

Niveles séricos de proteína catiónica del eosinófilo en pacientes con rinitis alérgica. Evolución tras tratamiento con corticoides*

F.J. Álvarez Gutiérrez, F. Valenzuela Mateos, J.A. Rodríguez Portal, R. Sánchez Gil, E. Taberero Huguet y J. Castillo Gómez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Analizamos los niveles séricos de proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y su evolución tras tratamiento con corticoides vía tópica nasal.

Se estudiaron 53 personas sanas (grupo control) y 21 pacientes, diagnosticados de rinitis alérgica (RA) con o sin asma bronquial, que presentaban al ser incluidos sintomatología exclusivamente rinitica. Se realizaron tests cutáneos por el método de Prick, espirometría forzada, prueba de provocación con metacolina, cuantificación de inmunoglobulina E, hemograma con recuento de eosinófilos y determinamos los niveles séricos de ECP por la técnica del fluoroinmunoanálisis.

Los pacientes recibieron budesonida tópica nasal a dosis de 200 µg/24 h. Se efectuaron determinaciones de ECP y cuantificación de eosinófilos, antes del inicio del tratamiento (basal) y durante su realización (a los 21 y 60 días).

Encontramos diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los niveles séricos de ECP del grupo control ($9,34 \pm 5,76$) y de pacientes (determinación basal = $16,47 \pm 15,28$). Estos valores descendieron significativamente a los 21-60 días de tratamiento, respecto a los basales, aunque no entre los 21 y 60 días. No se apreció un descenso significativo en el número de eosinófilos. Hallamos una correlación entre el número de eosinófilos y los niveles de ECP basales ($r = 0,53$), y no tras el tratamiento ($r = 0,25$). Ningún paciente presentó sintomatología bronquial durante el estudio.

Concluimos que encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de ECP entre el grupo control y de pacientes riniticos. Observamos descensos significativos de estos niveles, posiblemente debido al tratamiento con corticoides por vía nasal, mientras que no se halló una disminución del número de eosinófilos. Por todo ello, los niveles de ECP podrían utilizarse para monitorizar la actividad inflamatoria en pacientes con rinitis alérgica.

Palabras clave: Rinitis alérgica. Eosinófilo. Proteína catiónica del eosinófilo.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 6-11

Eosinophilic cationic protein serum levels in patients with allergic rhinitis. Evolution after treatment of corticoids

We analyze changes in eosinophilic cationic protein (ECP) serum levels after treatment with intranasal corticoids.

Fifty-three healthy individuals (control group) and 21 patients diagnosed of allergic rhinitis, with or without bronchial asthma, were enrolled at a time when they had only nasal symptoms. Data were collected from skin Prick tests, forced spirometry, methacholine challenge, and complete blood workups, including IgE measurement, eosinophil counts and ECP serum levels determined by immunofluorescence.

The patients received intranasal budesonide at a dose of 200 µg/24 h. ECP levels and eosinophil counts were determined before (baseline levels) and during treatment (on days 21 and 60).

We found significant differences ($p < 0.01$) in baseline ECP levels of the controls (9.34 ± 5.76) and patients (16.47 ± 15.28). These values were significantly lower than baseline 21 and 60 days after treatment, although the changes between days 21 and 60 were not significant. Eosinophil counts did not fall significantly. We also found that eosinophil counts and ECP levels were correlated ($r = 0.53$) at baseline but not after treatment ($r = 0.25$). No patient experienced bronchial symptoms during the study.

We conclude that ECP serum levels in patients with symptoms of rhinitis are significantly higher than levels in non symptomatic individuals. These levels fall significantly, possibly due to intranasal corticoid treatment, although eosinophil counts remain constant. ECP levels can therefore be used to monitor inflammatory activity in patients with allergic rhinitis.

Key words: Allergic rhinitis. Eosinophil. Eosinophilic cationic protein.

*Trabajo parcialmente subvencionado por la Beca SEPAR 1994.

Correspondencia: Dr. F.J. Álvarez Gutiérrez.
Muñoz León, 9, Portal 2, 1.º A.
41009 Sevilla.

