

Mejora de los resultados de los pacientes con esofagitis eosinofílica: ¿Qué nos indican los datos de la AAAAI 2022?

Dr. Evan Dellon

University of North Carolina
School of Medicine, Chapel Hill,
NC, EE. UU.



Aviso legal

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



Objetivos de aprendizaje

- Resumir las evidencias clínicas recientes sobre la compleja fisiopatología y las manifestaciones de la EoE
- Describir la naturaleza crónica de la EoE y el impacto en la calidad de vida del paciente
- Evaluar los datos más recientes sobre los tratamientos emergentes para la EoE y su impacto en la práctica clínica



AAAAI 2022



Compleja fisiopatología y manifestaciones de la EoE

Factores perinatales y riesgo de desarrollar EoE

Kurt G, et al.



Estudio prospectivo nacional que utiliza registros sanitarios y administrativos daneses para investigar el impacto de las exposiciones perinatales en el riesgo de desarrollar EoE



Años de nacimiento
1997–2018



Control de casos
con coincidencia de
sexo/edad (1:10)

Todos los casos pediátricos de EoE en Dinamarca



Casos
n=393

Controles
n=3659

Tras las exclusiones por datos que faltan
(n=23 casos y n=501 controles)

Evidencias más
sólidas asociadas
a la EoE



Edad gestacional
OR ajustado 2,5
(95 % IC 1,5–4,0)



Ingreso en UCIN
OR ajustado 2,4
(95 % IC 1,1–5,5)

Tendencia
a asociarse
con la EoE



Complicaciones en el embarazo
OR ajustado 1,4 (95 % IC 1,0–1,8)

No hay
evidencias
asociadas a la EoE



Peso para la
edad gestacional



Parto por
cesárea

Los factores perinatales, en particular el parto prematuro y el ingreso en UCIN, están asociados con el desarrollo de la EoE

Incidencia de alergia pediátrica en una cohorte de nacimiento en varios estados

Gabryszewski S, et al.



Examinar las tasas de alergia y sus características en una cohorte pediátrica en varios estados



Cohorte de datos de la HCE de los IEC



27 estados de EE. UU.

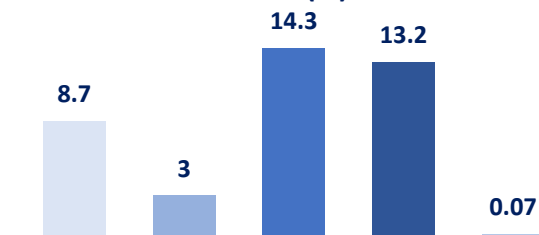


N=366 056

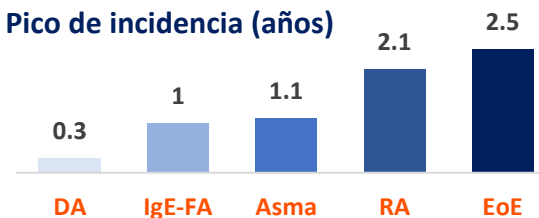
pacientes pediátricos con cuidados verificados antes del primer cumpleaños y observados durante ≥ 2 años

Incidencia de manifestaciones alérgicas

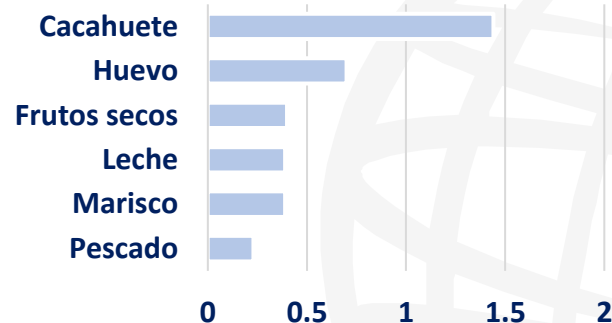
Incidencia acumulada (%)



Pico de incidencia (años)



Alérgenos alimentarios más comunes (%)



El 38 % de los pacientes con EoE tenía un historial de IgE-FA

Se observó una menor tasa de IgE-FA frente a estudios anteriores y un alto grado de comorbilidad entre IgE-FA y EoE

DA, dermatitis atópica; EoE, esofagitis eosinofílica; HCE, historia clínica electrónica; IEC, informes electrónicos en colaboración; IgE-FA, alergia alimentaria mediada por IgE; RA, rinitis alérgica.

