

Esofagitis eosinofílica. Patología emergente en nuestro medio

Sima Baruwal¹, Ana Reyes-Domínguez², Luis Peña-Ferrera³, Juan Carlos Ramos-Varela², Daniel González-Santana^{2,4}, Luis Peña-Quintana^{1,2,4,5}

¹Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. ²Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas. ³Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas. ⁴Asociación Canaria para la Investigación Pediátrica. ⁵CIBER-OBN

Resumen

Introducción y objetivos. La incidencia de la esofagitis eosinofílica (EoE) ha aumentado en las últimas décadas. Nuestro objetivo es analizar las características epidemiológicas, clínicas y la asociación entre la endoscopia y la evolución de la EoE en nuestro medio.

Pacientes y Métodos. Estudio epidemiológico, observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes pediátricos afectados de EoE diagnosticados y/o controlados en nuestra Unidad. Se han analizado variables epidemiológicas, clínicas, endoscópicas, histológicas, alergológicas, terapéuticas y evolutivas entre enero 2007 y febrero 2021.

Resultados. Se incluyeron 57 pacientes (70,18 % hombres) (61,4 % diagnosticados los últimos cinco años). El principal síntoma diagnóstico fue disfagia/atragantamientos (61,4 %), seguido de dolor abdominal (29,82 %). Presentaban alergia (63,16 %) con alergias múltiples (38,6 %), infección por *Helicobáctera pylori* (22,81 %), enfermedad celíaca (14,04 %), enfermedad por reflujo gastro-esofágico (10,53 %) y antecedentes familiares alérgicos (26,32 %). Las endoscopias demostraron signos sugestivos de EoE en el 94,74 % [surcos longitudinales (75,44 %); exudados blanquecinos (71,93)], siendo normales con histología patológica en el 5,26 %. En el 62,5 % estaba afectado todo el esófago.

Recibieron tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y/o budesonida oral viscosa y/o dieta de exclusión alimentaria. Tras el tratamiento, remitió la sintomatología (50,88 %), mejoría notable (24,56 %), mejoría parcial (14,04 %) y sin mejoría (10,53 %). La asociación de hallazgos endoscópicos y la evolución clínica no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones. La EoE es una enfermedad

emergente en nuestro medio, similar a la referida en la literatura y con una evolución tórpida a pesar del tratamiento médico.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, disfagia, inhibidor de la bomba de protones, dieta, corticoides, diagnóstico

Eosinophilic esophagitis. Emerging pathology in our environment

Abstract

Introduction and objective. Eosinophilic esophagitis (EoE) is an emerging entity, its incidence has increased in recent decades. Our objective is to analyze the epidemiological and clinical features and the association between endoscopic findings and their clinic evolution in our environment.

Patients and Methods. Epidemiological, observational, descriptive and retrospective study of pediatric patients with EoE diagnosed and/or controlled in our Unit. Epidemiological, anthropometric, clinical, endoscopic, histological, allergological, therapeutic and evolutionary variables were analyzed between January 2007 and February 2021.

Results. 57 patients (70.18 % males) were detected and 61.4 % were diagnosed in the last 5 years. The main symptom at diagnosis was dysphagia/choking (61.4 %), followed by abdominal pain (29.82 %). A history of allergic (63.16 %), multiple allergies (38.6 %), *Helicobacter pylori* infection (22.81 %), celiac disease (14.04 %), gastroesophageal reflux disease (10.53 %) and first-degree family history of allergic symptoms (26.32 %) were found. In the endoscopies, data suggestive of EoE were observed in 94.74 %, with longitudinal furrows (75.44 %) and whitish exudates (71.93 %) being the most frequent findings. Normal endoscopies with pathological anatomy were also found

in 5.26 %. The entire esophagus was affected in 62.5 %. Patients were treated with proton pump inhibitors and/or oral viscous budesonide and/or a food exclusion diet. After treatment, 50.88 % presented symptomatic remission, 24.56 % marked improvement, 14.04 % partial improvement and 10.53 % no improvement. There were no statistically significant findings between the association between endoscopic findings and evolution.

Conclusions. Eosinophilic esophagitis is an emerging disease in our environment with similar characteristics to those reported in the literature and with a torpid evolution despite medical treatment.

Key words: eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitors, diet, corticosteroids, diagnosis

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una entidad emergente, con un aumento de incidencia anual en la infancia del 19 % entre los años 2002 y 2013^{1,2}, con ligero predominio en caucásicos.