Recibido: 20-2-96; aceptado para su publicación: 7-5-96.

Introducción

La importancia de los fenómenos inflamatorios en la patogenia y las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica parece similar a la del asma bronquial. Así, ante un estímulo antigénico desencadenante se ponen

en marcha los múltiples mensajeros, las células y los mediadores implicados en la inflamación de la mucosa nasal.

Se ha establecido que el eosinófilo es una de las principales células participantes en esta inflamación, demostrándose su implicación fundamental en la respuesta de la fase tardía y, por tanto, en el mantenimiento de la inflamación crónica¹.

El eosinófilo tiene en sus gránulos citoplasmáticos cuatro proteínas mayores, que son liberadas al medio extracelular tras su estimulación antigénica², y son las responsables en gran medida de las alteraciones producidas en estas enfermedades. De entre estos mediadores se ha evaluado especialmente el nivel de proteína catiónica del eosinófilo (ECP) en muestras de lavados nasales, existiendo estudios que establecen su elevación en pacientes con rinitis polínica^{3,4}, y su descenso tras ser tratados con corticoides por vía nasal^{5,6}. Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan estudiado los niveles de ECP séricos y ninguno que investigue su evolución tras el tratamiento con corticoides tópicos nasales (MEDLINE-hasta noviembre de 1995).

Así pues, nos planteamos como objetivos evaluar los niveles de ECP séricos en pacientes con rinitis alérgica (RA) y estudiar su evolución durante y tras el tratamiento con corticoides tópicos nasales.

Material y métodos

El estudio fue realizado entre los meses de noviembre de 1993 a julio de 1994. Nuestro grupo control estaba constituido por 53 personas sanas de la población general, sin antecedentes de enfermedades atópicas, cuyos datos hemos publicado anteriormente⁷. Incluimos, además, a 21 pacientes, diagnosticados previamente de asma bronquial y RA (11 casos) o sólo de RA (10 casos). La presencia de asma bronquial fue definida siguiendo los criterios de la American Thoracic Society (ATS)⁸. El diagnóstico de RA fue definido por la presencia de sintomatología compatible (estornudos, secreción acuosa y taponamiento nasal) de presentación estacional, exigiéndose en todos los casos tests cutáneos positivos al menos a uno de los alérgenos. Fueron descartadas previamente otras patologías respiratorias o generales asociadas mediante una historia clínica completa, radiografías de tórax y una analítica general. Se recogieron los antecedentes familiares de atopia, el hábito tabáquico de cada paciente, los antecedentes de asma bronquial y gravedad de la misma, estimada según los grados de Aas⁹, que clasifica la sintomatología bronquial presente en el último año en 5 niveles de gravedad progresiva.

Se realizó un hemograma con recuento de eosinófilos y establecimos la presencia de atopia mediante tests cutáneos, realizados por el método de Prick, a los alérgenos comunes en nuestro medio¹⁰. Se consideraron como positivos sólo los habones ≥ 16 mm² de área. Se determinaron los valores de IgE total y específica a los mismos alérgenos por ELISA. Según el resultado de los tests cutáneos e IgE y las características estacionales de la sintomatología se dividió a los pacientes en riniticos con sensibilidad a pólenes, ácaros o mixtos (ácaros más pólenes). Se efectuó a cada paciente una espirometría forzada basal, aplicando los criterios de aceptabilidad de la SEPAR¹¹. Se determinaron los porcentajes respecto al teórico (CECA) según sexo, edad y talla para los parámetros FEV1, FVC, flujo espiratorio al 25-75% (MMEF) y pico de flujo (PEF). La presencia de hiperreactividad bronquial se estable-

ció mediante un test de provocación inespecífico con metacolina, realizado según la técnica de Rosenthal¹², utilizando concentraciones crecientes de metacolina desde 0,025 hasta 25 mg/ml. Se consideró el test como positivo si tras cualquiera de las dosis crecientes se producía una caída del 20% del FEV1 con respecto al obtenido tras la inhalación del diluyente, que se tomó como el 100%. Así, fue determinado el valor de PD20, o sea, la dosis acumulada de metacolina, expresada en U que producía este descenso, calculada por la interpolación lineal entre los dos puntos adyacentes.

