

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y  
FARMACOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS  
DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DEL ESTUDIO ALERGOLOGICO POR  
MICROARRAYS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

PRESENTADA POR D. ALEJANDRO ALVAREZ HODEL PARA  
OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE  
VALLADOLID

DIRIGIDA POR: DRA. ALICIA ARMENTIA MEDINA

VALLADOLID, SEPTIEMBRE DE 2017



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi gratitud hacia el servicio de Alergología del Hospital Universitario “Río Hortega” (HURH) de Valladolid por toda la colaboración prestada, y en particular a la directora de mi tesis, la Dra. Alicia Armentia Medina, por su orientación y apoyo durante el desarrollo de la misma.

También quiero agradecer al Dr. Jesús Barrio y a todo el servicio de Aparato Digestivo del HURH por su trabajo conjunto con el servicio de Alergología.

A los doctores Ricardo Palacios e Idoia Postigo por sus valiosos aportes que me ayudaron a enriquecer el presente informe.

Y finalmente a Blanca Martín Armentia por su invaluable labor diaria en el diagnóstico por microarrays en el HURH.





## **ABREVIATURAS**

AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología).

AIT: inmunoterapia con alérgenos

Alt a 1: glicoproteína del hongo *Alternaria alternata* (hongo)

Ani s 1: Inhibidor recombinante de serinproteasa de *Anisakis simplex*

Api m1: Fosfolipasa A2 de veneno de abeja

Art v3: LTP de *Artemisia vulgaris*

CAPN14: Calpaina 14

CCD: Determinante carbohidrato de reactividad cruzada

CGA: Campo de Gran Aumento

Cor a 8: LTP de avellana

CRD: Component-resolved diagnosis (diagnóstico por medio de componentes).

CRTH2: Receptor Quimotrativo Homólogo de Linfocitos Th2

Cyn d 1: Grupo 1 of *Cynodon dactylon* (grama, Bermuda grass pollen)

*D. pteronyssinus*: ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*

*D. farinae*: ácaro *Dermatophagoides farinae*

Der p 1, Der f 1: Cistein-proteasas de los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica).

EEo: Esofagitis eosinofílica

EoO-QoL-A: Cuestionario de Calidad de Vida en Esofagitis

EERIBP: Esofagitis Eosinofílica con Respuesta a IBP

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

EEsAI. Índice de Actividad de Esofagitis Eosinofílica

E: Empeoramiento

GEIDIC: Grupo Español de investigación en Dermatitis de Contacto IBP: Inhibidor de la Bomba de Protones

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

I: Igual

IC: Intervalo de Confianza

Ig E: inmunoglobulina E

Ig G: inmunoglobulina G

IL-5: Interleuquina 5

IL-13: interleuquina 13

ISAC: Immuno Solid-Phase Allergen Chip

ISU-E: Valores Escala de Positividad a Ig E

ITO: inmunoterapia oral

IU: Unidad Internacional

Lol p 1: Grupo 1 de *Lolium perenne* (ballico, ray grass pollen)

LTP: lipid transfer protein (Proteína transportadora de lípidos)

mcg: microgramo

MeDALL: Mechanisms for the Development of Allergies

M: Mejoría

mg: miligramo

mm: milímetro

mL: mililitro

OR: Odds ratio

PEESS: Score de Síntomas Esofágicos Pediátrico

Peds QL: Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrico

Pol 1: Gramíneas grupo 1

Pol 2: Gramíneas grupo 2

Pol 4: Berberina presente en gramíneas

Pol 5: Gramíneas grupo 5

Pol 6: Gramíneas grupo 6

PR-10: Proteína Relacionada a Patogénesis en plantas

Prof T: Profilina de polen de árboles

Prof G: Profilina de polen de gramíneas

Pol T: Polcalcinas de polen de árboles

Pol G: Polcalcinas de polen de gramíneas

Prup3: LTP de melocotón

SAO: Síndrome de Alergia Oral

SEAIC: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica

SFED: Six Food Elimination Diet

TGF- $\beta$ : Factor de Crecimiento Transformante beta

TSLP: Linfopoyetina Tímica Estromal

Th2: Linfocito T helper tipo 2

TNF  $\alpha$  (alfa): Factor d Necrosis Tumoral alfa

Ves v5: Fosfolipasa A2 de veneno de avispa

WAO: World Allergy Organization (Organización Mundial de Alergia)

# **ÍNDICE**



## **INDICE**

INDICE.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	13
1.- ALERGIA DIGESTIVA.....	21
2.- ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.....	28
3.- ESTUDIO ALERGOLÓGICO.....	43
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	65
OBJETIVOS.....	71
MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
1.-BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	77
2.- TIPO DE ESTUDIO.....	77
3.- GRUPOS.....	77
4.- ESTUDIO ALERGOLÓGICO.....	79
5.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA....	81
6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	84
RESULTADOS.....	85
1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	87
2.- RESULTADOS ESTUDIO ALERGOLÓGICO.....	87
3.- EFICACIA DIAGNÓSTICA DE CADA PRUEBA.....	92
4.- PANALÉRGENOS.....	96
5.- ORIGEN DE LOS ALÉRGENOS DETECTADOS POR CADA HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA.....	100
6.- VARIABLES TERAPÉUTICAS.....	102
7. EVOLUCIÓN CLÍNICA SUBJETIVA.....	110
8. REMISIÓN HISTOLÓGICA.....	111

DISCUSIÓN.....	115
CONCLUSIONES.....	125
BIBLIOGRAFÍA.....	129

## **ÍNDICE DE TABLAS**



## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica a descartar antes de diagnosticar EEo.....	29
Tabla 2. Corticoides y dosis recomendadas en la EEo.....	38
Tabla 3. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas alérgicas y tiempo que deben evitarse para su realización.....	46
Tabla 4. Alérgenos presentes para diagnóstico mediante la técnica de ISAC 112® e ImmunoCap®.....	60
Tabla 5. Edad y sexo.....	87
Tabla 6a. Resultados microarray para cada alérgeno según grupo.....	88
Tabla 6b. Resultados prick para cada alérgeno según grupo.....	89
Tabla 6c. Resultados IgE específica para cada alérgeno según grupo.....	90
Tabla 6d. Resumen del número de sensibilizaciones diagnosticadas en cada grupo.....	91
Tabla 6e. Promedio de sensibilizaciones diagnosticadas por paciente.....	91
Tabla 7a. Diagnóstico de sensibilización a fuentes alérgicas en pacientes con EEo según la herramienta utilizada.....	93
Tabla 7b. Diagnóstico de sensibilización a fuentes alérgicas en pacientes polínicos según la herramienta utilizada.....	94
Tabla 7c. Diagnóstico de sensibilización a fuentes alérgicas en individuos sanos según la herramienta utilizada.....	95
Tabla 7d. Resumen de las sensibilizaciones a fuentes alérgicas.....	96
Tabla 8a. Panalérgenos en pacientes con mayores positividads en prick que en microarray.....	94
Tabla 8b. Panalérgenos en pacientes con mayores positividads en IgE específica que en microarray.....	99
Tabla 8c. Total pacientes con panalérgenos diagnosticados por microarray.....	100
Tabla 9a. Pacientes con EEo.....	101

Tabla 9b. Pacientes polínicos.....	101
Tabla 9c. Individuos sanos.....	102
Tabla 10. Tratamientos indicados.....	103
Tabla 11a. Duración de tratamientos según resultado en el microarray.....	104
Tabla 11b. Duración de tratamientos dieta guiada por alergias.....	105
Tabla 11c. Duración de tratamientos según dieta empírica.....	106
Tabla 11d. Duración de tratamientos según inmunoterapia.....	107
Tabla 11e. Alimentos eliminados en la dieta guiada por alergias.....	108
Tabla 11f. Alimentos responsables de la EEO identificados en dieta empírica.....	109
Tabla 11g. Composición de la inmunoterapia.....	109
Tabla 12. Mejoría, empeoramiento o ausencia de mejoría o empeoramiento subjetivos según tratamiento.....	110
Tabla 13a. Remisión histológica según resultado en el microarray.....	111
Tabla 13b. Evolución del recuento de eosinófilos/cga en biopsias de esófago según resultado en el microarray.....	112
Tabla 13c. Remisión histológica según tratamiento.....	112
Tabla 13d. Alimentos evitados según microarray en pacientes con remisión histológica.....	113
Tabla 13e. Pacientes que continuaban en remisión histológica al final del período de observación.....	114

## **ÍNDICE DE FIGURAS**



## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Extractos para pruebas alergológicas.....	45
Figura 2: Aplicación de extractos sobre la piel marcada.....	47
Figura 3: Punción sobre la piel para la introducción del extracto.....	48
Figura 4: Resultados de pruebas en prick.....	49
Figura 5. Colocación de batería de pruebas epicutáneas.....	51
Figura 6. Primera lectura de pruebas epicutáneas, a las 48 horas (después de retirar parches).....	52
Figura 7. Equipo para la determinación de IgE específica, Unicap® IgE Thermo Fisher.....	56
Figura 9. Realización de estudio por microarray.....	63



# **INTRODUCCIÓN**



## **INTRODUCCIÓN**

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad atópica del esófago cuyo diagnóstico ha ido incrementándose en la última década. Hoy en día es la causa más prevalente de esofagitis crónica después del reflujo gastroesofágico (GERD) y es la principal causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes.<sup>1</sup>

Es una enfermedad mediada por mecanismos inmunológicos que se caracteriza por presentar como característica histológica común una densa infiltración por eosinófilos que afecta de forma selectiva a las distintas capas del esófago, en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia, como infestaciones parasitarias, reacciones a medicamentos o neoplasias.

Su diagnóstico se realiza por la clínica y los hallazgos histológicos al constatar inflamación con infiltración celular de predominio eosinofílico.

Esta enfermedad aparece tanto en niños como adultos de todo el mundo. Los síntomas pueden aparecer a cualquier edad, con un aumento en la incidencia en niños y otro en adultos entre 30 y 50 años, con una prevalencia mayor en el sexo masculino.<sup>1</sup>

La primera descripción de un caso data de 1968 pero se reconoció como una entidad individual en 1993. Desde entonces la incidencia y prevalencia han ido continuamente en aumento. Este dato cobra importancia en vista de que la inflamación del esófago

aparte de provocar síntomas de atragantamiento grave, tiene una cantidad de manifestaciones que afectan la calidad de vida del paciente y sus familias.

El tratamiento farmacológico incluye el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los corticosteroides tópicos. Recientemente se ha propuesto que ninguno de los dos grupos de medicamentos tiene ventaja sobre el otro. Cuando estos medicamentos no son capaces de inducir mejoría sintomática y/o anatomopatológica (disminución de número de eosinófilos/campo), existen otras opciones sobre las cuales hay poco consenso, que son las dietas de eliminación empíricas de 4 o 6 alimento (SFED), las dietas guiadas por estudios alergológicos y la inmunoterapia. Existen también paliativos como la dilatación mecánica del esófago.

La eliminación empírica de alimentos ha sido hasta el momento la medida terapéutica más útil pero requiere múltiples endoscopias de control y puede afectar de forma importante el nivel nutricional y la calidad de vida de estos pacientes. Además, a pesar de conseguir mejoría en la clínica, es muy difícil de seguir durante un tiempo prolongado por lo que los pacientes continúan sufriendo durante años impactaciones esofágicas que precisan tratamiento endoscópico urgente.

La identificación eficaz de las sensibilizaciones alérgicas de los pacientes con EEO puede ser útil para decidir un tratamiento menos empírico, permitiendo una restricción más razonable de alimentos en la dieta y una inmunoterapia dirigida a los alérgenos responsables de la enfermedad.

En vista del carácter atópico de la EEO y de su relación etiopatogénica no entendida del todo con los perfiles de sensibilización alérgica, hacen falta estudios en los que se utilicen técnicas de diagnóstico alérgico que incluyan un elevado número de alérgenos de diferentes fuentes. En las últimas décadas el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas ha presentado importantes avances. A las pruebas cutáneas en prick con alérgenos y a la determinación de inmunoglobulina IgE específica a los mismos, se ha añadido la proteómica aplicada a la detección de epítomos alérgicos, o el diagnóstico molecular por microarrays, denominado internacionalmente como “component resolved diagnosis” o CRD. Esta tecnología nos permite un análisis de hipersensibilidad *in vitro* a una gran cantidad de alérgenos recombinantes y nativos, 112 de ellos en la versión más extendida comercialmente.

Las técnicas tradicionales como prick-test o medición de IgE específica muy difícilmente podrían abarcar una cantidad suficiente de alérgenos como para realizar un screening de los alérgenos más prevalentes en la población. Además dichas técnicas alérgicas de rutina tienen un pobre valor predictivo para alérgenos alimentarios en esofagitis y no aportan evidencia suficiente para retirar alimentos de la dieta por la ausencia de una correlación persistente entre la sensibilización a un alimento y la aparición de síntomas a la ingesta del mismo.

La utilización extendida de un método diagnóstico alérgico diferente a los empleados de rutina podría ayudar a entender mejor el perfil de sensibilización de este tipo de pacientes y en consecuencia, los mecanismos por los cuales se produce esta

patología, todavía lejos de ser entendidos. Esto permitiría por lo tanto plantear tratamientos etiológicos más eficaces.

No hay estudios publicados de diagnóstico molecular con CRD en amplias series de pacientes con esofagitis.

Por estos motivos hemos implantado el uso del diagnóstico molecular de alergia por medio de microarrays en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Río Hortega en el año 2011.

No hay un claro consenso en la utilidad de las pruebas alérgicas para el diagnóstico etiológico de la EEO, mientras hay autores que dudan de su utilidad<sup>2 3</sup> otros trabajos si las creen necesarias<sup>4 5 6 7 8 9 10</sup> e incluso indican la eficiencia de las técnicas moleculares de detección de alérgenos (CRD)<sup>11, 12, 13</sup> para dirigir de forma menos empírica la exclusión de alimentos implicados.

La necesidad de proporcionar un control adecuado de los síntomas que presentan estos pacientes y que limitan su calidad de vida<sup>6</sup>, ha llevado al uso de diferentes tratamientos no etiológicos con fármacos capaces de mejorar la sintomatología, entre los que se incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides orales, modificadores de leucotrienos, o terapias más invasivas como la dilatación mecánica del esófago. Un porcentaje importante de pacientes no responden a IBPs<sup>14</sup>, o en ocasiones

tras las mejorías iniciales hay una pérdida de respuesta y el tratamiento no resulta en remisión<sup>15,16</sup>. Los corticoides no están exentos de efectos adversos (cushing, candidiasis, supresión adrenal)<sup>6,17</sup>. El tratamiento inmunológico de la **EEo** con anti IL-5 (IL que estimula específicamente el crecimiento activación y diferenciación de los eosinófilos)<sup>18</sup>, anti TNF-alfa<sup>19</sup>, anti IgE<sup>13</sup> o anti CRTH2<sup>20</sup>, aunque parecen ser bien tolerados, carecen de evidencia de mejoría clínica e histológica sostenida. No han resultado tampoco de utilidad los estabilizadores mastocitarios ni antagonistas de leucotrienos<sup>21</sup> o anti IL13<sup>22</sup>

Por otro lado, las dietas restrictivas han demostrado cómo mejoran la inflamación y los síntomas al prescindir empíricamente de determinados alimentos, o al nutrir temporalmente al paciente con preparados carentes de alérgenos (entre los más frecuentes: la leche de vaca, soja, huevo, trigo, cacahuete y productos marinos). Sin embargo estas dietas son muy complejas de seguir, en niños alteran su crecimiento y las pruebas de reintroducción requieren múltiples biopsias y controles<sup>15</sup>

Las dilataciones precisan personal muy entrenado, analgesia y sedación, pueden perforar el esófago y se han de repetir cada 2 años.<sup>23</sup>

En definitiva, ningún tratamiento ha demostrado ser capaz de modificar la historia natural de la enfermedad y no se dispone de objetivos terapéuticos aceptados para definir la eficacia de un tratamiento. Esto unido a la amplia heterogeneidad de los

pacientes afectados por la EEO, hace que resulte muy difícil recomendar estrategias comunes para todos ellos.

En un estudio piloto previo con pacientes referidos por esofagitis realizamos un diagnóstico y posterior inmunoterapia guiada por técnicas de **CRD** (*component resolved diagnosis*), demostrando que un alto porcentaje de pacientes estaban sensibilizados a alérgenos ambientales, sobre todo pólenes, y que tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia y dieta dirigida por CRD mejoraban significativamente de su esofagitis.<sup>24</sup>

Pensamos que al compartir la mucosa esofágica y bronquial el mismo origen embrionario<sup>25</sup>, sería posible que respondieran con unos mecanismos inflamatorios similares ante estímulos alérgicos ambientales y alimentarios, y de esta forma, el asma extrínseco por alérgenos y la esofagitis podrían tener un mecanismo de respuesta equivalente al tratamiento con inmunoterapia específica con los alérgenos causales.

En contra de esta hipótesis, existen trabajos que contraindican la inmunoterapia, sin embargo este término se refiere en esos casos a la inducción a tolerancia oral o inmunoterapia oral con alimentos (ITO). En este tipo de tratamientos, se hace una exposición a alimentos con los que el paciente ha presentado clínica de alergia. El hecho que durante este proceso se haya demostrado un aumento del riesgo de desarrollar una EEO (2,7% de los tratados)<sup>26</sup> habla a favor de que la evitación de estos alimentos sería una medida importante para la evitación del desarrollo de esta enfermedad o la inducción de remisión en los pacientes que ya la padecen. Esto sin embargo, no

constituiría un razonamiento para evitar la inmunoterapia con alérgenos, ya que en estos tratamientos la vía de absorción no es el tracto digestivo.

De esta forma, existen necesidades de encontrar una herramienta diagnóstica que permita identificar de manera eficaz los alérgenos o fuentes alergénicas que son la causa de la enfermedad, de manera individualizada para cada paciente, ya que solo de esa manera se podrá proceder a un tratamiento adecuado, ya sea con evitación o con exposición del paciente al alérgeno mediante la inmunoterapia específica en caso de ser adecuado, siendo estos los únicos tratamientos etiológicos que pueden alterar la evolución de la enfermedad.

## **1.- ALERGIA DIGESTIVA**

El tubo digestivo es el órgano donde se manifiestan gran cantidad de patologías alérgicas, incluyendo principalmente la alergia alimentaria, aunque los síntomas digestivos también pueden estar involucrados en una reacción sistémica o a distancia al contacto con una fuente alergénica, como por ejemplo durante una reacción anafiláctica a la administración de un medicamento por vía parenteral<sup>27, 28</sup>.

Según la World Allergy Organization en su consenso de 2003<sup>29</sup> las reacciones adversas desencadenadas por la ingesta de alimentos han quedado definidas con el término de hipersensibilidad a alimentos. Dentro de este tipo de reacciones, las que son mediadas por un mecanismo inmunológico se denominan alergias alimentarias. No deben

confundirse con la hipersensibilidad no alérgica, previamente conocida como intolerancia, que se produce por un mecanismo no inmunológico (por ejemplo déficits enzimáticos o procesos farmacológicos)<sup>30</sup>.

A su vez, la alergia a alimentos puede dividirse, según su mecanismo, en:

-Mediada por Inmunoglobulina E (IgE).

-No mediada por IgE.

-Mixtas.

### **1.1.- EPIDEMIOLOGÍA:**

Según las guías para alergia alimentaria de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), el 17,3% de la población general presenta al menos una vez en la vida clínica compatible con alergia alimentaria, si bien la prevalencia puntual confirmada por estudios alergológicos es de alrededor del 1%. La frecuencia es mayor en niños que en adultos, y mayor en Europa Noroccidental, siendo más baja en Europa del Sur. Los alimentos más comúnmente implicados en adultos son la leche de vaca, huevo, trigo, soja, cacahuete, frutos secos, pescado y mariscos<sup>31</sup>.

Sin embargo, cualquier alimento puede actuar como un alérgeno. La alergia a alimentos de origen animal suele producirse por una sola fuente alérgica, mientras que cuando el origen es vegetal suele presentarse al contacto con varias.