La EoE constituye la causa más prevalente de esofagitis en pediatría y la etiología más frecuente de disfagia e impactación alimentaria en niños y adolescentes.

Los síntomas son dependientes de la edad. Mientras que los lactantes presentan irritabilidad, problemas de alimentación, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y fallo de medro, en los niños en edad preescolar predominan el dolor abdominal y los vómitos. Los mayores (escolares y adolescentes) suelen experimentar una clínica similar a los adultos, caracterizada principalmente por disfagia con alimentos duros y secos, dolor retroesternal, pirosis y episodios de impactación esofágica.

En torno al 26-50 % de los pacientes con EoE presentan asma concomitante, el 30-90 % rinitis alérgica asociada, el 19-55 % dermatitis atópica y el 9-24 % alergia alimentaria mediada por IgE^{3,4}.

Para su diagnóstico se requiere estudio endoscópico e histológico de mucosa esofá-

gica con una infiltración de ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA).

Es una enfermedad crónica que conlleva una importante morbilidad y que puede incidir negativamente en la calidad de vida^{1,2}.

Pacientes y métodos

Estudio epidemiológico, observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes afectados de EoE diagnosticados y/o controlados en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI) de Las Palmas desde enero de 2007 hasta febrero de 2021.

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplieran la definición clínica, endoscópica e histológica de EoE
- Pacientes entre 0-14 años
- Criterios de exclusión:
- Pacientes no afectados de EoE
- Pacientes mayores de 14 años al diagnóstico
- Pacientes con eosinofilia esofágica asociada a otro tipo de trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios
- Pacientes diagnosticados; pero no seguidos en nuestra Unidad

Se analizaron las siguientes variables:

- Antecedentes personales y familiares
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Edad al diagnóstico
- Síntomas y fecha de inicio
- Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico
- Antropometría
- Número de endoscopias digestivas altas (EDA) realizadas y hallazgos endoscópicos
- Número de biopsias y anatomía patológica
- Estudio alergológico
- Tratamiento y evolución

Para el estudio estadístico se ha calculado la media, desviación típica, mediana y percentiles 25 y 75 de las variables cuantitativas, utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk para comprobar la

normalidad de los datos. Se ha calculado la frecuencia y porcentaje en las variables cualitativas, mediante el test exacto de Fisher para comprobar su asociación. Se ha considerado significativo un p-valor <0.05, utilizando el programa estadístico R Core Team 2021, versión 4.0.4.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Resultados

El tamaño muestral fue de 57 pacientes (tabla I).

Antecedentes personales y familiares. Se especifican en la tabla II, destacando la dermatitis atópica (15,7 %) y los antecedentes familiares alérgicos (26,32 %). El 22,81 % presentaban antecedentes de *Helicobacter Pylori* y el 10,53 % Enfermedad

por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE). El 14,04% padecían Enfermedad Celiaca (EC), de los cuales 8,77 % se diagnosticaron de EoE, sin sospecharla, al realizarle EDA (tablas II y III).

Sexo y edad. En la tabla I se especifican sexo, edad y mediana al diagnóstico.

Desde 2015 hasta febrero de 2021 se han diagnosticados 35 pacientes (61,4 %) (figura 1).

Síntomas. Los principales síntomas fueron disfagia/atragantamiento (61,4 %) (14,04 % acudieron al servicio de urgencias) y dolor abdominal o pirosis (29,28 %), describiéndose el resto en la tabla III, presentándose de forma aislada o en combinación.

Endoscopias. En la tabla IV se especifican los hallazgos endoscópicos, destacando los surcos longitudinales (75,44 %) y los

Tabla I. Tamaño muestral, edad y sexo

Número de pacientes diagnosticados	57
Sexo (masculino/femenino)	40/17 (70,18 %/29,82 %)
Edad al diagnóstico (años)	9,71 ± 3,55 (1,06;14,64)
Edad al inicio de síntomas (años)	8,51 ± 4,11 (0,15;14,02)
Tiempo transcurrido entre inicio síntomas y diagnóstico (años)	1,35 ± 1,74 (0,04; 8,42)

