

Efectividad de los marcadores serológicos de activación del eosinófilo en la monitorización de la actividad de la esofagitis eosinofílica

Joaquín Rodríguez-Sánchez^{1,2}, Elisa Gómez-Torrijos^{1,3}, Eva de la Santa-Belda^{1,4}, Bartolomé López-Viedma^{1,4}, Francisco Martín-Dávila^{1,5}, John Patrick Pilkington-Woll¹, Paloma Donado-Palencia^{1,6}, Pilar Sánchez-Miranda^{1,6} y José Olmedo-Camacho³

¹Grupo de trabajo en EoE. HGUCR/HGOV. ²Sección de Aparato Digestivo. Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas. Ciudad Real. Servicio de ³Alergología, ⁴Sección de Aparato Digestivo, ⁵Servicio de Anatomía Patológica y ⁶Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

RESUMEN

Introducción: resulta necesario encontrar marcadores serológicos de actividad en esofagitis eosinofílica (EoE) accesibles en la práctica clínica que eviten la realización de endoscopias repetidas a los pacientes.

Objetivo: evaluar la eficacia de los marcadores de actividad del eosinófilo en la monitorización de la EoE.

Material y métodos: se reclutaron de forma prospectiva, pacientes con EoE tratados con dietas (dieta de exclusión de 6 alimentos y dieta dirigida en base a los test de alergia). Se analizaron parámetros demográficos, valor sérico de proteína catiónica eosinofílica (PCE) ($\mu\text{g/ml}$), IgE sérica total (KU/l), eosinófilos en sangre periférica (ESP) (U/mm^3), así como pico máximo de eosinófilos/campo de gran aumento en las biopsias esofágicas. Se analizó la variación encontrada en estos valores de acuerdo con la respuesta a las dietas.

Resultados: 30 pacientes (66,7 % varones; edad media 33,43 años) fueron incluidos, 22 respondedores y 8 no respondedores. El 90 % de los pacientes presentaba antecedentes personales de atopia. No se detectó descenso significativo de IgE sérica total ni PCE tras la dieta en respondedores y no respondedores. Sin embargo los ESP descendieron significativamente en los pacientes respondedores (ESP pre-dieta 397,27 vs. post-dieta 276,81; $p = 0,024$) pero no así en los no respondedores (ESP pre-dieta 460 vs. post-dieta 317,5; $p = 0,23$).

Conclusión: la IgE sérica total y PCE no se comportan como marcadores de actividad de la EoE. Sin embargo los ESP podrían desempeñar una función en este sentido, aunque considerando que este parámetro puede verse influenciado por las enfermedades atópicas concomitantes.

Palabras clave: Proteína catiónica del eosinófilo. Esofagitis eosinofílica. Biomarcadores. IgE sérica total.

Recibido: 26-03-2013
Aceptado: 11-09-2013

Correspondencia: Joaquín Rodríguez Sánchez. Sección de Aparato Digestivo. Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas. Avda. de los Estudiantes, s/n. 13300 Valdepeñas, Ciudad Real
e-mail: joakinrodriguez@gmail.com

ABSTRACT

Background: it is necessary to find serological markers accessible in clinical practice to prevent the need to perform repeated endoscopies.

Objective: to assess the efficacy of eosinophil activity markers in monitoring eosinophilic esophagitis (EoE).

Material and methods: thirty patients were included prospectively, all under dietary treatment –diets excluding 6 foods, and allergy test based diet (skin prick test and specific IgE). The variables assessed were demographic parameters, eosinophil cationic protein (ECP) levels ($\mu\text{g/mL}$), total IgE (KU/L), peripheral blood eosinophils (PBE) (U/mm^3), and the maximum peak of eosinophils/hpf in esophageal biopsies. The variation found between these figures was assessed in line with response to dietary treatment.

Results: thirty patients (66.7 % males; mean age 33.43 years) were included in the study, 22 responders and 8 non-responders. Ninety percent presented a personal history of atopy. No significant decrease was detected in serum total IgE and ECP after diet in responder and nonresponders. However, the PBE decreased significantly in responders but not in nonresponders, PBE in responders (pre-diet. 397.27 vs. post-diet 276.81, $p = 0.024$) and non-responders PBE (pre-diet. 460 vs. post-diet 317.5, $p = 0.23$).

