

Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de la Esofagitis Eosinofílica Pediátrica en América Latina

Autores

Reinaldo Pierre,¹ Mario Vieira,² Rodrigo Vázquez Frías,³ Inés Nimoniya,⁴ Gabriela Messere,⁵ Wilson Daza,⁶ Silvana Dadan,⁶ Michelle Higuera,⁶ Leida Sifontes,⁷ Paul Harris,⁸ Juan Carlos Gana,⁸ Magaly Rodríguez,⁹ Margarita Vasquez,¹⁰ Mónica González,¹¹ Juan Rivera,^{12,13} José Gonzales,^{12,13} Diana Karim Angulo,¹⁴ María Delfina Cetraro,¹⁴ Mónica Del Compare,¹⁵ Karolina López,¹⁶ Dianora Navarro,¹⁶ Roberto Calva,¹⁷ Marta Wagener,¹⁸ Roberto Zablah,¹⁹ Ailim Carias,²⁰ Otto Calderón,²¹ José Fernando Vera-Chamorro,²⁰ María del Carmen Toca,⁵ María Rita Dewaele,²² Claudio Iglesias,²² Laura Delgado,²² Keira León,²³ Isaac Hassan,²³ Federico Ussher,²⁴ Francisco Follett,²⁴ Viviana Bernedo,²⁵ Victor Grinblat,²⁶ Nora Agüero,²⁶ Cesar Oviedo,²⁷ Angel Gustavo García,²⁸ Abel Salazar,²⁹ Pedro Coello,³⁰ Raquel Furnes,³¹ Mario Menchaca,³² Maryaurora Fernández,³³ Antoinette Khoury,³⁴ Claudia Rojo,³⁵ Sergio Fernández³⁶

Afiliación

¹Clínica Razetti de Barquisimeto, Barquisimeto, Venezuela. ²Hospital Pequeño Príncipe, Curitiba, Brasil ³Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México. ⁴Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. ⁵Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina. ⁶Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica GASTRONUTRIPED, Bogotá, Colombia. ⁷Centro Médico El Valle, Porlamar, Venezuela. ⁸Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile. ⁹Hospital de Niños Dr. J.M. de Los Ríos, Caracas, Venezuela. ¹⁰Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga, Barquisimeto, Venezuela. ¹¹Hospital Dr. Roberto Del Rio, Santiago, Chile. ¹²Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú. ¹³Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú. ¹⁴Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú. ¹⁵Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina. ¹⁶Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela. ¹⁷Facultad de Medicina BUAP, Puebla, México. ¹⁸Hospital de Niños Dr. O. Alassia, Sante Fe, Argentina. ¹⁹Clínica de Gastroenterología, Endoscopia y Nutrición Pediátrica Multipediátrica, San Salvador, El Salvador. ²⁰Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. ²¹Clínica Farallones - GASTROPED, Cali, Colombia. ²²Centro Hospitalario Pereira Rossel, Montevideo, Uruguay. ²³Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela. ²⁴Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. ²⁵Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina. ²⁶Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina. ²⁷Hospital Vozandes, Quito, Ecuador. ²⁸GASTROCLINICA, San Salvador, El Salvador; ²⁹Hospital Central Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México. ³⁰Hospital Civil Juan I. Menchaca, Guadalajara, México. ³¹Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina. ³²Hospital Uinversitario UANL, Monterrey, México. ³³Hospital Dr. Manuel Antonio Narváez, Porlamar, Venezuela. ³⁴Centro Policlínico Valencia, Valencia, Venezuela. ³⁵Hospital Regional Leonardo Guzmán, Antofagasta, Chile. ³⁶TecSalud, Monterrey, México.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(4):125-130. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Reinaldo Pierre. Clínica Razetti de Barquisimeto, Barquisimeto, Venezuela.
Correos Autores: repierre@yahoo.com; vieira.mcv@gmail.com; rofaf@yahoo.com; inesninomiya@yahoo.com.ar; gabrielamessere@yahoo.com.ar; wilson.daza@gastronutriped.com; leidamercedes@hotmail.com; pharris@med.puc.cl; magerod@hotmail.com; vasquezfm@hotmail.com; monigonzaya@gmail.com; juan.riveramedina@gmail.com; anguloval@yahoo.com; finacetrarocardo@gmail.com; monidelcompare@hotmail.com; drakarolinalopez@hotmail.com; dianora.navarro@gmail.com; rcalva@gmail.com; Correos Autores: repierre@yahoo.com; floramelia2104@gmail.com; cesarlouismd@gmail.com; martawagener@gmail.com; robzablah@yahoo.com; ailimcarias@gmail.com; ocalder2@hotmail.com; jfvera1@gmail.com; mtoca@intramed.net; dmrdeawaele@gmail.com; igleflo@gmail.com; ladelgadoc@gmail.com; keiramara@hotmail.com; iknowhassan@gmail.com; fedeussher@gmail.com; rrfollett@gmail.com; bernedoviviana@icloud.com; victorgrinblat@mail.com; cesarsauloviedo55@hotmail.com; rafurnes@gmail.com; maryauroraf736@gmail.com; khouryk63@yahoo.es; claukrl@gmail.com; dr.sergioastro@gmail.com;
Fecha de recepción: 19 de septiembre de 2016. Fecha de revisión: 22 de octubre de 2016. Fecha de Aprobación: 27 de octubre de 2016.