Los datos se expresan como media ± SD, medianas (IQR) y frecuencias

Tabla II. Antecedentes personales y familiares

Antecedentes personales	Frecuencia (porcentaje)
<i>H. Pylori</i>	13 (22,81 %)
Dermatitis atópica	9 (15,79 %)
Celiaquía	8 (14,04 %)
Retraso ponderoestatural	8 (14,04 %)
ERGE	6 (10,53 %)
Neumonía	3 (5,26 %)
Pretérmino	2 (3,51 %)
Obesidad	2 (3,51 %)
Invaginación Intestinal	2 (3,51 %)
Púrpura trombocitopénica autoinmune	1 (1,75 %)
Déficit de alfa-1-antitripsina	1 (1,75 %)
Sin interés	9 (15,79 %)
Antecedentes familiares	
Alergia (asma, rinitis alérgica, alergia a los ácaros)	15 (26,32 %)
Enfermedad celiaca	4 (7,02 %)
Esofagitis eosinofílica	1 (1,75 %)

exudados blanquecinos (71,93 %). En tres (5,26 %) la EDA fue normal con anatomía patológica compatible con EoE y en el 62,5 % se encontraba afecto todo el esófago. La tabla V describe los cambios endoscópicos entre la primera y la segunda EDA, con

56,14 % sin cambios significativos, 28,07 % con mejoría parcial, 8,77 % mejoría total y 7,02 % empeoraron.

Anatomía Patológica. El número de biopsias y el intervalo de tiempo entre ellas se

Tabla III. Sintomatología

Síntomas	Frecuencia (porcentaje)
Disfagia/ Crisis de atragantamiento	35 (61,4 %)
Dolor abdominal	17 (29,82 %)
Pirosis	17 (29,82 %)
Regurgitaciones	14 (24,56 %)
Vómitos	13 (22,81 %)
Crisis de atragantamientos (urgencias)	8 (14,04 %)
Estreñimiento	8 (14,04 %)
Dolor pretraqueal intenso	5 (8,77 %)
Hallazgo casual por endoscopia por enfermedad celiaca	5 (8,77 %)
Pérdida de peso por disfagia, rechazo de alimentos	5 (8,77 %)

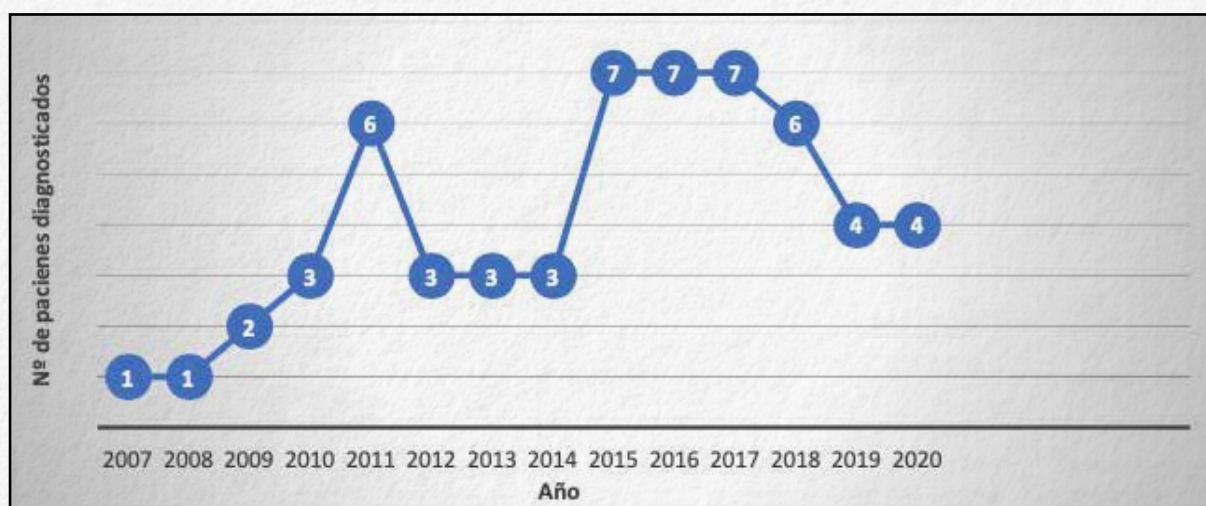


Figura 1. Número de pacientes diagnosticados por año

Tabla IV. Hallazgos de la primera endoscopia y tercio esófago afectado

Hallazgos endoscópicos	Frecuencia (porcentaje)
Surcos longitudinales	43 (75,44 %)
Exudados blanquecinos	41 (71,93 %)
Aftas	19 (33,33 %)
Eritematoso/Edematoso	18 (31,58 %)
Traquealización esofágica	8 (14,04 %)
Laceración esofágica	6 (10,91 %)
Estenosis esofágica	5 (8,77 %)
Divertículo esofágico	1 (1,75 %)
Normal	3 (5,26 %)
Esófago afectado:	
Esófago completo	35 (62,5 %)
Tercio proximal	2 (3,51 %)
Tercio medio	12 (21,05 %)
Tercio distal	19 (33,33 %)