Todo lo anterior está sujeto a importantes variabilidades geográficas.

## **1.2.- ETIOPATOGENIA:**

La principal ruta de sensibilización a través de la cual se desarrolla este cuadro es el sistema inmune del intestino<sup>32</sup>. Sin embargo, también puede ocurrir por la vía cutánea<sup>333435</sup>, e incluso la respiratoria<sup>36</sup>, siendo un ejemplo de la misma el síndrome de alergia oral o síndrome alérgico a alimentos-polen, en el cual se produce un primer contacto con el alérgeno a través de la inhalación de pólenes, y posteriormente aparece sintomatología tras la ingesta de alimentos que contienen el mismo alérgeno o uno suficientemente similar como para ser reconocido como el mismo por el sistema inmune<sup>37 38 39</sup>.

La reacción inmunológica natural del organismo a los alimentos es la tolerancia, y se desconoce con exactitud la causa por la que algunos pacientes se sensibilizan, a pesar de existir múltiples teorías acerca de los factores predisponentes (inmadurez del aparato digestivo, alteración de la presentación de antígenos, condiciones ambientales, higiene, etc)<sup>404142</sup>. Recientemente se ha postulado el papel de la epigenética<sup>43 44 45 46</sup> y también el efecto de los cambios en la microbiota en el desarrollo de estas patologías<sup>47-49 50 51</sup>.

Sin embargo, el mecanismo mediante el cual se produce la clínica sí está bien descrito, y depende del tipo de alergia:

### **1.2.1.- MEDIADAS POR IGE**

La principal característica es la participación de la inmunoglobulina E (IgE). Ocurre en tres fases:

#### **Fase de sensibilización:**

Después de que se produce la entrada del alérgeno al organismo, las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans, linfocitos T) lo absorben y procesan, para posteriormente presentarlo a los linfocitos T CD4+ vírgenes.

Estos linfocitos se transforman en Linfocitos Th2, para interactuar con Linfocitos B y desencadenar en estos la producción IgE. Finalmente, esta IgE se une a la superficie de mastocitos y basófilos.

#### **Fase efectora:**

El alérgeno involucrado en la fase anterior entra en contacto de nuevo con el organismo y se une a la IgE de mastocitos y basófilos, que se activan, liberando mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, citocinas, prostaglandinas, factor activador plaquetario), causando una respuesta tisular. Esta respuesta acaba con la extravasación de líquido causando las manifestaciones clásicas de este tipo de alergia, entre ellas urticaria y angioedema.

### **Fase crónica:**

Es el resultado de la repetición de fases tardías y en ella intervienen células y citocinas. Se produce dilatación arteriolar, aumento de permeabilidad vascular, estimulación de nervios sensitivos y alteración en la función del tracto gastrointestinal. Persiste la infiltración celular, fibrosis y disfunción orgánica<sup>52-54</sup>

### **CLÍNICA:**

#### **Cutánea:**

-Urticaria y angioedema: son los cuadros más frecuentemente relacionados a la alergia alimentaria. Los alimentos están realmente implicados más frecuentemente en cuadros agudos y solo el 2% de los crónicos. El contacto puede ser a través de la mucosa gastrointestinal pero también de la piel, cuando se toca la fuente alérgica, e incluso de la vía respiratoria (al inhalar partículas liberadas al aire durante la cocción, por ejemplo, de pescados, mariscos, leche, etc).

En todo paciente con urticarias agudas de repetición o crónicas debería realizarse un estudio alergológico<sup>55,56</sup>.

-Síndrome de alergia oral (SAO): suele presentarse como prurito oral, palatino y a veces edema oral leve, comúnmente relacionados a alimentos vegetales. Suele ser autolimitado ya que está relacionado a proteínas que son lábiles al calor y el ácido de la digestión, aunque la afectación palatina, faríngea o incluso en la piel del cuello pueden predecir progresión a clínica más grave<sup>37,38</sup>.

### **Digestiva:**

Los más común es presentar náuseas/vómitos inmediatos, dolor abdominal y diarrea tardíos. La causa alérgica en ocasiones es muy difícil de demostrar, aunque se debe sospechar etiología alimentaria cuando se repiten tras cada ingesta<sup>27 28</sup>.

### **Respiratoria:**

-Exacerbaciones de asma o de rinitis pueden acompañar síntomas de alergia alimentaria aunque raramente se presentan como única manifestación. También pueden ocurrir por inhalación de proteínas volátiles durante la cocción de alimentos o en ambientes laborales (asma del panadero)<sup>57 58 59</sup>. Las exacerbaciones de rinitis con prurito nasal e hidrorrea inmediatas pueden precedir síntomas sistémicos más graves y son fáciles de confundir con rinitis irritativas o gustativas que no son mediadas por mecanismos alérgicos.

### **Anafilaxia:**

Se define como una reacción alérgica rápida, grave, progresiva y generalizada, es decir, que suele involucrar varios aparatos y sistemas, y que constituye una amenaza para la vida. Se estima que los alimentos causan alrededor de un tercio de los episodios de shock anafiláctico<sup>31</sup>.

### **1.2.2.- MIXTAS**

Su mecanismo de acción está menos comprendido. Suelen causar sintomatología menos grave. Actúan diferentes mecanismos, entre ellos:

-Activación del complemento→ Mediadores→ Lesión tisular

-Inmunocomplejos.

-Mediada por células: reacciones tardías (horas después de la ingesta).

-Citotóxicas: existe poca evidencia de que sean frecuentes en relación a alimentos.

#### 1.2.2.1.- **MEDIADAS POR CÉLULAS:**

-Proctitis-proctocolitis inducida por proteínas de la dieta: produce deposiciones mucosas y sanguinolentas en niños.

-Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias: la exposición crónica produce vómitos, diarrea, retardo en el crecimiento y letargia. Mejora con la restricción de la ingesta de alimentos que contengan las proteínas involucradas, y una nueva exposición puede ocasionar clínica de mayor severidad con afectación del estado general incluyendo hipotensión<sup>31</sup>.

#### 1.2.2.2.- **MEDIADAS POR IGE Y CÉLULAS:**

-Dermatitis atópica: está más relacionada a alergias a alimentos en pacientes de menor edad, tal es el caso del 30-40% de niños con eczema moderado-severo. La ingesta podría exacerbar los brotes, aunque es controversial si puede causarlos. Pacientes con IgE total muy elevada pueden presentar IgE específica positiva a diversos alimentos sin presentar sintomatología al contacto con todos (sensibilizaciones subclínicas), por lo cual en ocasiones, y en caso de una relación riesgo/beneficio adecuada, se hace

necesario demostrar la relación mediante pruebas de provocación (ingesta controlada del alimento en presencia del alergólogo).

-Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (esofagitis, gastritis o gastroenteritis eosinofílicas): los síntomas varían dependiendo de la parte del tracto intestinal involucrada y el grado de inflamación. Por lo tanto las impactaciones alimentarias, vómitos, dolor abdominal, diarrea se encuentran entre las manifestaciones clínicas<sup>31 60</sup>

## **2. ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA:**

### **2.1.- Definición**

Las guías oficiales para la EEO se escribieron en 2007, con una actualización en 2011 que contenía una definición formal de la enfermedad como “una enfermedad inmune crónica mediada por antígenos, delimitada al esófago y caracterizada por síntomas de disfunción esofágica e inflamación de predominio esofágico en biopsias de esófago”.

### **2.2.- Diagnóstico**

La inflamación esofágica se confirma al observar microscópicamente un infiltrado con una densidad desde 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en biopsias de esófago con tinción de hematoxilina-eosina. Este concepto implica el descarte de otras causas locales o sistémicas de eosinofilia esofágica como la Enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, acalasia o gastroenteritis eosinofílica. (Ver Tabla 1).

**Tabla 1. Causas locales y sistémicas de eosinofilia esofágica a descartar antes de diagnosticar EEO.**<sup>1</sup>

<b>Causas</b>	<b>Claves diagnósticas</b>
Gastroenteritis eosinofílica	Síntomas gastrointestinales + infiltración eosinofílica en el estómago y/o duodeno.
Enfermedad de Crohn	Síntomas, inflamación y diagnóstico de imagen extraesofágicos.
Infección (e.g., parásitos)	Síntomas extraesofágicos + pruebas en sangre y/o heces.
Acalasia	Regurgitación + manometría esofágica.
Síndrome hipereosinofílico	Eosinófilos en sangre periférica $>1.5 \times 10^9/L$ + daño orgánico mediado por eosinófilos y/o disfunción (enfermedad cardíaca, neurológica, cutánea, pulmonar o gastrointestinal).
Hipersensibilidad a fármacos	Rash, fiebre, infadenopatía, afectación de múltiples órganos. Resolución tras discontinuar el fármaco.
Vasculitis, Penfigoide, Enfermedad del tejido conectivo, Enfermedad de injerto contra huésped.	Contexto clínico e histológico. Afectación sistémica.

Según la definición de 2007, el diagnóstico también implicaba la necesidad de haber realizado una prueba terapéutica con IBP ya que solo los pacientes que no respondieran a la misma podían ser diagnosticados de EEO. Este razonamiento establecía que la respuesta al tratamiento con IBP era evidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), una enfermedad que excluía la presencia de Eeo. La

actualización de 2011 sin embargo incluyó a estos pacientes con características de EEO que respondían al tratamiento con IBP como un fenotipo de la enfermedad denominado “Esofagitis Eosinofílica con Respuesta a IBP” (EERIBP).

Sin embargo, en años posteriores se ha generado un alto nivel de evidencia de que la EERIBP y la EEO son equiparables. Por este motivo, las guías más recientes publicadas en 2017 eliminan el diagnóstico de EERIBP y consideran ese subgrupo como pacientes con EEO. El tratamiento con IBP ha demostrado disminuir la inflamación de tipo Th2 de manera similar a los corticosteroides tópicos, por lo que han pasado de ser una prueba diagnóstica a un agente terapéutico reconocido y eficaz para la enfermedad.

Esta mejoría también podría estar relacionada a que los pacientes con EEO tienen hipersensibilidad al ácido intraesofágico, lo que quiere decir que tienen un umbral de síntomas más bajo a la presencia de ácido en el esófago en comparación con individuos sanos. Esto está relacionado a un compromiso de la integridad de la mucosa. Al disminuir la exposición al ácido gracias al tratamiento con IBP, mejoraría la clínica de la enfermedad.

El límite de 15 eosinófilos/CGA se estableció para unificar los criterios y también para diferenciar de la ERGE que suele presentar recuentos de eosinófilos más bajos, usualmente <5 eosinófilos/CGA. Sin embargo, debe hacerse una valoración clínica para interpretar el significado de recuentos límite, y de recuentos elevados en pacientes

asintomáticos. Aumenta la complejidad de este diagnóstico la falta de la estandarización del tamaño de un CGA (usualmente 0,3 mm<sup>2</sup>)<sup>61</sup>.

Recientemente se ha desarrollado y validado un sistema de puntuación histológico específico para la EEO (EoEHSS) para aportar un método estandarizado para valorar la eosinofilia esofágica<sup>62</sup>.

Debido a que los cambios inflamatorios suelen ocurrir en parches y pueden no estar presentes en todas las biopsias, se recomienda que al menos 6 biopsias se obtengan de por lo menos dos localizaciones diferentes en el esófago, típicamente la mitad proximal y la distal. Se interpreta para el diagnóstico el mayor recuento de eosinófilos para todas las muestras tomadas.

Otros hallazgos histológicos incluyen microabscesos eosinofílicos, dilatación de los espacios intercelulares, hiperplasia de la zona basal, elongación papilar y fibrosis de la lámina propia. También puede haber edema y pérdida del patrón vascular, estrías longitudinales, presencia de anillos (traquealización) y placas blancas. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos establece un diagnóstico de EEO.

Es importante que los síntomas no se correlacionan de manera correcta con la actividad histológica de la enfermedad, por lo que la histología sigue siendo la única manera de monitorearla<sup>1</sup>.

Como en las enfermedades atópicas en general, no existen tampoco biomarcadores ni técnicas no invasivas validadas para el diagnóstico, aunque algunos se están valorando en la actualidad. Existen estudios que valoran la IgE sérica total, triptasa mastocitaria, óxido nítrico exhalado, proteína catiónica del esófago, neurotoxina derivada del eosinófilo, sin embargo hasta el momento ninguno de ellos ha demostrado ser un candidato adecuado para diagnosticar o monitorizar la enfermedad. Únicamente el recuento de eosinófilos en suero ha demostrado correlación con el grado de eosinofilia esofágica, y además disminuye tras la remisión histológica inducida por IBP o por corticoides. Técnicas mínimamente invasivas como el String Test (una cápsula rellena con unos 90 cm de cuerda) y la Cytosponge (una cápsula de gelatina rellena con malla comprimida atada a una cuerda) han demostrado preliminarmente buenas correlaciones con el grado de eosinofilia esofágica y la presencia de proteínas derivadas del esófago<sup>1</sup>.

En vista de que no existen instrumentos validados para determinar la actividad de la enfermedad, deben utilizarse en la valoración médica una mezcla de mediciones de síntomas y calidad de vida y medidas objetivas como hallazgos histológicos, endoscópicos y analíticos. Existen herramientas en estudio como el Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EESAI) PRO, Dysphagia Symptom Questionnaire, pediatric EoE symptom score (PEESS) y cuestionarios de calidad de vida como EoO-QoL-A en adultos y niños y el PedsQL en niños<sup>63</sup>.

### **2.3.- Incidencia y prevalencia**

La incidencia actual de la EEO varía ampliamente entre 1 a 20 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año, siendo más alta en países occidentales, siendo de 6 a 13 nuevos casos por 100.000 habitantes/año en Europa La prevalencia en Europa (España, Suiza y Dinamarca) se encuentra en 40-56 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>. La prevalencia en general es similar a la de la Enfermedad de Crohn<sup>8 7</sup>

La incidencia en niños va en aumento y la enfermedad tiene un pico entre los 30-50 años de edad. El género masculino aumenta el riesgo de padecerla<sup>1</sup>.

### **2.4.- Etiopatogenia**

La mayoría de pacientes con EEO tienen comorbilidades de naturaleza alérgica (rinitis y/o asma alérgico, alergias alimentarias mediadas por IgE, dermatitis atópica, etc), lo cual sugiere que estas condiciones tienen una relación fisiopatológica. La tasa de sensibilización a aeroalérgenos es de hasta 80%. Por estos motivos, una colaboración cercana entre los especialistas en aparato digestivo y los alergólogos es esencial para optimizar el manejo de los pacientes con EEO.<sup>31</sup>

El grupo de trabajo de Spergel et al<sup>60</sup> estudió dos series de pacientes con pruebas de parche, la primera de ellas de 26 pacientes y la segunda de 154. 96% de pacientes que completaron una dieta de restricción en base a las pruebas mejoraron, concluyendo el papel de los alimentos como causa de la enfermedad. Sin embargo un tercio de pacientes habían tenido pruebas cutáneas negativas y 18% pruebas en parche negativas,

y en el 90% de los casos, los alimentos identificados por pruebas cutáneas fueron diferentes a los identificados por pruebas de parche. Estos resultados apuntan a un mecanismo inmunológico mixto para la EEO, en el que probablemente estén involucradas tanto células como la IgE<sup>64 65</sup>.

Algunos estudios han comparado la atopia entre pacientes con EEO y pacientes con ERGE, síntomas digestivos superiores o sujetos sanos. Sin embargo, una reciente revisión sistemática de 21 estudios que incluyó 53.592 pacientes adultos y pediátricos con EEO y 54.759 controles encontró que los criterios para definir el diagnóstico de atopia fueron sumamente variables entre los estudios. De todas maneras, la rinitis alérgica fue significativamente más común entre pacientes con EEO en relación a los controles (OR 5.58; 95% CI 3.27–9.53), como lo fueron el asma bronquial (OR 3.06; 95% CI 2.01–4.66) y el eczema (OR 2.86; 95% CI 1.88–4.36)<sup>66</sup>. No existe una revisión sistemática similar acerca de las sensibilizaciones IgE-mediadas a diferentes fuentes alérgicas en diferentes grupos de pacientes.

La EEO se ha considerado siempre una forma de alergia alimentaria ya que la inflamación mejoraba tras la alimentación exclusiva a pacientes con dietas de aminoácidos. Un 50-60% de pacientes refieren una historia de atopia como antecedente a la EEO. Los estudios disponibles evidencian que la mayoría están sensibilizados a aeroalérgenos o alérgenos alimentarios, identificados mediante mediciones de IgE o pruebas cutáneas de prick. Sin embargo, las reacciones a alérgenos alimentarios no son las únicas responsables de la inflamación observada en la EEO. Muestra de ello es que algunos pacientes con rinitis alérgica concomitante presentan exacerbaciones estacionales de su EEO, además de que en un porcentaje de pacientes con EEO no se

identifica ninguna sensibilización alérgica mediante las pruebas mencionadas. Como regla general los niños con EEO presentan más sensibilización a alimentos<sup>67</sup> y los adultos están más sensibilizados a aeroalérgenos<sup>7 116 68</sup>

Cuando no se identifican sensibilizaciones a alérgenos, la eliminación de alimentos de la dieta es más compleja y necesariamente pasa por retirar empíricamente los que más comúnmente ocasionan clínica según las estadísticas para identificar a los responsables mediante su reintroducción.

La alergia a alimentos diagnosticada por los métodos mencionados tiene una frecuencia variable del 15 al 43% en pacientes con EEO. Por este motivo la alergia alimentaria se ha postulado como un factor de riesgo para desarrollar EEO, existiendo incluso, como hemos mencionado, reportes de pacientes que la han presentado durante la inmunoterapia oral para una alergia alimentaria, con mejoría tras la suspensión de dicho tratamiento<sup>26</sup>.

Numerosos estudios genéticos, moleculares, celulares, animales y translacionales han determinado que la EEO sigue una vía en la que la exposición a alérgenos provoca una compleja y coordinada reacción inflamatoria que provoca la afluencia de eosinófilos. Sin embargo, aún no está claramente definida la etiología ni el mecanismo de lesión. Se cree que en la patogenia de la EEO estarían involucrados mecanismos de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE y tipo IV mediado por células, que serían desencadenados por alimentos o aeroalérgenos, sin ser mutuamente excluyentes. Se ha descrito recientemente una disfunción de la barrera mucosa por disregulación de la

desmogleina <sup>69</sup> (en efecto similar al que tiene sobre la barrera de la piel el déficit de filagrina en la dermatitis atópica). También perturbación de eotaxina-3, de la linfopoyetina tímica estromal TSLP (como en la rinitis y asma alérgico), IL13 y filagrina (gen ligado al cromosoma 5q22.1) y el CAPN14 (miembro de la familia de las calpaínas implicadas en la biología de los fibroblastos <sup>7, 11, 6, 68</sup>

Si persiste la esofagitis se produce fibrosis del esófago y se han implicado en esta fibrosis y remodelación (similar a la bronquial en el asma) al TGF-Beta y el TNF-alfa (1, 2). Además de los eosinófilos parece que intervienen en la inflamación mastocitos y linfocitos B y T con un perfil claro de citocinas Th2 <sup>6, 70, 8</sup>

## **2.5.- Clínica**

Las manifestaciones clínicas en niños y en adultos son diferentes. En adultos, los síntomas más comunes son la disfagia (70-80%) y la impactación alimentaria (33-54%). Puede asociarse pirosis, regurgitación o incluso dolor retroesternal. En niños suelen predominar las manifestaciones no específicas como el reflujo, vómitos, náusea, dolor abdominal o retardo del crecimiento<sup>63</sup>.

