

# ANÁLISIS DEL MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN EL HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

*Analysis of the clinical and therapeutic management of patients with eosinophilic esophagitis at the Virgen Del Rocio Hospital*

Álvarez de Toledo A<sup>1</sup>, Garzón Benavides M<sup>2</sup>, Sousa Martín C<sup>3</sup>, Pizarro Moreno A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>HOSPITAL COMARCAL DE JEREZ DE LA FRONTERA. CÁDIZ.

<sup>2</sup>HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

<sup>3</sup>DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA . FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

## Resumen

La esofagitis eosinofílica (EoE) es un trastorno crónico de la mucosa esofágica que acarrea un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Dada la diversidad en la evolución clínica y la falta de homogeneidad en la aplicación de estrategias diagnósticas y terapéuticas, este estudio pretende valorar el estado actual del manejo clínico y terapéutico de esta patología en las consultas del Hospital Virgen del Rocío.

Se realizó un estudio descriptivo, con análisis retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados en la unidad de Digestivo del Hospital Virgen

del Rocío desde enero de 2010 hasta septiembre de 2021. Se recogieron y registraron las variables analíticas de interés y posteriormente se realizó un análisis descriptivo de las mismas, considerando estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

El 98,19% de los pacientes fueron diagnosticados por síntomas y el 99% de las endoscopias diagnósticas fueron sugestivas de EoE. Sólo el 26,2% de las biopsias estudiadas informaron del número de eosinófilos/campo. Los IBP fueron el tratamiento de primera línea más usado pero los corticoides tópicos obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al resto de terapias. Hasta el 32% de los pacientes no tenían endoscopia de seguimiento.

Dada la heterogeneidad de los resultados en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento, se confirma la necesidad de un protocolo establecido para el manejo de los



**Angeles Pizarro Moreno**  
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.  
apizarromo@gmail.com

pacientes con esofagitis eosinofílica del Hospital Virgen del Rocío que garantice la asistencia homogénea y ajustada a las Guías de Práctica Clínica.

**Palabras clave:** esofagitis eosinofílica, corticoide, inhibidores de la bomba de protones, dieta.

## Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disorder of the esophageal mucosa that has a significant impact on patients quality of life. Given the diversity in the clinical evolution and the lack of homogeneity in the application of diagnostic and therapeutic strategies, this study aims to assess the current state of clinical and therapeutic management of this pathology in the clinics of the Hospital Virgen del Rocío.

A descriptive study was conducted, with retrospective analysis including patients diagnosed in the Digestive Unit of the Hospital Virgen del Rocío from January 2010 to September 2021. The analytical variables of interest were collected and recorded and subsequently a descriptive analysis of these variables was performed, with a p-value of < 0.05 being considered statistically significant.

98.19% of the patients were diagnosed by symptoms and 99% of the diagnostic endoscopies were suggestive of EoE. Only 26.2% of the biopsies studied reported the number of eosinophils/field. PPIs were the most commonly used first-line treatment but topical corticosteroids were statistically significantly different from the other therapies. Up to 32% of patients had no follow-up endoscopy.

Given the heterogeneity of the results in terms of diagnosis, treatment and follow-up, we confirm the need for an established protocol for the management of patients with eosinophilic esophagitis at the Hospital Virgen del Rocío that guarantees homogeneous care in accordance with the Clinical Practice Guidelines.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, corticoid, proton pump inhibitor, diet.

## Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una patología inflamatoria del esófago de reciente aparición caracterizado clínicamente por síntomas de disfunción esofágica, e histológicamente por infiltración eosinofílica del epitelio esofágico con un pico de al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento<sup>1</sup>. La enfermedad pertenece al espectro de trastornos gastrointestinales eosinofílicos por el cual la inflamación eosinofílica del tracto gastrointestinal ocurre en ausencia de causas secundarias<sup>1</sup>. Los primeros informes en la literatura son de finales de 1970 pero se caracterizó por primera vez como una entidad clínica distinta por Attwood y Straumann a principios de la década de 1990<sup>1</sup>. Desde entonces su frecuencia ha aumentado progresivamente debido al aumento en el número de pacientes diagnosticados de forma generalizada a nivel mundial<sup>2,9</sup>. La prevalencia estimada hoy en día es de 22,7/100,000 pacientes/año<sup>2</sup>. La EoE es una enfermedad diagnosticada a cualquier edad siendo la población de entre 30 y 40 años y la de sexo masculino la que lo hace con más frecuencia<sup>3,8</sup>. La EoE constituye la causa más frecuente de esofagitis crónica después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo la principal causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Su creciente frecuencia, la limitante sintomatología que produce y su posible evolución al desarrollo de complicaciones fibroestenóticas, convierten a esta patología en un reto tanto a nivel clínico como a nivel de investigación, y en una obligación en su manejo y tratamiento ajustado a guías para intentar prevenir complicaciones.

Con estos antecedentes, el objetivo con esta revisión ha sido conocer el patrón clínico y endoscópico de nuestros pacientes, así como el manejo de estos en las consultas del Hospital Universitario Virgen del Rocío, (HUVR, Sevilla) como medio para implementar las mejoras necesarias para garantizar el correcto diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones asociadas a esta patología.

## Pacientes y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años diagnosticados

de esofagitis eosinofílica en base a criterios clínicos e histológicos de EoE<sup>1</sup>, entre enero de 2010 y septiembre del 2021 en el HUVR, y que tuvieran al menos datos de evolución clínica recogidos en historia clínica digital. Para ello se utilizó el archivo de Anatomía Patológica del HUVR. Se estudiaron variables demográficas, clínicas, endoscópicas, terapéuticas y de respuesta a tratamiento y revisión.

Se revisaron las historias clínicas de 287 pacientes con diagnóstico histológico de la enfermedad, de los que 184 fueron excluidos por ser menores de 18 años o por falta de datos en la historia clínica digital.