Gabryszewski S, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB227.

Investigaciones sobre el papel de la IgG4 en la EoE

Masuda M, et al; Erwin E, et al; Li R-C, et al.

Niveles de FS-IgG4 en el plasma y el tracto GI superior¹



Controles (n=15)
EoE activa (n=24)
EoE inactiva (n=8)

Pacientes sometidos a
endoscopia superior



La mediana de IgG4 para la leche y el trigo era elevada en el plasma y a lo largo del tracto GI superior en pacientes con EoE activa en comparación con los controles

Papel causal de la IgG4 específica a la leche en la EoE²



EoE (n=66)
Controles sin EoE
(n=113)

Pacientes pediátricos sometidos a
esofagogastroduodenoscopia



Las asociaciones entre la IgG4, los síntomas y la enfermedad, proporcionan pruebas adicionales de que la leche causa EoE (en contraste con la alergia mediada por IgE)

Colocalización de IgG4 y proteínas de la leche en EoE³



EoE activa (n=5)
Remisión (corticoides orales; n=5)
Remisión (dieta; n=5)
Controles no EoE (n=5)

Pacientes sometidos
a biopsia esofágica
(cohorte de EoE
de la UVA)



Había depósitos de leche e IgG4 en la EoE activa, pero disminuían significativamente en la remisión y los controles. Pueden producirse interacciones directas entre la IgG4 y las proteínas de la leche

Características de los mastocitos esofágicos en EoE

Ben-Baruch Morgenstern N, et al.



Examinar las características de los mastocitos esofágicos en la EoE



EoE activa

EoE en remisión histológica

Control

histológicamente normal y sin antecedentes de enfermedad esofágica

39 562 células esofágicas individuales

investigadas mediante la secuenciación del scRNA



~5 % MC

- **Expansión dinámica de MC** identificada en todos los grados de actividad de la enfermedad
- **Durante la homeostasis**, se detectaron principalmente MC residentes en la **lámina propia** y presentaban un fenotipo inactivo

En pacientes con EoE activa:

- Los MC adoptaron un fenotipo activado
- Los MC son destacados productores de IL-13 esofágica
- Surgieron otras dos poblaciones de MC proinflamatorias



Población de MC transitoria

No detectado en la remisión de la enfermedad

Población MC persistente

Persistió a pesar de la remisión de la enfermedad

Los MC esofágicos constituyen poblaciones heterogéneas con firmas transcripcionales; en la EoE, adoptan un estado proinflamatorio

Estudios preclínicos en eosinófilos y EoE

Doyle A, et al; Wright B, et al.

Papel de los eosinófilos en la EoE utilizando un modelo murino transgénico con sobreexpresión de IL-33 (EoE33)¹

EoE33



- IL-33 (ST2) -/-
- Δ dblGATA
- Tratados con CE

- El modelo EoE33 dependía de la señalización de IL-33
- Los eosinófilos eran prescindibles para las características patológicas en EoE33, incluyendo la hiperplasia epitelial y la imposibilidad de prosperar
- La EoE33 respondió a los corticoides

Efecto de los detergentes en la función de la barrera y la inflamación en la EoE²

In vitro

Cultivos en ALI de

EPC2-h-TERT:

Tratamiento 

In vivo

Ratones macho de 8 semanas

C57BL/6J:

Exposición 

Después del tratamiento con SDS frente a solo medios

- ↓ función de barrera (TEER) con SDS (5000 ng/mL) frente a solo medios en 96 horas ($p < 0,05$)
- Aumento de 2,1 veces en la expresión del mRNA de la IL-33 en 6 horas ($p < 0,05$)
- ↓ integridad de la barrera de marcadores

Ratones tratados con SDS

- EoE demostrada

ALI, interfase aire-líquido; CE, corticoesteroides; EoE, esofagitis eosinofílica; Células EPC2-h-TERT, células epiteliales esofágicas humanas; Δ dblGATA, deficiencia de eosinófilos; IL-33, interleucina-33; mRNA, ARN mensajero; SDS, dodecilsulfato de sodio; TEER, resistencia eléctrica transepitelial.