Resumen

Objetivo: Evaluar las características epidemiológicas de un grupo de pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica (EEo) y las modalidades de tratamiento empleadas en Latinoamérica. **Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico, observacional, transversal. Se aplicó una encuesta a 36 Centros de Gastroenterología y Endoscopia Pediátrica de 10 países latinoamericanos con la finalidad de obtener información socio-demográfica y datos sobre el tratamiento utilizado para el manejo de los casos evaluados durante el periodo 2014-2016. **Resultados:** 372 casos de EEo pediátrica fueron evaluados durante el periodo 2014-2016 y 108 casos (29%) correspondieron al trimestre Abril-Junio 2016. 46,72% de los casos pertenecían al grupo de edad escolar y 71,8% consultaron por disfagia. 87,2% de los pacientes fueron manejados con dieta, 55,3% esteroides deglutidos (12,8% en monoterapia) y 6% recibió montelukast. No hubo reporte de pacientes en terapia con agentes biológicos. **Conclusiones:** los resultados sugieren un predominio del sexo masculino con una mayor incidencia de la enfermedad en la edad escolar y la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disfagia, vómitos y síntomas de reflujo gastroesofágico. El tratamiento más indicado por los especialistas en América Latina es la dieta seguido del uso de esteroides deglutidos. Los IBP también son ampliamente utilizados como terapia coadyuvante. Un estudio de prevalencia a nivel continental es necesario para evaluar el comportamiento de la enfermedad en diferentes regiones de América Latina.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica, niños, epidemiología, estudio multicéntrico.

MULTICENTER STUDY ON THE EPIDEMIOLOGY OF PEDIATRIC EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN LATINAMERICA

Summary

Aims: To evaluate epidemiological features of pediatric patients with eosinophilic esophagitis in Latinamerica and therapeutical options indicated by pediatric gastroenterologists in our continent. **Patients and methods:** multicenter, observational, transversal study. 36 Centers of Pediatric Gastroenterology and Endoscopy from 10 latinamerican countries participated giving clinical and sociodemographic information about pediatric patients with EoE diagnosed and treated during the last two years (study period). **Results:** 372 cases of pediatric EoE were evaluated during period 2014-2016 (108 cases were evaluated during trimester April-June 2016). 46,72% of cases were school age children, with dysphagia been the main clinical symptom in 71,8% of patients. 87,2% of patients received diet as a main indication of treatment, 55,3% received swallowed steroids (12,8% as monotherapy) and 6% were treated with montelukast among others. There were no reports of patients under treatment with biological drugs. **Conclusions:** epidemiological features of our study group suggest a higher prevalence of pediatric EoE in male school age children and adolescents. Most frequent clinical symptoms are dysphagia, vomiting and gastroesophageal reflux symptoms. Treatment is based mainly on diet and swallowed steroids. A continental prevalence study is necessary to evaluate the behavior of the disease in different regions of Latinamerica.

Key Words: Eosinophilic esophagitis, children, epidemiology, multicenter study.