A todos los participantes en el estudio les fueron extraídos 10 ml de sangre venosa en Vacutainer SST (*serum separating tubes*, Becton Dickinson), siendo centrifugados (antes de transcurrida 1 h) para la separación del suero a 1.300 g, durante 10 min. El suero resultante fue dividido en alícuotas y congelado a -20 °C. El tiempo empleado desde la recogida de la sangre hasta la congelación del suero no fue en ningún caso superior a 140 min. Finalmente, se determinaron los niveles de ECP por la técnica de fluoroinmunoanálisis (Pharmacia CAP System ECP FEIA). Esta técnica, en resumen, se inicia con la unión covalente de anticuerpos anti-ECP al inmuno-CAP (fase sólida). El complejo constituido es enfrentado al suero del paciente, reaccionando con la ECP total que contiene y formándose otro complejo. Tras un primer lavado se añade una enzima unida a nuevos anticuerpos anti-ECP. El nuevo complejo formado es incubado, y se realiza un segundo lavado que elimina los restos de anti-ECP-enzima, no unidos al inmuno-CAP-anti-ECP. Se añade sustrato fluorescente y el compuesto final anti-ECP-enzima unido al inmuno-CAP-anti-ECP es incubado con agente catalizador. Tras inhibir la reacción, la fluorescencia emitida (medida con FluoroCount 96) es directamente proporcional a la concentración de ECP del suero.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron sintomatología exclusivamente rinitica, tanto en el momento de su inclusión, como durante la realización del mismo. No habían realizado ningún tratamiento en, al menos, un mes previo al estudio, ni habían recibido inmunoterapia en el año anterior. Tampoco precisaron ninguna medicación para el asma durante los 2 meses de realización del mismo. Los síntomas nasales habían sido de moderada intensidad en los años previos en la mayoría de los pacientes, controlándose habitualmente con antihistamínicos orales y corticoides tópicos nasales. Sólo dos de los pacientes tenían antecedentes de síntomas no controlados con ese tratamiento.

Una vez incluidos se realizó una cuantificación basal de ECP y eosinófilos séricos (además de la espirometría forzada y el resto de determinaciones analíticas especificadas), comenzando inmediatamente el tratamiento con corticoides tópicos nasales (budesonida en solución acuosa vía nasal: una instilación de 50 µg en cada fosa nasal/12 h, siendo la dosis total, pues, de 200 µg/24 h).

A los 21 y 60 días de tratamiento se realizaron nuevas cuantificaciones de ECP y eosinófilos séricos. Se determinó la evolución global de los síntomas nasales (en relación a la situación basal), según lo indicado por el paciente en el interrogatorio, mediante tres índices numéricos: 3 cuando los síntomas empeoraron; 2 si eran similares o había leve mejoría, y 1 si la mejoría era notable.

Los análisis estadísticos fueron realizados por el programa informático Epi-info, versión 5.01 y Kwistat, versión 3.0. Aplicamos los tests no paramétricos de la U de Mann-Whitney para objetivar si existían diferencias en los niveles medios de ECP entre el grupo control y de pacientes, y el test de Wilcoxon para evaluar la evolución de los niveles medios de ECP en el grupo de pacientes durante el tratamiento. Establecimos la conexión (en tabla 2 x 2), de valores de ECP "eleva-

dos" ($\geq 15 \mu\text{g/l}$, límite que previamente hemos establecido⁷) o no, con los pacientes en relación al grupo control. Se estimó la razón de *odds ratio* y la *p* por el test de Yates. La correlación de los niveles de ECP con el número total de eosinófilos se estudió por el coeficiente de Spearman. Se consideró significativo a partir de $p < 0.05$.

Resultados

El nivel medio de ECP fue de $9,34 \pm 5,76 \mu\text{g/l}$ en el grupo control y de $16,47 \pm 15,28 \mu\text{g/l}$ en el de pacientes (primera determinación previa al tratamiento), existiendo diferencias significativas ($p < 0,01$) entre ambos.