1. Doyle A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB157; 2. Wright B, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB157.

Resumen





AAAAI 2022



**Naturaleza crónica de la EoE y
el impacto en la calidad de vida
del paciente**

Asociación longitudinal de los RCP de padres e hijos en la EoE

Aceves S, et al.



Comprender la relación entre los síntomas comunicados por los padres y el paciente y la calidad de vida



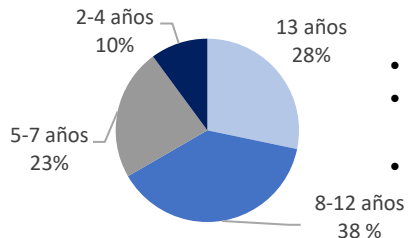
Cohorte de EoE prospectivo multicéntrico inscrito



N=292 padres/pacientes con EoE completaron 723 cuestionarios durante 4,9 años

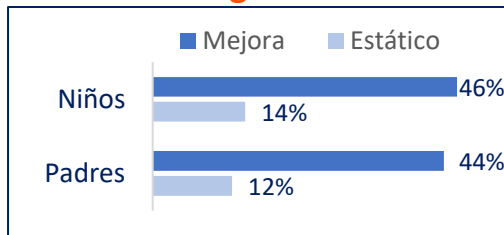
PEESSv2.0 EoE-QL

Edad



- 74 % varones
- 85 % de raza blanca
- 5 % de raza negra

PEESSv2.0 longitudinal



- Alta correlación entre PEESSv2.0 de padres y niños ($r=0,83$)
- Correlación similar entre niños más pequeños y mayores: 8–12 frente \geq a 13 años ($p=0,76$)

Puntuación total de síntomas comunicados por el paciente

Asociado con el sexo ($p=0,019$) y la raza ($p=0,002$)
Las niñas, así como los niños y niñas de raza negra, comunicaron peores síntomas

Correlacionado entre las edades ($r=0,74$)
Más fuerte en niños de 5 a 7 años ($r=0,84$)

EoE-QL para padres y niños

EoE-QL total comunicado por padres y niños

Influenciado por el sexo y la edad

Correlaciones de moderadas a fuertes entre PEESSv2.0 y EoE-QL comunicados por padres y niños con el tiempo

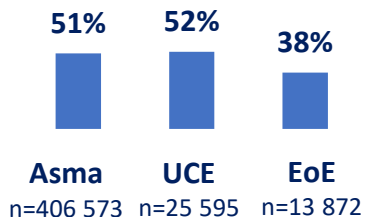
Carga de morbilidad en enfermedades eosinofílicas superpuestas

Kwiatek J, et al.



Evaluar la carga de morbilidad entre pacientes con enfermedades eosinofílicas superpuestas utilizando datos retrospectivos de una base de datos de reclamaciones (2014–19): estudio REVEAL

% de pacientes que tenían superposición ≥ 1 de EE

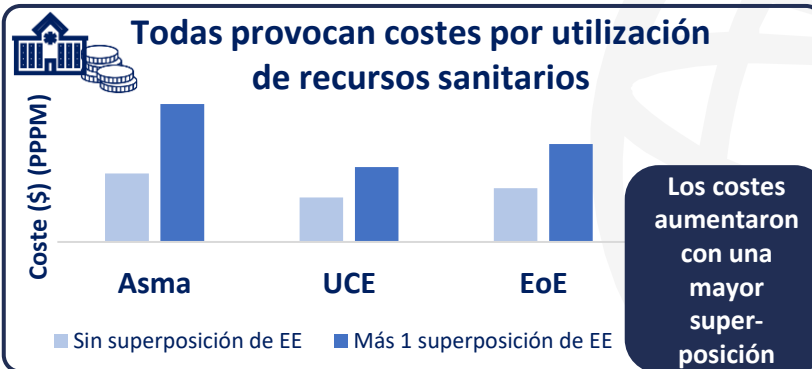


Entre los pacientes con asma o UCE:

↑ tasas de superposición de EE en personas con
↑ niveles de bEOS

En EoE:

↑ bEOS no asociados con
↑ superposición de EE



Los pacientes con asma, UCE y EoE tuvieron un alto grado de superposición de enfermedades asociadas a los eosinófilos. Aquellos pacientes con superposición de EE ≥ 1 estaban asociados con una mayor carga de morbilidad que aquellos sin superposición

Interacción entre la alergia alimentaria y la EoE

Guarnieri K, et al.



Comparar las características de la alergia alimentaria en aquellos con y sin EoE



N=6085 participantes inscritos en el registro de pacientes de FARE

	EoE comunicada por el paciente (n=309)	Sin EoE (n=5776)
Mujer	52 %	57 %
Media de edad en el momento del diagnóstico de la FA	8,13 años	8,83 años
Edad media actual	15,37 años	18,64 años

No hay diferencias de raza u origen étnico

Los participantes con EoE concomitante frente a aquellos sin EoE comunicaron más alergias alimentarias a los principales alérgenos alimentarios (p=2,00e-30)



↑ **alergia** a las judías/guisantes, los cereales, el huevo, el pescado, el marisco, la fruta, la carne, la leche, las semillas, la soja, los frutos secos y el trigo (todo ello p<0,02 ajustado a la FDR)



↑ **afecciones alérgicas/inmunitarias, incluidas la rinitis alérgica concomitante** (p=3,21e-05 ajustado a la FDR) y el **asma** (p=5,79e-08 ajustado a la FDR)



↑ **anafilaxis** (p=1,00e-3) y **utilización de hospitales** (p=0,0422), pero no mayor gravedad de la reacción subjetiva (p=0,2687)

Los pacientes con EoE concomitante tuvieron un fenotipo de alergia alimentaria más grave con ↑ número de alergias alimentarias, frecuencia de reacción y gravedad, así como utilización de hospitales frente a aquellos que no la padecían EoE

Prevalencia de disfagia e impactaciones alimentarias en pacientes atópicos

Eid R, et al.



Estudio piloto para evaluar la prevalencia de disfagia e impactación alimentaria en pacientes atópicos sin un historial conocido de EoE en comparación con los controles sanos



- Estudio de casos y controles
- Pacientes adultos con enfermedad alérgica confirmada
- Los participantes completaron el breve cuestionario sobre disfagia esofágica

Pacientes atópicos
n=102

Controles sanos
n=102

Disfagia a alimentos sólidos **28,4 %** p<0,001 **2,0 %**

Tos o asfixia al tragar alimentos sólidos ≥ 1 /semana **43,0 %** p<0,001 **2,0 %**

Dolor/molestias con alimentos sólidos ≥ 1 /semana **34,3 %** p<0,001 **3,9 %**

Aumento del número de enfermedades atópicas concomitantes **OR 5,27**
(95% IC 1,32–21, p=0,019)
En modelos multivariantes