## **2.6. Evolución**

Si la enfermedad evoluciona libremente sin tratamiento, puede ocasionar remodelación esofágica, formación de estrías y anomalías funcionales. Además, la disfagia y la

infiltración eosinofílica persisten en el tiempo. Existe evidencia de que el tratamiento antiinflamatorio puede limitar esta progresión<sup>1</sup>

## **2.7.- Tratamiento**

### **2.7.1.- IBP:**

Varios estudios recientes, retrospectivos en su mayoría, y algunos ensayos clínicos aleatorizados han corroborado la mejoría clínica e histológica de la enfermedad a este tipo de medicación, con unas tasas de remisión (recuento de eosinófilos <15/CGA) del 50 al 57%<sup>71 72</sup>. Un estudio prospectivo en pacientes pediátricos ha demostrado una tasa de 47% de remisión histológica<sup>73</sup>. Una tasa similar (50,5%) fue encontrada en una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 33 estudios y 619 pacientes, con una mejoría sintomática del 60,8%<sup>74</sup>.

Se han pautado muchos esquemas terapéuticos diferentes, pero actualmente las dosis recomendadas de IBP en adultos son: omeprazol 20-40 dos veces al día o equivalentes; en niños 1-2 mg/kg o equivalentes. La clínica y/o eosinofilia esofágica suelen recurrir tras 3-6 meses de suspensión del tratamiento. La recomendación actual es disminuir progresivamente la dosis hasta llegar a la más baja que consigue mantener la enfermedad en remisión<sup>1</sup>.

### **2.7.2.- Corticoides**

Los datos sobre esta intervención terapéutica provienen de varios estudios aleatorizados en niños y adultos que se han analizado a través de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis, confirmando la eficacia de la terapia con corticosteroides tópicos en la remisión histológica de pacientes con EEO, aunque existe una amplia variabilidad entre estudios<sup>75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85</sup>

Los medicamentos y dosis recomendadas se encuentran en la siguiente tabla (ver Tabla 2)<sup>86</sup>:

**Tabla 2. Corticoides y dosis recomendadas en la EEO.**

Dosis iniciales de esteroides tópicos deglutidos para el tratamiento de la EEO	Población diana	Dosis de inicial (usualmente dosis fraccionadas)	Dosis de mantenimiento (usualmente dosis fraccionadas)
Fluticasona propionato	Niños	880-1760 mcg/día	440-880 mcg/ día
	Adultos	1760 mcg/ día	880–1760 mcg/ día
Budesonida	Niños	1-2 mg/ día	1 mg/ día
	Adultos	2-4 mg/ día	2 mg/ día

Las tasas de remisión histológica más altas en ensayos clínicos controlados y aleatorizados se han logrado con budesonida en tabletas efervescentes y en preparación

oral viscosa. La eficacia de esta última parece estar relacionada a tener un mayor tiempo de contacto con la mucosa esofágica.

En cuanto a la mejoría sintomática, la evidencia es menos clara, y algunos ensayos incluso han encontrado menor eficacia que con IBP. Debe tomarse en cuenta que hay una gran variabilidad en los estudios respecto a selección de pacientes, formulaciones de corticoides y duración de tratamiento. Este análisis se hace más complejo debido a la existencia de diferentes herramientas no validadas de medición de síntomas y a la naturaleza subjetiva de estas mediciones, así como los cambios de conducta que enmascaran síntomas (evitación de alimentos sólidos, masticación excesiva).

La remisión a largo plazo se mantiene al menos en una proporción muy variable de pacientes con respuesta a corticoides, que varía entre el 36 y el 73%. El perfil de seguridad es favorable y no se han reportado efectos adversos graves. Los corticoides sistémicos no están recomendados como tratamiento de la EEO<sup>1</sup>.

### **2.7.3.- Dietas basadas en pruebas de alergia:**

Consisten en eliminar los alimentos con resultados positivos en las pruebas alergológicas, incluso si la historia clínica no establece una relación entre estos y la clínica, como ocurre en la gran mayoría de los casos. La gran mayoría de estudios con este tipo de dietas se han realizado basándose en resultados de pruebas en prick y pruebas con parche.

El grupo de Sperger et al realizó el mencionado estudio de una cohorte de pacientes exclusión de alimentos positivos en ambas pruebas en 2002, encontrando remisión clínica e histológica en el 49%, haciendo un seguimiento a los diez años, en el que reportaron este valor en 53%<sup>65</sup>.

Un metaanálisis ha reportado resultados de 45,5% de remisión histológica, aunque con alta heterogeneidad en los estudios. Las tasas de eficacia fueron menores en adultos (32,2%) que en niños (47,9%)<sup>87</sup>.

Los valores predictivos negativos (>90%) para las pruebas en prick y en parche en la alergia alimentaria son mayores que los valores predictivos negativos (promedios del 47 y 44% para prick y parche respectivamente). Esto quiere decir que son muy eficaces determinando qué alérgenos o fuentes alergénicas no producirán una reacción IgE-mediada, pero menos eficaces en determinar cuáles sí la producirán<sup>88,89</sup>. Es importante subrayar que las positividades a alimentos en las pruebas de prick pueden deberse a reactividades cruzadas con alérgenos ambientales y no constituir verdaderas alergias alimentarias, ya que esta prueba suele realizarse enfocada a fuentes alergénicas completas, a diferencia del diagnóstico molecular (IgE específica a componentes, microarrays). Todo esto puede ser la causa de la baja concordancia entre las pruebas cutáneas y los alimentos que desencadenan o empeoran la EEO. Por otro lado, se ha teorizado que esta enfermedad no está únicamente mediada por IgE sino por células o relacionada a la IgG4.

Por todos estos motivos, **las pruebas cutáneas no son efectivas para diseñar dietas de eliminación en la EEo.**

Existe un solo estudio piloto en adultos con una dieta de eliminación guiada por microarrays de IgE sérica, realizado en 2015. Este microarray incluía una selección de 46 proteínas provenientes de 16 alimentos. Por motivos no explicados este estudio definía la remisión histológica como la disminución del recuento de eosinófilos  $<10/\text{CGA}$ . Se buscó una “n” de 40 pacientes en base al cálculo de que con 36 pacientes se obtendría un poder estadístico del 80% para demostrar una tasa de respuesta del 70%. El tratamiento duró 6 semanas. Se permitió el uso concomitante de IBP para los que lo estaban utilizando previamente. Tras un análisis intermedio de 14 pacientes que determinó una tasa de remisión de solo 7%, se decidió parar el estudio. En estos pacientes, la técnica más eficaz para determinar número de sensibilizaciones a alimentos en el total de pacientes fue la medición de IgE mediante CAP (164) seguida por el prick (54) y finalmente el microarray (44). Una de las posibles causas de la falta de eficacia propuestas fue que el chip del microarray no contenía el número necesario de proteínas para detectar todas las sensibilizaciones relevantes, determinándose sensibilizaciones adicionales mediante el prick y el CAP en el 93% de los pacientes. Al único paciente que respondió siguió le fue eliminada la leche, para la cual se calculó un valor predictivo positivo pobre con el prick y el CAP, más no con el microarray<sup>90</sup>

#### **2.7.4.- Dietas de eliminación empíricas**

Consisten en la eliminación de la dieta de los seis alimentos más comúnmente asociados con alergia alimentaria en la población pediátrica. La versión más restrictiva de esta dieta es la SFED (por las siglas en inglés de “Six Food Elimination Diet”), que elimina la leche de vaca, trigo, huevo, soja, cacahuete/frutos secos, pescado y mariscos. Estas dietas tuvieron su origen en un estudio realizado en niños en Chicago en el que se obtuvo remisión histológica en el 74% <sup>91</sup>. Se han obtenido resultados similares en pacientes de todas las edades, incluyendo un metaanálisis de siete estudios observacionales.

Sin embargo, el seguimiento de estas dietas es complicado. Además, debido el alto nivel de restricción dietética pueden tener consecuencias nutricionales negativas. Por último, el alto número de endoscopias tras la reintroducción de alimentos individuales va en contra de su eficacia y reproducibilidad.

Una versión de esta dieta que elimina solo los cuatro alimentos más frecuentemente responsables (leche de vaca, huevos, trigo y legumbres) ha logrado tasas de remisión entre el 54 y el 71%.

Se recomienda actualmente la suspensión indefinida de el/los alimentos detectados como responsables, aunque no hay evidencia de peso para apoyar esto. Dos estudios demostraron que los pacientes que mantuvieron la evitación de los alimentos indicados

persistieron en remisión. Sin embargo, la indicación de evitar 2 o más alimentos representó un riesgo de no cumplimiento de la dieta y la sustitución de esta por un tratamiento farmacológico<sup>91 92</sup>.

### **3. ESTUDIO ALERGOLÓGICO:**

#### **3.1.- Pruebas en prick**

Las pruebas en prick son un método confiable para diagnosticar la sensibilización mediada por IgE de enfermedades como rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, asma, urticaria, anafilaxis, eczema y alergia a alimentos o a medicamentos. Aportan evidencia de la sensibilización y pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de una sospecha de hipersensibilidad de tipo I. Son mínimamente invasivas, tienen bajo coste y los resultados son inmediatos.

La función de estas pruebas es por lo tanto diagnosticar la hipersensibilidad, mientras que la relevancia clínica de la misma debe ser interpretada en base a la historia clínica.

También puede investigar la predisposición de los pacientes a desarrollar enfermedades atópicas, o identificar las sensibilizaciones más importantes en una determinada población en estudios epidemiológicos. Sin embargo, el número de fuentes alérgicas que puede diagnosticar es limitado y está determinado por los extractos alérgicos a utilizar.<sup>93</sup>

Estos extractos están fabricados a partir de la fuente alérgica inicial (polen, ácaro, alimento, etc). Idealmente un extracto debería contener todas las proteínas alérgicas específicas de la especie y en proporciones similares a las existentes en la naturaleza, sin embargo en la práctica esto es difícil de cumplir. Por lo tanto, es importante conocer la actividad biológica de cada extracto, que es la suma de las actividades individuales de cada uno de los alérgenos que lo componen, para conocer los productos más adecuados para el diagnóstico que serán los que contengan al menos la mayor parte de los alérgenos propios de la fuente que son relevantes desde el punto de vista de sensibilización en la población.

### **Indicaciones:**

- Son el método de elección en reacciones mediadas por IgE.
- Diagnóstico etiológico de pacientes con alergia respiratoria por aeroalérgenos. Se debe disponer de una batería con aquellos de mayor prevalencia en la zona geográfica, en general ácaros, epitelios de animales, hongos y pólenes.
- Alergia alimentaria, para la que se dispone de una gran variedad de extractos de la mayoría de alimentos que suelen causar alergia.

### **Otras indicaciones:**

- Valoración inicial de alergia a medicamentos (si el resultado es negativo se suele proceder a realizar las pruebas intradérmicas).
- Picaduras/mordeduras de insectos (mismo procedimiento que con la alergia a



padece ninguna enfermedad o está recibiendo medicación que interfiera con los resultados de la prueba.

**Tabla 3. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas alérgicas y tiempo que deben evitarse para su realización<sup>94</sup>.**

<b>Medicamento</b>	<b>Suprimir idealmente durante</b>
Antihistamínicos: Cetirizina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina.  Azelaestina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina, bilastina.	1-2 meses  1-10 días
Cromoglicato sódico, nedocromilo sódico, montelukast.	No interfieren
Beta-adrenérgicos, anti-H2, teofilina.	6-72 horas
Antidepresivos: Doxepina, imipraminas, fenotiazinas.	>10 días
Corticoides tópicos	2-3 semanas
Corticoide sistémico: hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)	No es necesario suspender
Ketotifeno	>7 días

2.- Marcar la piel con un bolígrafo o rotulador con los nombres o letras iniciales de los extractos a valorar, separados entre sí al menos 2 cm.

3.- Colocar los extractos sobre la zona marcada de la piel. Se deposita una gota de cada extracto.

4.- A través de la gota, con un ángulo de 90° con respecto a la piel, se punciona con una lanceta para introducir el extracto en la epidermis del paciente, durante al menos un segundo. No debe producirse sangrado, porque puede ser causa de un falso positivo, pero debe penetrarse lo suficiente en la piel para que el extracto la traspase y no obtener un falso negativo. Debe emplearse una lanceta por cada extracto con el fin de no mezclarlos. (Figuras 2 y 3)

**Figura 2: Aplicación de extractos sobre la piel marcada.**



**Figura 3: Punción sobre la piel para la introducción del extracto.**



5.- La lectura de la reacción inmediata se realiza, habitualmente, a los 15-20 minutos. Se considera una prueba positiva un diámetro de pápula por lo menos 3 mm mayor que el del control negativo. También pueden valorarse mediante la media o multiplicación del diámetro mayor por el diámetro a los 90° del punto medio del diámetro mayor, por planimetría o escáner. (Figura 4)

**Figura 4: Resultados de pruebas en prick.**



El mecanismo de acción se basa en utilizar la reactividad cutánea como un marcador de sensibilización alérgica del individuo. Cuando los alérgenos relevantes entran en contacto con la piel, estos se unen a la IgE específica unida a receptores de superficie de mastocitos, los cuales se degranulan, liberando histamina y otros mediadores. Esto se traduce en la producción de eritema y calor, y un habón cuyo diámetro se cuantifica. Si el diámetro del habón es mayor de 3 mm se toma la prueba como positiva. Debe utilizarse un control negativo (usualmente suero salino) y un control positivo (histamina o codeína) para descartar posibles falsos positivos (e.g., dermatografismo) o falsos negativos (e.g., reactividad cutánea disminuida por fármacos). En estos casos se recurriría a pruebas *in vitro* como la determinación de IgE específica. La concordancia

entre esta prueba y la prueba en prick está entre el 85% y el 95% dependiendo del alérgeno y el método utilizado para detectar IgE<sup>93</sup>.

Es un procedimiento generalmente seguro, sin embargo no exento de inducir reacciones alérgicas sistémicas, debería realizarse en un centro en el que exista personal debidamente entrenado y recursos para instaurar el tratamiento necesario.

Debe tenerse cuidado especial cuando se utilizan extractos de fuentes alérgicas que en el pasado hayan causado anafilaxia, o durante la exposición ambiental a alérgenos contenidos en los extractos (por ejemplo durante las épocas polínicas). También debe tenerse cuidado en los pacientes que utilizan tratamiento con betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Deben evitarse en pacientes embarazadas ya que una posible reacción alérgica puede inducir contracciones uterinas, y el uso de adrenalina como tratamiento de las mismas podría ocasionar constricción de la arteria umbilical. Deben evitarse también en pacientes con asma no controlado<sup>93</sup>

### **3.2.- Pruebas epicutáneas o en parche**

Fueron propuestas por Josef Jadassohn (1863-1936), quien reprodujo la clínica de una dermatitis de contacto por yodo y sales de mercurio poniendo nuevamente las mismas sobre la piel del paciente<sup>95</sup>.

Su indicación es la sospecha de eccemas de contacto, en los que no se suele relacionar directamente la clínica a una sustancia específica. Para su realización existen baterías estándar que engloban los contactantes más habituales y suelen detectar el 60-69% de las sensibilizaciones<sup>96</sup>. Un ejemplo de ellas es la realizada por el European Environmental and Contact Dermatitis Group y la del North American Contact Dermatitis Group, o en España, las provenientes de la serie del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto, GEIDC y TRUE-test. Estas series se reevalúan de manera periódica, y en caso de demostrar que la frecuencia de positividad con un alérgeno es menor del 1%, su presencia en la batería estándar puede cuestionarse y eliminarse. En ocasiones, según la historia clínica, se hace necesario emplear baterías o grupos de screening, que incluyen grupos de sustancias relacionadas entre sí como perfumes, cosméticos, o grupos profesionales o, incluso, grupos según las áreas corporales afectas (batería dental, de calzado).

**Figura 5. Colocación de batería de pruebas epicutáneas.**



**Figura 6. Primera lectura de pruebas epicutáneas, a las 48 horas (después de retirar parches).**



**Preparación:**

-Usualmente estas pruebas se colocan en la parte superior de la espalda (Figura 7). Se pueden utilizar otras áreas accesibles, pero se pueden obtener falsos negativos.

-Debe disponerse de un área adecuada de piel sana en la parte alta de la espalda y no se debe aplicar durante procesos patológicos que afecten la piel. Debe también retirarse el pelo si es abundante, así como el exceso de grasa de la piel, con alcohol u otro solvente suave, dejando que se evapore.

-La exposición a radiación UVB intensa al menos en las 4 semanas previas puede interferir en los resultados.

-Debe tomarse en cuenta el uso de los siguientes medicamentos:

Corticoides orales: pueden disminuir la intensidad de las pruebas o negativizarlas. Las presentaciones tópicas en la zona pueden dar falsos negativos. En caso de resultados dudosos, la prueba debe repetirse tras el cese del tratamiento.

Antihistamínicos: teóricamente no influyen en la reactividad de este tipo de prueba, pero debe conocerse si están siendo administrados para la lectura de los resultados.

No se conoce el verdadero efecto de inmunomoduladores, citostáticos, pero también debe apuntarse su uso.

### **Metodología:**

La sustancia sospechosa se pone en contacto sobre piel sana del paciente y se ocluye durante un periodo de tiempo, generalmente 48 horas, antes de retirar los contactantes y realizar lecturas en diferentes días, usualmente lecturas a las 48 horas en el momento de retirar el parche y posteriormente a las 72, 96 horas e incluso después, dependiendo de la experiencia con el contactante en estudio (Figura 8). Si sólo puede realizarse una única lectura por lejanía del paciente, disponibilidad de transporte u otros motivos, la más rentable es la del cuarto día. Debe recordarse que únicamente la conjunción de una prueba positiva con una historia compatible permitiría confirmar el diagnóstico de alergia de contacto.

### **Limitaciones e Interpretación de Resultados de las pruebas epicutáneas:**

- Debe confirmarse que el paciente tiene contacto con la sustancia con resultado positivo y su relación cronológica con la dermatitis en estudio.
- Si la evitación de un contactante es difícil u ocurre en el medio laboral, debe intentarse

confirmar el diagnóstico repitiendo por separado cada una de las pruebas que sean dudosas.

- Algunos productos pueden contener ingredientes que no se especifiquen en las etiquetas (como cosméticos, detergentes, pinturas).

- Se debe saber identificar las lesiones irritativas, el tipo más frecuente de falso positivo, que se presentan como un área de eritema no infiltrado ni papuloso con límite bien definido que coincide justamente con el área de aplicación de la prueba, que usualmente se limita a las primeras 24-48 horas. Por este motivo las lecturas más tardías son las más fiables.

### **Reacciones Adversas:**

-Reacción positiva grave.

-Reacción irritativa grave

-Reacción de Koebner (en psoriasis o liquen plano).

-Rebrote o exacerbación de dermatitis previa,

-Cicatrices, zonas hipo o hiperpigmentadas, sobre todo si el paciente se expone al sol

-Sobreinfecciones, necrosis.

- Riesgo hipotético de nuevas sensibilizaciones causadas por el contacto con alguna de las sustancias de las baterías utilizadas.