Las características de los pacientes, antecedentes familiares, personales y los resultados de la espirometría forzada quedan reflejados en la tabla I. Es de destacar que más de la mitad de los pacientes (11) tenían antecedentes de sintomatología bronquial en el año previo, aunque según la gradación clínica de Aas la mayor parte de los mismos habían presentado síntomas leves, en menor medida moderados y en ningún caso habían sido graves (no había pacientes con grados 4-5). Igualmente, se aprecia que los parámetros funcionales fueron de total normalidad, con valores medios superiores al 100% del teórico. En la tabla II se muestran los resultados de la prueba de provocación y los niveles de IgE total, siendo destacable el alto porcentaje de metacolininas positivas y de niveles de IgE elevados.

Como se objetiva en la figura 1, la mayor parte de los pacientes eran riniticos polínicos, siendo el mayor grupo de positividades a pólenes de gramíneas (grupos III, IV) y olivo.

Durante el tratamiento con corticoides tópicos, los niveles séricos de ECP descendieron significativamente a los 21 y 60 días, con respecto a los niveles basales,

aunque no encontramos diferencias entre los niveles a los 21 y 60 días (fig. 2). Mientras tanto, el número de eosinófilos, aunque descendió, no lo hizo de forma significativa en esos mismos plazos de tiempo. Así, al inicio del tratamiento (estimación basal), encontramos correlación (fig. 3) entre los niveles de ECP y este número de eosinófilos (coeficiente de Spearman = 0,53), correlación que se perdió tras la finalización del mismo (coeficiente de Spearman = 0,25).

La evolución clínica queda reflejada en la tabla III.

Por último, la *odds ratio* fue de 6,19 (1,71-22,54) para la condición "niveles de ECP elevados" y "pacientes", en relación al grupo control, con $p < 0,01$.

TABLA I
Características generales, antecedentes y pruebas funcionales de los pacientes

Edad	29 ± 11 años
Sexo	M = 11 (52,4) V = 10 (47,6)
Tabaquismo	Sí = 3 (14,3) No = 18 (85,7)
Antecedentes familiares*	Sí = 9 (42,9) No = 12 (57,1)
Antecedentes personales de asma**	11 (52,4)
Aas score ^a	Grado 1 = 5 (45,5) Grado 2 = 3 (27,3) Grado 3 = 3 (27,3)
Pruebas funcionales ^b	
FEV1	110,11 ± 12,64
FVC	109,95 ± 14,11
PEF	114,95 ± 19,59
MMEF	126,11 ± 29,05

*Antecedentes familiares de asma bronquial o rinitis alérgica. **Clínica de asma bronquial en el año previo. ^aGradación de síntomas de Aas. No hubo ningún componente en los grados 4 o 5. ^bExpresadas en tanto por ciento, según teóricos para edad, sexo y talla (CECA) (datos expresados en $\bar{X} \pm \text{DE}$). Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

TABLA II
Prueba de provocación con metacolina, niveles de IgE total de los pacientes

	N.º	Porcentaje	$\bar{X} \pm \text{DE}$
Metacolina			
Positiva	14	66,66	PD20* 142 ± 79,72
Negativa	7	33,33	
IgE total**			350,78 ± 287,92
≥ 150 (elevados)	14	66,66	
< 100 (bajos)	4	19,04	
Intermedios	3	14,3	

*PD20: dosis acumulada de metacolina que produce descenso del 20% en el FEV1. **Inmunoglobulina E, expresada en U/l.

TABLA III
Evolución global de los síntomas

	21 días**	60 días**
1*	12 (57)	17 (81)
2*	6 (29)	2 (9)
3*	3 (14)	2 (9)
$\bar{X} \pm \text{DE}$	1,57 ± 0,75	1,29 ± 0,64

*Scores evolución de síntomas. 1: mejoría notable; 2: igualdad o leve mejoría; 3: empeoramiento. **Número de pacientes. Entre paréntesis, porcentaje respecto al total. Evolución desde primera revisión a los 21 o 60 días, respectivamente.