Se seleccionaron 103 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio. La edad media de los pacientes incluidos fue de  $42,33 \pm 10,97$  años (rango = 19-83). El 78,6% (81/103) de los pacientes fueron hombres y el 21,4% (22/103) fueron mujeres. El seguimiento medio de los pacientes fue de 2,93 años (rango=260 días-10,5 años).

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando la media (desviación estándar) y las variables categóricas se expresaron con frecuencias en porcentajes. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron con t-Student para muestras no apareadas, mientras que las comparaciones entre proporciones se realizaron con Chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### 1. Sintomatología, hallazgos endoscópicos e histológicos

El 98,19% (101/103) de nuestros pacientes se diagnosticaron por síntomas, el resto estaban asintomáticos al diagnóstico. Las manifestaciones clínicas estudiadas fueron disfagia, pirosis, dolor torácico, impactación alimentaria y odinofagia. La impactación alimentaria fue la manifestación más prevalente en la población de estudio seguida de la disfagia en un 69,90 % (72/103) y un 68% (70/103), respectivamente. La combinación de disfagia e impactación alimentaria apareció en el 44,66% (46/103) de los pacientes (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas	N (%)
Disfagia	70 (68%)
Pirosis	19 (18,40%)
Dolor torácico	7 (6,80%)
Impactación alimentaria	72 (69,90%)
Odinofagia	7 (6,80%)
Disfagia e impactación alimentaria	46 (44,60%)
Disfagia y pirosis	13 (12,60%)

Tabla 1  
Manifestaciones clínicas de los pacientes del estudio.

El diagnóstico se realizó mediante endoscopia oral con biopsias en todos los pacientes. En el 99% (102/103) de las endoscopias de los pacientes se describían hallazgos sugestivos de esofagitis eosinofílica.

El hallazgo endoscópico más frecuente en nuestros pacientes fue la presencia de anillos esofágicos en el 68,90% (71/103), seguido de los surcos longitudinales, estenosis y exudados (Tabla 2). El 34,95% (36/103) de los pacientes de nuestra serie presentaron conjuntamente surcos y anillos.

Manifestaciones endoscópicas	N (%)
Surcos	53 (51%)
Anillos	71 (68,9%)
Exudados	10 (9,7%)
Estenosis	20 (19,4%)
Surcos y anillos	36 (34,95%)

Tabla 2  
Hallazgos endoscópicos de los pacientes del estudio.

Otras combinaciones como anillos y estenosis aparecieron en el 13,59% (14/103) de los sujetos.

Otros hallazgos descritos en la endoscopia diagnóstica fue la presencia de hernia de hiato y/o esofagitis erosiva. Un 37,90% (39/103) de los pacientes tenían hernia de hiato y el 14,60% (15/103) de los mismos presentaban esofagitis erosiva. Es decir, casi un 40% de nuestra serie tenía una condición que favorece la presencia de reflujo gastroesofágico (RGE) y casi el 15% tenían demostración endoscópica de reflujo.

El 26,20% (27/103) de las biopsias estudiadas, aportaban información acerca del número de eosinófilos por campo. En aquellos pacientes en los que estaba disponible el número medio de eosinófilos por campo fue de  $45,3 \pm 31,028$  (rango = 16-150). No hubo asociación significativa entre el número medio de eosinófilos por campo y el tipo de hallazgo endoscópico, aunque en aquellos pacientes con estenosis esofágica se apreció una tendencia a tener más eosinófilos por campo que en el resto de los pacientes con otro tipo de hallazgo endoscópico (no surcos: 43 eosinófilos/campo vs. sí surcos: 47,5 eosinófilos/campo,  $p = 0,71$ ; no anillos: 38,5 eosinófilos/campo vs. sí anillos: 49,9 eosinófilos/campo,  $p = 0,35$ ; no exudados: 44,9 eosinófilos/campo vs. sí exudados: 46,8 eosinófilos/campo,  $p = 0,9$ ; no estenosis: 44,1 eosinófilos/campo vs. sí estenosis: 64,2 eosinófilos/campo,  $p = 0,134$ ).

La mayoría de los pacientes, el 79,60% (82/103), fueron vistos conjuntamente por el gastroenterólogo y el alergólogo. El resto, el 20,40% (21/103), visitaron únicamente las consultas del gastroenterólogo. No hubo participación de otras especialidades en el diagnóstico y seguimientos de nuestros pacientes. Más de la mitad de los pacientes, el 55,30% (57/103) presentaban rinoconjuntivitis o asma. En nuestro estudio, el 79,61% (82/103) tenían pricktest hecho, siendo positivo el 84,15% (69/82) y negativo el 15,85% (13/103). Los pricktest positivos, lo fueron a neumoalérgenos en el 30,44% (21/69), a algún alimento el 14,49% (10/69) y tanto a neumoalérgeno como a algún alimento el 55,07% (38/69). Globalmente, presentaban alergia a algún alimento el 69,56% (48/69) de los pacientes con pricktest positivos, siendo más frecuente la sensibilización frente a alimentos que frente a neumoalérgenos en nuestros pacientes.

El 25,20% (26/103) de los pacientes con EoE ya tenían diagnóstico de RGE. Solamente un 8,7% (9/103) tenían

pHmetría hecha y 6,8% (7/103) tenían manometría. El resto se diagnosticaron en base a criterios clínicos, endoscópicos y respuesta a tratamiento empírico con IBP.

## 2. Tratamiento prescrito y respuesta a tratamiento

El 99% (102/103) de los pacientes con esofagitis eosinofílica de nuestra población de estudio recibió algún tratamiento (Tabla 3). Los inhibidores de la bomba de

Primer tratamiento de los pacientes de estudio	N (%)
IBP (inhibidor de la bomba de protones)	53 (51%)
Dieta	71 (68,9%)
Corticoide Tópico	10 (9,7%)
Corticoide Sistémico	20 (19,4%)
IBP + Dieta	36 (34,95%)
IBP + Corticoide Tópico	22 (21,40%)
Dieta + Corticoide Tópico	4 (3,90%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	1 (1%)
Dilatación Endoscópica	1 (1%)
No primer tratamiento	1(1%)
Total	103 (100%)

Tabla 3

Primer tratamiento de los pacientes del estudio.

protones (IBP) en monoterapia fueron el tratamiento de primera línea más usado utilizado en el 37,9% (39/103) de los pacientes. Le siguieron en frecuencia los corticoides tópicos y la combinación de IBP y corticoide tópico, utilizados en el 22% de los pacientes.