Conclusion: serum total IgE and ECP do not act as markers for EoE activity. However PBE may play a role in this regard, bearing in mind that this parameter may be influenced by concomitant atopic conditions.

Key words: Eosinophil cationic protein. Eosinophilic esophagitis. Biomarkers. Total serum IgE.

ABREVIATURAS

ELSA: eosinophilic esophagitis live symptoms assessment.

Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, de la Santa-Belda E, López-Viedma B, Martín-Dávila F, Pilkington-Woll JP, Donado-Palencia P, Sánchez-Miranda P, Olmedo-Camacho J. Efectividad de los marcadores serológicos de activación del eosinófilo en la monitorización de la actividad de la esofagitis eosinofílica. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:462-468.

Eo/cga: eosinófilos/campo de gran aumento.
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.
ESP: eosinófilos en sangre periférica.
IgE total: inmunoglobulina E total.
PCE: proteína catiónica del eosinófilo.

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una entidad emergente caracterizada por síntomas de disfunción esofágica (principalmente disfagia e impactaciones alimentarias en adultos), provocados por un infiltrado inflamatorio crónico en la pared del esófago con predominio de eosinófilos (≥ 15 eosinófilos/campo de gran aumento), excluyendo otras causas de eosinofilia esofágica (1). Se asocia en un amplio porcentaje de casos con cuadros atópicos como asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica (2). La EoE supone a día de hoy la segunda causa de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la primera causa de impactación alimentaria en pacientes jóvenes (3).

Recientemente se ha publicado que la dieta de exclusión empírica de 6 alimentos (DE6A) es efectiva en la inducción y el mantenimiento de la remisión a 3 años en pacientes adultos (4). Esto supone una estrategia atractiva para el tratamiento de esta entidad, pero trae consigo la realización de numerosas endoscopias para monitorizar la actividad histológica.

Con el propósito de encontrar marcadores serológicos de la enfermedad, se han estudiado los niveles de IgE sérica total con resultados dispares, encontrándose elevados en enfermedad activa en un porcentaje muy variable de casos (5). Por el contrario, proteínas derivadas del eosinófilo como la neurotoxina derivada del eosinófilo (NDE) y la proteína mayor básica (PMB), así como la densidad de eosinófilos en sangre periférica se han mostrado elevados de forma significativa en pacientes con EoE tanto en sangre como en el tejido (NDE y PMB). La proteína catiónica del eosinófilo (PCE) sérica ha demostrado ser eficaz en la monitorización clínica del asma y la rinoconjuntivitis alérgica (6), pero su papel en la EoE ha sido escasamente estudiado.

El objetivo de nuestro estudio, fue analizar la utilidad de IgE sérica total (KU/ml), la densidad de eosinófilos en sangre periférica (ESP) (U/mm^3) y los niveles séricos de PCE ($\mu g/ml$) en la monitorización de la actividad histológica de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes adolescentes y adultos diagnosticados de EoE según los criterios de la guía de consenso vigente (1). A todo paciente incluido

en el estudio se le solicitó en la primera visita tras la endoscopia de diagnóstico, PCE, IgE sérica total y hemograma (ESP) así como un estudio básico de alergias alimentarias: IgE específica (ImmunoCAP250, Phadia, Uppsala, Suecia) y test cutáneos de prick (Alk-Abelló, Madrid, España) frente a alimentos (leche, huevo, cacahuete, merluza, gamba, lenteja, trigo). En base a estos resultados, se llevaron a cabo dos estrategias de tratamiento con dietas en función de la sensibilización a alimentos presentada: 19 pacientes sensibilizados se trataron con dieta dirigida en base a los resultados de los test de alergológicos y 11 pacientes no sensibilizados llevaron a cabo dieta de eliminación empírica de 6 alimentos (DE6A) (libre de leche, huevo, cereales, legumbres, frutos secos, pescados y mariscos). Tras 6 semanas de dieta, los pacientes se sometieron nuevamente a una esofagoscopia con toma de 2 biopsias de esófago por tramos (distal, medio y proximal). En el mismo día de la endoscopia, se les repitió la determinación en suero de IgE total, PCE y hemograma (ESP). En base a la respuesta a las dietas (DE6A+DD), la muestra se dividió en respondedores (R) (pico máximo < 15 Eo/cga) y no respondedores (NR) (pico máximo ≥ 15 Eo/cga) comparando los valores serológicos de IgE total, PCE y ESP antes y después de la dieta.