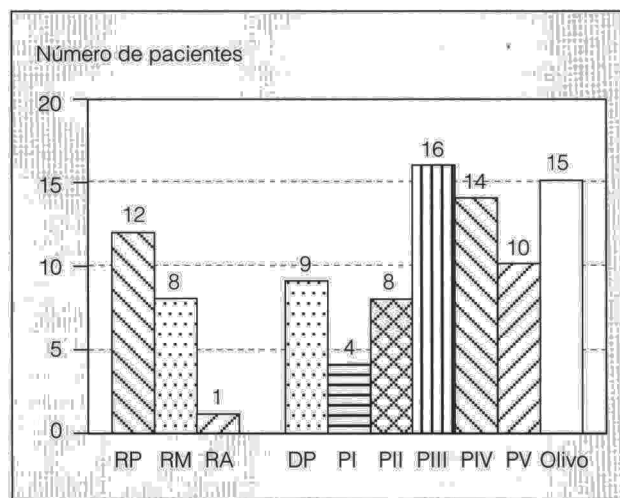


Fig. 1. Número de pacientes según los resultados de los tests cutáneos (positivos para áreas $\geq 16 \text{ mm}^2$) e IgE específicas. RP: rinitis con sensibilidad a pólenes; RA: rinitis con sensibilidad a ácaros; (x4) RM: rinitis mixtas (ácaros y pólenes); (x4) DP: *dermatophagoides pteronissimus*; (x4) PI: plátano, llago, sáuce y olmo; PII: abedul, fresno, encina y acacia; (x4) PIII: avena, maíz, centeno y trigo; PIV: dactilo, cañuela, ballico, timotea, poa, grama y holco; PV: artemisa, parietaria, llantén, taraxacum.