### **3.3.- Determinación de IgE específica**

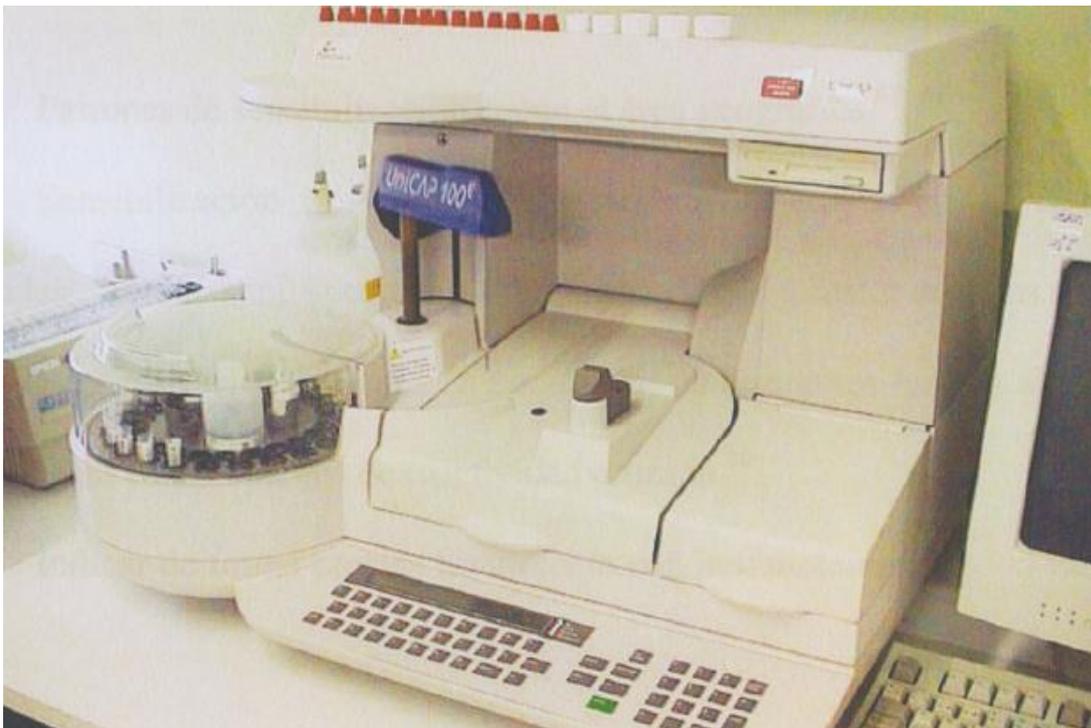
Existen numerosas técnicas que permiten medir directa o indirectamente la IgE sérica. Entre ellas están los inmunoensayos como el RAST (del inglés radio allergosorbent assay), FAST (fluorescent allergosorbant test) y ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay). En estos ensayos los alérgenos se disponen sobre una base sólida de discos de papel de celulosa y se incuban con el suero del individuo. La unión de la IgE específica del suero a los alérgenos se detecta mediante el uso de un anticuerpo anti-IgE humana ligado a una enzima que resulta en un producto colorimétrico o fluorescente que puede medirse. Hay una buena correlación entre los resultados de estas pruebas y la positividad en las pruebas cutáneas o de provocación, así como con los síntomas de alergia. Los resultados *in vitro* positivos a un alérgeno específico demuestran la sensibilización por medio de IgE pero no prueban que el alérgeno sea la causa de los síntomas clínicos.

La medición de anticuerpos IgE específicos en suero tiene un valor diagnóstico similar al de las pruebas cutáneas pero mucha mayor reproducibilidad y no se modifica por la sintomatología recurrente ni el tratamiento (por ejemplo antihistamínicos o antiinflamatorios). En algunos casos, especialmente en individuos alérgicos a alimentos, que pueden sufrir una reacción adversa anafiláctica, las pruebas *in vitro* que utilizan muestras de sangre son un método seguro para determinar niveles de anticuerpos IgE específicos. Las pruebas *in vitro* también se prefieren en individuos que tienen eczema difuso, que no permite realizar pruebas cutáneas.

Unos 500 alérgenos están disponibles para las pruebas *in vitro*, incluyendo pólenes, alimentos, epitelios, drogas, químicos ocupacionales y alérgenos recombinantes.

La identificación de la IgE total elevada tiene poco valor diagnóstico en la patología alérgica. Niveles elevados pueden ser predictores de un mayor riesgo de desarrollar alergia, y a su vez niveles muy bajos pueden indicar una baja probabilidad de sensibilización IgE-mediada<sup>97</sup> Recientemente, la EAACI en su Position Paper acerca de biomarcadores<sup>98</sup> ha planteado una posible utilidad del ratio entre la IgE específica/IgE total, como marcador de mayor probabilidad de éxito de la inmunoterapia específica con alérgenos basado en los resultados de algunos estudios<sup>99, 100, 101</sup>

**Figura 7. Equipo para la determinación de IgE específica, Unicap® IgE Thermo Fisher.**



### **3.4.- MICROARRAYS**

Los ensayos en multiplex se han desarrollado en años recientes para su uso en estudios alergológicos y consisten en la determinación simultánea de la IgE para diferentes alérgenos o extractos alergénicos en una sola prueba. Este principio se ha utilizado en el pasado como screening de alergia (Polycheck®, Allergodip®, Euroline).

Consisten en la utilización como fase sólida de una membrana que contiene una cantidad de alérgenos que pueden estar dispuestos de diferentes formas. Tienen la gran ventaja de poder determinar un amplio perfil de sensibilización mediado por IgE al nivel molecular en una única medición<sup>102</sup>. Esta capacidad de hacer un diagnóstico molecular de proteínas no solo permite identificar una cantidad de diversas fuentes alergénicas que pueden ser causa de alergia, sino también identificar en qué casos la reacción a proteínas de esas fuentes alergénicas es secundaria a reactividad cruzada con otra proteína de otra fuente alergénica que representa la sensibilización primaria. Por lo tanto, son de gran utilidad para separar las fuentes alergénicas que ocasionan una verdadera alergia de otras que pudieran arrojar resultados positivos en pruebas cutáneas pero tener escasa o nula relevancia clínica al no ser la causa de la alergia. Un ejemplo claro de esto es la sensibilización a pólenes, en la que los pacientes pueden mostrar positividad serológica o en pruebas cutáneas a muy diversas especies, e.g., gramíneas, abedul y ambrosía), sin embargo esta puede ser secundaria a panalérgenos presentes en todas las especies con resultado positivo, en este caso profilinas y polcalcinas. En este caso solo se puede determinar una verdadera sensibilización primaria determinando la reactividad del suero del paciente a las proteínas que sirven

como marcadores de sensibilización específica, por ejemplo Bet v 1 para abedul; Phl p 1, Phl p 5 y Phl p 6 para gramíneas y Amb a 1 para ambrosía <sup>102</sup>

El uso de esta herramienta permite además detectar sensibilización a proteínas que pudieran estar ausentes o en baja cantidad en extractos utilizados para otro tipo de pruebas diagnósticas, lo cual es una manera de contrarrestar el problema de la gran variabilidad entre extractos para pruebas de alergia, sobre todo cuando no están estandarizados.

El primer ejemplo de la realización de esta técnica para el diagnóstico de alergia data de 2002, cuando se logró inmovilizar por medio del ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip), 94 moléculas alergénicas recombinantes purificadas en una placa de vidrio que se usó como fase sólida para fijar anticuerpos de tipo IgG e IgE provenientes de 200 microlitros de suero humano diluidos 1:5<sup>103</sup>

La capacidad de esta herramienta para detectar sensibilización o ausencia de la misma a un gran número de alérgenos ha sido explotada como ventaja en varios usos documentados. Se ha utilizado por ejemplo, para seleccionar la inmunoterapia más adecuada para grupos de pacientes <sup>104</sup>, o para detectar los alérgenos que producían exacerbaciones de la clínica en pacientes con dermatitis atópica severa, en quienes las pruebas cutáneas no aportan información útil, y seleccionar las pruebas de IgE específica en suero alérgeno por alérgeno es extremadamente complejo<sup>105</sup>

Entre los ejemplos notables de la aplicación de esta técnica se encuentra el proyecto MeDALL (Mechanisms for the development of allergies) realizado con fondos de la Unión Europea, que ha estudiado cohortes de madres y niños desde su nacimiento, con un chip capaz de detectar sensibilización hasta a 170 alérgenos para determinar los patrones de sensibilización mediada por IgE que se asocian al desarrollo de alergia. La ausencia de necesidad de grandes cantidades de suero representa una gran ventaja en el caso de niños recién nacidos<sup>106</sup>

Actualmente pocas compañías comercializan ensayos de este tipo. Entre los productos que existen en el mercado se encuentra el ImmunoCAP® ISAC 112, disponible desde 2001 (Phadia Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia). Actualmente permite la detección de IgE específica a 112 moléculas diferentes de 51 fuentes alergénicas.

**Tabla 4. Alérgenos presentes para diagnóstico mediante la técnica de ISAC 112® e**

**ImmunoCap®**

TEC	COMPONENTES ALERGÉNICOS					POSIBLES REACTIVIDADES CRUZADAS																								
	FUENTE ALERGÉNICA	FUENTE	COMPONENTE ALERGÉNICO	PESO MOLECULAR (kD)	FUNCIÓN FAMILIA PROTEÍNAS	ESPECÍFICO	FRUTOS	VEGETALES	FRUTOS SECOS	LEGUMBRES	CEREALES	ESPECIAS	POLLEN DE GRAMÍNEAS	POLLEN DE MALEZAS	POLLEN DE ÁRBOLES	LÁTEX	MICROORGANISMOS	ACAROS	ANIMALES	HUEVO	LECHE	CARNE	PESCADO	MARISCO	PARASITOS	INSECTOS	VENENOS			
<b>NO VEGETALES</b>																														
N N N N N N N N N N N N N N N	ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL	Leche de Vaca	Bos d 4	14	Alfa-lactalbúmina	●																								
			Bos d 5	16	Beta-lactoglobulina	●																								
			Bos d 6	67	Albumina suero	●																								
			Bos d 8	25	Caseína	●																								
			Bos d Lactoferrina	78	Lactoferrina	●																								
			Bos d 1	28	Ovomucoide	●																								
		N N N N N	Clara de Huevo	Gal d 2	44	Ovalbúmina	●																							
				Gal d 3	78	Ovotransferrina	●																							
				Gal d 4	14	Lisozima C	●																							
				Gal d 5	69	Livetina (Albumina sérica)	●																							
		R R	Yema de Huevo	Cyp c 1	12	Parvalbúmina	●																							
				Gad c 1	12	Parvalbúmina	●																							
		R R	Carpas	Pen a 1	36	Tropomiosina	●																							
				Pen m 1	38	Tropomiosina	●																							
		N N	Langostino	Pen m 2	40	Arginina Quinasa	●																							
Pen m 4	20			Proteína de unión de Ca2 - Sarcoplasmática	●																									
N X	Carne Roja	Alpha gal		Galactosa-alpha 1,3-galactosa	●																									
R R R N	CUCARACHA	Cucaracha	Bla g 1	46	Cucaracha grupo 1	●																								
			Bla g 2	36	Proteasa Aspártica	●																								
			Bla g 5	23	Glutacion S-transferasa	●																								
			Bla g 7	31	Tropomiosina	●																								
R R R R R R R N R	HONGOS	Alternaria	Alt a 1	16	Glicoproteína ácida	●																								
			Alt a 6	45	Enolasa Fúngica	●																								
		Aspergillus	Asp f 1	18	Familia Mitogilina	●																								
			Asp f 2	37	Proteína de unión a Fibrinógeno	●																								
			Asp f 3	19	Proteína Peroxisomal	●																								
			Asp f 4	30	Desconocida	●																								
			Asp f 6	26	Manganeso superóxido dismutasa	●																								
			Asp o 21	53	Alfa-Amilasa	●																								
Ciadosporium	Cia h 8	28	Manitol deshidro genasa	●																										
R N N R R R R R R	ACAROS	Ácaros	Blo t 5	14	Cistein proteasa	●																								
			Der p 1	24	Cistein proteasa	●																								
			Der p 2	15	Familia NPC2	●																								
			Der p 10	36	Tropomiosina	●																								
			Der f 1	27	Cistein proteasa	●																								
			Der f 2	15	Familia NPC2	●																								
R R R R R R R R R N N N	ANIMALES	Perro	Can f 1	24	Lipocalina	●																								
			Can f 2	19	Lipocalina	●																								
			Can f 3	69	Albumina sérica	●																								
		Gato	Can f 5	28	Arginina Esterasa	●																								
			Fel d 1	14	Uteroglobina	●																								
			Fel d 2	69	Albumina sérica	●																								
		Ratón	Fel d 4	22	Lipocalina	●																								
			Mus m 1	17	Lipocalina (pre-albúmina urinaria)	●																								
		R R	Caballo	Equ c 1	25	Lipocalina	●																							
				Equ c 3	67	Albumina sérica	●																							
N N	Cerdo	Sus s PSA	69	Albumina sérica	●																									
		Sus s	43	Pepsina	●																									
R R R R R	VENENOS	Abeja	Api m 1	16	Fosfolipasa A2	●																								
			Api m 4	3	Melitina	●																								
			Api m 10	50-55	Icaparina	●																								
		Avispa	Pol d 5	23	Antígeno 5	●																								
Ves v 1	34		Fosfolipasa A1	●																										
R R	PARASITOS	Anisakis	Ani s 1	24	Inhibidor serin proteasa	●																								
			Ani s 3	41	Tropomiosina	●																								
X X X	ENZIMAS	Alcalasa	Alcalasa	nd	Bacillus spp	●																								
			Maxatasa	nd	Bacillus licheniformis	●																								
			Savinasa	nd	Bacillus amyloliquefaciens	●																								

● Marcador especie específico    ● Marcador de reactividad cruzada



Los alérgenos están dispuestos en triplicado sobre una placa cubierta de polímero, unidos covalentemente a ella. Una vez que se ha aplicado el suero y lavado los anticuerpos no específicos, se aplica un anticuerpo fluorescente anti-IgE humana, cuya intensidad de fluorescencia se mide en un escáner y es directamente proporcional a la cantidad de IgE en la muestra.

Los valores de las mediciones se reportan semicuantitativamente en unidades estándar de ISAC (ISU-E), y se dividen en 4 categorías:

- 1.- Valores ISU-E  $<0,3$  se toman como negativos.
- 2.- Valores ISU-E entre 0,3 y 1,0 se toman como positivos de bajo nivel.
- 3.- Valores ISU-E entre 1,0 y 15,0 con moderadamente altos.
- 4.- Valores ISU-E  $\geq 15$  son muy altos<sup>102</sup>

Gracias a la extensión del número de alérgenos que se pueden determinar mediante una sola prueba, la valoración mediante ISAC ha sido utilizada en pacientes con anafilaxia diagnosticada inicialmente como idiopática, donde han detectado un 45% más de sensibilizaciones de las diagnosticadas por medio de otras pruebas, y han contribuido a determinar una causa en el 20% de pacientes<sup>107</sup>

Se encuentran también disponibles en el mercado opciones desarrolladas por otras compañías, como el Microtest<sup>108</sup>, Luminex<sup>109</sup> y las placas de FAST<sup>110</sup>

Los microarrays no están implementados en la práctica clínica diaria de rutina por varios motivos. En primer lugar, porque el uso de un panel de alérgenos predeterminado podría detectar una cantidad de sensibilizaciones que no son clínicamente relevantes para el paciente, haciendo difícil su interpretación. Por otro lado, a pesar de cubrir grandes cantidades de alérgenos, es probable que un una cantidad importante de pacientes sea necesario determinar sensibilizaciones no incluidas en el panel sugeridas por la historia clínica. En este apartado entran las diferencias de distribución geográficas de las fuentes alérgicas a nivel mundial, sobre todo las ambientales. Por último, continúa siendo un ensayo relativamente costoso y que en muchos países no está cubierto por la sanidad pública<sup>111</sup>

**Figura 9. Realización de estudio por microarray.**





## **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



## **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

La EEO es una enfermedad que aparece en adultos y niños y afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. La clínica puede ir desde la pirosis y la disfagia hasta los episodios de impactación con alimentos. Su fisiopatología no está del todo comprendida. Por este motivo, tanto los métodos de diagnóstico como las opciones terapéuticas están en constante reevaluación.

Se entiende que esta enfermedad tiene una relación con la atopia, pero el mecanismo a través del cual esta relación se expresa no está determinada, existiendo múltiples teorías pero sin haber un consenso sobre las mismas.

A pesar de que los afectados suelen presentar múltiples sensibilizaciones alérgicas, los síntomas no se suelen desencadenar tras la ingesta de alimentos a los que los pacientes están sensibilizados. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la eliminación de alimentos a los que el paciente está sensibilizado sin clínica alérgica aparente, puede proporcionar mejoría.

Existen pocos estudios que correlacionen la presencia o no de sensibilización atópica y el perfil de esta sensibilización con la enfermedad, o con la evolución de la misma en relación a necesidad de tratamientos o La posibilidad de presentar mejoría histológica, además del comportamiento de la enfermedad relacionado a la presencia o ausencia de esta sensibilización.

Actualmente la gran mayoría de estudios han utilizado las pruebas diagnósticas de rutina más generalizadas (prick-test, determinación de IgE específica). Sin embargo, el número de alérgenos que se pueden incluir en las mismas está limitado, en el caso de las pruebas cutáneas porque estas se aplican directamente en un área determinada de la piel que suele ser el brazo, además de que deben tener cierto grado de separación entre sí (unos 3 cm), y en el caso de la IgE porque se hace el ensayo para cada alérgeno o fuente alérgica consume un volumen de la muestra de suero del paciente, además de tener costes poco abordables en caso de ser múltiples. Estas limitaciones llevan a que los alérgenos a testar suelen seleccionarse de manera individual y dirigida a cada paciente en base a la historia clínica, y a que en ocasiones sea difícil determinar si existe una verdadera sensibilización a una fuente alérgica o simplemente un fenómeno de reactividad cruzada dependiente de una sensibilización primaria a un alérgeno similar proveniente de una fuente alérgica diferente, a menos que se realizaran pruebas con proteínas específicas que existen en varias fuentes alérgicas, conocidas como panalérgenos, lo cual aumentaría a su vez la carga de trabajo y recursos al hacer el diagnóstico. No debemos olvidar que aunque es un fenómeno muy poco común, las pruebas cutáneas también pueden presentar como complicación reacciones adversas sistémicas, incluso la muerte, aunque en casos muy contados.

Además, las pruebas de provocación con alimentos no están indicadas por la posibilidad de desencadenar un reacción anafiláctica en alimentos cuya tolerancia no esté probada, o porque en alimentos ya tolerados no aportan información adicional porque no están directamente relacionadas con los síntomas de la enfermedad.

Por estos motivos, se hace necesario utilizar técnicas novedosas que permitan entre otras cosas ampliar de manera importante el número de alérgenos utilizados, ya que la falta de correlación de las sensibilizaciones a buscar con la clínica imposibilita el realizar pruebas diagnósticas dirigidas por la historia del paciente, y porque debe buscarse la mayor cantidad posible de alérgenos dentro del estudio de la fisiopatología de la enfermedad.

En años recientes se ha introducido lentamente el uso de un método de análisis molecular consistente en el uso de microarrays. Este ensayo es capaz de diagnosticar sensibilización a una lista predeterminada de hasta 112 alérgenos (nativos y recombinantes), que de entrada es mayor que el promedio de extractos alérgicos que se podrían realizar en pruebas cutáneas incluso utilizando el área de ambos brazos en un mismo tiempo, y reduciría los costes y el uso de suero que serían necesarios para investigar la sensibilización al mismo número de alérgenos mediante la IgE específica.

Tomando en cuenta que la EEO se ha considerado por muchos años un conjunto de patologías que tienen un cuadro sintomático común, la hipótesis planteada consiste en que: **mediante el diagnóstico alergológico incluyendo el uso de microarrays, se evidenciarán diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de sensibilización atópica y el perfil de esta sensibilización entre los individuos sanos, polínicos y los pacientes con EEO, y entre los pacientes con EEO sensibilizados y no sensibilizados;**

**y estas diferencias tendrán un impacto en los parámetros de evolución clínica en los pacientes con EEO.**

## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

En vista de que los estudios diagnósticos alergológicos utilizados de rutina en la práctica clínica y en los estudios previos no han determinado una vía clara mediante la cual la tendencia a la atopia de los pacientes con EEo ejerce un impacto en el mecanismo de acción de la enfermedad, se han propuesto los siguientes objetivos en este estudio:

### **General:**

Determinar la relación entre el perfil de sensibilización atópica establecido por medio de la técnica de microarrays y la presencia de EEo así como su evolución clínica.

### **Específicos:**

- 1.- Comparar los perfiles de sensibilización de pacientes con EEo con los de dos grupos de pacientes sin EEo: un grupo de individuos sanos y otro de pacientes asmáticos con alergia a pólenes.
- 2.- Comparar la eficacia del microarray para diagnosticar sensibilizaciones con la del prick e IgE específica en los tres grupos de pacientes.
- 3.- Describir la correlación de la presencia o no de sensibilización y el perfil de esta en caso de existir con la necesidad de uso de tratamientos y la frecuencia de las consultas médicas en los pacientes con EEo como indicadores de gravedad de la enfermedad.