Actividad clínica de la enfermedad

La afectación clínica de los pacientes fue evaluada mediante índice ELSA-VASEoE (*eosinophilic esophagitis live symptoms assessment*). Es una herramienta no validada, específica de EoE que mide la percepción subjetiva de los síntomas más frecuentes de la enfermedad mediante una escala visual analógica, cuyo baremo de puntuación va de 0 a 70 puntos (7). La valoración mediante este índice se realizó en dos ocasiones: la primera al confirmar el diagnóstico de la enfermedad y la segunda tras la realización del tratamiento dietético durante 6 semanas.

Estudio endoscópico

Los procedimientos endoscópicos se realizaron por un gastroenterólogo experimentado utilizando gastroscopio flexible de 9 mm de calibre con canal de trabajo de 2,8 mm (GIF-Q160, Olympus, Hamburgo, Alemania). Las biopsias fueron tomadas con fórceps convencional (Radial Jaw™ 4 Boston Scientific, Proparck, Costa Rica). No se registraron complicaciones relacionadas con el procedimiento endoscópico ni con la toma de biopsias.

Los hallazgos fueron clasificados en fenotipos en función de los signos endoscópicos que se detectaron. Atendiendo a la progresión de la enfermedad en el grado de remodelación de la pared esofágica se clasificó de menor a mayor grado, como fenotipo inflamatorio aquellos pacientes con surcos longitudinales, edema, exudados blanquecinos y fragilidad mucosa; fenotipo estenosante cuando se detectaron pseu-

doanillos y estenosis; y fenotipo mixto cuando el paciente presentó signos de inflamatorios y estenosantes (8). Para analizar la relación entre los hallazgos endoscópicos y los parámetros de actividad, dividimos la muestra en tres grupos según la mejora detectada en la endoscopia tras la dieta: mejoría, sin cambios y empeoramiento.

Estudio histológico

Los especímenes de biopsia fijados en formol fueron remitidos al Servicio de Anatomía Patológica, donde fueron embebidos en parafina; posteriormente se realizaron cortes seriados de 3 a 5 μm que fueron teñidos con hematoxilina y eosina. Las muestras se examinaron en microscopio óptico Nikon® Eclipse 80i microscope (Nikon, Tokyo, Japón) con un cga ($\times 400$) de 0,24 mm^2 . Las muestras fueron teñidas también con PAS para excluir la presencia de hongos. Se diagnosticaron de "histológicamente compatible con EoE" cuando se detectaban 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento y especialmente cuando el infiltrado eosinófilo prevaecía en las capas altas del epitelio y agrupado en agregados (microabscesos).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico PASW18 (SPSS. Chicago, IL. EE. UU.). Los datos de variables continuas (eos/cga, PCE, ESP, IgE total), fueron expresados en media \pm DS y se utilizó la prueba rangos de Wilcoxon para el contraste de hipótesis en variables continuas relacionadas pre y post-dieta. Se utilizó test de Chi-cuadrado para variables categóricas. Para evaluar la relación entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Para todo ello se estableció un nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio fue diseñado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki. Todo paciente se incluyó en el estudio previa firma del consentimiento informado y en aquellos menores de 16 años se requirió la firma de un tutor legal, siendo el estudio evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

RESULTADOS

Se incluyeron de forma consecutiva desde marzo de 2012 hasta febrero de 2013, 30 pacientes diagnosticados de EoE (20 varones y 10 mujeres) con edades comprendidas entre 14 y 73 años (33,43; DS 13,65 años). Las variables epidemiológicas están resumidas en la tabla I.