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEo) ha sido descrita en todo el mundo con numerosas series publicadas principalmente en Estados Unidos, Europa, Asia y Oceanía.^{1,2} En las últimas dos décadas han surgido varios estudios epidemiológicos que han intentado estimar la incidencia y prevalencia de la enfermedad, la cual ha sido reportada desde la infancia hasta la adultez.^{1,2,3} La mayoría de casos se presentan en niños, adolescentes y adultos menores de 50 años.² Existe información consistente que esta enfermedad se presenta de forma predominante en hombres, afectando 3-4 veces más que a las mujeres, es más frecuente en raza blanca que en otras razas y se encuentra fuertemente asociada a enfermedad atópica pudiendo presentarse en familias atópicas con asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica.^{1,2,3} Un estudio basado en un cuestionario sobre la distribución geográfica de la EEo a través de los Estados Unidos ha indicado una mayor prevalencia de la enfermedad en las zonas urbanizadas lo cual sugiere que el medio ambiente tiene una contribución tan importante como la genética en la patogenia de la EEo.^{4,5}

Como una iniciativa de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) en Abril 2014 se conformó el Grupo de Trabajo Latinoamericano para el estudio de la Esofagitis Esosinofílica (EEo) en el Niño, grupo que en 2015 publicó una revisión sistemática de la literatura con recomendaciones para el diagnóstico y manejo de esta patología basados en la evidencia encontrada.⁶

Según cifras del Banco Mundial, para el año 2014 la población de América Latina y el Caribe era de 525,2 millones de habitantes, de los cuales 26% corresponde al grupo de 0-14 años y el 78% reside en áreas urbanas.⁷ En el contexto de esta realidad se presentan los resultados preliminares del primer estudio epidemiológico multicéntrico sobre esofagitis eosinofílica pediátrica realizado en América Latina.

Pacientes y métodos

Con el objetivo de evaluar las características epidemiológicas de un grupo de pacientes pediátricos con EEo y las modalidades de tratamiento empleadas en el manejo de esta patología por parte de especialistas latinoamericanos se realizó un estudio multicéntrico, observacional, transversal con una convocatoria abierta dirigida a Centros de Gastroenterología y Endoscopia Pediátrica de la región.

Se les solicitó mediante una encuesta diseñada para tal fin a todos los centros participantes su registro de casos de EEo en niños diagnosticados y evaluados durante los últimos dos años (periodo de estudio: 2014-2016) y particularmente durante el período correspondiente al trimestre Abril-Junio de 2016.

La población a estudiar estuvo constituida por pacientes que consultaron a Centros de Gastroenterología y Endoscopia Pediátrica de América Latina. La definición de casos (criterios de inclusión) utilizada comprendió todos los pacientes menores de 18 años con síntomas de disfunción esofágica en presencia de 15 ó más eosinófilos/ Campo de alto poder persistentes a pesar de tratamiento con IBP durante por los menos 8 semanas en ausencia de gastritis, enteropatía ó colitis eosinofílica. La encuesta permitió la recolección de datos epidemiológicos tales como edad, sexo, manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico y modalidades de tratamiento indicado.

Resultados

36 Centros de Gastroenterología y Endoscopia Pediátrica participaron en el estudio, correspondientes a 21 ciudades y 10 países de América Latina (Argentina, Brasil,

Colombia, Chile, Ecuador, El Salvador, Perú, México, Uruguay y Venezuela). 83% (30/36) de los centros participantes fueron centros de atención de 3er. Nivel y centros de referencia en la especialidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 36% (13/36) fueron centros de carácter privado, 53% (19/36) correspondieron a centros de región capital y 55,5% (20/36) reportaron un promedio de 300 a 500 consultas mensuales.

El número de casos de EEO pediátrica registrados durante el periodo 2014-2016 en la totalidad de los centros participantes fue de 372 casos, incluyendo casos nuevos diagnosticados en los últimos dos años y casos anteriores controlados durante ese mismo periodo. Se obtuvieron datos para el análisis estadístico de 214 pacientes, de los cuales 152 (71%) resultaron de sexo masculino. 108 pacientes fueron evaluados durante el trimestre Abril-Junio 2016. Esta última cohorte permitió realizar una evaluación transversal de prevalencia de periodo en otra etapa de la investigación. En la **Figura 1** se puede apreciar la distribución de casos de EEO en niños por país. Brasil fue responsable del 27% de los casos, mientras que en Colombia, Venezuela y Argentina se registró el 58% de los mismos.