Impactación alimentaria

Duración >30 minutos en el último año

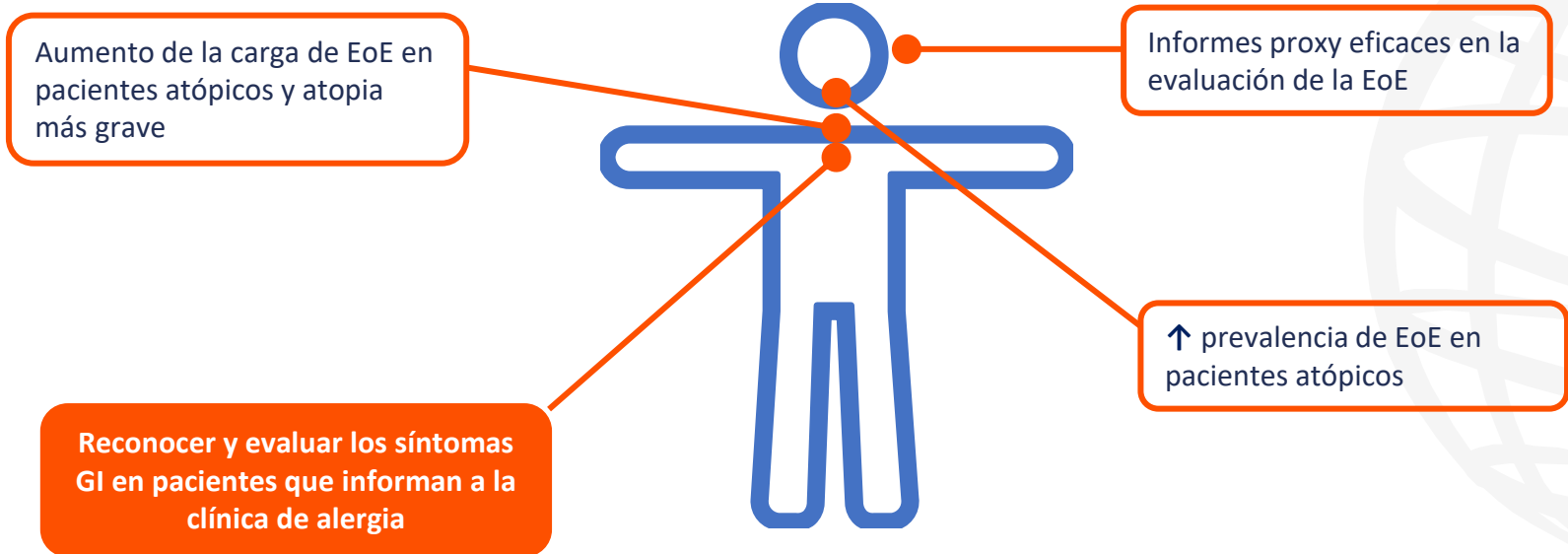


12 pacientes atópicos frente a 0 controles sanos

Asociado con un mayor riesgo de disfagia

Dada la alta prevalencia de disfagia, los alergólogos deben examinar a los pacientes atópicos en busca de disfagia como parte de la atención rutinaria