correspondía con el de las EDA, al tomarse al menos una biopsia en cada procedimiento endoscópico. El 61,4% presentó 15-30 eos/CGA, 15,79 % (30-50 eos/CGA), 15,79 % (> 50 eos/CGA) y 7,02 % (anatomía patológica no concluyente). En la anatomía patológica entre el primer estudio y el último, 54,55 % no presentaban cambios, 34,55 % mejoró con reducción del número

de eos/CGA y 10,91 % incrementaron.

Estudio alérgico. El 63,16 % (n= 36) eran alérgicos (crisis de broncoespasmo, asma, rinitis, conjuntivitis alérgica), de los cuales n= 23 (63,89 %) presentaban múltiples alergias (más de un alérgeno) y en n= 13 (36,11 %) era única. Los alérgenos más frecuentemente detectados fueron

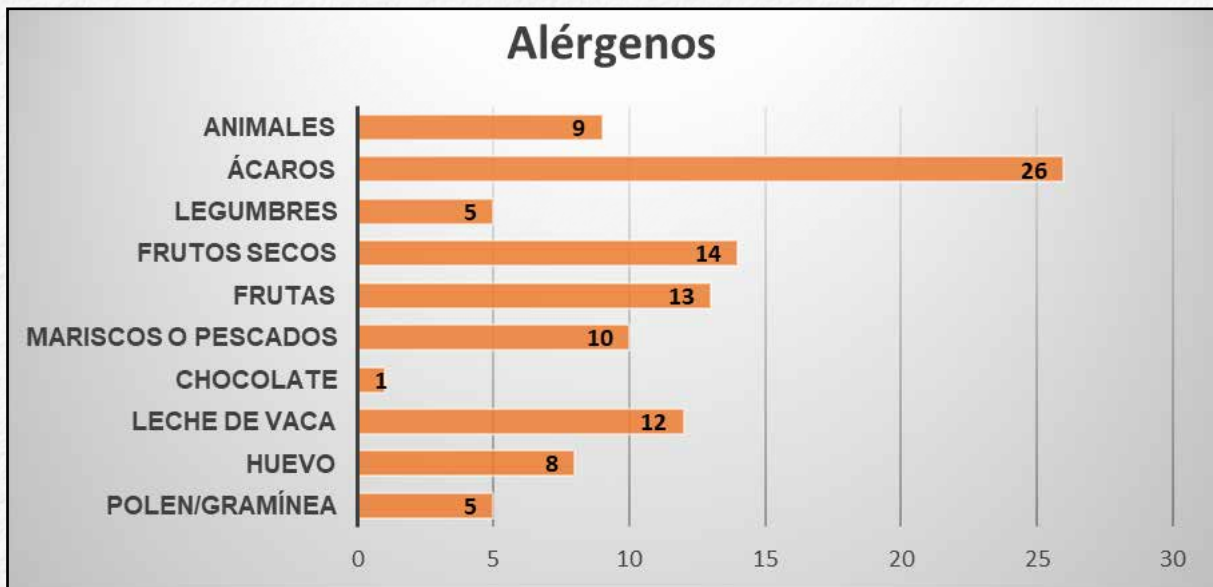


Figura 2. Alérgenos

Tabla V. Relación entre los hallazgos endoscópicos y evolución

Evolución	Eritematosa/Edematosa (n=18)	Divertículo esofágico (n= 1)	Estenosis (n= 5)	Exudados blanquecinos (n= 41)	Traquealización esofágica (n= 8)	Surcos longitudinales (n= 43)	Laceración esofágica (n= 6)	Aftas (n= 19)
No mejoría	1 (5,6 %)	0 (0,00 %)	1 (20 %)	4 (9,8 %)	1 (12,5 %)	5 (11,6 %)	0 (0,00 %)	1 (5,3 %)
Mejoría parcial	2 (11,1 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	5 (12,2 %)	0 (0,00 %)	7 (16,3 %)	1 (16,7 %)	3 (15,8 %)
Mejoría notable	6 (33,3 %)	0 (0,00 %)	2 (40 %)	10 (24,4 %)	2 (25 %)	10 (23,3 %)	1 (16,7 %)	7 (36,8 %)
Remisión	9 (50 %)	1 (100 %)	2 (40 %)	22 (53,7 %)	5 (62,5 %)	21 (48,8 %)	4 (66,7 %)	8 (42,1 %)
p-valor	0,739	1	0,534	0,863	0,795	0,901	0,927	0,417

Tabla VI. Duración del tratamiento inicial

Duración del tratamiento	Frecuencia (porcentaje)
Ausencia de tratamiento	1 (1,75 %)
Menos de 3 meses	7 (12,28 %)
3 meses- 6 meses	14 (24,56 %)
6 meses- 12 meses	6 (10,53 %)
12 meses- 18 meses	9 (15,79 %)
18 meses – 24 meses	4 (7,02 %)
Más de 24 meses	16 (28,07 %)

los ácaros (n= 26) (figura 2).

Tratamiento y evolución. Los tratamientos iniciales más utilizados fueron budesonida oral viscosa (n=19; 33,33 %), inhibidores de la bomba de protones (n= 19; 33,33 %), dieta de exclusión (n= 18; 31,58 %), fluticasona inhalada (n= 7; 12,28 %) y corticoides sistémicos (n=2; 3,51 %). Se especifica en la tabla VI la duración del tratamiento. Tras el tratamiento inicial, el 50,88 % presentaron remisión de los síntomas, 24,56 % mejoría notable, 14,04 % mejoría parcial y 10,53 % sin mejoría.