Los dos tratamientos más utilizados fueron los IBP y los corticoides tópicos. El 41,74% (43/103) tomaron IBP en monoterapia o asociado a otro tratamiento que no fue corticoide tópico. El 25,24% (26/103) tomaron corticoide tópico en monoterapia o en combinación a otra terapia no IBP. La combinación IBP más Corticoide tópico sola o unida a

dieta se utilizó en el 22,33% (23/103) de los pacientes, y solo el 9,70% (10/103) de los pacientes usaron otra terapia sin IBP ni corticoide tópico (7 usaron dieta, 2 corticoides sistémicos y 1 dilatación) (Figura 1).

Respondieron clínicamente a este primer tratamiento el 58,82% (60/102) de los pacientes. La respuesta clínica varió según el tratamiento usado (Tabla 4).

Del 37,90% (39/103) de los pacientes con IBP en monoterapia, solo un 38,5% (15/39) respondieron clínicamente a ellos.

El uso de corticoide tópico en monoterapia alcanzó tasas de respuesta clínica del 46,46%. En cambio, cuando el corticoide se combina con otra terapia, alcanza proporciones de respuesta clínica del 100% o cercanas a las mismas. La diferencia en la respuesta clínica a tratamiento con corticoides tópicos en monoterapia frente a corticoides tópicos en

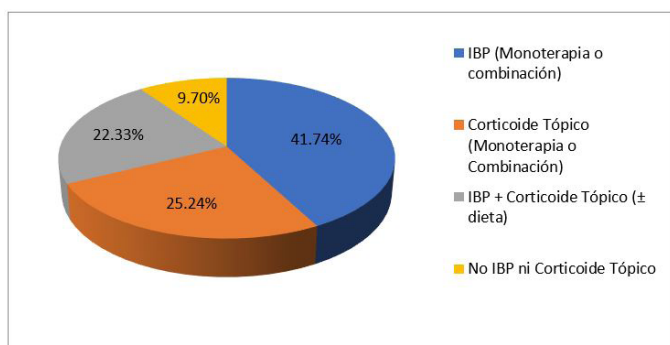


Figura 1  
 Primer tratamiento de los pacientes del estudio.

	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
IBP	15 (38,5%)	24 (61,5%)	39 (38,23%)
Dieta	5 (71,43%)	2 (28,57%)	7 (6,87%)
Corticoide Tópico	10 (46,46%)	12 (54,54%)	22 (21,57%)
Corticoide Sistémico	2 (100%)	0 (0%)	2 (1,96%)
IBP + Dieta	2 (50%)	2 (50%)	4 (3,92%)
IBP + Corticoide Tópico	20 (91%)	2 (9%)	22 (21,57%)
Dieta + Corticoide Tópico	4 (100%)	0 (0%)	4 (3,92%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Dilatación Endoscópica	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,2%)	102 (100%)

Tabla 4

Relación entre primer tratamiento y respuesta clínica.

	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
Corticoides en monoterapia	10 (45,45%)	12 (54,54%)	22 (44,9%)
Corticoides en combinación	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27 (55,1%)
Total	35 (71,43%)	14 (28,57%)	49 (100%)

Tabla 5

Comparación de la eficacia clínica en regímenes con corticoides en monoterapia o en combinación.

	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
IBP	15 (38,46%)	24 (61,54%)	39 (38,23%)
Dieta	5 (71,43%)	2 (28,57%)	7 (6,87%)
Contiene Corticoides	37 (72,55%)	14 (27,45%)	51 (50%)
IBP + Dieta	2 (50%)	2 (50%)	4 (3,92%)
Dilatación	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,20%)	102 (100%)

Tabla 6

Comparación de la eficacia clínica en regímenes de tratamiento con corticoides frente a otras opciones.

combinación; alcanzó significación estadística demostrando una mayor eficacia de los corticoides en combinación con una  $p = 0.0002$  (Tabla 5).

De igual manera aquellos tratamientos que contenían corticoides solos o en combinación obtuvieron respuesta clínica con una frecuencia significativamente superior a el resto de las posibilidades de tratamiento, con una  $p = 0.01$  (Tabla 6).

La combinación de IBP más corticoide tópico obtuvo tasas de respuesta clínica significativamente superiores a el

resto de opciones de tratamiento (dieta, corticoide sistémico, IBP en monoterapia o combinación y dilatación) siendo la  $p < 0,0001$  (Tabla 7).

Los corticoides sistémicos quedan reservados para los pacientes que requieren una respuesta terapéutica rápida y por lo tanto, en casos muy seleccionados<sup>1</sup>. En nuestro estudio se usó en 2 pacientes como primer tratamiento y en otros 2 como rescate, en pacientes en los que se había usado terapia con IBP más corticoide tópico. En todos los casos se observó respuesta clínica.

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
IBP	17 (39,53%)	26 (60,47%)	43 (42,15%)
Corticoide Tópico	14 (53,85%)	12 (46,15%)	26 (25,50%)
IBP + Corticoide Tópico	21 (91,3%)	2 (8,70%)	23 (22,55%)
Otros tratamientos	8 (80%)	2 (20%)	10 (9,80%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,20%)	102 (100%)

Tabla 7

Relación entre el uso de IBP o Corticoide tópico en monoterapia y en combinaciones con respuesta clínica.

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
IBP	7 (28%)	18 (72%)	25 (32,90%)
Dieta	5 (100%)	0 (0%)	5 (6,58%)
Contiene corticoides	29 (69,05%)	13 (30,95%)	42 (55,26%)
IBP + Dieta	2 (50%)	2 (50%)	4 (5,26%)
Total	43 (56,58%)	33 (43,42%)	76 (100%)

Tabla 8

Respuesta clínica al tratamiento en pacientes sin reflujo gastroesofágico.