Resumen





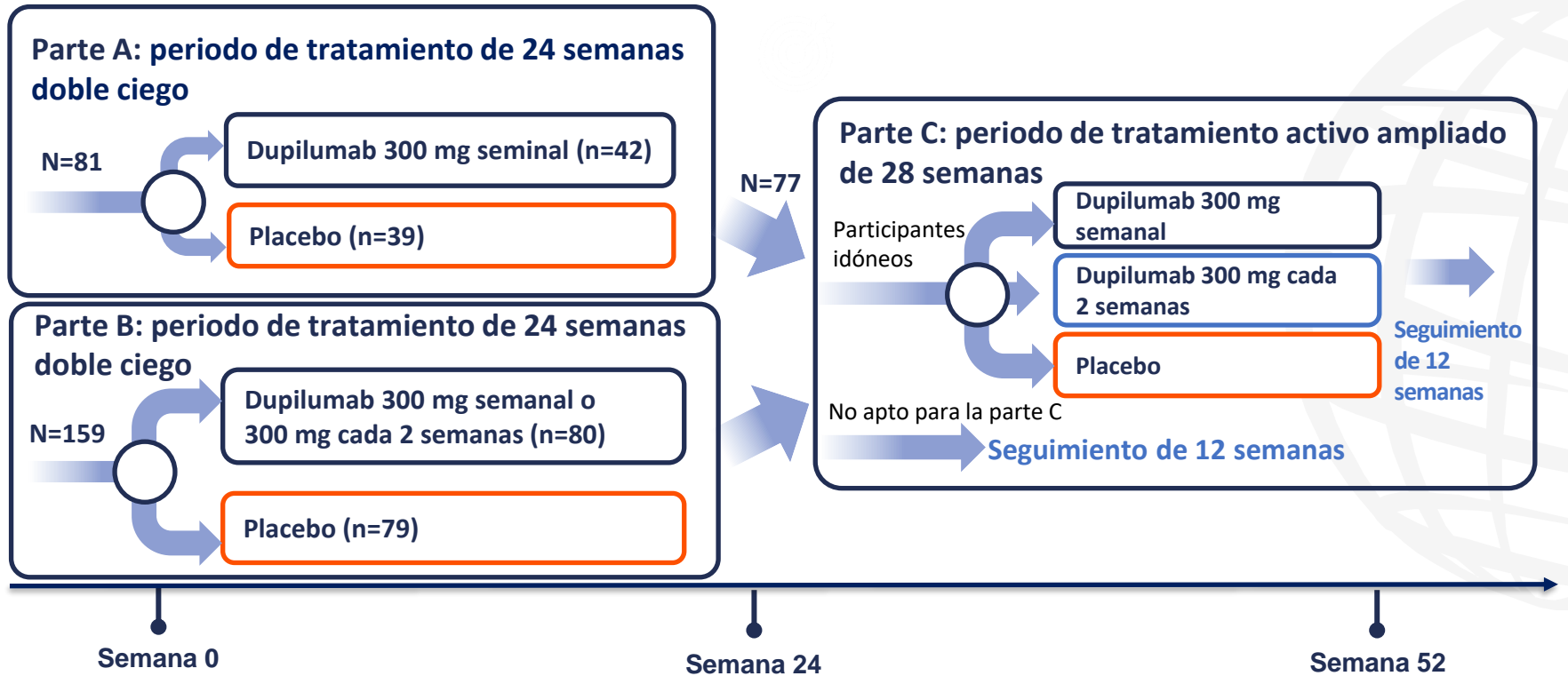
AAAAI 2022



**Tratamientos emergentes
para la EoE y su impacto en
la práctica clínica**

LIBERTY EoE TREET: dupilumab en adolescentes/adultos con EoE

Ensayo de fase III, de tres partes, controlado con placebo (NCT03633617)^{1,2}



EoE, esofagitis eosinofílica.

1. Clinicaltrials.gov. 2021. Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617 (último acceso el 15 de marzo de 2022);

2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.

LIBERTY EoE TREET: resultados del estudio de la parte B (clínico e histológico) en la semana 24

Rothenberg M, et al.

Resultados de eficacia

Remisión histológica
lograda

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

Mejora de 23,78 puntos para dupilumab
frente a 13,86 para placebo ($p < 0,0001$)

Cambio absoluto en
la puntuación del CSD

El dupilumab semanal frente al placebo demostró mejoras estadísticamente significativas en los síntomas de la EoE, con una mayor proporción de pacientes que lograron la remisión histológica, con un perfil de seguridad aceptable

Datos demográficos básicos/actividad de la enfermedad similares para los grupos de dupilumab/placebo