Tabla I. Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Total
No. de pacientes	30
<i>Datos epidemiológicos</i>	
Varones/mujeres	20/10 (66,7 %/ 33,3 %)
Edad	33,43 \pm 13,65
Atópicos	28 (93,3 %)
Sensibilización a neumoalérgenos	23 (76,6 %)
Sensibilización a alimentos	19 (63,3 %)
Historia familiar de atopía	17 (56,7 %)
<i>Datos clínicos</i>	
Asma bronquial	15 (50 %)
Rinoconjuntivitis	13 (43,3 %)
Dermatitis atópica	4 (13,3 %)
Atopia subclínica (sensibilizado sin clínica)	12 (40 %)
Pico de eosinófilos en las biopsias (n/cga)	39,20 \pm 24,93
Pacientes <i>naïve</i> (no tratamiento previo con corticoides)	18 (60 %)
ELSA pre-dieta	28,10 \pm 10,97
Tratamiento con dieta (DD/DE6A)	63 %/36,7 %
Respuesta global a dietas (DD + DE6A)	22 (73,3 %)
<i>Hallazgos endoscópicos</i>	
Fenotipo inflamatorio (edema, surcos, punteado blanquecino)	10 (33,3 %)
Fenotipo estenosante (pseudoanillos, estenosis)	5 (16,7 %)
Fenotipo mixto	14 (46,7 %)
Endoscopia normal	1 (3,3 %)
<i>Valores analíticos</i>	
Niveles de IgE total (KU/l)	385,65 \pm 354,67
PCE ($\mu\text{g/ml}$)	38,59 \pm 27,13
ESP (U/mm^3)	414 \pm 214,88

PCE: proteína catiónica del eosinófilo. ESP: eosinófilos en sangre periférica. DD: dieta dirigida. DE6A: dieta de eliminación empírica de 6 alimentos.

Datos clínicos

La patología atópica más frecuente fue el asma bronquial, presente en la mitad de la muestra; 12 pacientes presentaron atopia subclínica, es decir, se detectó sensibilización tanto a neumoalérgenos como a alimentos, pero no manifestaron clínica de atopia. La estrategia de tratamiento más utilizada fue la dieta dirigida por test alergológicos (IgE específica + *Prick* test), llevándose a cabo en el 63 % de los pacientes, con una respuesta global al tratamiento con dietas (DD + DE6A) del 73,3 % [tasa de respuesta a

DD del 84,2 % (16/19) y con DE6A del 54,5 % (6/11)]. En base a la respuesta al tratamiento con dietas, se compararon 22 respondedores (R) y 8 no respondedores (NR), siendo ambas poblaciones homogéneas en todos los parámetros analizados incluida la situación clínica previa a la realización del tratamiento medida mediante el índice ELSA (Tabla II).

Hallazgos endoscópicos

Al analizar los cambios producidos en los hallazgos endoscópicos atendiendo a la persistencia signos de EoE y su relación con los parámetros serológicos de actividad,

detectamos que los ESP fueron significativamente menores en aquellos pacientes que presentan mejoría en los hallazgos endoscópicos (365,50 vs. 266,87 U/mm³; p = 0,015), si bien también encontramos un descenso en el ESP en aquellos que no presentaban cambios con respecto a la endoscopia pre-dieta (551,25 vs. 332,50 U/mm³; p = 0,017). En el resto de parámetros de actividad no se detectó una variación significativa (Tabla III).

Valores analíticos

En condiciones basales todos los pacientes presentaron niveles elevados de IgE sérica total, PCE y ESP (Tabla I).