Posteriormente evaluamos si la respuesta al tratamiento era dependiente de si el paciente tenía RGE diagnosticado previamente al diagnóstico de la EoE, se analizó la respuesta a corticoides frente a IBP, dieta y otras combinaciones en pacientes con RGE y en pacientes sin reflujo. En los pacientes sin RGE la respuesta clínica a IBP era significativamente menor, y la respuesta a corticoides tópicos significativamente superior con una  $p = 0.002$  (Tabla 8).

En los 26/103 pacientes con RGE, el tratamiento inicial escogido por los facultativos incluía IBP en monoterapia o en

combinación con otros fármacos o dieta en el 80.70% (21/26) (Tabla 9). En nuestra serie apreciamos una tendencia de mayor respuesta a las pautas de tratamiento que contenían IBP, aunque no se encontraron diferencias significativas con el tratamiento con corticoides y la dieta ( $p = 0,18$ ).

También exploramos si había diferencias en la respuesta clínica en función de si el paciente tenía o no antecedentes atópicos. Los pacientes con antecedentes de rinoconjuntivitis alérgica o asma presentaron una respuesta a los tratamientos con corticoides tópicos significativamente superior al resto de tratamientos con una  $p = 0,04$  (Tabla 10).



	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
Contiene IBP	15 (71,43%)	6 (28,57%)	21 (80,77%)
Dieta	0 (0%)	2 (100%)	2 (7,70%)
Corticoide sin IBP	1 (50%)	1 (50%)	2 (7,70%)
Dilatación	1 (100%)	0 (0%)	1 (3,83%)
Total	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26 (100%)

Tabla 9

Respuesta clínica al tratamiento en pacientes con reflujo gastroesofágico.

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
IBP	7 (36,84%)	12 (63,16%)	19 (33,3%)
Dieta	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (10,60%)
Contiene corticoides	23 (76,67%)	7 (23,33%)	30 (52,60%)
IBP + Dieta	1 (50%)	1 (50%)	2 (3,50%)
Total	35 (61,4%)	22 (38,6%)	57 (100%)

Tabla 10

Respuesta clínica al tratamiento en pacientes con rinoconjuntivitis o asma.

La respuesta histológica solo se pudo analizar en aquellos individuos que tenían endoscopia de control, es decir, en el 68,63% (70/102) de los pacientes, ya que el 31,70% (32/102) de nuestra serie no tuvo control histológico tras el tratamiento. Los pacientes sin endoscopia control se habían diagnosticado todos al menos doce semanas antes de su inclusión en el estudio. El 48,57% (34/70) respondieron histológicamente al primer tratamiento, mientras que el resto no lo hicieron (Tabla 11). No se establecieron diferencias

significativas entre ningún tratamiento y la respuesta histológica.

Investigamos si la realización o no de la endoscopia de control había sido determinada por la presencia de respuesta clínica en el paciente, y se observó que se hizo control histológico al 58,3% (35/60) de los que habían tenido respuesta clínica a tratamiento frente al 83,4% (35/42) de los



	Respuesta histológica			Total
	Sí	No	No endoscopia de control	
IBP	12 (30,7%)	16 (41%)	11 (28,3%)	39 (38,2%)
Dieta	4 (51,1%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	7 (6,9%)
Corticoide Tópico	8 (36,4%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)	22 (21,6%)
Corticoide Sistémico	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (1,94%)
IBP + Dieta	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (3,9%)
IBP + Corticoide Tópico	4 (18,2%)	7 (31,8%)	11 (50%)	22 (21,6%)
Dieta + Corticoide Tópico	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (3,9%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Dilatación Endoscópica	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Total	34 (33,3%)	36 (35,3%)	32 (31,4%)	102 (100%)

Tabla 11

Relación entre primer tratamiento y respuesta histológica.

Respuesta histológica	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
Sí	19 (55,9%)	15 (44,1%)	34 (33,33%)
No	16 (44,4%)	20 (55,6%)	36 (35,3%)
No endoscopia de control	25 (78,1%)	7 (21,9%)	32 (31,37%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,2%)	102 (100%)

Tabla 12

Relación entre respuesta clínica e histológica.

Tratamiento de mantenimiento (tipo)	N (%)
IBP	21 (20,4%)
Dieta	20 (19,4%)
Corticoide Tópico	4 (3,9%)
IBP + Dieta	32 (31,1%)
IBP + Corticoide Tópico	15 (14,6%)
Dieta + Corticoide Tópico	2 (1,9%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	5 (4,9%)
Biológicos	0 (0%)
No tratamiento de mantenimiento	4 (3,9%)
Total	103 (100%)

Tratamiento de mantenimiento de la población de estudio.

Tabla 13

Tratamiento de rescate (tipo)	N (%)
Corticoide Tópico	41 (89,13%)
Corticoide Sistémico	2 (4,35%)
Dilatación Endoscópica	3 (6,52%)
Total	46 (100%)

Tratamiento de rescate de la población de estudio

Tabla 14

que no obtuvieron dicha respuesta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una  $p = 0,007$  (Tabla 12).

No encontramos asociación significativa entre la respuesta clínica previa y la respuesta histológica de la esofagitis con una  $p = 0,33$  (Tabla 12).

### 3. Tratamiento de mantenimiento

El 96,1% (99/103) tenían tratamiento de mantenimiento siendo la combinación IBP y dietas la más usada en la población de estudio con un 31,1% (32/103), seguido de la monoterapia con IBP y el uso de dieta en un 20,4% (21/103) y 19,4% (20/103), respectivamente (Tabla 13). Los corticoides tópicos se usaron en el tratamiento de mantenimiento en el 25,5% (26/102) de los pacientes frente al 50% (51/102) como tratamiento inicial.

