;1:425-43.
110. Subiza J. Cómo interpretar los recuentos de pólenes. *Alergol Inmunol Clin.* 2001;16:59-65.
111. D'Amato G, Pawankar R, Vitale C, Lanza M, Molino A, Stanziola A, et al. Climate Change and Air Pollution: Effects on Respiratory Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(5):391.
112. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(1):82-6.



113. Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:7-13.
114. Subiza J. Cómo interpretar los recuentos de pólenes. *Rev Alergol Inmunol Clínica*. 2001;16:59-65.
115. Garrido-Lestache FS. Recuento de pólenes. En: *Tratado Alergol Madr Ergon*. 2007;415-47.
116. Monserrat Gutiérrez Bustillo, Concepción Sáenz Laín, Emiliano Aránguez Ruiz, Jose María Ordóñez Iriarte. Documentos técnicos de Salud Pública nº 70. Polen Atmosférico en la Comunidad de Madrid. 03/01 ed.
117. Goldizen FC, Sly PD, Knibbs LD. Respiratory effects of air pollution on children. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(1):94-108.
118. Sénéchal H, Visez N, Charpin D, Shahali Y, Peltre G, Biolley J-P, et al. A Review of the Effects of Major Atmospheric Pollutants on Pollen Grains, Pollen Content, and Allergenicity. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:940243.
119. Sedghy F, Sankian M, Moghadam M, Ghasemi Z, Mahmoudi M, Varasteh A-R. Impact of traffic-related air pollution on the expression of *Platanus orientalis* pollen allergens. *Int J Biometeorol*. 2017;61(1):1-9.
120. Frank U, Ernst D. Effects of NO<sub>2</sub> and Ozone on Pollen Allergenicity. *Front Plant Sci*. 2016;7:91.
121. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, Almojaned M, Lyons H. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):81-5.
122. Lucendo AJ, Sánchez-Cazalilla M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(8):733-45.
123. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):72-80.

124. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Ljungberg S, et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(3):280-2.
125. Homan M, Blagus R, Jeverica AK, Orel R. Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Slovenia: Data From a Retrospective 2005–2012 Epidemiological Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(3):313-8.
126. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1230-6.e1-2.
127. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(2):134-40.
128. Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):712-9.
129. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy.* 2012;67(4):477-90.
130. Rassbach W, Rubenstein JH, Elkins M, DeMatos V, Greenson JK, Greenhawt M. Age-based differences in the diagnosis and management of esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):81-7.e1.
131. Vernon N, Shah S, Lehman E, Ghaffari G. Comparison of atopic features between children and adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):409-14.
132. González-Cervera J, Arias A, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-90.e2.

133. Echeverría-Zudaire LÁ, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, Muñoz-Archidona C, Checa-Rodríguez R. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):531-6.
134. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624-9.
135. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Systematic review: the association between eosinophilic oesophagitis and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):422-34.
136. Schlegel CR, Quintanilla NM, Olive AP, Minard CG, Davis CM. Relationship of pediatric eosinophilic esophagitis diagnosis to pollen and mold counts. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(3):321-2.
137. Sugnanam KKN, Collins JT, Smith PK, Connor F, Lewindon P, Cleghorn G, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2007;62(11):1257-60.
138. Plaza-Martín AM, Jiménez-Feijoo R, Andaluz C, Giner-Muñoz MT, Martín-Mateos MA, Piquer-Gibert M, et al. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(1):35-7.
139. Chadha SN, Wang L, Correa H, Moulton D, Hummell DS. Pediatric eosinophilic esophagitis: the Vanderbilt experience. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):445-51.
140. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histological Remission in Patients with Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016;14(1):13-22.e1.
141. Subiza J, Jerez M, Jiménez JA, Narganes MJ, Cabrera M, Varela S, et al. Allergenic pollen pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(1):15-23.

142. Varela S, Subiza J, Subiza JL, Rodríguez R, García B, Jerez M, et al. Platanus pollen as an important cause of pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt 1):748-54.
143. Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PloS One*. 2015;10(5):e0128346.
144. Miehlke S, Alpan O, Schröder S, Straumann A. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7(3):363-8.
145. Abós Gracia, Beatriz. Estudio del reconocimiento y de la respuesta inmune frente a lípidos de polen por células iNKT. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2013.
146. Wolthers OD. Component-resolved diagnosis in pediatrics. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:806920.
147. Villareal Balza de Vallejo O, Velasco Azagra M, López Picado A, Bernedo Belar N, Uriel Villate O, Frías Jiménez M et al. Utilidad del diagnóstico por componentes en el seguimiento de niños con alergia a alimentos vegetales. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(6):538-543.
148. Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(5):709-20.
149. Di Felice G, Barletta B, Tinghino R, Pini C. Cupressaceae pollinosis: identification, purification and cloning of relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125(4):280-9.
150. Asam C, Hofer H, Wolf M, Aglas L, Wallner M. Tree pollen allergens—an update from a molecular perspective. *Allergy*. 2015;70(10):1201-11.
151. Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra J-P, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;11.
152. Bobolea I, Barranco P, Sastre B, Fernández-Nieto M, del Pozo V, Quirce S. Seasonal eosinophilic bronchitis due to allergy to Cupressus arizonica pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(5):448-9.

153. Elitsur Y, Aswani R, Lund V, Dementieva Y. Seasonal distribution and eosinophilic esophagitis: the experience in children living in rural communities. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(3):287-8.
154. Lee Y-J, Redd M, Bayman L, Frederickson N, Valestin J, Schey R. Comparison of clinical features in patients with eosinophilic esophagitis living in an urban and rural environment. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE*. 2015;28(1):19-24.