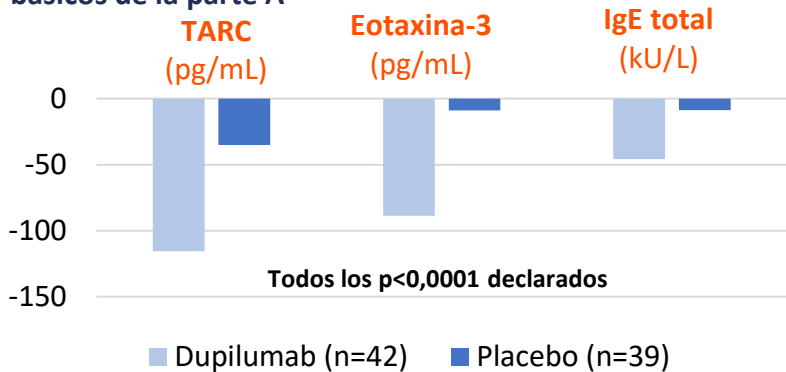
Seguridad

AART	Dupilumab (%)	Placebo (%)
Global	83,8	70,5
Más habituales:		
Reacciones en el lugar de la inyección	37,5	33,3
Fiebre	6,3	1,3
Sin muertes registradas		

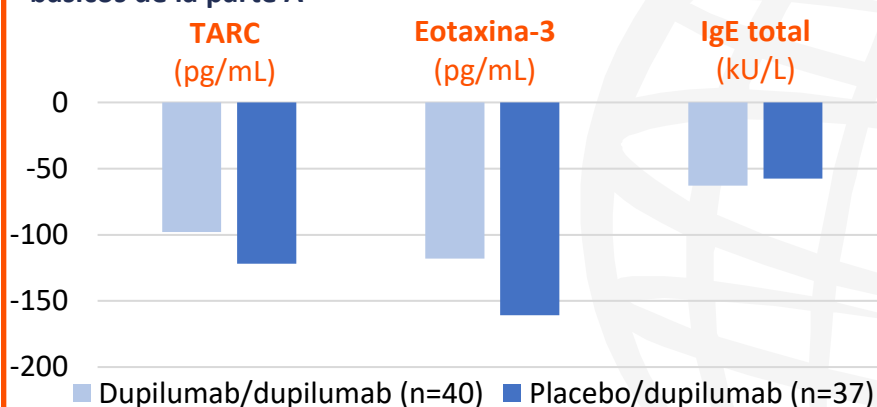
LIBERTY EoE TREET: efecto en los biomarcadores de la inflamación de tipo 2

Rothenberg M, et al.

Parte A (semana 24): mediana de cambio de los valores básicos de la parte A



Parte C (semana 52): mediana de cambio de los valores básicos de la parte A



Dupilumab redujo los niveles de biomarcadores de inflamación de tipo 2 en pacientes con EoE durante 24 semanas y se mantuvieron hasta 52 semanas, conforme con la evaluación previa en EoE y otras enfermedades inflamatorias de tipo 2

Dupilumab en EoE cuando se utiliza en otras indicaciones autorizadas

Spergel B, et al.



Análisis retrospectivo de pacientes con receta de dupilumab más diagnóstico clínico de EoE



Children's Hospital of Philadelphia



Recopilación de datos

- Demografía
- Histología
- Puntuaciones de síntomas (PEESS)
- Medicamentos y dieta actuales



N=45

- 33 varones
- 35 de raza blanca
- 6 de raza negra
- 3 hispanos
- 1 asiático

Motivo de la prescripción de dupilumab

 **Asma (n=11)**

 **Pólipos nasales (n=3)**

 **DA (n=27)**

 **Uso compasivo (n=4)**

Histología	14/16 pacientes <8 eos/hpf	Mejora general: de pre: 50,9 a post: 4,1 eos/hpf
Mejora de los síntomas	28/28 pacientes	6 pacientes no presentaron síntomas antes de empezar con dupilumab
Reducción de los medicamentos de EoE / expansión de la dieta	29/29 pacientes	
Mejora de la enfermedad clínica (prescripción dupilumab)	39/41 pacientes	

Dupilumab parece ser eficaz para controlar la afección atópica primaria

Combinación de terapias biológicas en enfermedades alérgicas

Pitlick M, Pongdee T.