Necesitaron tratamiento de rescate el 46,46% (46/99) de los pacientes. El tratamiento de rescate más utilizado fueron los corticoides tópicos en el 89,13% (41/46) de los pacientes (Tabla 14). La necesidad de tratamiento de rescate dependía del tipo de mantenimiento y fue más frecuente en aquellos pacientes que estaban en mantenimiento sin corticoides (Tabla 15).

Aquellas combinaciones de tratamiento que incluían corticoides tópicos tenían una probabilidad significativamente inferior de precisar tratamiento de rescate ( $p < 0.000$ ) (Tabla 16).

Respecto a los 59 pacientes que estaban con dietas en el mantenimiento el 81,36% (48/59) tenían dietas IgE guiadas y el resto, 18,64% (11/59), tenían dieta de exclusión a alimentos. El 35,42% (17/48) de los pacientes respondieron a la dieta basada en *pricktest* frente a un 54,55% (6/11) de los tratados con dieta de eliminación empírica (Tabla 17). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, ( $p=0,24$ ), aunque se apreció cierta tendencia a mejor respuesta con dieta de eliminación empírica.

En nuestros pacientes la dilatación endoscópica como primer tratamiento sólo se llevó a cabo en un paciente y en 3 ocasiones como tratamiento de rescate (Tablas 3 y 14), lo que sorprende dada la prevalencia de estenosis esofágica,

	Tipo de Mantenimiento	Necesidad de Rescate
IBP	21 (21,2%)	8 (38%)
Dieta	20 (20,2%)	10 (50%)
Corticoide Tópico	4 (4%)	0 (0%)
IBP + Dieta	32 (32,3%)	26 (81,2%)
IBP + Corticoide Tópico	15 (15,2%)	2 (13,3%)
IBP + Corticoide Tópico + Dieta	5 (5,1%)	0 (0%)
Dieta + Corticoide Tópico	2 (2%)	0 (0%)
Biológicos	0 (0%)	0 (0%)
Total	99 (100%)	46 (46,46%)

Tabla 15

Relación entre el tipo de mantenimiento y la necesidad de rescate.

Mantenimiento con Corticoide Tópico	Necesidad de tratamiento de rescate		
	Sí	No	Total
Sí	2 (7,7%)	24 (92,3%)	26 (26,26%)
No	44 (60,3%)	29 (39,7%)	73 (73,74%)
Total	46 (46,46%)	53 (53,54%)	99 (100%)

Tabla 16

Relación entre mantenimiento con corticoide tópico y necesidad de rescate.

19,40%(20/103). En todos los pacientes, se informó que hubo respuesta clínica al procedimiento.

#### 4. Seguimiento endoscópico de los pacientes

El 32% (33/103) de pacientes no tenían una primera endoscopia de seguimiento, es decir no se comprobó

respuesta histológica al tratamiento establecido. Al analizar si los pacientes presentan una segunda o tercera endoscopia de control, tenían una segunda endoscopia de control el 33% (34/103) de los pacientes, y solo un 18,4% (19/103) de los pacientes tenían una tercera endoscopia de control (Figura 2).

Tipo de dieta	Necesidad de tratamiento de rescate		
	Sí	No	Total
Dieta basada en pricktest	31 (64,58%)	17 (35,42%)	48 (81,36%)
Dieta de exclusión a alimentos	5 (45,45%)	6 (54,55%)	11 (18,64%)
<b>Total</b>	<b>36 (61%)</b>	<b>23 (39%)</b>	<b>59 (100%)</b>

Tabla 17

Relación entre el tipo de dieta de mantenimiento y necesidad de rescate.

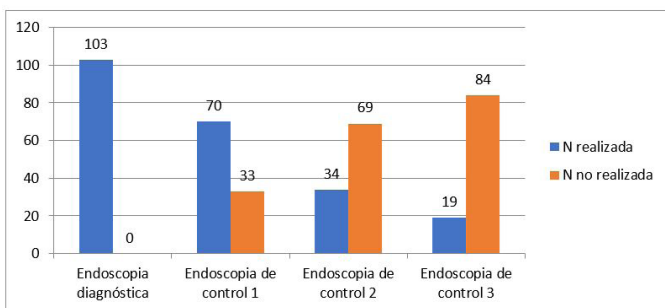


Figura 2

Seguimiento endoscópico de los pacientes del estudio.

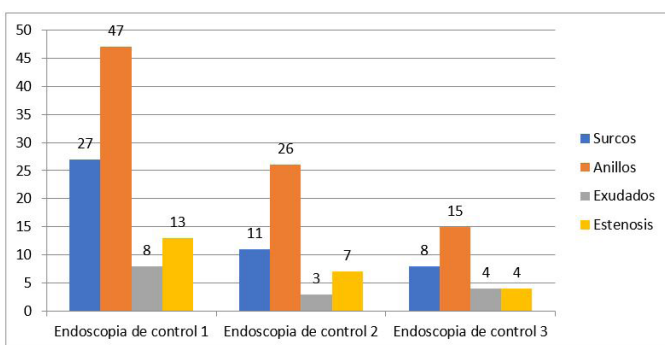


Figura 3

Hallazgos endoscópicos en el seguimiento de los pacientes del estudio.

La distribución de los hallazgos endoscópicos en las sucesivas endoscopias realizadas fue siempre similar, anillos, surcos estenosis y exudados (Figura 3).

Solo se describieron complicaciones endoscópicas en el 4,85% (5/103) de los pacientes y en todos los casos la complicación fue un desgarró superficial.

## DISCUSIÓN

La EoE es un trastorno inflamatorio crónico caracterizado por síntomas de disfunción esofágica e inflamación con predominio de infiltrado de eosinófilos en el epitelio escamoso esofágica. La enfermedad en ausencia de tratamiento evoluciona produciendo un engrosamiento epitelial, la formación de fibrosis y la hipertrofia del músculo liso esofágico; lo que puede dar lugar a estenosis y a pérdida de distensibilidad esofágicas que deterioran la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, EoE es una entidad que requiere tratamiento de mantenimiento y vigilancia clínica para garantizar que se frena dicha evolución. A pesar de su frecuencia en ascenso sigue siendo una patología compleja y con incertidumbre en su manejo. El objetivo de este trabajo ha sido revisar lo que ocurre en nuestro medio, qué características tienen nuestros pacientes y cual está siendo su manejo en nuestras consultas, habiendo encontrado importantes áreas de mejora en este sentido que son necesarias en nuestro entorno hospitalario.