Tabla II. Tabla comparativa de respondedores (R) y no respondedores (NR)

	<i>Respondedores</i>	<i>No respondedores</i>	<i>Valor de p</i>
Nº. de pacientes	22	8	
<i>Datos epidemiológicos</i>			
Varón/Mujer (%)	59,1/40,9	87,5/12,5	0,14
Edad (años)	33,82 ± 14,34	32,38 ± 12,40	0,79
Atopia	20 (90,9 %)	8 (100 %)	0,37
Sensibilización a neuroalérgenos	17 (77,3 %)	6 (75 %)	0,89
Sensibilización a alimentos	16 (72,7 %)	3 (37,5 %)	0,07
Asma bronquial	10 (45,5 %)	5 (62,5%)	0,40
Rinoconjuntivitis	9 (40,9 %)	4 (50 %)	0,65
Dermatitis atópica	4 (18,2 %)	0 (0 %)	0,19
Atopia subclínica	10 (45,5 %)	2 (25 %)	0,31
Historia familiar de atopia	13 (59,1 %)	4 (50 %)	0,65
<i>Hallazgos clínicos</i>			
Pico de eosinófilos en las biopsias (n/cga) pre-dieta	39,59 ± 23,58	38,13 ± 30,08	0,89
Pico de eosinófilos en las biopsias (n/cga) post-dieta	1,91 ± 2,48	33,75 ± 12,47	< 0,001
ELSA pre-dieta	29,55 ± 9,69	24,38 ± 13,91	0,26
<i>Hallazgos endoscópicos pre-dieta</i>			
Fenotipo inflamatorio (edema, surcos, punteado blanquecino)	7 (31,8 %)	3 (37,5 %)	0,91
Fenotipo estenosante (pseudoanillos, estenosis)	4 (18,2 %)	1 (12,5 %)	0,89
Fenotipo mixto	10 (45,5 %)	4 (50 %)	0,80
Endoscopia normal	1 (4,5 %)	0 (0 %)	0,79
<i>Hallazgos endoscópicos post-dieta</i>			
Fenotipo inflamatorio (edema, surcos, punteado blanquecino)	2 (9,1 %)	1 (12,5 %)	0,78
Fenotipo estenosante (pseudoanillos, estenosis)	6 (27,3 %)	3 (37,5 %)	0,58
Fenotipo mixto	0 (0 %)	3 (37,5 %)	0,002
Endoscopia normal	14 (63,6 %)	1 (12,5 %)	0,013
<i>Valores analíticos</i>			
Niveles de IgE total (KU/l)	399,43 ± 387,42	347,82 ± 261,94	0,73
PCE (µg/ml)	34,82 ± 19,60	48,96 ± 41,59	0,21
ESP (U/mm ³)	397,27 ± 132,53	460 ± 277,12	0,48

PCE: proteína catiónica del eosinófilo. ESP: eosinófilos en sangre periférica.

Tabla III. Relación entre los marcadores serológicos de actividad y los hallazgos endoscópicos post-dieta en base a parámetros de remodelación de la pared del esófago

Cambios endoscópicos post-dieta	Marcadores de actividad	Pre-dieta	Post-dieta	Valor de p
Mejoría (n = 16)	ESP (U/mm ³)	365,50 ± 177,21	266,87 ± 155,42	0,015
	PCE (µg/ml)	29,25 ± 11,90	26,68 ± 15,84	0,28
	IgE sérica total (KU/l)	450,48 ± 409,17	378,83 ± 290,04	0,43
Sin cambios (n = 8)	ESP (U/mm ³)	551,25 ± 281,59	332,50 ± 174,98	0,017
	PCE (µg/ml)	61,65 ± 41,73	56,93 ± 41,38	0,40
	IgE sérica total (KU/l)	292,65 ± 291,70	241,50 ± 251,83	0,88
Empeoramiento (n = 6)	ESP (U/mm ³)	355 ± 146,11	283,33 ± 105,38	0,23
	PCE (µg/ml)	32,78 ± 15,38	23,19 ± 8,54	0,11
	IgE sérica total (KU/l)	336,88 ± 279,39	342,33 ± 302,06	0,91

PCE: proteína catiónica del eosinófilo. ESP: eosinófilos en sangre periférica.