Hallazgos endoscópicos y evolución. Se compararon los hallazgos de la primera EDA con la evolución, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas (Tabla V).

Discusión

La incidencia y prevalencia de la EoE son difíciles de establecer, debido a las diferencias geográficas⁵. En nuestra serie, el 61.4 % fueron diagnosticados en los últimos cinco años (2015-febrero 2021), probablemente por el mejor conocimiento de la enfermedad.

Gutiérrez-Junquera C et al.¹, Gómez-Torrijos E et al.⁶, y Arias A et al.⁷ refieren mayor frecuencia de hombres (3:1), coincidente con nuestro estudio (70,18 % varones).

La EoE puede presentarse en cualquier etapa de la vida, siendo más frecuente en la infancia y variando la edad media al diagnóstico según las series, siendo en la nuestra de 9.71 ± 3.55 años, similar a la de Lucendo AJ et al.⁸ (9 ± 3.8 años). Sin embargo, para Shaheen NJ et al. fue de 5.9-12 años⁹.

Síntomas. Los síntomas de EoE son dependientes de la edad como refieren Gutiérrez-Junquera C et al.¹ Espín-Jaime B³, y Lucendo A et al.⁸. La disfagia es el síntoma predominante en los adultos y adolescentes, corroborado en nuestro trabajo (35 pacientes; 61,4 %). Sin embargo, en lactantes y preescolares son más inespecíficos (dolor abdominal, vómitos, regurgitaciones o pirosis)^{1,3}, corroborado por nosotros (29,28 %), que podría explicar la detección más tardía en este grupo etario por la incapacidad de comunicar sus síntomas.

Hallazgos endoscópicos y evolución. Aunque no existen hallazgos endoscópicos patognomónicos, el edema esofágico, los surcos longitudinales, los exudados blanquecinos, los anillos traquealizados, el estrechamiento esofágico difuso y el esófago de pequeño calibre son sus hallazgos macroscópicos típicos¹⁰⁻¹². En nuestra serie, los surcos longitudinales (75,44 %) y los exudados blanquecinos (71,93 %) predominaban, similar al estudio de Alves Marcelino JL et al. (80% y 40%), respectivamente¹³.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los hallazgos endoscópicos y evolutivos, sin localizar datos al respecto en la bibliografía consultada, que creemos importante en futuros estudios^{10,14}.