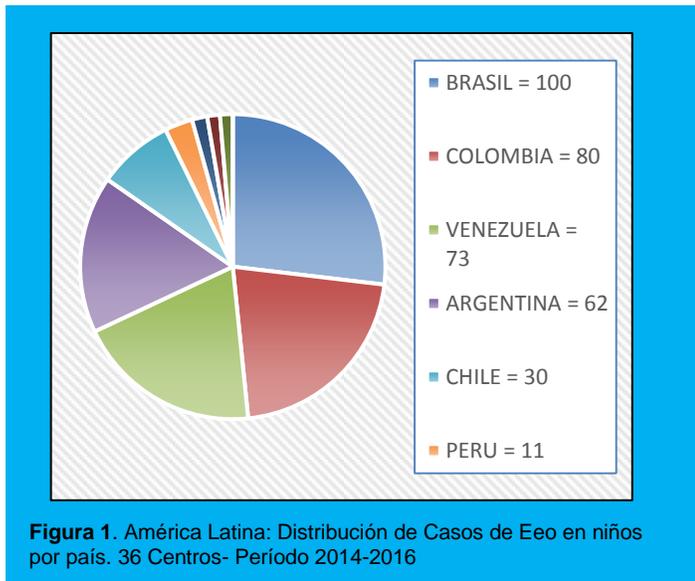


Figura 1. América Latina: Distribución de Casos de Eeo en niños por país. 36 Centros- Período 2014-2016

En cuanto a la distribución por grupos de edad, 46,72% (100/214) de los casos correspondió a la edad escolar, con solo un 2,33% (5/214) de lactantes, 15,88% (34/214) de casos en edad pre-escolar y 35% (75/214) de casos en adolescentes. Los escolares y adolescentes constituyeron el 81,72% de los pacientes evaluados (**Ver Figura 2**).

El 71,8% de los pacientes consultaron por disfagia, 59,3% lo hicieron por vómitos, 49,8% fueron evaluados por síntomas de reflujo gastroesofágico y 37,5% consultaron por dolor abdominal. El resto de los síntomas reportados por los pacientes pediátricos con EEO fueron: impactación alimentaria (18,75%), dificultades para la alimentación/rechazo al alimento (15,6%), dolor torácico (15,6%) y sangrado digestivo (9,3%) (**Ver Figura 3**).

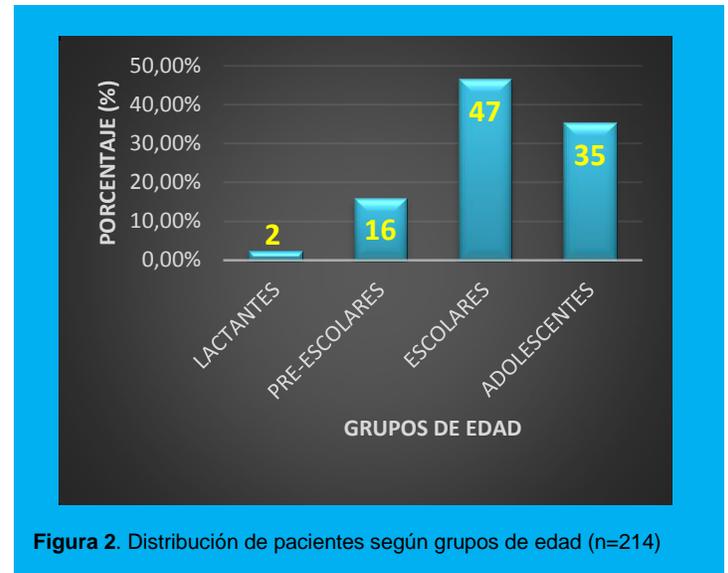


Figura 2. Distribución de pacientes según grupos de edad (n=214)