Cuando se analizaron los parámetros analíticos en función de la respuesta a las dietas, se encontró que ni la IgE sérica total ni PCE mostraron variaciones significativas en R y NR. Sin embargo, los ESP descendieron significativamente en R (pre 397,27 ± 192,53 U/mm³ vs. post 276,81 ± 145,48 U/mm³; p = 0,02), pero no en NR (pre 460 ± 277,12 U/mm³ vs. post 317,5 ± 169,51 U/mm³; p = 0,23). La densidad de eos/cga y la de los ESP post-dieta no mostraron asociación (r = 0,15; p = 0,41), al igual que en el resto de parámetros: IgE sérica total (r = -0,07; p = 0,70) y PCE (r = 0,21; p = 0,25). Se observó una asociación entre la densidad de ESP y los niveles de PCE (pre-dieta r = 0,64; p < 0,001 y post-dieta r = 0,74; p < 0,001). Los niveles de IgE sérica total, no se correlacionaron ni con los ESP (pre-dieta r = 0,17; p = 0,34, y post-dieta r = 0,12; p = 0,52), ni con los niveles de PCE (pre-dieta r = 0,08; p = 0,65 y post-dieta r = 0,04; p = 0,80). La puntuación en ELSA tampoco se asoció con ningún marcador sérico de actividad (ESP: r = 0,27; p = 0,13, IgE sérica total: r = 0,02; p = 0,90, PCE: 0,07; p = 0,69).

DISCUSIÓN

La determinación de parámetros de actividad tras el tratamiento dietético supone un enfoque novedoso en el manejo de la EoE, ya que hasta ahora esta evaluación se ha realizado solo tras el tratamiento con corticoides (9). El hecho de utilizar como tratamiento la exclusión de alimentos supone actuar sobre la causa de la enfermedad, retirando de esta forma el estímulo primario que la ocasiona y por lo tanto toda variación encontrada en los parámetros de actividad podrá ser relacionada con la remisión de la EoE.

Desde hace años, son numerosos los estudios que intentan encontrar marcadores no invasivos de actividad de la EoE que ayuden a monitorizar la actividad de la enfermedad sin recurrir a las biopsias del esófago. En cuanto a IgE sérica total, se han descrito niveles elevados en el 4 a 69 %

de los adultos con EoE y del 33 a 71 % de los pacientes pediátricos (5). Sin embargo, su papel como marcador de actividad de la enfermedad es limitado. Al igual que en nuestro estudio, Baxi y cols. (10) no encontraron asociación entre los niveles de IgE total y la densidad de eosinófilos en las biopsias del esófago. Sin embargo, se ha demostrado que existe una producción local de IgE en el epitelio esofágico de los pacientes con EoE (11), aunque probablemente esta producción local sea tal vez insuficiente para producir un aumento significativo a nivel periférico. Cada vez existe más evidencia de que la EoE se comporta como una reacción alérgica mediada por linfocitos Th2 y no como una reacción IgE mediada pura (12), hecho que se constata al comprobar cómo los niveles elevados de IgE total en suero no demuestran comportarse como factores predictores de respuesta al tratamiento con corticoides (9). En los estudios publicados con dietas de eliminación empíricas en pacientes adultos, se detecta una ausencia de asociación entre los alimentos responsables de la reactivación de la enfermedad y los resultados de los test alergológicos (4,13). En cuanto a su papel como marcador de actividad en otros trastornos como el asma, un estudio reciente detectó cómo la IgE sérica total se comporta como un pobre predictor de la presencia de eosinófilos en el esputo (14), los cuales sí han demostrado ser un parámetro fiable para la monitorización del asma (15). Resulta interesante la falta de correlación encontrada entre IgE sérica total y los otros dos parámetros analizados (ESP y PCE), lo que podría poner de manifiesto la enorme influencia que los fenómenos hiperreactividad bronquial y el asma tienen sobre los niveles de IgE total en suero de forma mantenida (16), máxime teniendo en cuenta que en nuestra serie el 50 % de los pacientes eran asmáticos y el 73,3 % presentan sensibilización a neuroalérgenos. Por tanto, y dado que del 40 al 70 % de los pacientes con EoE presentan de forma concomitante asma bronquial (1), parece lógico deducir que IgE sérica total no se comporta como un marcador de actividad útil en la EoE.