EoE y alergia. Existe una importante predisposición alérgica (rinitis alérgica, asma, eczema y/o antecedentes de atopia)^{15,16} en la EoE, datos corroborados por nosotros, ya que el 63,16 % presentaban alergia (asma, rinitis/conjuntivitis alérgica o crisis de broncoespasmo) y el 15,7 % dermatitis atópica, similares a los de Ass'ad AH et al.¹⁷ (39 % asmáticos, 30 % rinitis alérgicas, 19 % eccema, 9 % anafilaxia alimentaria y 8 % conjuntivitis alérgica).

El 63,89 % de nuestros pacientes con alergia constatada presentaban múltiples alergias (superior a un alérgeno), destacando los ácaros (n= 26) y los frutos secos (n= 14). Hill DA et al.¹⁸, refieren que las alergias mediadas por IgE a uno de los cinco principales alimentos (cacahuete, huevo, frutos secos, leche y mariscos) se asocian a mayor riesgo de EoE, aunque también se relacionan, entre otros, con la soja y el trigo¹⁹.

EoE y ERGE. La EoE presenta frecuentemente sintomatología de vómitos y/o regurgitaciones³, ya que la inflamación eosinofílica mucosa puede desencadenar dismotilidad esofágica y provocar reflujo ácido secundario y mayor lesión mucosa²⁰. En nuestra revisión, el 10,53 % habían sido diagnosticados de ERGE, confirmando la coexistencia de ambas condiciones.

EoE y *Helicobacter Pylori*. Von Arnim U et al.²¹, Dellon ES et al.²² y Elitsur Y et al.²³ refieren una asociación inversa entre *H.Pylori* y EoE. El razonamiento, compro-

bado en modelo murino, es que las propiedades inmunomoduladores de *H.Pylori* que polarizan el sistema inmunitario hacia una respuesta Th1, pueden conferir protección contra los trastornos alérgicos mediados por Th2, sugiriéndose un papel protector de *H.Pylori* contra el desarrollo de EoE²⁴.

Sin embargo, Molina-Infante J et al.²⁵, en un estudio de casos y controles en niños y adultos, concluyeron que no existe relación inversa ni efecto protector entre *H.Pylori* y EoE. Los autores especularon que la evolución de la exposición ambiental y microbiana, los cambios en la microbiota relacionados con la mejora higiénica, el uso de antibióticos o los hábitos dietéticos, así como las diferencias étnicas y socioeconómicas, son probablemente razones más plausibles para entender las tendencias ascendentes de las condiciones atópicas en las dos últimas décadas²¹. En nuestro trabajo, el 22,81 % (13/57) tuvieron antecedentes de *H.Pylori*, probablemente secundaria a condiciones ambientales, higiénicas y dietéticas.

EoE y enfermedad celiaca. En nuestra serie, el 14,04 % padecían enfermedad celiaca, con cinco pacientes (8,77 %) diagnosticados de forma casual al practicarles EDA por elevación de IgA-Antitransglutaminasa²⁶ por sospecha de enfermedad celiaca.

La asociación enfermedad celiaca y EoE permanece en controversia en la actualidad, sugiriéndose una independencia de ambas entidades. Hommeida S et al.²⁷ en una larga cohorte, refirieron una prevalencia de EoE en niños con enfermedad celiaca del 1,83 %, sin constatar un mayor riesgo de EoE en la enfermedad celiaca. Lucendo AJ et al.²⁸, en su revisión sistemática no pudieron descartar esta asociación, aunque las evidencias disponibles no la apoyan.

Tratamiento y evolución. Los inhibidores de la bomba de protones se consideran una terapia antiinflamatoria de primera línea para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la EoE en todas las edades, junto con los corticoides tópicos deglutidos y la terapia dietética^{12,14}. En nuestros pacientes se prescribieron inhibidores de la bomba de protones (33,33 %), budesonida oral viscosa (33,33 %) y dieta

de exclusión (31,58 %), de forma individual o combinada.

Laserna-Mendieta EJ et al.²⁹, a partir de la base de datos multicéntrica EoE CONNECT (*European Registry of Clinical, Environmental and Genetic Determinants in Eosinophilic Oesophagitis*), valoraron la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones con 71 % de mejoría sintomática, remisión histológica del 48,8 %, siendo más eficaz a dosis altas y al prolongarse de 8 a 12 semanas (50.4 % frente a 65,2 %).

La budesonida y el propionato de fluticasona son los corticoides tópicos deglutidos más utilizados^{6,30,31}, prescritos en el 33,33 % y el 12,28 %, respectivamente, de nuestros pacientes.