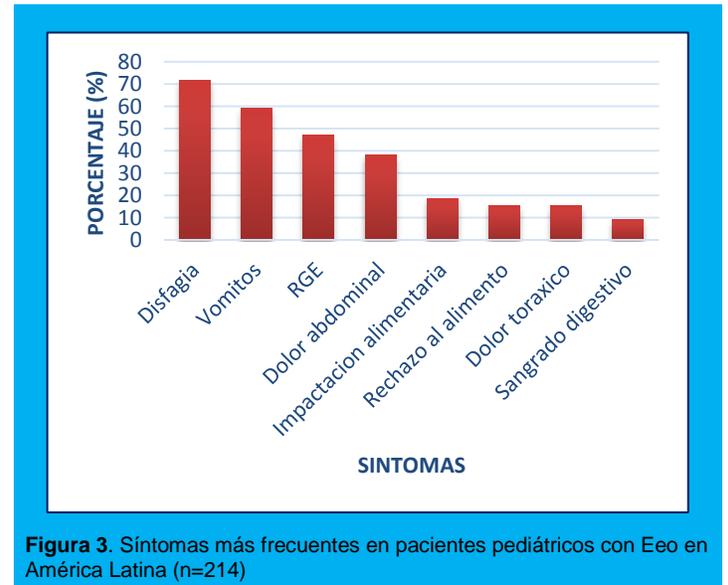


Figura 3. Síntomas más frecuentes en pacientes pediátricos con Eeo en América Latina (n=214)

El estudio también permitió evaluar las modalidades de tratamiento utilizadas por los médicos latinoamericanos en el manejo de esta patología. 87,2% de los pacientes fueron manejados con dieta restrictiva de carácter empírico, 55,3% con esteroides deglutidos (12,8% en monoterapia) y 6% recibió montelukast. No hubo reporte de pacientes en terapia con agentes biológicos. En cuanto al manejo dietético, 40,1% recibieron indicaciones de dieta como monoterapia, 42,5% recibieron terapia mixta de dieta + esteroides deglutidos y 4,6% dieta + inhibidores de la bomba de protones (IBP). 64,6% de los pacientes recibieron IBP como parte de una terapia coadyuvante (**Ver Figura 4**).

- Dieta: 87,2%
 - Dieta (monoterapia) : 40,1%
 - Dieta + Esteroides deglutidos: 42,5%
 - Dieta + IBP* : 4,6%
- Esteroides deglutidos (monoterapia): 12,8%
- Montelukast: 6%
- Biológicos: 0%

} 55,3% recibieron esteroides

*Nota: 64,6% de los pacientes recibieron IBP como tratamiento coadyuvante

Figura 4. Tratamiento de la Eeo pediátrica en América Latina (n=214)

Discusión

A lo largo de los años y en la medida en que el conocimiento sobre la enfermedad ha avanzado, también lo ha hecho la forma como es definido cada caso de esofagitis eosinofílica (EEO). Hoy por hoy, todos los expertos y grupos de investigación coinciden en que se trata de una patología crónica, inmunomediada, predominantemente inflamatoria durante la infancia (fenotipo inflamatorio) y con progresión a la fibrosis en la edad adulta (fenotipo fibro-estenotante), caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica relacionados con inflamación eosinofílica limitada al esófago, con un conteo de 15 o más eosinófilos por campo de aumento mayor o "high power field" (CAM ó HPF).⁶

La definición actual incluye también el descarte de otras causas de eosinofilia esofágica incluyendo enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la llamada eosinofilia esofágica no-ERGE respondedora a inhibidores de la bomba de protones (EE-RIBP). Alcanzar el diagnóstico requiere de una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante al menos 8 semanas y la subsecuente evaluación clínica, endoscópica e histológica. La persistencia de la eosinofilia esofágica a pesar del tratamiento sugiere fuertemente el diagnóstico de EEO.^{6,8,9} En el presente estudio se consideró dentro del criterio de inclusión para la selección de los casos la prueba terapéutica con IBP con lo cual se garantizó la evaluación de una muestra seleccionada de pacientes con esofagitis eosinofílica primaria, excluyendo de la evaluación todos los casos de eosinofilia esofágica secundaria de otra etiología.

En los últimos estudios que se han realizado sobre incidencia se reporta un aumento muy acelerado especialmente en algunos países como Estados Unidos, Suiza y Holanda. Soon et al. de la Universidad de Calgary, Canadá han publicado una revisión sistemática a cerca de la epidemiología de la EEO en la cual se analizaron por lo menos 25 estudios. Los resultados demostraron una incidencia que varía de 0,7 a 10/100.000 habitantes por año y una prevalencia de 0,2 a 43/100.000. La incidencia y prevalencia han ido en aumento con el tiempo.¹⁰ En Hispanoamérica numerosas series de casos publicadas en los últimos años hablan a favor de un interés creciente por esta patología y un mayor conocimiento de sus diferentes formas y variantes clínicas así como de las diferentes estrategias terapéuticas existentes.¹¹⁻¹⁵

Aunque el presente estudio no persigue como objetivo evaluar prevalencia de la enfermedad, constituye el primero en ser realizado en nuestro continente en población pediátrica con el fin de evaluar características epidemiológicas propias de un grupo significativo de pacientes en Latinoamérica.