4.- Describir la relación de la presencia o no de sensibilización y el perfil de la misma en caso de existir, con la remisión histológica en cualquier momento del seguimiento, definida como la disminución del recuento de eosinófilos a un número inferior a 15 eosinófilos por campo de gran aumento, en pacientes con EEO.

5.- Comparar la eficacia, medida en mejoría o empeoramiento subjetivos de la EEO, necesidad de uso de tratamientos y frecuencia de las consultas médicas mejoría, y remisión histológica del tratamiento con: a.- Dietas de eliminación de alimentos positivos en el estudio alergológico, b.- Dietas de eliminación empíricas y c.- Inmunoterapia a alérgenos ambientales en el tratamiento de la EEO.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1.- BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN:**

Para la consecución de los objetivos, se procedió a realizar una búsqueda de la bibliografía publicada hasta la fecha mediante filtros metodológicos (Clinical queries, SUM Search, Grade, Cochrane Library) aplicando los criterios de la normativa CONSORT de febrero 2009 y de CALIDAD 2011 del Hospital Universitario Rio Hortega, intentando ofrecer un servicio de máxima confortabilidad a los pacientes que consintieran su inclusión en el estudio (Declaración de Helsinki y UNESCO) y teniendo en cuenta la complejidad de la interacción humano-técnológica, primando siempre al factor humano.

### **2.- TIPO DE ESTUDIO:**

Se basó en un estudio transversal con casos y controles. La selección de la muestra se realizó a razón de 1 caso/2 controles.

### **3.- GRUPOS:**

#### **3.1.- Pacientes con esofagitis eosinofílica (40 pacientes):**

Los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica procedieron de una base de datos de pacientes con esta patología recogida a partir de 2008 en el Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Rio Hortega. Solo se escogieron pacientes que hubieran sido valorados en el servicio de Alergología por esta patología, bien por haber sido derivados a este servicio por Atención Primaria o por haberse solicitado interconsulta desde el Servicio de Digestivo. A todos estos pacientes se les realizó un estudio alergológico, que incluyó además de las técnicas de prick y de IgE específica de rutina, un

diagnóstico molecular de alergia mediante recogida de sueros y la utilización de la técnica de microarray.

Se recogieron datos: edad y sexo del paciente, edad de aparición de los síntomas, síntomas y recuentos de eosinófilos/campo.

Durante el seguimiento, estos pacientes recibieron tratamiento farmacológico con IBP, corticoides y/o inmunoterapia con alérgenos (IT), además de dietas de eliminación guiadas por alergia (según resultados de estudio alergológico) o empíricas. La indicación de cada uno de estos tratamientos no siguió un protocolo determinado y se realizó en base al criterio médico.

### **3.2.- Asmáticos alérgicos a pólenes de gramíneas (40 pacientes):**

Se partió de un registro de 23.873 pacientes atendidos en los últimos 25 años en la consulta de Alergia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, de los que se seleccionaron de forma aleatoria simple 40 pacientes asmáticos polínicos con residencia habitual en Valladolid o provincia, de ambos sexos, que desde su nacimiento hubieran vivido en la misma casa y ambientes, y que cumplieran criterios similares de severidad clínica de su asma. Se definió como asmáticas a todas las personas que sufrieran disnea por obstrucción variable del flujo aéreo sin otra causa demostrable o episodios de tos durante 3 noches consecutivas y trastornos del sueño desde los 6 meses de edad (Criterios ISAAC). La sensibilización a pólenes se definió como la presencia de:

- a) una o más pruebas cutáneas positivas a polen,
- b) un CAP (IgE) positivo  $> 0,35$  IU/mL a estos alérgenos o
- c) provocación específica positiva.

El diagnóstico de asma por alergia a pólenes de gramíneas se definió por prick e IgE específica. Se eligió como parámetro mensurable en los resultados de las anteriores

pruebas al polen *Lolium perenne*, por ser éste el polen de gramínea de más importancia alérgica en nuestra región. Se excluyó a pacientes no nacidos en nuestra área o residentes en otras zonas distantes. Todos los pacientes fueron estudiados utilizando las mismas pruebas diagnósticas. Se admitió que todos ellos habían sido expuestos a similares concentraciones de pólenes y polución y otros factores ambientales, gracias a los análisis de niveles de calidad ambiental que son amablemente enviados de manera semanal desde la Dirección de Salud Pública de la Consejería de Sanidad.

### **3.3.- Grupo control (40 pacientes):**

Estuvo constituido por 40 personas sanas, no fumadores ni expuestos a tabaco, seleccionados de forma aleatoria por la Unidad de Hemodonación del SACYL. Ninguno de ellos había tenido que acudir a consulta de Alergia.

El protocolo fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HURH.

## **4.- ESTUDIO ALERGOLÓGICO:**

### **4.1.- Pruebas “in vivo”:**

Pruebas cutáneas que se realizaron con técnica convencional de prick para el caso de alérgenos comercializados y con proteínas purificadas de trigo, nativas y recombinantes. Para la realización de las pruebas de prick se procedió de acuerdo con las normas de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI). Así, tras depositar una gota de cada alérgeno a testar en la zona volar del antebrazo, se realizó una mínima punción, que no debía alcanzar la dermis, a través de la gota con una lanceta. El exceso de extracto se retiró a continuación y tras un tiempo de espera de 15 minutos, se procedió a la lectura del resultado, considerando positiva aquella prueba

que produjera un habón de diámetro mayor igual o superior a 3 mm. Cada alérgeno se probó por duplicado y los resultados se registraron en una hoja de recogida de datos para su posterior digitalización. Se utilizó una batería estandar de extractos de aeroalérgenos y alimentos que incluyó pólenes (gramíneas, árboles, malezas y flores), ácaros (domésticos y de almacenamiento), hongos, alérgenos animales y alimentos comunes: trigo, cebada, centeno, huevo, leche, legumbres, frutos secos, pescados, mariscos, anisakis, profilinas (ALK-Abelló, Madrid, España).

#### **4.2.- Pruebas "in vitro"**

##### **IgE específica:**

En base a la historia clínica y a la positividad de las pruebas in vivo, en un número variable de paciente en cada grupo se determinaron niveles de IgE específica a las fuentes alérgicas clínicamente relevantes.

##### **Técnica de microarrays:**

Se realizaron ensayos de micromatrices o microarrays consistentes en bio-paneles de alérgenos pegados a una placa de sílice ISAC Thermofisher Scientific® (Uppsala, Suecia). Mediante estos ensayos, en una muestra de suero de cada paciente se midió la respuesta a un grupo previamente fijado de 112 proteínas potencialmente alérgicas de diferentes orígenes incluyendo alérgenos mayoritarios y panalérgenos (profilinas, polcalcinas, CCD, etc.).

Estos ensayos permitieron obtener información extensa sobre el mapa de sensibilización de cada paciente y de cada grupo de pacientes a las proteínas implicadas y

posteriormente valorar su relevancia clínica, las posibles reactividades cruzadas y el impacto de estas sobre la clínica y el manejo de la enfermedad.

En base a los resultados del estudio alergológico se calculó la frecuencia con la cual se diagnosticó sensibilización a cada uno de los alérgenos en cada uno de los grupos, con cada una de las pruebas realizadas. Se realizó un profundo análisis comparativo entre los grupos y las herramientas diagnósticas utilizadas. Posteriormente se agrupó a los pacientes según la positividad o no del estudio realizado por técnica de microarray para el posterior análisis por subgrupos (pacientes con microarray positivo y pacientes con microarray negativo).

## **5.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA:**

Se valoraron desde el punto de vista clínico, histológico y terapéutico.

### **5.1.- Presentación clínica:**

Se determinaron las variables sociodemográficas a saber: la distribución según el sexo, y la edad de los pacientes de cada grupo al momento de la valoración alergológica.

En el grupo con microarray positivo se determinó la frecuencia de la positividad de cada uno de los alérgenos.

### **5.2.- Variables terapéuticas:**

Se determinaron los años de tratamiento y el número total de consultas por paciente desde el inicio de la valoración clínica por el servicio de Aparato Digestivo del HURH hasta el momento de la recogida de los datos clínicos para cada grupo. En vista de que la duración del tratamiento para todos los pacientes de la muestra mostró una gran

variabilidad, se decidió calcular el número de consultas por año dividiendo el total de consultas entre el número de años, como una forma de evidenciar la severidad de la enfermedad, dado que la frecuencia de las consultas para cada paciente fue determinada por su médico tratante, proporcionalmente a la necesidad de seguimiento y ajustes del tratamiento, así como consultas por empeoramiento o urgencias derivadas de la enfermedad.

También, como medida del uso de cada tratamiento, se calculó el porcentaje de pacientes que habían recibido un solo tipo de tratamiento farmacológico (IBP o corticoides deglutidos) o combinaciones de ambos, y de otros (corticoides orales, azatioprina, etc), además del tipo de dieta de eliminación (guiada por alergia, empírica o ambas) y del uso de inmunoterapia para toda la muestra y para el grupo de pacientes con microarray positivo y el de los que tenían microarray negativo.

Para cuantificar la necesidad de tratamiento, se calculó el ratio de consultas/año, resultado de dividir el número de consultas en las que se indicó cada tratamiento farmacológico (IBP o corticoides deglutidos) entre el total de años de tratamiento. Se calculó también el ratio de meses/año, resultado de dividir el número de meses que recibieron cada uno de esos tratamientos entre el total de años de tratamiento para toda la muestra y para el grupo de pacientes con microarray positivo y el de los que tenían microarray negativo

### **5.3.- Impacto de los resultados del estudio por microarrays sobre el tratamiento:**

#### **5.3.1.- Mejoría subjetiva:**

Se determinó por cada paciente el porcentaje de consultas en las que éste refirió subjetivamente encontrarse mejor (M), igual (I) o tener empeoramiento (E), y se calculó el promedio de cada una de estas variables para el subgrupo que recibió cada dieta y el que recibió inmunoterapia. En el caso de las dietas guiadas por estudio alergológico e inmunoterapia se tomó en cuenta el período total de tiempo en que el paciente recibió con cada uno de los dos tratamientos, sin importar que se solaparan, hasta la última valoración recogida, o hasta el inicio de dieta empírica en el caso de que la hubieran recibido.

#### **5.3.2.- Remisión histológica:**

Del total de pacientes que tuvieron mejoría histológica durante cualquier momento del seguimiento (definida como la disminución del recuento de eosinófilos en las biopsias de esófago <15 eosinófilos/campo), se determinó en cuántos el microarray había sido positivo y en cuántos negativo. Se calculó de este subgrupo el número de pacientes que habían sido tratados con cada una de las opciones farmacológicas, con cada una de las dietas, y con inmunoterapia, y con más de una de las dietas y/o inmunoterapia.

#### **5.3.3.- Número de consultas y tratamientos farmacológicos según dietas e inmunoterapia:**

Se determinó el ratio de consultas y meses en tratamiento con terapia farmacológica para los pacientes que recibieron o no cada una de las dietas o inmunoterapia, en

comparación en cada caso con los que no fueron tratados con cada uno de estos enfoques terapéuticos.

#### **6.- Análisis estadísticos:**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 22.0. Para analizar la asociación entre las variables del estudio se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuera mayor de un 20% se calculó mediante el test exacto de Fisher o Prueba de razón de verosimilitudes. Se realizó la prueba t de Student para muestras independientes en la comparación de los valores medios y cuando el número de grupos a comparar fue mayor se utilizó el ANOVA. En el caso de descartarse la homogeneidad de la muestra, se realizó la prueba de Welch-ANOVA con una comparación entre grupos mediante el análisis de Games-Howell. Aquellos valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## **RESULTADOS**



## **1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

Se incluyeron 40 pacientes de cada grupo: EEO, polínicos y sanos. En la Tabla 5 se observa su distribución por edad y sexo.

**Tabla 5. Edad y sexo**

Sexo	EEO	"p"	Polínicos	"p"	Sanos	"p"
"n"	40		40		40	
Mujeres	7 (17,5%)		18 (45%)		5 (12,5%)	
Hombres	33 (82,5%)	<0,001	22 (55%)	(>0,05)	35 (87,5%)	<0,001
Edad promedio (p<0,001)	35,57 ± 14,76		24,6 (±7,30)		32,62 (±11,81)	

En relación al sexo de los tres grupos, la diferencia entre la cantidad de hombres y mujeres fue estadísticamente significativa en el grupo de los pacientes con EEO y en el de los sanos, predominando en ambos el sexo masculino.

En cuanto a la edad se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Estas diferencias provienen de comparar el grupo de los polínicos con los pacientes con EEO (p<0,001) y con los sanos (p=0,001), sin encontrar entre los pacientes con EEO y los sanos diferencias estadísticamente significativas (p=0,58).

## **2.- RESULTADOS ESTUDIO ALERGOLÓGICO**

En las siguientes tablas se puede observar el número de individuos de cada grupo que presentaron resultado positivo para cada uno de los alérgenos o fuentes alérgicas estudiados mediante las técnicas de microarray (Tabla 6a), prick (Tabla 6b) e IgE específica (Tabla 6c).

**Tabla 6a. Resultados microarray para cada alérgeno según grupo.**

Alérgeno	EEO microarray positivo (n= 40)	%	Polínicos microarray positivo (n= 40)	%	Sanos microarray positivo (n= 40)	%
Cyn d 1	14	35	17	42,5	0	0
Pol 1	13	32,5	36	90	1	2,5
Nuez	9	22,5	3	7,5	0	0
Gato	8	20	1	2,5	0	0
Pol 4	7	17,5	19	47,5	0	0
Pru p 3	7	17,5	1	2,5	0	0
Art v 3	7	17,5	2	5	0	0
Cor a 8	6	15	2	5	0	0
PR-10 Avellana	6	15	3	7,5	0	0
Pol 5	5	12,5	4	10	0	0
Ani s 1	5	12,5	2	5	2	5
Prof L	5	12,5	2	5	0	0
Pol 6	4	10	14	35	0	0
Alt a 1	4	10	2	5	0	0
Prof T	4	10	2	5	0	0
Prof G	3	7,5	7	17,5	0	0
Leche	3	7,5	1	2,5	0	0
Pol 2	2	5	32	80	0	0
Der p 1	2	5	1	2,5	0	0
Ves v 5	2	5	0	0	0	0
Perro	2	5	0	0	0	0
Pol G	2	5	3	7,5	0	0
Soja	2	5	0	0	0	0
Olea	2	5	0	0	0	0
Trigo	2	5	0	0	0	0
Der p 2	1	2,5	1	2,5	1	2,5
Pol T	1	2,5	1	2,5	0	0
CCD	1	2,5	0	0	0	0
PR-10 manzana	1	2,5	0	0	0	0
PR-10 melocotón	1	2,5	0	0	0	0
Kiwi	1	2,5	1	2,5	1	2,5
Huevo	1	2,5	0	0	0	0
Nuez	1	2,5	0	0	0	0
Anacardo	2	5	0	0	0	0
PR-10 cacahuete	0	0	1	2,5	0	0
Total	136		158		5	

**Tabla 6b. Resultados prick para cada alérgeno según grupo.**

Alérgeno	EEO prick positivo	%	Polínicos Prick positivo	%2	Sanos Prick positivo	%3
<i>Cynodon dactylon</i>	8	20	20	50	1	2,5
<i>Lolium perenne</i>	7	17,5	36	90	2	5
<i>Phleum pratense</i>	3	7,5	15	37,5	0	0
<i>Olea europaea</i>	2	5	14	35	0	0
Leche	2	5	1	2,5	0	0
Cacahuete	2	5	2	5	0	0
Avellana	2	5	3	7,5	0	0
Melocotón	2	5	3	7,5	0	0
Latex	2	5	0	0	0	0
<i>Artemisia vulgaris</i>	1	2,5	6	15	0	0
<i>Chenopodium album</i>	1	2,5	8	20	0	0
Gato	1	2,5	2	5	0	0
<i>D. pteronyssinus</i>	1	2,5	1	2,5	0	0
<i>D. farinae</i>	1	2,5	1	2,5	1	2,5
Castaña	1	2,5	1	2,5	0	0
Piñón	1	2,5	2	5	0	0
<i>Anisakis simplex</i>	1	2,5	2	5	3	7,5
Lechuga	1	2,5	0	0	0	0
Tomate	1	2,5	2	5	0	0
Melón	1	2,5	1	2,5	0	0
Banana	1	2,5	0	0	0	0
Manzana	1	2,5	2	5	0	0
Anacardo	2	5	0	0	0	0
<i>Platanus acerifolia</i>	0	0	11	27,5	0	0
<i>Cupressus arizonica</i>	0	0	4	10	0	0
Almendra	0	0	2	5	0	0
<i>Alternaria alternata</i>	0	0	2	5	0	0
Trigo	0	0	2	5	0	0
Cebada	0	0	2	5	0	0
Centeno	0	0	2	5	0	0
Legumbres	0	0	2	5	0	0
Perejil	0	0	1	2,5	0	0
Anacardo	0	0	1	2,5	0	0
Conejo	0	0	1	2,5	0	0
<i>L. destructor</i>	0	0	1	2,5	0	0
Guisante	0	0	1	2,5	0	0
Mostaza	0	0	1	2,5	0	0
Perro	0	0	0	0	1	2,5
Total	45		155		8	

**Tabla 6c. Resultados IgE específica para cada alérgeno según grupo.**

Alérgeno	EEO IgE positiva	%	Polínicos IgE positiva	%	Sanos IgE positiva	%
<i>Lolium perenne</i>	3	7,5	24	60	0	0
<i>Cynodon dactylon</i>	4	10	12	30	0	0
<i>Phleum pratense</i>	1	2,5	9	22,5	0	0
<i>Olea euroaea</i>	1	2,5	6	15	0	0
Melocotón	0	0	7	17,5	0	0
<i>Platanus acerifolia</i>	0	0	5	12,5	0	0
<i>Artemisia vulgaris</i>	1	2,5	3	7,5	0	0
Avellana	0	0	4	10	0	0
<i>Chenopodium album</i>	0	0	3	7,5	0	0
<i>Anisakis simplex</i>	1	2,5	2	5	2	5
Leche	1	2,5	1	2,5	0	0
Cacahuete	0	0	1	2,5	0	0
Piñón	0	0	2	5	0	0
Tomate	0	0	1	2,5	0	0
<i>Alternaria alternata</i>	0	0	2	5	0	0
Castaña	0	0	1	2,5	0	0
Almendra	0	0	2	5	0	0
Manzana	0	0	1	2,5	0	0
Perejil	0	0	2	5	0	0
<i>Cupressus arizonica</i>	0	0	1	2,5	0	0
Gato	0	0	1	2,5	0	0
Conejo	0	0	1	2,5	0	0
<i>D. pteronyssinus</i>	1	2,5	1	2,5	0	0
<i>D. farinae</i>	0	0	1	2,5	0	0
<i>L. destructor</i>	0	0	1	2,5	0	0
Trigo	0	0	1	2,5	0	0
Legumbres	0	0	1	2,5	0	0
Mostaza	0	0	1	2,5	0	0
Melón	0	0	1	2,5	0	0
Latex	1	2,5	0	0	0	0
Total	14		98		2	

En general se observa una alta prevalencia de sensibilización a pólenes, que ocupa los primeros lugares independientemente del método diagnóstico utilizado. En el diagnóstico por microarray, en el grupo de los pacientes con EEO esto se cumple en los dos alérgenos más frecuentes, pertenecientes al grupo 1 de gramíneas y a *Cynodon*

*dactylon*, pero esta predominancia se observa mucho más claramente en los pacientes polínicos, donde la mayoría de las positividades se concentra muy claramente en Cyn d 1 y los grupos 1, 2, 4, 5, y 6 de gramíneas. En los individuos sanos hay un número significativamente menor de sensibilizaciones a todo tipo de alérgenos. Las técnicas de prick e IgE específica se corroboran esta mayoría de pacientes sensibilizados a gramíneas en el grupo de la EEO.