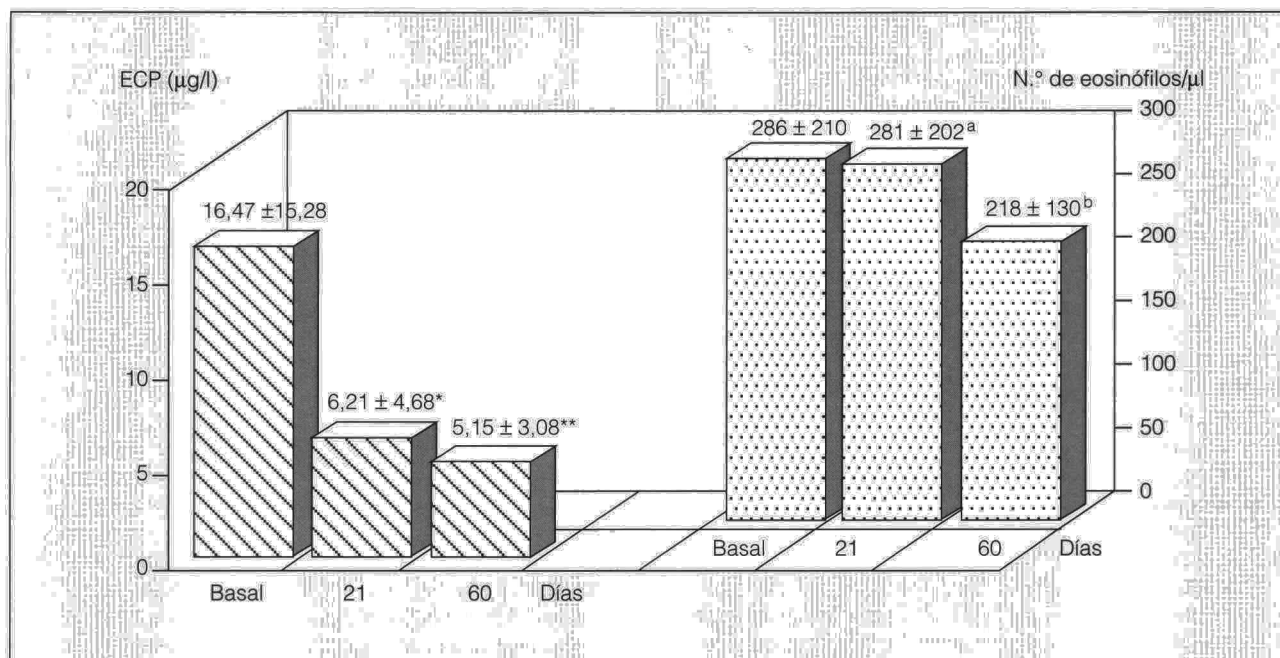


Fig. 2. Evolución de los niveles séricos de proteína cationica de eosinófilo (ECP) y eosinófilos durante el tratamiento con corticoides tópicos nasales. *p < 0,01 (entre los niveles medios de ECP basales y a los 21 días). **p = NS (entre los niveles de ECP a los 21 y 60 días). ^ap = NS (entre los niveles medios de eosinófilos basales y a los 21 días). ^bp = NS (entre los niveles medios de eosinófilos basales y a los 60 días). Tests de Wilcoxon.

Discusión

En los últimos años los neumólogos estamos poniendo especial énfasis en el estudio de la mucosa nasal, tanto por la frecuencia de enfermos con patología nasal alérgica y no alérgica que son seguidos en nuestras consultas, como por la conocida asociación entre RA y asma bronquial. Esta asociación no es casual puesto que, como es conocido, los fenómenos inflamatorios esenciales en la patogenia del asma bronquial son similares a los acontecidos en la mucosa nasal.

Además, se está intentando, por lo asequible de su investigación, el estudio de las células y mediadores inflamatorios en la mucosa nasal de asmáticos como forma de obtener información o reflejo de lo que sucede a nivel bronquial.

En definitiva, como indica recientemente Picado¹³, es necesario que los neumólogos conozcan bien la fisiología de la nariz y las enfermedades que la afectan.

En nuestro trabajo intentamos una aproximación a los fenómenos inflamatorios que acontecen en pacientes riniticos con/sin antecedentes de asma bronquial y su evolución tras el tratamiento con corticoides tópicos nasales. Realizamos este acercamiento a través de la evaluación sérica de los niveles de eosinófilos y de uno de los mediadores inflamatorios más importantes liberados por ellos tras su activación: la ECP.

Existen múltiples estudios en la bibliografía que indican el incremento, tanto de los niveles de ECP^{3-6,14-23} o proteína básica mayor (MBP)^{22,24,25}, como de otras sustancias (bradicininas, histamina, leucotrienos, triptasa, arilsulfatasa B^{3,4,14,15,20}), en lavados y secreciones nasales de pacientes con rinitis polínica, al ser cuantificados

en primavera^{3,20}, fuera de ella²⁰ o tras provocación alérgica^{14-19,21,22,24,25}. En este sentido, Bisgaard et al¹⁷ señalan la elevación de los niveles de ECP a las 6, 8, 10 y 24 h de la provocación alérgica en los pacientes tratados previamente con placebo, a diferencia de los tratados con budesonida por vía nasal, en los que no hay este incremento, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Garrelts et al²¹ demuestran recientemente la inhibición del incremento de los niveles de ECP e IL-5 en lavados nasales de pacientes con rinitis

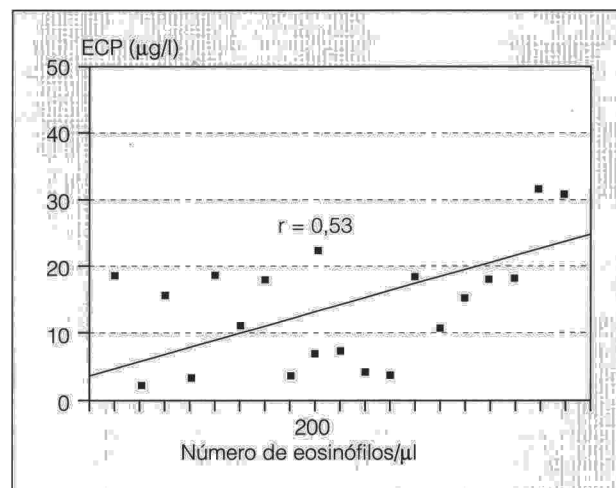


Fig. 3. Relación entre los niveles de proteína cationica de eosinófilo (ECP) y el número de eosinófilos antes del inicio del tratamiento. r = coeficiente de Spearman.