Revisión retrospectiva del gráfico de pacientes que habían recibido varias terapias biológicas



Clínica Mayo

Del 1 de enero de 2015 al 31 de julio de 2021

N=25 pacientes adultos tratados con al menos dos terapias biológicas simultáneamente



Recopilación de datos

- Demografía
- Indicaciones clínicas y respuesta
- Duración del tratamiento
- Eventos adversos



Duración media del uso biológico combinado: 20,5 meses

Combinación biológica	Pacientes
Omalizumab + mepolizumab	11
Omalizumab + dupilumab	6
Omalizumab + benralizumab	4
Mepolizumab + dupilumab	3
Omalizumab + dupilumab + mepolizumab	1

- 5 combinaciones biológicas diferentes que tratan 12 combinaciones de enfermedades diferentes
- El asma fue la afección más común tratada con múltiples terapias biológicas



15/25 pacientes informaron de una mejora de los síntomas

No se observaron eventos adversos

El uso simultáneo de varias terapias biológicas se toleró bien, pero requiere estudios sistemáticos a más largo plazo para evaluar este enfoque

Días de disfagia como una medida alternativa de respuesta clínica de EoE

Hirano I, et al.



Análisis Ad hoc (estudio HEROES) que evalúa el uso del tratamiento con cendakimab en pacientes con EoE para determinar la validez de los DD como medida alternativa de respuesta clínica a la EoE



DD definidos como una respuesta afirmativa a: Durante cualquier comida de hoy, ¿la comida ha bajado lentamente o se ha quedado atascada en la garganta o en el pecho?

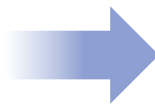
Diferencias
de la LSM en
DD en la
semana 16

Todos los pacientes

- Significativo para cendakimab 360 mg frente a placebo ($p=0,0115$)
- Sin importancia para cendakimab 180 mg frente a placebo

Pacientes no resistentes a los corticoides

- Sin importancia para cendakimab 180 mg frente a placebo (180 mg, $p=0,8263$; 360 mg, $p=0,3552$)



Pacientes resistentes a los corticoides

Mayor importancia para pacientes resistentes a los corticoides ($p=0,0079$)

Los DD son clínicamente relevantes y de fácil interpretación. Los DD pueden proporcionar un criterio de valoración clínico sensible y receptivo en la investigación de la EoE, incluso en pacientes con enfermedad resistente a los corticoides

Control de la inflamación esofágica en la EoE durante el tratamiento

Ackerman S, et al.



Controlar longitudinalmente las respuestas mucosas al tratamiento en EoE utilizando un instrumento mínimamente invasivo validado



- 15 pacientes con EoE (7 niños, 8 adultos)
- Se someten a ≥ 2 EST (máximo 6)
- Tratamiento (dietas de eliminación o CET)
- Biopsia y conteos de eosinófilos histológicos para evaluar las respuestas al tratamiento

El EST de 1 hora

- Cápsula tragada con hilo
- Cuantifica la inflamación esofágica en EoE activa o remisión

El EoEScore

- Probabilidad (rango 0–1)
- Enfermedad activa: ≥ 15 eos/hpf, EoEScore 0,53
- Remisión: < 15 eos/hpf, EoEScore $< 0,53$

Biomarcadores asociados a los eosinófilos en EST

Eotaxina-3 y MBP-1 correlacionados significativamente con la actividad de la enfermedad EoE antes y después del tratamiento

El EoEScore



Pacientes correctamente identificados con enfermedad activa frente a aquellos en **remisiones asociadas al tratamiento** (7/8 adultos, 7/7 niños, 93,3 % de los pacientes)

Significativamente correlacionado con la actividad de la EoE antes y después del tratamiento (pico eos/hpf)



Los biomarcadores captados por EST de 1 hora y el EoEScore se correlacionaban con los cambios en la inflamación eosinofílica esofágica y reflejaban el estado de la EoE durante el tratamiento

Resumen

Tratamientos biológicos emergentes

Combinación de tratamientos biológicos

Herramientas de supervisión

Tratamiento de la EoE

- Seguridad y eficacia demostradas con dupilumab
- Potencial para tratar múltiples enfermedades atópicas
- Días de disfagia e instrumentos no invasivos