**Tabla 6d. Resumen del número de sensibilizaciones diagnosticadas en cada grupo.**

Grupo	Positividades Microarray	"p"	Positividades prick	"p"	Positividades IgE	"p"
Eeo	136	<0,001	45	<0,001	14	<0,001
Polínicos	158		155		98	
Sanos	5		8		2	

Con las tres herramientas diagnósticas utilizadas se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para el número de positividades encontrado en las pruebas. Este número siempre es mayor en los pacientes polínicos, seguido por los pacientes con EEO, aunque en el caso del microarray es en el que más cerca se encuentran estos dos valores.

**Tabla 6e. Promedio de sensibilizaciones diagnosticadas por paciente.**

Grupo	Promedio diagnósticos positivos /paciente		
	Microarray	Prick	IgE
Eeo	3,4	1,125	0,35
Polínicos	3,95	3,875	2,45
Sanos	0,125	0,2	0,05
"p"	<0,001	<0,001	<0,001

Si se calcula el promedio del número de positividades por paciente para cada grupo, observamos diferencias estadísticamente significativas entre ellos para esta cifra. Estadísticamente al realizar las comparaciones individuales, vemos que en el caso del microarray, estas diferencias provienen de comparar los sanos con cualquiera de los otros grupos, pero **entre el grupo de EEO y los polínicos no existen diferencias estadísticamente significativas**. En el caso del prick, los tres grupos muestran diferencias estadísticamente significativas entre sí. Con respecto a la IgE, entre el grupo de EEO y en el de los sanos no existen diferencias estadísticamente significativas, y en las demás comparaciones sí.

### **3.- EFICACIA DIAGNÓSTICA DE CADA PRUEBA**

En las siguientes tablas se compara el número de pacientes con diagnóstico positivo para cada fuente alérgica detectado por cada una de las herramientas diagnósticas en un mismo grupo de individuos (EEO en la Tabla 7a, polínicos en la tabla 7b y sanos en la tabla 7c). Cuando en un mismo paciente se contabilizaron positividades a más de un alérgeno mayoritario de una misma fuente alérgica, estas se agruparon como un diagnóstico único de sensibilización a esa fuente alérgica.

**Tabla 7a. Diagnóstico de sensibilización a fuentes alergénicas en pacientes con EEO según la herramienta utilizada**

Fuente alergénica	Diagnóstico por microarray	Diagnóstico por prick	Diagnóstico por IgE	"p"
Gramíneas	16	8	4	<0,01
<i>Cynodon dactylon</i>	14	8	4	<0,01
Avellana	12	2	0	<0,05
Nuez	10	0	0	n/a
Gato	8	1	0	>0,05
Melocotón	8	2	0	<0,05
<i>Artemisia vulgaris</i>	7	1	1	<0,05
<i>Anisakis simplex</i>	5	1	1	<0,05
<i>Alternaria alternata</i>	4	0	0	n/a
Leche	3	2	1	<0,05
<i>D. pteronyssinus</i>	3	2	1	<0,05
Ves v 5	2	0	0	n/a
Perro	2	0	0	n/a
Soja	2	0	0	n/a
<i>Olea europaea</i>	2	2	1	>0,05
Trigo	2	0	0	n/a
Manzana	1	1	0	n/a
Kiwi	1	0	0	n/a
Huevo	1	0	0	n/a
Anacardo	2	2	0	n/a
Cacahuete	0	2	0	n/a
Látex	0	2	1	>0,05
<i>Chenopodium album</i>	0	1	0	n/a
Castaña	0	1	0	n/a
Piñón	0	1	0	n/a
Lechuga	0	1	0	n/a
Tomate	0	1	0	n/a
Melón	0	1	0	n/a
Banana	0	1	0	n/a
Total	105	43	14	<0,001

**Tabla 7b. Diagnóstico de sensibilización a fuentes alérgicas en pacientes polínicos según la herramienta utilizada**

Alérgeno	Diagnóstico por Microarray	Diagnóstico por Prick	Diagnóstico por IgE	"p"
Gramíneas	39	36	24	<0,001
Cynodon	17	20	12	<0,001
Avellana	5	3	4	<0,001
Nuez	3	0	0	n/a
Artemisia	2	6	3	<0,001
Anisakis	2	2	2	n/a
Melocotón	1	3	7	<0,05
Anacardo	0	1	0	n/a
Alternaria	2	2	2	n/a
Gato	1	2	1	>0,05
D. pteronyssinus	2	1	1	>0,05
Manzana	0	2	1	>0,05
Leche	1	1	1	n/a
Trigo	0	2	1	>0,05
Olivo	0	14	6	<0,001
Cacahuete	1	2	1	>0,05
Kiwi	1	0	0	n/a
D. farinae	0	1	1	n/a
Platanus	0	11	5	<0,001
Chenopodium	0	8	3	<0,05
Cupressus	0	4	1	>0,05
Piñón	0	2	2	n/a
Castaña	0	1	1	n/a
Tomate	0	2	1	>0,05
Almendra	0	2	2	n/a
Cebada	0	2	0	n/a
Centeno	0	2	0	n/a
Legumbres	0	2	1	>0,05
Melón	0	1	1	n/a
Perejil	0	1	2	>0,05
Mostaza	0	1	1	n/a
Conejo	0	1	1	n/a
Lepidoglyphus	0	1	1	n/a
Guisante	0	1	0	n/a
Total	77	140	89	<0,001

**Tabla 7c. Diagnóstico de sensibilización a fuentes alergénicas en individuos sanos según la herramienta utilizada**

Alérgeno	Diagnóstico por Microarray	Diagnóstico por Prick	Diagnóstico por IgE	"p"
Anisakis	2	3	2	>0,05
Gram	1	2	0	>0,05
D. pteronyssinus	1	0	0	n/a
Kiwi	1	0	0	n/a
Perro	0	1	0	n/a
Cynodon	0	1	0	n/a
D. farinae	0	1	0	n/a
Total	5	8	2	<0,001

Al realizar estas comparaciones, **en el grupo de pacientes con EEO observamos para un grupo importante de fuentes alergénicas un mayor número de diagnósticos positivos que con las otras dos herramientas, encontrándose diferencias estadísticamente significativas**, concretamente para grupo gramíneas y *Cynodon dactylon* (las dos fuentes alergénicas más frecuentes), además de avellana, melocotón, *Artemisia vulgaris*, *Anisakis simplex*, leche y *Dermatophagoides pteronyssinus*. **Al comparar el total de positividades de cada prueba también obtenemos diferencias estadísticamente significativas a favor del microarray.**

En el caso de los pacientes polínicos en cambio, la superioridad de una única herramienta no es tan clara, encontrándose una mayoría de fuentes alergénicas para las que el prick mostró más resultados positivos que las otras dos herramientas con diferencias estadísticamente significativas para *Cynodon dactylon*, *Artemisia vulgaris*, *Olea europaea*, *Platanus acerifolia* y *Chenopodium album*. Estas diferencias favorecen al microarray en el caso de las gramíneas, la fuente alergénica con el mayor número de positividades, y la avellana; y a la IgE específica para el melocotón. Cuando comparamos el total de positividades para cada prueba se encuentra un mayor número

de diagnósticos por prick siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo de los individuos sanos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las técnicas en relación al diagnóstico de fuentes alérgicas individuales, sin embargo al comparar el total de positividades estas diferencias sí existen a favor del prick.

**Tabla 7d. Resumen de las sensibilizaciones a fuentes alérgicas**

Grupo	Diagnóstico por Microarray	Diagnóstico por Prick	Diagnóstico por IgE
Eo	105	43	14
Polínicos	77	140	89
Sanos	5	8	2
Total	187	191	103

Al comparar entre sí el total de diagnósticos realizados por cada herramienta diagnóstica, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la IgE específica y cualquiera de los otros dos (“p” <0,001) más no al comparar entre sí el microarray y el prick (“p”>0,05). Por lo tanto, para el total de pacientes, el número de fuentes alérgicas diagnosticadas por estas dos herramientas no muestra diferencias estadísticamente significativas, y estas aparecen al analizar los grupos individualmente.

#### **4.- PANALÉRGENOS**

En las siguientes tablas podemos ver un listado de los individuos en los que el prick test (Tabla 8a) o la IgE específica (Tabla 8b) diagnosticaron un mayor número de positividades que el microarray para la misma fuente alérgica, y los panalérgenos diagnosticados por el microarray en estos mismos pacientes.

**Tabla 8a. Panalérgenos en pacientes con mayores positividades en prick que en microarray.**

Fuente alérgica	Grupo	Pacientes Prick+/Array-	Panalérgenos positivos en microarray									
			LTP	%	Profilinas	%	Polcalcinas	%	CCD	%	PR-10	%
Cynodon	Polínicos	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Artemisia	Polínicos	5	1	20	1	20	1	20	0	0	1	20
Melocotón	Polínicos	2	1	50	1	50	1	50	0	0	1	50
Anacardo	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100
Manzana	Polínicos	2	2	100	1	50	1	50	0	0	2	100
Trigo	Polínicos	2	2	100	1	50	1	50	0	0	1	50
Olivo	Polínicos	14	1	7,14	6	42,86	2	14,29	0	0	2	14,29
Cachete	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	0	0
Platanus	Polínicos	11	1	9,09	1	9,09	1	9,09	0	0	0	0
Chenopodium	Polínicos	8	1	12,5	2	25	2	25	0	0	0	0
Cupressus	Polínicos	4	1	25	2	50	2	50	0	0	1	25
Piñón *	Polínicos	2	2	100	2	100	2	100	0	0	0	0
Castaña *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100
Tomate *	Polínicos	2	1	50	1	50	1	50	0	0	1	50
Almendra *	Polínicos	2	1	50	1	50	1	50	0	0	1	50
Cebada *	Polínicos	2	1	50	1	50	1	50	0	0	1	50
Centeno *	Polínicos	2	1	50	1	50	1	50	0	0	1	50
Legumbres *	Polínicos	2	1	50	2	100	1	50	0	0	2	100
Melón *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100
Mostaza *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100
Guisante *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100
Perejil *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100

**Tabla 8a. Panalérgenos en pacientes con mayores positividades en prick que en microarray (Continuación).**

Fuente alérgica	Grupo	Pacientes Prick+/Array-	Panalérgenos positivos en microarray									
			LTP	%	Profilinas	%	Polcalcinas	%	CCD	%	PR-10	%
Cacahuete	Eeo	2	2	100	1	50	1	50	1	50	1	50
Látex	Eeo	1	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0
Chenopodium	Eeo	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Castaña *	Eeo	1	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
Piñón *	Eeo	1	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
Lechuga *	Eeo	1	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
Tomate *	Eeo	1	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
Melón *	Eeo	1	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100
Banana *	Eeo	1	0	0	1	100	1	100	0	0	1	100
Gramíneas	Sanos	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cynodon	Sanos	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\*no incluido en microarray

**Tabla 8b. Panalérgenos en pacientes con mayores positividades en IgE específica que en microarray.**

Fuente alergénica	Grupo	Pacientes IgE+/Array-	Panalérgenos positivos en microarray										
			LTP	%	Profilinas	%	Polcalcinas	%	CCD	%	PR-10	%	
Látex	Eeo	1	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	0
Melocotón	Polínicos	6	1	16,67	3	50	2	33,33	0	0	1	16,67	
Artemisia	Polínicos	2	0	0	1	50	1	50	0	0	0	0	
Manzana	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100	
Trigo	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100	
Olea	Polínicos	6	1	16,67	4	66,67	2	33,33	0	0	0	0	
Platanus	Polínicos	5	1	20	4	80,00	2	40	0	0	0	0	
Chenopodium	Polínicos	3	1	33,33	2	66,67	0	0	0	0	0	0	
Cupressus	Polínicos	1	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	
Piñón *	Polínicos	2	2	100	2	100	2	100	0	0	0	0	
Castaña *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100	
Almendra *	Polínicos	2	1	50	2	100	2	100	0	0	1	50	
Legumbres *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100	
Melón *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100	
Mostaza *	Polínicos	1	1	100	1	100	1	100	0	0	1	100	
Perejil *	Polínicos	2	2	100	2	100	2	100	0	0	2	100	

\*no incluido en microarray

**Tabla 8c. Total pacientes con panalérgenos diagnosticados por microarray**

Tipo de alérgeno	Alérgeno	Pacientes Eeo	Pacientes polínicos	Individuos sanos
LTP	Pru p 3	7	1	0
	Cor a 8	6	2	0
	Art v 3	7	2	0
	Jug r 3	6	3	0
	Suma	26	8	0
Total LTP		34		
Profilinas	ProfG	3	7	0
	ProfT	4	2	0
	ProfL	5	2	0
	Suma	12	11	0
Total profilinas		23		
Polcalcinas	PolT	1	1	0
	PolG	2	3	0
	Suma	3	4	0
Total polcalcinas		7		
PR-10	Cor a 1	6	3	0
	Mal d 1	1	0	0
	Ara h 8	0	1	0
	Pru p 1	1	0	0
	Suma	8	4	0
Total PR-10		12		
CCD	Ana c 2	1	0	0
Total CCD		1		

## **5.- ORIGEN DE LOS ALÉRGENOS DETECTADOS POR CADA HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA**

A continuación se agrupan los diagnósticos positivos según el origen de los alérgenos en: pólenes, alimentos, epitelios, ácaros, hongos, látex.

**Tabla 9a. Pacientes con EEO**

Origen de alérgenos	Diagnóstico por microarray	%	Diagnóstico por prick	%	Diagnóstico por IgE	%
Pólenes	41	39,047619	20	46,51	10	71,42
Alimentos	47	44,7619048	18	41,86	2	14,28
Epitelios	10	9,52380952	1	2,33	0	0
Acaros	3	2,85714286	2	4,65	1	7,14
Hongos	4	3,80952381	0	0	0	0
Latex	0	0	2	4,65	1	7,14
Total	105	100	43	100	14	100
"p"	<0,001		<0,001		<0,05	

En cuanto a los pacientes con EEO, las positividades en los diagnósticos agrupadas según los orígenes de los alérgenos y la herramienta diagnóstica presentan diferencias estadísticamente significativas, aunque el número de diagnósticos de pólenes y de alimentos positivos es muy similar en el caso del microarray y del prick.

**Tabla 9b. Pacientes polínicos**

Origen de alérgenos	Diagnóstico por Microarray	%	Diagnóstico por Prick	%	Diagnóstico por IgE	%
Pólenes	58	75,3246753	99	70,7142857	54	60,6741573
Alimentos	14	18,1818182	33	23,5714286	28	31,4606742
Acaros	2	2,5974026	3	2,14285714	3	3,37078652
Epitelios	1	1,2987013	3	2,14285714	2	2,24719101
Hongos	2	2,5974026	2	1,42857143	2	2,24719101
Total	77	100	140	100	89	100
"p"	<0,001		<0,001		<0,001	

En el caso de los pacientes polínicos, también hay diferencias estadísticamente significativas para cada una de las tres herramientas diagnósticas. Además, a diferencia del grupo de pacientes con Eeo, en general es notable la mayor frecuencia de positividad en alérgenos provenientes de pólenes que en los alimentarios.

**Tabla 9c. Individuos sanos**

Origen de alérgenos	Diagnóstico por Microarray	%	Diagnóstico por Prick	%	Diagnóstico por IgE	%
Pólenes	1	20	3	37,5	0	0
Alimentos	3	60	3	37,5	2	100
Acaros	1	20	1	12,5	0	0
Epitelios	0	0	1	12,5	0	0
Hongos	0	0	0	0	0	0
Total	5	100	8	100	2	100
"p"	<0,05		<0,05		n/a	

En cuanto a los sujetos sanos, se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes orígenes de los alérgenos positivos en el diagnóstico por microarray y por prick, y aunque hay escasas positividades, la mayoría se concentran en los pólenes y los alimentos.

## **6.- VARIABLES TERAPÉUTICAS**

En la tabla que sigue se detallan los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico (IPB, corticoides deglutidos, inmunoterapia, otros) y dietas de eliminación (dieta según alergia, dieta empírica) para el total de pacientes y para la proporción de ellos que tuvieron como mínimo un resultado positivo en el microarray y los que no.

**Tabla 10. Tratamientos indicados**

Tratamiento	Pacientes			
	Microarray negativo	Microarray positivo	Total tratados	% de la muestra
IBP	12 (100%)	25 (89,28%)	37	92,5
Corticoides deglutidos	7 (58,3%)	23 (82,14%)	30	75
IBP+Corticoides deglutidos	7 (58,3%)	21 (75%)	28	70
Dieta según alergia	4 (33,33%)	22 (78,57%)	26	65
Dieta empírica	7 (58,33%)	6 (21,42%)	13	32,5
Inmunoterapia	1 (8,33%)	17 (60,71%)	18	45
Corticoides orales	2 (16,66%)	3 (10,71%)	5	12,5
Azatioprina	1 (8,33%)	3 (10,71%)	4	10
Montelukast	1 (8,33%)	0	1	2,5
Otros (Paracetamol, Lexatin, Paroxetina, Loperamida, Flagyl)	2 (16,66%)	0	2	5
Otros (Cinitaprida, Levogastrol, Levosulpirida)	1 (8,33%)	0	1	2,5

El tratamiento más utilizado en ambos grupos de pacientes fueron los IBP, seguidos por los corticoides deglutidos, en menor proporción por los pacientes con microarray negativo. En menor porcentaje para ambos grupos se encuentran las dietas y la inmunoterapia, y un escaso número de pacientes recibieron otro tipo de tratamientos.

En las siguientes tablas se compara el número y proporción de consultas realizadas y el número y proporción de las mismas en las que se indicó tratamiento farmacológico con IBP o corticoides deglutidos según el resultado en el microarray (Tabla 11a), de acuerdo a la indicación o no de dieta guiada por alergias (Tabla 11b), la indicación o no de dieta empírica (Tabla 11c) y según la indicación o no de inmunoterapia (Tabla 11d).

**Tabla 11a. Duración de tratamientos según resultado en el microarray**

Variables	Resultados			
	Pacientes con Microarray Negativo		Pacientes con Microarray Positivo	
	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
"n"	12		28	
Nº consultas	13,33	9,5	11,64	11
Años de tratamiento	4,97	4,58	4,97	4,62
Consultas/año	2,86	2,82	2,44	2,28
IBP consultas	6,16	3,5	6,75	6,5
IBP consultas/año	1,25	0,78	1,45	1,64
IBP tiempo (meses)	26,91	15	31,5	35
IBP meses/año	5,5	4,29	6,4	6,84
Corticoides deglutidos consultas	3,58	1	3,14	2,5
Corticoides deglutidos consultas/año	0,58	0,21	0,61	0,56
Corticoides deglutidos tiempo (meses)	11	2,5	9,21	6
Corticoides deglutidos meses/año	1,55	0,64	1,76	1,45

El número total de consultas/año fue muy similar para ambos grupos. Sin embargo, el uso de IBP y de corticoides fue mayor en los pacientes con microarray positivo.

**Tabla 11b. Duración de tratamientos dieta guiada por alergias**

Variables	Resultados			
	Dieta Alergias		No Dieta Alergias	
"n"	26		14	
	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
Nº consultas	10,80769231	10,5	14,64285714	10,5
Años de tratamiento	4,868846154	4,58	5,164285714	4,75
Consultas/año	2,385329465	2,280657396	2,91269751	2,823529412
IBP consultas	6,346153846	5	7	5,5
IBP consultas/año	1,425187665	1,341501091	1,342737777	0,785216794
IBP tiempo (meses)	30,61538462	30,5	28,85714286	24,5
IBP meses/año	6,386111858	6,845780206	5,658392577	4,57771261
Corticoides deglutidos consultas	2,923076923	2	3,928571429	1,5
Cortic inh consultas/año	0,59371048	0,556349752	0,623854764	0,432341852
Corticoides deglutidos tiempo (meses)	8	5	13	3,5
Corticoides deglutidos meses/año	1,529485403	1,354065239	2,02809917	1,011311269

El número de consultas/año y el uso de corticoides en promedio para los pacientes con dieta guiada por alergias fueron menores. Sin embargo, el uso de IBP fue mayor.