En nuestra serie las manifestaciones clínicas son similares a las que aparecen en la literatura, salvo por la elevada frecuencia (69,90%) de pacientes que consultan por impactación alimenticia, que contrasta con el 25% aproximadamente referido en otros estudios<sup>2</sup>. Esto puede estar traduciendo un retraso diagnóstico en nuestros pacientes, bien por la demora de consultas especializadas

o por la adaptación progresiva de los pacientes a la disfagia, con el consiguiente riesgo que esto implica. En esta misma línea la frecuencia de pacientes sin alteraciones endoscópicas sugestivas de EoE en nuestra serie es menor de la descrita, pudiendo también orientar a un diagnóstico más tardío en nuestro medio<sup>14</sup>.

Tal y como se ha descrito previamente los surcos longitudinales y la presencia de anillos concéntricos fueron hallazgos los endoscópicos más frecuentes en nuestros pacientes<sup>13</sup>.

Un dato importante es que solo el 26.20% de los informes de la histología contenían información sobre el número de eosinófilos por campo de gran aumento. Esto es un problema en el manejo del paciente con EoE. Aunque se asume que el diagnóstico histológico implica la presencia de al menos 15 eosinófilos por campo<sup>2</sup>, la ausencia de este dato limita el seguimiento histológico tras el tratamiento. La mejoría histológica en los pacientes con EoE se traduce en una disminución del número de eosinófilos por campo y no siempre en una desaparición completa del infiltrado eosinófilo, ni en su caída por debajo del límite diagnóstico. No disponer de la cifra inicial de eosinófilos por campo puede sesgar la valoración de la eficacia de los distintos tratamientos disponibles.

La presencia de infiltrado inflamatorio eosinófilo persistente tiene descrita la aparición de complicaciones fibroestenóticas. En este sentido, esperábamos encontrar infiltrados inflamatorios más intensos en los pacientes con estenosis esofágica; desgraciadamente en nuestra serie solo un 25% de los pacientes con estenosis esofágicas tenían información del número de eosinófilos por campo en sus biopsias y por tanto el escaso tamaño muestral pudo condicionar que no encontráramos significación estadística para esta asociación.

Numerosos datos demuestran la capacidad de los alérgenos para desencadenar y/o exacerbar la EoE. Teniendo esto en cuenta es razonable evaluar la presencia de sensibilización a alérgenos en los pacientes con EoE, y educar a los mismos sobre las medidas de evitación simples y estrategias de tratamientos<sup>4</sup>. En nuestra serie más del 50 % de los pacientes tenían síntomas atópicos y más del 80 % de los estudiados con pricktest estaban sensibilizados frente a un neuroalérgeno o un alimento. Sin embargo, no podemos

pasar por alto que casi el 20% de los pacientes no fueron valorados en Alergología y no tienen hechos pricktest y por tanto, no tienen identificadas posibles alergias conocidas para las que quizás un tratamiento hubiera contribuido al control de su EoE.

La cuarta parte de nuestros pacientes tenía un diagnóstico de RGE previa al de EoE. Inicialmente para realizar un diagnóstico de EoE se exigía descartar el diagnóstico de eosinofilia esofágica secundaria a reflujo (15); sin embargo, en las últimas guías de práctica clínica se considera que el RGE no excluye el diagnóstico de EoE, de hecho, la alta prevalencia de RGE en la población general hace inevitable que coexistan con frecuencia. Se considera además que hay un porcentaje de EoE que responden a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y se considera a los IBP como tratamientos de primera línea al mismo nivel que los corticoides tópicos o a las dietas de evitación<sup>16</sup>. Sin embargo, es difícil saber si el efecto del tratamiento con IBP sobre el epitelio esofágico es un efecto directo y no un efecto secundario a la disminución de la secreción ácida gástrica y de la consiguiente exposición de la mucosa esofágica a la misma. Los IBP tienen por un lado descritos efectos antiinflamatorios directos en el epitelio esofágico a nivel experimental<sup>17</sup>, pero por otro lado está descrito un porcentaje de pacientes con RGE que no es detectable con estudios convencionales y también hay un 5% del día que en condiciones normales el esófago distal está expuesto al ácido. Por lo tanto, existen una serie de mecanismos mediante los cuales el reflujo ácido podría contribuir a la eosinofilia esofágica, lo cual justifica que los pacientes que tienen EoE sin diagnóstico previo de ERGE, podrían beneficiarse de la supresión de ácido para controlar su reflujo ácido normal con la consiguiente repercusión clínica e histológica<sup>18,19</sup>.

Nuestros pacientes fueron tratados con IBP en primera línea en casi el 40% de casos lo que coincide con las recomendaciones de la American Gastroenterological Association Join Task Force on Allergy and Immunology (AGA-JTF)<sup>20</sup>, obteniendo una respuesta clínica a los mismos aproximadamente el 40% de los tratados. Aunque la AGA-JTF informe de tasas de respuesta de hasta el 60% según series<sup>5</sup>, el porcentaje de respuesta clínica a IBP en nuestros pacientes fue también considerable. Así, por su perfil de seguridad, facilidad de administración y tasas de respuesta obtenidas parece razonable que hayan sido utilizados como fármacos de primera línea<sup>8</sup>. No obstante,

en los pacientes que no tenían diagnóstico previo de reflujo gastroesofágico la respuesta clínica a IBP en monoterapia fue inferior al 30%, en nuestra opinión, estos resultados sugieren considerar que el tratamiento con IBP de primera línea en monoterapia en pacientes con EoE sin diagnóstico previo de reflujo puede no ser apropiado.