En relación a la distribución de casos por país, Brasil, Colombia, Venezuela y Argentina aportaron el 85 % de los casos, hallazgo no relacionado con el número de Centros participantes por país. Chile y Perú fueron responsables del 11% y el resto correspondió a países como México, El Salvador, Uruguay y Ecuador.

Con respecto a la distribución por grupos de edad los resultados indican que casi la mitad de los casos diagnosticados en edad pediátrica fueron escolares con un número significativo de adolescentes. En total los escolares y adolescentes constituyeron el 81,72% de los pacientes evaluados. Fueron poco frecuentes los casos diagnosticados durante los dos primeros años de vida (lactantes). Es conocida la baja frecuencia de la enfermedad en este grupo manifestándose fundamentalmente como trastornos de la alimentación y rechazo al alimento. Se sugiere evaluar a estos pacientes en aquellos casos en los cuales estos síntomas sean persistentes y comprometan el crecimiento y desarrollo del niño.

Los resultados sugieren dos patrones clínicos de presentación sintomática en el grupo de pacientes pediátricos con EEO: disfagia e impactación de alimentos presentándose en el 71,8% y el 18,75% de los casos respectivamente, y vómitos, pirosis, regurgitaciones y síntomas de ERGE que se presentaron en el 49,8%. Ambas variantes clínicas están relacionadas con los efectos del proceso inflamatorio sobre la motilidad esofágica.^{14,15}

No hubo evidencia de estenosis ni indicación para dilatación esofágica en la presente serie. El riesgo de desarrollo de fibrosis esofágica es importante en población adulta con enfermedad no diagnosticada ó inadecuadamente tratada.^{16,17} Por esta razón es necesario estar alertas en aquellos pacientes en edad escolar o adolescentes que consulten por estos síntomas para considerar en ellos realizar el descarte de EEO.

El presente estudio epidemiológico ha permitido también evaluar los hábitos de prescripción del especialista latinoamericano frente a un caso de EEO. La restricción dietética, en la mayoría de los casos de carácter empírico, constituye la forma de tratamiento más frecuente, bien sea como monoterapia o conjuntamente con esteroides deglutidos.

Es precisamente en la edad pediátrica donde la asociación entre EEO y sensibilización a antígenos alimentarios es más frecuente por lo cual tiene sentido la prescripción de dieta en estos pacientes.^{14,18,19}

En cuanto al tratamiento farmacológico, los esteroides inhalados deglutidos constituyen el tratamiento de primera elección, aunque en una revisión sistemática publicada recientemente queda expuesta la necesidad de estudios clínicos, controlados y randomizados que avalen su uso en niños con EEO.^{20,21} No hubo reporte de pacientes manejados con esteroides sistémicos tipo prednisona o metil-prednisolona así como tampoco registro de pacientes en terapia biológica. Dos hallazgos llaman la atención: el uso frecuente de IBP como terapia coadyuvante, inclusive como tratamiento farmacológico de elección en algunos casos, y el uso de montelukast. A pesar del efecto anti-inflamatorio que se ha estudiado asociado a la terapia con IBP y de estudios que demuestran un efecto positivo en el manejo de los síntomas del paciente con EEO,²²⁻²⁴ su uso en estos pacientes está documentado en la fase de diagnóstico y como herramienta para establecer diagnóstico diferencial entre ERGE, EE-RIBP y EEO.^{24,25}

La mejoría clínica, endoscópica e histológica en esta primera etapa sugiere ERGE o EE-RIBP. La persistencia de la eosinofilia esofágica a pesar del tratamiento sugiere fuertemente el diagnóstico de EEO. Una vez establecido por evolución, respuesta a tratamiento, hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos el diagnóstico de EEO, se recomienda iniciar la terapia bien sea con dieta o esteroides, recomendándose el uso de IBP como terapia sintomática a demanda. En la serie del estudio los IBP forman parte importante del tratamiento (en 64,6% de los casos como terapia coadyuvante y en 4,6% como tratamiento farmacológico único asociado a restricción dietética). De igual forma, aunque hay reportes aislados que sugieren un beneficio significativo de la terapia con montelukast en pacientes con EEO, no hay evidencia suficiente que permita recomendar su uso de rutina en estos casos.