**Tabla 11c. Duración de tratamientos según dieta empírica**

Variables	Resultados			
	Dieta Empírica		No Dieta Empírica	
"n"	13		27	
	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
Nº consultas	17,69230769	18	9,481481481	10
Años de tratamiento	5,951538462	6,83	4,500740741	4,16
Consultas/año	3,238728255	3	2,247883849	2
IBP consultas	8,384615385	6	5,703703704	5
IBP consultas/año	1,44681757	0,818553888	1,372021472	1,092896175
IBP tiempo (meses)	33,23076923	18	28,44444444	31
IBP meses/año	5,44429967	5,063291139	6,462241062	7,862068966
Corticoides deglutidos consultas	5,615384615	4	2,148148148	2
Cortic inh consultas/año	0,854887351	0,909090909	0,483589022	0,461538462
Corticoides deglutidos tiempo (meses)	17,30769231	11	6,111111111	4
Corticoides deglutidos meses/año	2,448373693	1,787994891	1,345598179	0,879765396

Los pacientes con dieta empírica claramente tuvieron un mayor número de consultas/año y mayor uso de corticoides.

**Tabla 11d. Duración de tratamientos según inmunoterapia**

Variables	Resultados			
	Vacunados		No Vacunados	
"n"	18		22	
	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
Nº consultas	11,66666667	11	12,54545455	10
Años de tratamiento	4,942777778	4,75	4,996363636	4,58
Consultas/año	2,460068197	2,167747333	2,65977744	2,431431274
IBP consultas	6,5	6,5	6,636363636	4
IBP consultas/año	1,314849808	1,644430127	1,462995983	0,883960488
IBP tiempo (meses)	28,38888889	31	31,31818182	26,5
IBP meses/año	5,816351872	4,966526657	6,389185031	7,634738186
Corticoides deglutidos consultas	3	2	3,5	1,5
Cortic inh consultas/año	0,579918993	0,568839994	0,624177149	0,503993274
Corticoides deglutidos tiempo (meses)	10,05555556	4	9,5	4,5
Corticoides deglutidos meses/año	1,7851284	1,204339964	1,63762262	1,182692308

En los pacientes vacunados hubo un número menor de consultas/año y un notable menor uso de IBP. En relación al primer valor, hubo un número menor de consultas/año con indicación de corticoides, aunque el número total de meses en tratamiento con corticoides fue ligeramente mayor.

En las tablas que siguen se detallan los alimentos cuya evitación fue indicada en la dieta guiada según alergias (Tabla 11e), aquellos identificados como responsables de la enfermedad en la dieta empírica (Tabla 11f), y el contenido de la inmunoterapia indicada (Tabla 11g).

**Tabla 11e. Alimentos eliminados en la dieta guiada por alergias**

<b>Alimento</b>	<b>Pacientes con evitación en dieta según alergias</b>
Nuez	7
Melocotón	6
Avellana	4
Cacahuete	4
Infusiones	4
Pescado y mariscos	4
Leche	3
Piña	3
Melón	3
Plátano	3
Kiwi	3
Manzana	2
Frutos secos	2
Vinos	2
Anacardo	3
Miel	2
Espicias	2
Aceite de Oliva	2
Aceitunas	2
Tomate	1
Gamba	1
Soja	1
Tabaco	1
Perejil	1
Orégano	1
Lechuga	1
Albaricoque	1
Trigo	1
Maíz	1
Pera	1
Vegetales crudos	1
Zanahoria	1
Apio	1
Pipas de girasol	1

Los alimentos más evitados fueron de origen vegetal, como los frutos secos (nuez, avellana, cacahuete), el melocotón y las infusiones, seguidos de otros de origen animal como los pescados y mariscos y la leche.

**Tabla 11f. Alimentos responsables de la EEO identificados en dieta empírica**

Alimentos	Pacientes con evitación en dieta empírica
Gluten	5
Leche	5
Pescado	3
Mariscos	1
Huevo	3
Legumbres	2
No identificado	2
n/a	3

Tras realizar dieta empírica y después de la reintroducción de cada alimento con endoscopias posteriores, los alimentos identificados como responsables de la EEO fueron en primer lugar el gluten y la leche, y a diferencia de los eliminados en la dieta guiada por alergias, en la mayoría de pacientes fueron de origen animal (pescado, mariscos, huevo).

**Tabla 11g. Composición de la inmunoterapia**

Inmunoterapia	Pacientes
Gramíneas	14
<i>Alternaria alternata</i>	1
<i>Lolium perenne+</i> <i>Chenopodium album</i>	1
<i>Olea europaea+</i> <i>Salsola kali</i>	1
<i>Lolium perenne+</i> <i>Alternaria alternata+</i> <i>Cynodon dactylon</i>	1
Total	18

## **7. EVOLUCIÓN CLÍNICA SUBJETIVA**

En la Tabla 12 se expone el porcentaje de pacientes que refirieron subjetivamente encontrarse mejor, igual o peor en relación a haberse indicado cada una de las dietas o inmunoterapia.

**Tabla 12. Mejoría, empeoramiento o ausencia de mejoría o empeoramiento subjetivos según tratamiento**

<b>Variables</b>	<b>Resultados</b>			
Tratamiento	"n"	% Consultas con mejoría	% Consultas igual	% Consultas empeoramiento
Dieta alergias	26			
	Promedio	77,59559885	11,86868687	10,53571429
	Mediana	94,44444444	0	0
IT	18			
	Promedio	68,85416667	10,625	20,52083333
	Mediana	83,33333333	0	8,33333333
Dieta empírica	13			
	Promedio	62,35930736	10,25974026	27,38095238
	Mediana	66,66666667	0	0

En los tres tipos de tratamiento durante la observación realizada hubo un porcentaje claramente mayoritario de consultas en las que los pacientes refirieron encontrarse mejor. Este porcentaje fue el más alto en las dietas dirigidas por alergias, y el menor en la dieta empírica. El tratamiento en el que se observó un mayor porcentaje de consultas con empeoramiento subjetivo fue la dieta empírica, a pesar de no haber tomado en cuenta en este recuento las exacerbaciones clínicas ocurridas durante la reintroducción de los alimentos evitados inicialmente.

## **8. REMISIÓN HISTOLÓGICA**

A continuación se exponen los pacientes que presentaron, en cualquier momento del seguimiento realizado, remisión histológica definida como una biopsia con un recuento <15 de eosinófilos por campo de gran aumento (Tabla 13a). Seguidamente, se detallan los cambios en este recuento a lo largo del seguimiento (Tabla 13b).

**Tabla 13a. Remisión histológica según resultado en el microarray**

<b>Pacientes</b>	<b>Microarray Positivo (n=28)</b>	<b>Microarray Negativo (n=12)</b>	<b>Total</b>
<b>Con remisión histológica</b>	7 (25%)	9 (75%)	16
<b>Sin remisión histológica</b>	18 (64,2%)	1 (8,33%)	19
<b>No hay datos</b>	3 (10,7%)	2 (16,66%)	5

El porcentaje de pacientes con remisión histológica durante nuestro seguimiento fue marcadamente mayor en el grupo con microarray negativo.

A pesar de los valores anteriores, no en todos los pacientes se mantuvo esta mejoría histológica hasta el final del seguimiento, cuando únicamente cinco pacientes del grupo con microarray positivo y dos del grupo con microarray negativo mantenían recuentos de eosinófilos por debajo del límite descrito.

**Tabla 13b. Evolución del recuento de eosinófilos/cga en biopsias de esófago según resultado en el microarray**

Pacientes	Eos/cga 1era endoscopia	Eos/cga última endoscopia	Diferencia: última endoscopia-1era endoscopia
<b>Microarray Negativo (n)</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
<b>Media</b>	42,85±35,92	34,37±27,68	-19,33±40,6
<b>Mediana</b>	20	30	-4,5
<b>Microarray Positivo (n)</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>17</b>
<b>Media</b>	29,89±11,87	38,68±32,79	17,11±36,09
<b>Mediana</b>	25	24,5	22

La diferencia entre la primera y la última endoscopia solo se calculó para los pacientes que tuvieran registrados ambos recuentos. En vista de que no todos los pacientes mantuvieron la remisión histológica en la última endoscopia realizada, no hay un descenso en el número de eosinófilos por campo en ambos grupos, siendo al valor promedio y la mediana de la última endoscopia mayor que el de la primera en el grupo con microarray positivos.

**Tabla 13c. Remisión histológica según tratamiento**

Tratamiento	Pacientes tratados	Remisión histológica	%
Dieta alergias todos	26	8	30,7692308
Dieta empírica todos	13	9	69,2307692
Inmunoterapia todos	18	7	38,8888889
Dieta alergias únicamente	10	1	10
Dieta empírica únicamente	5	5	100
IT únicamente	5	0	0
Dieta alergias + IT	9	4	44,4444444
Dieta empírica + Dieta alergias + IT	3	2	66,6666667
Dieta empírica + IT	1	1	100
Dieta empírica + Dieta alergias	4	1	25

En esta tabla se muestra la relación entre la aparición de remisión histológica y los diferentes tratamientos indicados. El mayor porcentaje de pacientes con remisión histológica lo presentó la dieta empírica, en combinación o no con IT. Le sigue en orden de eficacia la combinación de dieta empírica con dieta guiada por alergias e IT, seguida de la combinación de dieta según alergias acompañada de IT.

**Tabla 13d. Alimentos evitados según microarray en pacientes con remisión histológica**

Paciente	Alimentos dieta microarrays	Alimento incluido en protocolo SFED	Resultado microarray
1	Leche	Sí	Bos d 4, 5, 8
	Infusiones	No	
	Miel	No	
	Espicias	No	
2	Tabaco	No	
	Pescado	Sí	Ani s 1
3	Mariscos	Sí	
	Kiwi	No	
4	Pescado	Sí	Ani s 1
	Mariscos	Sí	
	Perejil,	No	
	Orégano	No	
5	Aceitunas, aceite de oliva	No	
	Cacahuete, avellana, nuez	Sí (frutos secos)	Ara h 9, Cor a 8, Jug r 3
	Semillas y condimentos derivados	No	
	Aceitunas, aceite de oliva	No	
	Infusiones	No	
	Lechuga	No	
	Tomate	No	
	Kiwi	No	
	Melón	No	
	Melocotón	No	
6	Pimiento	No	
6	Anacardo	Sí (frutos secos)	Ana o 2

En esta tabla se pueden observar los alimentos que fueron evitados en los pacientes que siguieron la dieta indicada según microarrays, el resultado del microarray en el que se basó la evitación, y se señala cuáles de esos alimentos habrían sido incluidos si el paciente hubiera sido incluido en una dieta empírica por protocolo SFED.

De los 6 pacientes de este grupo, 5 evitaron como mínimo un alimento que habría sido incluido en el protocolo SFED. Sin embargo, en 2 de ellos la evitación del pescado y mariscos fue indicada por un diagnóstico de sensibilización a Anisakis y no por positividad de estos alimentos en el microarray. En los tres pacientes restantes el uso de esta técnica sí estuvo relacionado a la evitación de uno o más de estos alimentos de manera dirigida (leche en un paciente y frutos secos en dos de ellos).

**Tabla 13e. Pacientes que continuaban en remisión histológica al final del período de observación**

Tratamiento	Pacientes con remisión histológica al final del estudio	
	Microarray positivo	Microarray negativo
Dieta alergias+IT	3	0
Dieta alergias+Dieta empírica+IT	1	0
Dieta alergias+Dieta empírica	0	1
Dieta alergias únicamente	1	0
Ninguna	0	1
Total	5	2

Finalmente, en esta tabla se indica el/los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes que continuaban en remisión histológica al final del seguimiento. Es notable que todos excepto uno estaban recibiendo dieta guiada por alergias como única dieta o en combinación con IT o dieta empírica.

## **DISCUSIÓN**



## **DISCUSIÓN**

Las características demográficas de los paciente estudiados demostraron ser consistentes con las descritas en la literatura referente a la EEO<sup>1</sup>, siendo mucho mayor la prevalencia en hombres, y estando la edad promedio de los pacientes alrededor de los 35 años.

El estudio por microarray demostró ser una herramienta más eficaz que el prick y la IgE específica para detectar alérgenos pertenecientes a un mayor número de fuentes alérgicas individuales en los pacientes con EEO. Como se ha expuesto anteriormente, la principal ventaja del microarray en esta patología consiste en la posibilidad de estudiar en un mismo tiempo un número muy elevado de posibles sensibilizaciones a alérgenos de orígenes muy diversos, obteniendo un perfil alergológico muy útil que sirve como guía para el manejo del paciente<sup>102</sup>. Esta orientación es de vital necesidad en una patología como la EEO, al no haber generalmente una relación clara de los síntomas con alimentos específicos, por lo que la selección de alérgenos a estudiar, cuyo número está muy limitado en el caso del prick y la IgE específica, es muy difícil y tiene altas probabilidades de ser menos eficaz para identificar los alérgenos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, como hemos visto en los pacientes estudiados. Esto puede explicar también al menos parcialmente el hecho de que en los pacientes polínicos el prick e incluso la IgE hayan tenido la capacidad de detectar un mayor número de positividades. En este tipo de pacientes, al haber una relación mucho más directa entre la exposición alérgica (geografía, épocas del año y recuentos de polen entre otras variables) y los síntomas, la historia clínica tiene una mayor capacidad de orientar la selección de las fuentes alérgicas a incluir.

Queda demostrada también una prevalencia mucho mayor de sensibilización alérgica en los pacientes con EEO que en los individuos sanos, y similar a la de los pacientes polínicos, a la par que en los sujetos sanos se encontró de manera consistente un número de positividades significativamente menor mediante las tres herramientas diagnósticas. Esto confirma el carácter atópico de la EEO abundantemente descrito en la literatura<sup>10, 65, 65</sup> y subraya la necesidad de continuar el estudio del mecanismo mediante el cual se relaciona con la alergia mediada por IgE.

Llama la atención el mayor porcentaje de positividades a alérgenos alimentarios en la EEO, a diferencia de la evidencia de la literatura de que en adultos sería esperable una mayor prevalencia de sensibilizaciones a alérgenos ambientales. Sin embargo esta sensibilización alimentaria podría tener relación a una posible exposición a nivel esofágico por una disrupción de la integridad de la mucosa, presumiblemente debido a un defecto en la desmogleína, y mediante un mecanismo similar al que ocurre en la sensibilización a través de la piel en los pacientes con dermatitis atópica<sup>69</sup>. Además, es razonable plantear que esta sensibilización es cuando menos parcialmente responsable de la clínica esofágica, en vista de los resultados de la dieta de evitación de los alimentos con positividad al estudio alérgico en los pacientes estudiados y en la literatura<sup>65, 87, 64, 14</sup>.

La desventaja para el estudio por microarray que se ha podido evidenciar es que a pesar de contar con una muestra abundante de alérgenos, su carácter constante hace imposible adaptar el estudio a cada paciente, por lo que en algunos casos el número de

fuentes alergénicas estudiado no es suficiente y recurrirse a otro tipo de pruebas para estudiar una sensibilización. Tal ha sido el caso del melón, tomate, piñón, castaña o lechuga entre otros. En vista de que los alimentos mencionados no están incluidos en el microarray, las pruebas de prick e IgE específica a la fuente alergénica completa demostraron una eficacia para su diagnóstico, que el microarray no contempla. Esto sin embargo plantea serias dudas sobre si dichas positividades representaban una verdadera sensibilización a estos alimentos o fueron consecuencia de una reactividad cruzada debida a sensibilización a panalérgenos que se ha podido evidenciar en el microarray. En el grupo de los polínicos se observa en varios casos fuentes alergénicas con un número importante de positividades en el prick e IgE y negatividad en el microarray (e.g., *Platanus acerifolia*, *Olea europaea*, *Cupressus arizonica*). Un porcentaje de estas puede también deberse al fenómeno de reactividad cruzada, si bien no se puede descartar del todo una sensibilización a proteínas provenientes de estas fuentes alergénicas que no estuvieran incluidas en el microarray. Sería interesante en el futuro realizar un estudio molecular amplio de este tipo de pacientes para determinar las verdaderas causas de la positividad en prick e IgE específica.

El tratamiento y seguimiento de estos pacientes se realizó antes de la publicación de las guías actuales de tratamiento<sup>1</sup> cuyas recomendaciones se derivan del consenso reciente sobre el carácter antiinflamatorio de los IBP y su posibilidad de revertir la enfermedad. Por lo tanto, la indicación de este tipo de medicamentos en estos pacientes cumplía un patrón: se indicaban al inicio del tratamiento con un fin diagnóstico, para descartar la presencia de EEO con respuesta a IBP, y posteriormente bien de manera continua o por períodos de tiempo según la presencia de síntomas. Los corticoides deglutidos también

se indicaban para uso sintomático, práctica que se mantiene en el presente, y usualmente en pacientes que ya estaban recibiendo IBP. Por estos motivos, el uso de estos dos medicamentos además del número de consultas por año se han utilizado como indicadores de la gravedad de la enfermedad. Al comparar estos datos entre el grupo con microarray positivo y microarray negativo las diferencias no son notables, sin embargo debe mencionarse el mayor uso de IBP y de corticoides en los pacientes con microarray positivo. Esta mayor necesidad de tratamiento pudiera indicar una severidad de la enfermedad mayor para este grupo de pacientes. Habla a favor de esto que cuando se suprimen los alérgenos positivos al estudio alergológico en la dieta, el número de consultas/año y el uso de corticoides es menor que en el resto de pacientes, a pesar de ser ligeramente mayor el uso de IBP.

En los pacientes con dieta empírica durante toda su evolución se encuentra una mayor frecuencia de consultas y mayor uso de medicación farmacológica. En vista de que estos pacientes en general iniciaron la eliminación de alimentos más tardíamente que los que siguieron dieta guiada por alergias, los datos de mayor severidad de la enfermedad pueden deberse a la exposición continuada a los alimentos causales.

Los alimentos evitados en ambos tipos de dieta difieren notablemente, siendo más prevalente en la dieta guiada por alergias la evitación de alimentos de origen vegetal, y en la empírica los responsables de la clínica con mayor frecuencia de origen animal.

A pesar de que la mayoría de pacientes que presentaron remisión histológica en algún momento del seguimiento fueron aquellos tratados con dieta empírica, la casi totalidad de los que mantenían la remisión al final de este seguimiento habían recibido dieta guiada por alergias. Además, a pesar de ser la valoración subjetiva de los pacientes similar entre ambos tipos de dieta y la inmunoterapia, los pacientes con dieta guiada por alergias fueron los que refirieron mejoría subjetiva en la mayor proporción de consultas, y los que recibieron dieta empírica fueron a su vez los que en mayor porcentaje de consultas refirieron empeoramiento, a pesar de no haberse contabilizado en este análisis los empeoramientos secundarios a reintroducción de alimentos inicialmente evitados.

No debe perderse de vista el hecho de que este estudio no estuvo diseñado para detectar diferencias entre los tipos de tratamiento y simplemente se buscó describir la relación entre el manejo de los pacientes y el estudio alergológico, por lo que muchos pacientes recibieron más de una intervención terapéutica. Llama la atención que a pesar de que la casi totalidad de pacientes (92,5%) estaban recibiendo IBP, el porcentaje de mejoría histológica en el grupo con microarray positivo (25%) está muy por debajo de lo esperado en pacientes tratados únicamente con este tipo de fármacos según estudios previos, de 50,5%<sup>74</sup> en la población general según un metaanálisis publicado. Esto pudiera dar pie a pensar que en pacientes con sensibilizaciones mediadas por IgE, el uso de IBP podría tener una menor eficacia que en el resto de los pacientes. En este caso, la positividad del microarray podría plantearse como un marcador de respuesta pobre a IBP.

La disminución del número de eosinófilos en las biopsias de esófago es a día de hoy el único criterio cuantitativo de remisión en las guías clínicas. Sin embargo, como hemos evidenciado en este estudio, este dato es sumamente variable en subsiguientes valoraciones y guarda muy poca relación con la mejoría sintomática de la enfermedad percibida por el paciente, esto último reconocido en la literatura<sup>5</sup>. Todo esto indica que existe una necesidad no satisfecha de establecer otro tipo de indicadores clínicos o paraclínicos de evolución de esta enfermedad.