sensibles a ácaros (tras la prueba de provocación), al ser tratados previamente durante 2 semanas con fluticasona por vía nasal, por lo que se indica que los corticoides tópicos inhiben la reacción alérgica tardía.

En diversos estudios se demuestra, así mismo, el descenso de los niveles de ECP (estimados en lavados nasales y en primavera) en rinitis polínicos tratados con corticoides por vía nasal^{5,6}, aunque en el trabajo de Linder et al⁵ no se aprecia la elevación estacional de estos niveles.

Por otro lado, como es conocido, en los pacientes con rinitis y asma el número total de eosinófilos séricos está elevado con respecto a los normales. Sin embargo, este valor es sólo ligeramente superior en los pacientes con rinitis (sin asma asociada) en relación al grupo control²⁶, por lo que el simple recuento de eosinófilos en sangre periférica parece de poca ayuda en la evaluación del paciente con RA.

Sin embargo, como sucede en el asma bronquial, sí podría tener mayor validez la cuantificación sérica de los mediadores liberados por estos eosinófilos, como índice de activación y respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Son pocos, hasta ahora, los trabajos que estudian estos niveles séricos. Así, Satoh et al⁴ obtienen una ligera relación entre la severidad clínica y los niveles séricos de ECP, y en cambio una clara relación con los niveles de ECP en los lavados nasales. Además, estos autores describen la existencia de correlación entre los niveles de ECP y el número de eosinófilos séricos. En un estudio posterior, Beppu et al²⁷ evalúan a 28 RA, demostrando niveles significativamente superiores de las cifras de ECP (en relación al grupo control), tanto en el suero como en los lavados nasales. Sin embargo, en este estudio no se encuentra correlación entre los valores de ECP y el número de eosinófilos séricos. En otro trabajo, Jong et al²⁸ indican la existencia de esta relación significativa cuando la cifra de eosinófilos es alta, pero no cuando es baja.

Por otro lado, Rasp et al²³ refieren el incremento de ECP sérica y en secreciones nasales en pacientes con RA activa, en relación a grupos de pacientes con sinusitis crónica, rinitis no estacionales o grupo control de población normal. En este trabajo se sugiere que estos niveles son marcadores de inflamación local, y que podrían servir para el diagnóstico y seguimiento de la RA. Por último, en sentido contrario, Fergusson et al²⁹ no encuentran diferencias entre los niveles séricos de ECP de pacientes con RA perenne y los del grupo control de personas sanas.

En nuestro estudio, al igual que en los trabajos referidos de Satoh⁴ y Jong²⁸, encontramos una correlación entre los niveles basales de ECP y la cifra de eosinófilos séricos, correlación que se perdió tras el tratamiento antiinflamatorio, probablemente por un mayor descenso de los niveles de ECP que del número de aquéllos. Esto indica que lo verdaderamente importante no es el número absoluto de eosinófilos, sino la cantidad de los que están activados y, por tanto, que liberan mediadores inflamatorios.

Por otro lado, encontramos descensos significativos de los niveles de ECP tras el tratamiento con corticoides

tópicos nasales, mientras que no disminuían de forma significativa las cifras de eosinófilos. Este efecto de los corticoides sobre la liberación de mediadores ha sido descrito para el asma bronquial (tanto en el tratamiento por vía inhalatoria como oral), sin que existan en la bibliografía datos de evolución sérica de ECP en los pacientes riniticos agudizados tras tratamiento con corticoides tópicos nasales. Sin embargo, el efecto inhibitorio de los corticoides tópicos sobre la respuesta alérgica tardía en pacientes con RA, como indicamos, ha sido sugerido en algunos trabajos²¹.