El presente estudio es parte de un esfuerzo por entender el fenómeno de la EEO en Latinoamérica, evaluando las características epidemiológicas así como también el uso de las distintas estrategias terapéuticas en pacientes pediátricos evaluados en 10 países del continente. Las características epidemiológicas y clínicas del grupo estudiado son similares a lo descrito mundialmente, lo cual hablaría a favor de la universalidad de la enfermedad. Se hace necesario en una próxima etapa de la investigación estimar la prevalencia general de la enfermedad tomando en cuenta el número de pacientes evaluados por consulta externa en cada centro y el número de endoscopias realizadas en un periodo de tiempo determinado. Tal vez puedan identificarse áreas de prevalencia variable (alta, intermedia y baja) y el comportamiento de la enfermedad dentro de la región.

Clasificación del Trabajo

AREA: Pediatría

TIPO: Estudio epidemiológico.

TEMA: Epidemiología de la Esofagitis Pediátrica en América Latina

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

- Dellon E. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43:201-218.
- Kapel RC, Miller JK Torres C, et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316-1321.
- Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:47-52.
- Prasad G, Alexander J, Schleck C, et al. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis Over Three decades in Olmstead County, Minnesota. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:1055-1061.
- Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:589-596.
- Pierre R, Guisande A, Sifontes L, Sosa P, Ninomiya I, Gonzalez L, Jaen D, Del Compare M et al. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en las evidencias. Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45(3):263-271.
- Grupo del Banco Mundial. América Latina y El Caribe. Datos. <http://datos.bancomundial.org/region/LAC>.
- Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, Furuta G, Liacouras C, Katzka D. ACG Clinical Guideline: Evidence Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679-692.
- Dellon E, Liacouras C. Advances in Clinical Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147 (6): 1238-54
- Soon S, Butzner J, Kaplan G, et al. Incidence and prevalence of Eosinophilic Esophagitis in children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2013;57:72-80.
- Gonzalez C, Torres J, Molina R, Harris P. Esofagitis Eosinofílica en niños: características clínicas y endoscópicas. *Rev Med Chile* 2009; 137(5): 666-671.
- Gori H, Tovar A, Ruiz M, Madrid Y, Weber W, Olza M. Hallazgos endoscópicos-morfológicos en la esofagitis eosinofílica. *GEN* 2010; 64(4):332-334.
- de Sá C, Kishi H, Silva-Werneck A, Pinto de Moraes-Filho J, Natan J, Correa R, Hashimoto C, Navarro-Rodríguez T. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(4):557-561.
- Montijo Barrios, E. Esofagitis Eosinofílica. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 (2): 269-270.
- Lopez Rodríguez MJ. Tratamiento, complicaciones y seguimiento de la esofagitis eosinofílica. *Vox Paediatrica* 2014; XXI(1):37-45.
- Muir A; Dods K; Steven H; Benitez A; Dale L; Whelan K; DeMarshall M; Hammer D; Falk G; Wells R; Spergel J; Nakagawa H; Wang M-L. Eosinophilic Esophagitis-Associated Chemical and Mechanical Microenvironment Shapes Esophageal Fibroblast Behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(2): 200-209.
- Nguyen N; Furuta G; Masterson J. Deeper than the Epithelium: Role of Matrix and Fibroblasts in Pediatric and Adult Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(2): 168-169.

18. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schappi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandeplass Y. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee: Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1): 107-118.
19. Sugnam KK, Collins JT, Smith PK, Connor F, Lewindon P, Cleghorn G, Withers G. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2007; 62(11): 1257–1260.
20. Chawla N; Deshmukh M; Sharma A; Patole S. Strategies for Medical Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis - A Systematic Review. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2016; June 14 (Epub ahead of print)
21. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(1): 66-76.
22. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential antiinflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci* 2009;54:2312-17.
23. Rothemberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015; 148(6):1143-1157.
24. Cheng E. Proton Pump Inhibitors for Eosinophilic Esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2013 July; 29(4): 416-20.
25. Rahimi E, Ertan A. Eosinophilic esophagitis: More than two decades of progress. *Gastroenterol Pancreatol Liver* 2015; 2(1):1-9.