7 de los pacientes que presentaron remisión histológica formaban parte del grupo con al menos un diagnóstico por microarray positivo. 6 de estos pacientes siguieron dieta de evitación guiada por alergias, y en 5 de ellos esta evitación incluyó un alimento que es parte del protocolo SFED: en dos de ellos uno o más frutos secos y en uno la leche. En los dos restantes se indicó la evitación de los pescados y mariscos, sin embargo curiosamente no en base a un diagnóstico de sensibilización a ninguno de estos dos grupos de alimentos, sino al nemátodo *Anisakis simplex* que puede encontrarse contaminándolos y producir síntomas de alergia. Este dato debería dar pie a indagar en el futuro sobre el papel de esta especie en el desarrollo de la EEO, del que existe alguna evidencia muy escasa<sup>112, 113</sup>.

Si en este número de pacientes no se hubiera realizado el estudio alergológico al que se sometieron, tendrían que haber seguido una dieta empírica desde el principio, con evitación de cuatro a seis alimentos y reintroducción seguida por endoscopia de cada uno de ellos. En estos casos puntuales, la realización del estudio por microarray

permitió identificar los alimentos que causaban la enfermedad y evitarlos de una manera mucho menos invasiva y eficaz, reduciendo el coste, intervencionismo y la posible morbilidad en el tratamiento.

Los resultados encontrados **comprueban nuestra hipótesis de trabajo**, demostrando que el estudio alergológico con microarrays tiene la capacidad de evidenciar diferencias en el perfil de sensibilizaciones y en la evolución entre los tres grupos de pacientes y entre los pacientes con EEO que tienen y no tienen positividades en el estudio, además de aportar información adicional a las técnicas de prick e IgE específica en individuos con esta patología. La utilidad de esta técnica recae en la identificación de pacientes susceptibles a la indicación de dietas o inmunoterapia, herramientas terapéuticas de las que podría beneficiarse este grupo de pacientes y que ahorrarían la necesidad de recurrir a dietas empíricas con toda la carga de intervenciones y estudios endoscópicos que acarrearán, sin mencionar sus posibles complicaciones.



## **CONCLUSIONES**



## **CONCLUSIONES**

-El estudio por microarray demostró ser más eficaz que el prick y la IgE específica para determinar sensibilización a un mayor número de alérgenos como de fuentes alérgicas en los pacientes con EEO.

-Este grupo de pacientes presentó una prevalencia mucho mayor que los individuos sanos de sensibilización a alérgenos ambientales y alimentarios. Esta prevalencia fue similar a la de los pacientes polínicos.

-En los pacientes con EEO y polínicos la mayor prevalencia de positividades fue para los alérgenos provenientes del polen y los alimentarios. En los pacientes con EEO la proporción de alérgenos alimentarios positivos fue mayor que en los polínicos.

-A pesar de que los pacientes con dieta empírica fueron los que tuvieron una mayor prevalencia de remisión desde el punto de vista histológico, los tratamientos con dieta e inmunoterapia guiadas por estudio alergológico presentaron una importante eficacia histológica y se asociaron con mayor frecuencia a mejoría de los síntomas de la enfermedad percibidos por el paciente. Por lo tanto, el estudio alergológico con microarrays permite identificar a los pacientes susceptibles de realizar tratamiento con dieta dirigida y/o inmunoterapia, los cuales podrían considerarse como un primer paso terapéutico en este tipo de pacientes, planteando solo en caso de no mejoría, la realización de dietas empíricas, reduciendo así el alto nivel de intervencionismo, uso de recursos y complicaciones inherentes a las mismas.

-Deben realizarse más estudios, idealmente aleatorizados y controlados con placebo, para comparar la eficacia de la dieta guiada por alérgenos y la inmunoterapia por separado y como tratamiento combinado.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lucendo AJ, Molina-infante J, Arnim U Von, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis : evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;1-24. doi:10.1177/2050640616689525.
2. Philpott H, Gibson PR. Letter: dietary therapy in eosinophilic oesophagitis – do not test, just eliminate and reintroduce the most common food triggers. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(8):905-906. doi:10.1111/apt.13787.
3. Olson AA, Evans MD, Johansson MW, et al. Role of food and aeroallergen sensitization in eosinophilic esophagitis in adults. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016;117(4):387-393.e2. doi:10.1016/j.anai.2016.08.008.
4. Hirano I. Should Patients With Suspected Eosinophilic Esophagitis Undergo a Therapeutic Trial of Proton Pump Inhibition? Abstract: Interaction with gastroesophageal. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):373-375. doi:10.1038/ajg.2012.459.
5. He Q, Johnston J, Zeitlinger J, City K, City K. Therapeutic Strategies in Eoe: Induction Maintenance and Refractory Disease. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2015;33(4):395-401. doi:10.1038/nbt.3121.ChIP-nexus.
6. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2016;373(17):1640-1648. doi:10.1056/NEJMra1502863.Eosinophilic.
7. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis : A Comprehensive Review . *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):12016. doi:10.1007/s12016-015-8501-z.Eosinophilic.
8. Hill DA, Spergel JM. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;16(2):1-27. doi:10.1007/s11882-015-0592-3.The.
9. Joseph D. Sherrill, Ph.D. and Marc E. Rothenberg, M.D. PD. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Clin North Am*. 2012;37(1):62-70. doi:10.1007/s12020-009-9266-z.A.
10. Gómez Torrijos E, Sánchez Miranda P, Donado Palencia P, et al. Eosinophilic Esophagitis: Demographic, Clinical, Endoscopic, Histologic, and Atopic Characteristics of Children and Teenagers in a Region in Central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):104-110. doi:10.18176/jiaci.0112.
11. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis : Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.e6. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.040.
12. Cianferoni A, Spergel JM, Muir A. HHS Public Access. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016. doi:10.1586/17474124.2015.1094372.Recent.
13. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in

- eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10(3):1-21. doi:10.1371/journal.pone.0113483.
14. Emily C. McGowan<sup>1 2</sup> and Thomas A. Platts-Mills<sup>1</sup> Department. Eosinophilic Esophagitis From an Allergy Perspective: How to Optimally Pursue Allergy Testing & Dietary Modification in the Adult Population Emily. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;18(11):165-187. doi:10.1007/128.
  15. Doerfler B, Bryce P, Hirano I, Gonsalves N. Practical approach to implementing dietary therapy in adults with eosinophilic esophagitis: the Chicago experience. *Dis Esophagus*. 2015;28(1):42. doi:10.1111/dote.12175.
  16. Moawad FJ, Cheng E, Schoepfer A, et al. Eosinophilic esophagitis: current perspectives from diagnosis to management. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1380(1):1-14. doi:10.1111/nyas.13164.
  17. Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, Barkey JL. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2016;12(1):49. doi:10.1186/s13223-016-0154-9.
  18. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1312-1319. doi:10.1016/j.jaci.2006.09.007.
  19. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon H-U. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):425-427. doi:10.1016/j.jaci.2008.06.012.
  20. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(3):375-385. doi:10.1111/all.12096.
  21. Attwood SE a, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*. 2003;52(2):181-185. doi:10.1136/gut.52.2.181.
  22. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):500-507. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.049.
  23. Straumann A. Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Diet, Drugs, or Dilation? *Gastroenterology*. 1993;142(7):1409-1411. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.039.
  24. Armentia A, Martín S, Barrio J, et al. Value of microarray allergen assay in the management of eosinophilic oesophagitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):73-80. doi:10.1016/j.aller.2014.02.006.
  25. Dyn D. One shall become two: Separation of the esophagus and trachea from the common foregut t. *HHHS Public Access*. 2016;244(3):277-288. doi:10.1002/dvdy.24219.One.
  26. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and

- oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2014;113(6):624-629. doi:10.1016/j.anai.2014.08.004.
27. Teuber S. AAAAI Work Group Report : Current Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Foods. 2003;(October):1-11. <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF Documents/Practice and Parameters/Adverse-reactions-to-foods-DM-2003.pdf>.
  28. Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(SUPPL. 1):3-6. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03713.x.
  29. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R. Rostrums Revised nomenclature for allergy for global use : Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization , October 2003. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 2003;113(5):832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591.
  30. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy- Food intolerance. 2015:1-3. <http://www.nhs.uk/Conditions/food-intolerance/Pages/Introduction.aspx>.
  31. A Muraro GR. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. 2015.
  32. Berin MC. Mechanisms of Allergic Sensitization to Foods: Bypassing Immune Tolerance Pathways. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(1):1-10. doi:10.1016/j.iac.2011.10.001.
  33. Izadi N, Luu M, Ong P, Tam J. The Role of Skin Barrier in the Pathogenesis of Food Allergy. *Children.* 2015;2(3):382-402. doi:10.3390/children2030382.
  34. Tordesillas L, Goswami R, Benedé S, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4965-4975. doi:10.1172/JCI75660.
  35. Gabriel MF, Gonzalez-Delgado P, Postigo I, et al. From respiratory sensitization to food allergy: Anaphylactic reaction after ingestion of mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Med Mycol Case Rep.* 2015;8:14-16. doi:10.1016/j.mmcr.2015.02.003.
  36. Mandal J, Das M, Roy I, Chatterjee S, Barui NC, Gupta-Bhattacharya S. Immediate hypersensitivity to common food allergens: an investigation on food sensitization in respiratory allergic patients of calcutta, India. *World Allergy Organ J.* 2009;2(1):9-12. doi:10.1097/WOX.0b013e318194c0de.
  37. Kashyap RR, Kashyap RS. Oral Allergy Syndrome: An Update for Stomatologists. *J Allergy.* 2015;2015:543928. doi:10.1155/2015/543928.
  38. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int.* 2009;58(4):485-491. doi:10.2332/allergolint.09-RAI-0136.
  39. Balková E. Oral allergy syndrome and pollen food allergy syndrome. *CMAJ.* 2015;64(6):207-211. doi:10.1503/cmaj.090314.

40. Kaza U, Knight AK, Bahna SL. Risk factors for the development of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7(3):182-186. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46784196%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s11882-007-0019-x>.
41. Björkstén B, Bjorksten B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(3):249-253. doi:10.1097/01.all.0000168790.82206.17.
42. Kimber I, Dearman RJ. Factors affecting the development of food allergy. *Proc Nutr Soc.* 2002;61(4):435-439. doi:10.1079/PNS2002184.
43. DeVries A, Vercelli D. Epigenetics in allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2016;19(1):69-77. doi:10.3109/10253890.2015.1094689.Post-Traumatic.
44. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):155-160. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.
45. Martino DJ. Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics. *Handb Nutr Diet, Epigenetics.* 2017;(January):1-14. doi:10.1007/978-3-319-31143-2.
46. Hong X, Wang X. Epigenetics and Development of Food Allergy (FA) in Early Childhood. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(9):1-11. doi:10.1007/s11882-014-0460-6.
47. Magali Noval Rivas, PhDa,\* , Oliver T. Burton, PhDb, Petra Wise, PhDa, Yuqian Zhang, PhDa, Suejy A. Hobson, MDa, Maria Garcia Lloret, MDa, Christel Chehoud, BAc, Justin Kuczynski, PhDc, Todd DeSantis, MScc, Janet Warrington, PhDc, Embriette R. Hyde, BScd, M, PhDb, Sarkis K. Mazmanian, PhDh, and Talal A. Chatila, MD Ms. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;37(1):62-70. doi:10.1007/s12020-009-9266-z.A.
48. Zongxin Ling, a, b Zailing Li, c Xia Liu, b, d Yiwen Cheng, a, b Yueqiu Luo, a, b Xiaojuan Tong, a, b Li Yuan, a, b Yuezhu Wang, e Jinbo Sun, c Lanjuan Li, a b CX. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(8):2546-2554. doi:10.1128/AEM.00003-14.
49. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):748-753. doi:10.1097/MOP.0000000000000427.
50. Di Costanzo M, Amoroso A, Canani RB. Gut Microbiota as a Target for Food Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63 Suppl 1(July):S11-3. doi:10.1097/MPG.0000000000001220.
51. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang MLK, Ward AC, Vuillermin P. The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early life. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):7235-7256. doi:10.3390/ijerph10127235.
52. Curotto de Lafaille MA. Mechanisms of tolerance and allergic sensitization in the

- airways and the lungs. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(5):616-622. doi:10.1016/j.coi.2010.08.014.
53. Janeway CA Jr, Travers P WM. Immunobiology: Effector mechanisms in allergic reactions. *Immune Syst Heal Dis 5th Ed New York Garl Sci.* 2001:27112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27112/>.
  54. van Ree R, Hummelshøj L, Plantinga M, et al. Allergic sensitization: host-immune factors. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):12. doi:10.1186/2045-7022-4-12.
  55. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-147. doi:10.1097/WOX.0b013e3182758d6c.
  56. AP., KaplanAdkinson Jr N. Urticaria and angioedema. . *Middleton's Allergy Princ Pract 7th ed Mosby; 2009.* 2009:1061-1081.
  57. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4. doi:10.1186/1476-7961-7-4.
  58. Stobnicka A, Górný RL. Exposure to flour dust in the occupational environment. *Int J Occup Saf Ergon.* 2015;21(3):241-249. doi:10.1080/10803548.2015.1081764.
  59. All H, Jan N. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):1994.
  60. Spergel JM. Nonimmunoglobulin E–Mediated Immune Reactions to Foods. *Allergy, Asthma, Clin Immunol.* 2006;2(2):78. doi:10.2310/7480.2006.00009.
  61. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(10):2300-2313. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01396.x.
  62. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 2016:8-9. doi:10.1111/dote.12470.
  63. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis ( EoE ). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679-692. doi:10.1038/ajg.2013.71.
  64. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(4):336-343. doi:10.1016/S1081-1206(10)61151-9.
  65. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):363-368. doi:10.1067/mai.2002.121458.

66. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-590.e2. doi:10.1016/j.anai.2017.02.006.
67. Richter JE. Editorial: Eosinophilic esophagitis dilation in the community - Try It - You will Like It - But start low and go slow. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):214-216. doi:10.1038/ajg.2015.433.
68. Sugnanam KKN, Collins JT, Smith PK, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(11):1257-1260. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01454.x.
69. Sherrill. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3):718-729. doi:10.1038/mi.2013.90.Desmoglein-1.
70. Zerbib F. [Eosinophilic esophagitis]. *Press Med.* 2017;46:2017. doi:10.1016/j.lpm.2016.09.003.
71. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1312-1319. doi:10.1111/apt.12513.
72. Evan S. Dellon, MD, MPH<sup>1, 2</sup>, Olga Speck, MD, PhD<sup>3</sup>, Kimberly Woodward, MD<sup>3</sup>, Jessica H. Gebhart, MSHS<sup>1</sup>, Ryan D. Madanick, MD<sup>1, 2</sup>, Sidney Levinson, MD<sup>1, 2</sup>, Karen J. Fritchie M, John T. Woosley, MD, PhD<sup>3</sup>, and Nicholas J. Shaheen, MD M. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: A Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2015;2013(12):1854-1860. doi:10.1038/ajg.2013.363.Clinical.
73. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High Prevalence of Response to Proton Pump Inhibitor Treatment in Children with Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;62(5). doi:10.1097/MPG.0000000000001019.
74. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):13-22.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.041.
75. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1526-1537. doi:10.1053/j.gastro.2010.07.048.
76. Filik L. Montelukast and maintenance of steroid-induced remission in eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(1):258-259. doi:10.1007/s10620-011-1923-4.

77. 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(2):418-429.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.05.001.
78. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RKH. Randomized Controlled Trial Comparing Aerosolized Swallowed Fluticasone to Esomeprazole for Esophageal Eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):366-372. doi:10.1038/ajg.2012.443.
79. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1313-1319. doi:10.1007/s10620-009-0859-4.
80. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381-1391. doi:10.1053/j.gastro.2006.08.033.
81. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2013;143(2):321-324. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049.Viscous.
82. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147(2):324-333. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.019.
83. Miehle S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):390-399. doi:10.1136/gutjnl-2014-308815.
84. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):742-749. doi:10.1016/j.cgh.2012.03.018.
85. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.021.
86. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: Pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):797-806. doi:10.1111/apt.13147.
87. Arias Á, 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(7):1639-1648. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006.
88. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative

- foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):461-467.e5. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.021.
89. Carol J. Henderson, PhD, RDa, J. Pablo Abonia, MDa, Eileen C. King, PhDb, Philip E. Putnam, MD, FAAPc, Margaret H. Collins, MDd, James P. Franciosi, MD, MS, MSCEc A, Marc E. Rothenberg, MD P. Comparative Dietary Therapy Effectiveness in Remission of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;129(6):1570-1578. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.023.Comparative.
  90. Van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, et al. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1095-1097.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.02.038.
  91. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1097-1102. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.026.
  92. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; Food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1451-1459.e1. doi:10.1053/j.gastro.2012.03.001.
  93. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013:1-10.
  94. J.C. García Robaina, V. Matheu Delgado, I. Sánchez Machín JSLP. Técnicas diagnósticas in vivo. *Tratado Alergol.* 2015;1:115-144.
  95. Rycroft RJG, Menne T FP. Textbook of contact dermatitis. 2. 1995;(2nd).
  96. Pratt M, Zug K. North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 2001-2002 Study Period. *Dermatitis.* 2004;15(4):2001-2002.
  97. WAO. World Allergy Organization - IgE in Clinical Allergy and Allergy Diagnosis. 2015;(July):2015. [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/ige/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/ige/).
  98. Shamji MH, Kappan JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72(8):1156-1173. doi:10.1111/all.13138.
  99. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1103-1110.e4. doi:10.1016/j.jaci.2009.02.012.
  100. Würtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: Correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1290-1301. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03020.x.
  101. Li Q, Li M, Yue W, et al. Predictive factors for clinical response to allergy

- immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):210-217. doi:10.1159/000365630.
102. Jacob T, Forstenlechner P, Matricardi P, Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine. *Allergo J Int*. 2015;24:320-332. doi:10.1007/s40629-015-0056-2.
  103. Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J*. 2002;16(3):414-416. doi:10.1096/fj.01-0711fje.
  104. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno M V., Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(5):709-711. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x.
  105. Fedenko E, Elisyutina O, Shtyrbul O, et al. Microarray-based IgE-serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:n/a-n/a. doi:10.1111/pai.12572.
  106. Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S. Europe PMC Funders Group Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The MeDALL allergen-chip. *Methods*. 2015;66(1):106-119. doi:10.1016/j.ymeth.2013.10.008.Advances.
  107. Heaps A, Carter S, Selwood C, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(2):483-490. doi:10.1111/cei.12334.
  108. Williams P, Önell A, Baldracchini F, Hui V, Jolles S, El-Shanawany T. Evaluation of a novel automated allergy microarray platform compared with three other allergy test methods. *Clin Exp Immunol*. 2016;184(1):1-10. doi:10.1111/cei.12721.
  109. King EM, Vailes LD, Tsay A, Satinover SM, Chapman MD. Simultaneous detection of total and allergen-specific IgE by using purified allergens in a fluorescent multiplex array. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1126-1131. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.043.
  110. Renault NK, Gaddipati SR, Wulfert F, et al. Multiple protein extract microarray for profiling human food-specific immunoglobulins A, M, G and E. *J Immunol Methods*. 2011;364(1-2):21-32. doi:10.1016/j.jim.2010.10.004.
  111. Hamilton R, G. R. Microarray Technology Applied to Human Allergic Disease. *Microarrays*. 2017;6(1):3. doi:10.3390/microarrays6010003.
  112. Bircher AJ, Gysi B, Zenklusen HR, Aerni R. [Eosinophilic esophagitis associated with recurrent urticaria: is the worm *Anisakis simplex* involved?]. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130(47):1814-1819.
  113. Rezapour M, Agarwal N. You Are What You Eat: A Case of Nematode-Induced

Eosinophilic Esophagitis. *ACG Case Reports J.* 2017;4:e13.  
doi:10.14309/crj.2017.13.