Dohil R et al.³², Gupta SK et al.³³ y Lucendo AJ et al.³⁴ han referido una mayor eficacia de budesonida frente a placebo.

Respecto a la terapia dietética, Arias A et al., en su revisión sistemática y metaanálisis observaron que las dietas elementales fueron efectivas en el 90,8 %, la dieta de exclusión de seis alimentos (leche, soja, trigo, huevo, cacahuets/ frutos secos y marisco) en el 72,1 % y la eliminación de alimentos dirigida por las pruebas alérgicas en el 45 %³⁵. Kelly KJ et al. en sus pacientes poco respondedores a los inhibidores de la bomba de protones y/o funduplicatura, mejoraron tras la eliminación de los alérgenos alimentarios asociado con una fórmula de aminoácidos, durante un mínimo de seis semanas³⁶.

Limitaciones

Nuestra principal limitación es el carácter retrospectivo y el pequeño tamaño muestral. Sin embargo, consideramos que los datos aportados de la EoE en nuestro medio son importantes y nos servirán de base para próximos estudios prospectivos y la valoración de la historia natural de la enfermedad.

Conclusiones

La EoE es una enfermedad emergente en nuestro medio, similar en sus características clínicas a la referida en la literatura y con una evolución tórpida a pesar del tratamiento médico.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Domínguez-Ortega G, Miravet VV, García-Puig R, García-Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 92: 376.e1-376. e10
2. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373:1640-1648
3. Espín-Jaime B. Patología digestiva eosinofílica. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0, 2019, p. 165-176
4. Richter JE. Current management of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 99-110
5. Luliano S, Minelli R, Vincenzi F, Gaianai F, Ruberto C, Lenadro G et al. Eosinophilic esophagitis in pediatric age, state of the art and review of the literature. *Acta Biomed* 2018; 89:20-26
6. Gómez-Torrijos E, González-Mendiola R, Alvarado M, Avila R, Prieto-García A, Valbuena T et al. Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:247
7. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias 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; 43:3-15
8. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J, Rodríguez-Sánchez J, Rodrigo L, Nantes O et al. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilic oesophagitis in children and adults: results from a Spanish registry of clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013; 45:562-568
9. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus* 2018; 31:1-14
10. 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; 128:3-20
11. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:988-996
12. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esophagitis eosinofílica: diagnóstico y tratamiento actual basado en la evidencia. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:281-291
13. Alves Marcelino JL, Cardoso de Aguiar R, Duarte FC, Costa AC, Pereira-Barbosa MA. Pediatric eosinophilic esophagitis in Portugal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017; 49:66-74
14. 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; 5:335-338
15. Martin de Carpi J. Esophagitis eosinofílica. *An Pediatr Contin* 2007; 5:45-48
16. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012; 67:477-490
17. I Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby C L et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: An 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:731-738
18. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with IgE-mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:369-375
19. Hong S, Vogel NM. Food allergy and eosinophilic esophagitis: Learning what to avoid. *Cleve Clin J Med* 2010; 77:51-59
20. Allen KJ, Heine RJ. Eosinophilic esophagitis trials and tribulations. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:574-582
21. 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; 43:825-830
22. 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; 141:1586-1592
23. Elitsur Y, Alrazzak BA., Preston D, Demetieva Y. Does Helicobacter pylori protect against eosinophilic esophagitis in children? *Helicobacter* 2014;

19: 367-371

24. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121:3088-3093
25. Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Modolell I, Bartolo O et al. Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:972-979
26. Ferre-López S, Ribes-Koninckx C, Genzor C, Gamen S, Peña L, Ortigosa L et al. Immunochromatographic sticks for tissue transglutaminase and anti-gliadin antibody screening in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:480-484
27. Hommeida S, Alsawas M, Murad MH, Katzka D, Grothe RM, Absha I. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis: mayo experience and meta-analysis of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 017; 65:58-63
28. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Systematic review: the association between eosinophilic oesophagitis and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:422-434
29. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52:798-807
30. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, Cuomo R, De Palma GD, Sarnelli G. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6:150-158
31. Miehke S, Lucendo AJ, Straumann A, Bredenoord AJ, Attwood S. Orodispersible budesonide tablets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the latest evidence. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13:1-15
32. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 139:418-429
33. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:66-76.e3
34. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157:74-86
35. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146:1639-1648
36. 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; 109:1503-1512