Lo más efectivo en el tratamiento de nuestros pacientes fue el uso de corticoides tópicos, principalmente en combinaciones con otro tratamiento. La respuesta a corticoide en monoterapia fue aproximadamente del 45%, inferior a la referida por Lucendo *et al.*<sup>9</sup>. Sin embargo, en nuestros pacientes el corticoide tópico junto a otra terapia fue significativamente más potente que la monoterapia obteniendo una respuesta clínica en más del 90% de los pacientes. La combinación de corticoides con IBPs obtuvo respuestas significativamente superiores a cualquier otra opción de tratamiento. Estos resultados podrían estar determinados por el hecho de que más del 50% de nuestros pacientes tenían antecedentes de atopia, y un 25% más de ellos tenían un diagnóstico de RGE y la pauta combinada va dirigida a la fisiopatología de ambas entidades, aunque no puede descartarse un efecto sinérgico de ambos tipos de fármacos.

Los pacientes con reflujo gastroesofágico de nuestra serie se trataron mayoritariamente con IBP siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas<sup>14</sup>, aunque está descrito que, aproximadamente, una quinta parte de los pacientes con RGE manifiestan una respuesta subóptima a la terapia con IBP<sup>23</sup>. Solo 5 de los pacientes con reflujo fueron tratados sin IBP, por tanto, con esta muestra tan reducida no pudimos evaluar diferencias de respuesta entre los IBP y los corticoides en este grupo.

Los pacientes atópicos respondieron mejor a pautas que contenía corticoides ya que son eficaces en el control clínico de la esofagitis eosinofílica y también lo son en el control de la condición atópica en este grupo de pacientes, por lo que se postulan como la terapia de elección en este tipo de pacientes dada, además, la relación fisiopatológica entre la atopia y la EoE.

Es llamativo que menos del 10% de nuestros pacientes fueron tratados de entrada con dieta de exclusión de alimentos, probablemente porque el tratamiento dietético es tanto más difícil de cumplir por el paciente como más difícil de

controlar por los facultativos, y por tanto estos se decantan por ofertar de primera línea tratamiento farmacológico.

Menos de un 70 % de nuestros pacientes tenían control histológico tras tratamiento a pesar de que todos los incluidos en el estudio llevaban más de 9 meses de evolución tras el mismo. Los pacientes que habían tenido una respuesta clínica al tratamiento fueron los que con menos frecuencia tenían control histológico posterior, y por tanto parece que la realización de control histológico en nuestra serie estaba condicionada a la falta de respuesta clínica. Esto no es lo recomendado en la literatura; ya que la reducción o desaparición del infiltrado eosinófilo, no es valorable sin control endoscópico. Tal y como está descrito, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre la respuesta clínica e histológica. No obstante, esto podría estar condicionado por la falta de control endoscópico en los pacientes que responden clínicamente habiendo un sesgo en esta valoración. Desconocemos por qué, en un porcentaje tan alto de pacientes de nuestra serie no se toman biopsias de control tras tratamiento.

Por otra parte, la mayor parte de nuestros pacientes realizaron tratamiento de mantenimiento, pero estas pautas contenían con menos frecuencia corticoides, probablemente por la reticencia de los clínicos a mantener los corticoides a largo plazo a pesar de su formulación tópica. Sin embargo, la necesidad de tratamiento de rescate o la recurrencia clínica fueron significativamente menos frecuentes cuando se utilizaban corticoides en el tratamiento de mantenimiento es decir que la terapia con corticoides ofrece los mejores resultados cuando se utiliza como primer tratamiento o en el mantenimiento y además en la práctica clínica es la más utilizada el rescate de los pacientes que fracasan a IBP, dieta o la combinación IBPs más dieta.

El tratamiento de mantenimiento con dieta se utilizó en más del 50% de nuestros pacientes, fundamentalmente la dieta de exclusión basada en prick test y controlada por Alergología. Aproximadamente, un tercio de estos pacientes, obtuvieron respuesta frente a algo más de la mitad de los tratados con dietas de eliminación empírica de alimentos. Estudios previos<sup>12</sup> describen una respuesta mejor a la nuestra a la dieta guiada por prick test pero igualmente insuficiente y sugieren al igual que nuestros resultados considerar otras alternativas médico-dietéticas para el control de la enfermedad (68%).

Solo 11 de nuestros pacientes realizaron dieta de eliminación empírica de alimentos. Este tipo de dieta está considerada de elección en los pacientes con EoE por su tasa de respuesta histológica que en estudios previos es del 68%<sup>12</sup>. En nuestra serie también observamos una tendencia a una mejor respuesta a las dietas de eliminación frente a las guiadas por pricktest, aunque las diferencias entre los dos abordajes dietéticos no fueron estadísticamente significativas.

Ninguno de nuestros pacientes fue tratado con dieta elemental, eran todos pacientes adultos con probable mala aceptación de este tipo de dietas; esto además de la falta de experiencia en las mismas tanto en el Servicio de Gastroenterología como en el Servicio de Alergología<sup>12</sup>.

El tratamiento con dilatación esofágica es un tratamiento eficaz en más del 90% de los casos de pacientes con complicaciones estenóticas con baja tasa de complicaciones mayores<sup>9</sup>. Sin embargo, ha sido utilizado con muy poca frecuencia en nuestros pacientes a pesar de que casi un 20% de la serie tenían complicaciones fibroestenóticas. Es difícil explicar este hecho, pero las comunicaciones iniciales de su alta tasa de desgarro esofágico e incluso de riesgo de perforación esofágica secundaria a la toma de biopsias, pueden haber motivado la infrautilización de este recurso terapéutico e incluso pueden haber condicionado el hecho de que en nuestra serie haya un porcentaje tan elevado de pacientes sin revisiones endoscópicas<sup>21,22</sup>.