La función de los productos de degranulación del eosinófilo como marcadores de actividad en suero es limitada, siendo la NDE el parámetro más estudiado que ha demostrado su utilidad como marcador de actividad tanto en heces como en suero de niños con EoE (17). La PMB ha sido estudiada a nivel histológico por Dellon y cols. (18) demostrando un aumento de su expresión en las biopsias de pacientes con EoE en comparación con pacientes con ERGE. Sin embargo, la PCE, a pesar de ser un marcador ampliamente establecido en el manejo de enfermedades atópicas, no ha sido prácticamente evaluada en EoE. Al igual que en nuestro estudio, Chehade y cols. (19) encontraron niveles elevados de PCE en suero de pacientes con EoE en comparación con un grupo control a pesar de no presentar eosinofilia en sangre. En este estudio se describe una correlación significativa entre la eosinofilia periférica y los valores de PCE en suero, hecho que también se ha constatado en nuestros pacientes, sin embargo dicha correlación no se obtuvo con la densidad de eosinófilos en las biopsias de esófago, al igual que ocurrió en el estudio de Straumman y cols. (9) donde los valores PCE no se correlacionaron con el descenso del número de eos/cga detectado tras tratamiento con budesonida. Esto es un hecho fundamental, ya que pone de manifiesto que la elevación de PCE no está directamente relacionada con la actividad de la EoE, si no que probablemente sea fruto de las enfermedades atópicas concomitantes que en nuestro estudio ocurren en el 93,3 % de los pacientes. Sin embargo, y a nivel local PCE pudiera tener utilidad en este sentido, como pone de manifiesto el trabajo de Furuta y cols. (20) donde mediante el uso de un dispositivo denominado *Esophageal String Test*, demuestran niveles elevados de ECP intraluminal en pacientes con EoE activa en comparación con EoE inactiva y pacientes con ERGE. Por tanto la determinación de productos de degranulación a nivel local puede suponer una herramienta útil para la monitorización de la enfermedad, pero para ello son necesarios más estudios que evalúen esta estrategia.

La eosinofilia periférica (> 350 eosinófilos/mm³), es un hecho frecuente en pacientes con EoE (1) y su papel como marcador de actividad ha sido evaluado más ampliamente que los otros dos parámetros de actividad que estudiamos. Baxi y cols. (10) encontraron una asociación positiva entre en número de eos/cga en las biopsias y la presencia de eosinofilia periférica (35 % en < 5 eos/cga vs. 67 % en > 15 eos/cga; $p = 0,03$). Straumann y cols. (9) demostraron cómo los ESP descienden tras tratamiento efectivo con budesonida, y además se correlacionan con el número de eosinófilos encontrados en las biopsias del esófago, al igual que Konikoff y cols. (21), que sobre 47 pacientes pediátricos con EoE también encontraron una asociación significativa entre el ESP y el número de eos/cga ($r = 0,56$; $p < 0,0001$). Todos estos hallazgos, concuerdan parcialmente con lo encontrado en nuestro estudio donde sí se aprecia un descenso significativo del ESP en R con respecto a NR, pero sin embargo no encontramos una asociación entre

la densidad de eosinófilos en sangre y la densidad en las biopsias. Suponemos que este hecho puede ser debido, al igual que ocurre con los otros dos marcadores analizados, a la influencia que las enfermedades atópicas concomitantes ejercen también sobre este parámetro.

Hasta la fecha no existen estudios que correlacionen los hallazgos endoscópicos con los marcadores serológicos de actividad de la enfermedad. A este respecto, encontramos otro aspecto que apoya la utilidad del ESP como marcador de actividad de la EoE, ya que apreciamos como aquellos pacientes que presentan una mejoría endoscópica con desaparición de los signos de remodelación de la pared esofágica, presentan una densidad de ESP significativamente menor, hecho que no constatamos con los otros dos parámetros utilizados. En cuanto a la relación entre la clínica de los pacientes medida mediante el índice ELSA y los marcadores de actividad, no encontramos una correlación positiva. Este hecho es esperable, ya que es propio de la enfermedad presentar una disociación entre la mejoría de los síntomas y la respuesta histológica (13). Sin embargo, reconocemos la limitación de que el índice ELSA es un método de evaluación aún no validado.