A pesar de la eficacia de las formulaciones de esteroides y restricciones dietéticas, una proporción considerable de pacientes no logran ni mantienen la remisión clínico-histológica, especialmente a largo plazo. Los agentes biológicos podrían ser una alternativa de tratamiento eficaz<sup>6,24</sup>, sin embargo, en nuestro medio, no hay experiencia en el tratamiento de la EoE con fármacos biológicos, ninguno de nuestros pacientes recibió este tipo de tratamiento. En nuestra serie, además, en un importante número de pacientes no se conoce si existe respuesta histológica al tratamiento, y por tanto los facultativos pueden no ser conscientes de la necesidad de dar otra alternativa terapéutica a sus pacientes.

La literatura no indica un intervalo establecido de revisión endoscópica e histológica pero la mayoría de autores recomienda un control de 2 a 3 meses después de una

intervención terapéutica aunque con ajustes individuales<sup>10</sup>. Todos nuestros pacientes tenían una evolución diagnóstica suficientemente como para haberse hecho uno o más controles histológicos. Sin embargo, menos del 20% de los mismos tienen una tercera endoscopia de control, estos datos deben hacernos reflexionar sobre el seguimiento de esta patología en nuestras consultas y sugiere la necesidad de instauración de un protocolo claro de manejo de estos pacientes en las Unidades de Digestivo que garantice la continuidad del seguimiento.

Nuestra tasa de complicaciones endoscópicas fue muy baja, en todos los casos fue un desgarro esofágico superficial, no hubo hemorragias ni perforaciones esofágicas. Por tanto, la frecuencia y gravedad de las complicaciones endoscópicas no deben limitar el seguimiento endoscópico de estos pacientes.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo. Aunque la intención del estudio fuese revisar el manejo real en nuestro medio de los pacientes, la revisión retrospectiva de los historiales clínicos implica problemas secundarios a la falta de datos o la difícil interpretación de estos. Por otro lado, hemos detectado heterogeneidad en la estructura y contenido de los informes de endoscopia y en los informes de Anatomía Patológica que ha podido incidir en los resultados. Finalmente, el amplio periodo de inclusión en el estudio, 11 años, necesario para obtener información de un número adecuado de pacientes ha podido condicionar una evolución temporal en la forma de tratar a los pacientes en nuestro medio que puede estar incidiendo en los resultados.

## Conclusiones

1. La sintomatología que motiva el diagnóstico de nuestros pacientes de EoE concuerda con la descrita en la literatura, así como los hallazgos endoscópicos.
2. Más de la mitad de los pacientes afectados de EoE en nuestro hospital tienen antecedentes atópicos y un cuarto de ellos antecedentes de RGE. Ambas condiciones deben ser tratadas adecuadamente por su posible influencia en la respuesta al tratamiento de la EoE.



3. Es necesario incluir el número de eosinófilos por campo en los informes de Anatomía Patológica por su importancia en la valoración de la posterior respuesta a tratamiento.
4. El tratamiento inicial utilizado con más frecuencia en nuestro medio fueron los IBP, seguidos de los corticoides tópicos y la combinación de ambos, siendo los corticoides tópicos solos o en combinación los tratamientos más eficaces en primera línea y en terapia de rescate.
5. Una minoría de los pacientes de nuestra serie fueron tratados con dieta de eliminación empírica de alimentos, de elección en la literatura, mientras que un porcentaje considerable fueron tratados con dietas guiadas según pricktest no recomendadas y con pobres resultados en nuestra serie.
6. La evaluación de la respuesta terapéutica de la enfermedad en nuestro medio es pobre puesto que un tercio de la serie no tiene valoración inicial de respuesta histológica, y en el resto existe una pérdida en el seguimiento endoscópico ya que en su mayoría no tienen controles posteriores sucesivos.
7. La falta de evaluación de respuesta histológica impide la valoración de tratamientos alternativos como la terapia biológica.
8. *Los resultados obtenidos confirman una información histológica insuficiente, un manejo heterogéneo y no ajustado a Guías de Práctica Clínica de la EoE en nuestro medio que hace necesario consensuar un algoritmo de manejo entre Alergología y Aparato Digestivo para garantizar la calidad asistencial a los pacientes, y evitar complicaciones futuras de la enfermedad.*

3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373:1640-1648. doi:10.1056/NEJMra1502863.

4. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):1-7. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.011.

5. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:840-851. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.052.

6. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:38-45. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.027.

7. Choudhury S, Baker S. Eosinophilic Esophagitis: the Potential Role of Biologics in its Treatment. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2020; 59: 150-159. doi: 10.1007/s12016-019-08749-6.

8. Surdea-Blaga T, Popovici E, Fadgyas Stănculete M, Dumitrascu DL, Scarpignato C. Eosinophilic Esophagitis: Diagnosis and Current Management. *J Gastrointest Liver Dis* 2020; 29: 85-97. doi: 10.15403/jgld-768.

9. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019; 25:4598-4613. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4598.

10. Patel RV, Hirano I. New Developments in the Diagnosis, Therapy, and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16:15-26. doi: 10.1007/s11938-018-0167-1.

11. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol* 2021; 43:319-335. doi: 10.1007/s00281-021-00855-y.

12. Chen JW. Management of Eosinophilic Esophagitis: Dietary and Nondietary Approaches. *Nutr Clin Pract* 2020; 35:835-847. doi: 10.1002/ncp.10571.

13. Yoon HJ, Youn YH, Park JC, Park H. Reversibility of Endoscopic Features after Treatment for Eosinophilic Esophagitis. *Yonsei Med J* 2021; 62:487-493. doi: 10.3349/ymj.2021.62.6.487.

14. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am* 2019; 103:15-27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.

## Bibliografía

1. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154:319-332 e313.

2. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis. *Med Clin North Am* 2019; 103:29-42. doi:10.1016/j.mcna.2018.08.009.

15. 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. *Gastroenterology* 2007; 133:1342–1363.

16. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018; 115:1022–1033

17. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. *J Asthma Allergy* 2022; 15:281–302

18. Cheng E., Souza R. F., Spechler S. J. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 243–256

19. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1301–1306.

20. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158:1776–1786.

21. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57:407–412.

22. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019. 28; 25:4598–4613

23. Patel A, Yaslapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2021; 17:305–315.

24. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol* 2022;15: 1–19