El no considerar el periodo en el que se realizaron las determinaciones analíticas, teniendo en cuenta las épocas de polinización según los antecedentes de sensibilización de los pacientes (73,3 % sensibilizados a neumoalérgenos) supone una limitación importante en el estudio, ya los parámetros analizados pueden variar en base a este factor (22). Otra limitación en el diseño del estudio es la ausencia de determinación de estos parámetros en la fase de reactivación de la enfermedad en pacientes respondedores, lo cual pudiera marcar de forma fehaciente el papel de los ESP como marcador de actividad.

En conclusión, y a la luz de los resultados obtenidos, los niveles séricos de IgE total y PCE, no son útiles en la monitorización de la actividad de la EoE. Sin embargo, el ESP puede jugar un papel como marcador en este sentido, aunque dado el alto porcentaje de enfermedades atópicas concomitantes que también pueden influir en este parámetro, debemos interpretar estos resultados con cautela. Es necesario reproducir estos resultados teniendo en cuenta las épocas de polinización para constatar que efectivamente el ESP actúa como un marcador de actividad de la EoE y no como un mero marcador de enfermedades inmunoalérgicas. Nuestros resultados han sido obtenidos con un escaso número de pacientes por lo que deberían ser constatados en series más amplias de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
2. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055-61.

3. Lucendo AJ, Sanchez-Cazalilla M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8:733-45.
4. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797-804.
5. Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:157-67.
6. Cheng KJ, Xu YY, Liu HY, Wang SQ. Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:8-12.
7. Rodríguez Sánchez J, Gómez Torrijos E, De La Santa Belda E, Martín Escobedo R, Martín Dávila F, López Viedma B, et al. VAS-EoE score: A new symptoms assessment tool for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2013;144(5 Supl. 1):S-492 #Su1855.
8. Dellon ES, Kim H, McConville S, Rybnicek D, Woosley JT, Shaheen NJ. Eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease: insights from a phenotypic analysis. *Gastroenterology* 2013;144(5 Supl. 1):S-486 #Su1833.
9. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526-37.
10. Baxi S, Gupta SK, Swigonski N, Fitzgerald JF. Clinical presentation of patients with eosinophilic inflammation of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:473-8.
11. Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, Collins MH, Mingler MK, Ahrens A, et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2010;59:12-20.
12. Mishra A, Schlotman J, Wang M, Rothenberg ME. Critical role for adaptive T cell immunity in experimental eosinophilic esophagitis in mice. *J Leukoc Biol* 2007;81:916-24.
13. 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;142:1451-9.
14. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:72-80.
15. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
16. Blaiss MS. Epidemiology and pathophysiology of immunoglobulin E-mediated asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:423-7.
17. Rao G, Mitchell L, Ohnuki L, Fitzgerald J, Gleich G, Corkins M, et al. Can eosinophil-derived neurotoxin (EDN) act as a surrogate marker of disease activity in children with allergic eosinophilic esophagitis (AEE)? *Gastrointest Endosc* 2004;59:103 #465.
18. Dellon ES, Chen X, Miller CR, Woosley JT, Shaheen NJ. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1503-11.
19. Chehade M, Yershov O, Sampson HA. Serum eosinophil cationic protein and eosinophil derived neurotoxin are potential non-invasive biomarkers for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2007;132(4 Supl. 2):A-6.
20. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, et al. The oesophageal string test: A novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013 doi:10.1136/gutjnl-2012-303171.
21. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328-36.
22. Yalcin AD, Basaran S, Bisgin A, Polat HH, Gorczynski RM. Pollen aero allergens and the climate in Mediterranean region and allergen sensitivity in allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma patients. *Med Sci Monit* 2013; 19:102-10.