Así mismo, en el asma bronquial, la buena correlación de los niveles de ECP sérica con la clínica del paciente, y el descenso de los mismos tras el tratamiento³⁰, ha sugerido su utilización como forma de monitorizar la efectividad de la terapia. Este mismo hecho podría ser apuntado en el caso de la RA, máxime teniendo presente que la respuesta de la mucosa nasal, y por tanto la sintomatología, depende fundamentalmente de cambios vasculares, a diferencia de la vía aérea en la que existen otros mecanismos (neurogénicos, dependientes de musculatura lisa, etc.), que son responsables, además de los inflamatorios, de la clínica del paciente asmático. En nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes evolucionaron de forma progresiva a la mejoría sintomática, acercándose a los 60 días de tratamiento a la media global "1" de índice evolutivo. Aunque es posible que, en algunos casos, ésta fuese la evolución espontánea, el hecho de que los pacientes entraran en el análisis justo al comienzo de un período sintomático sugiere que probablemente los síntomas hubieran persistido sin el tratamiento.

En otro sentido, en nuestro estudio es necesario destacar dos hechos: por un lado, que más de la mitad de los pacientes (11 casos) tenían antecedentes de asma bronquial (incluso algunos de ellos de moderada gravedad) en el año previo; y, por otro, que, en la mayor parte de los pacientes, el estudio fue realizado en plena estación primaveral, siendo también la mayoría de ellos polínicos. A pesar de esto, durante el seguimiento y sólo con tratamiento corticoide por vía tópica nasal, ninguno presentó sintomatología bronquial.

La repercusión que el tratamiento de la rinitis puede tener sobre la sintomatología bronquial ha sido descrita en varios trabajos, que indican cómo la mejoría de los síntomas nasales con corticoides tópicos puede, a su vez, mejorar e incluso prevenir la aparición de la clínica bronquial³¹⁻³³ o mejorar la hiperreactividad bronquial^{33,34}. Aubier et al³⁴ van más allá y demuestran cómo esta hiperreactividad bronquial que acompaña a un porcentaje no despreciable de RA (más aún en la estación polínica³⁵) puede responder mejor al tratamiento corticoide tópico nasal que al inhalado.

Así pues, podemos concluir que hemos encontrado una elevación significativa en los niveles de ECP séricos de pacientes con RA, en relación a la población normal; que estos niveles descienden tras el tratamiento con corticoides tópicos por vía nasal, mientras no lo hace el número de eosinófilos y, por tanto, que podrían ser utilizados como parámetros biológicos para monitorizar el tratamiento antiinflamatorio de pacientes con RA.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro más sincero agradecimiento al personal técnico de nuestro laboratorio de fisiopatología, y en especial a la Sra. Emilia Martínez, sin cuya colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions. *Clin Allergy*; 1985; 15: 411-418.
2. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte, structure and function. *Adv Immunol* 1986; 39: 177.
3. Svensson C, Anderson M, Persson CGA, Venge P, Alkner U, Pipkorn V. Albumin, bradykinins, and eosinophilic cationic protein on the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 228-233.
4. Satoh K, Takagi I, Itoh H, Baba S. Study of eosinophil cationic protein (ECP) and arylsulfatase B in nasal secretions an sera from patients with nasal allergy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1991; 94: 786-793.
5. Linder A, Venge P, Deuschl H. Eosinophil cationic protein and mieloperoxidase in nasal secretion as markers of inflammation in allergic rhinitis. *Allergy* 1987; 42: 583-590.
6. Klementsson H, Svensson C, Andersson M, Venge P, Pipkorn U, Persson CGA. Eosinophils, secretory responsiveness and glucocorticoid-induced effects on the nasal mucosa during a weak pollen season. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 705.
7. Álvarez Gutiérrez FJ, Rodríguez Portal JA, Valenzuela Mateos F, Capote Gil F, Sánchez Gil R, Castillo Gómez J. Mediadores de la inflamación (proteína cationica del eosinófilo, ECP) en población normal y pacientes con asma bronquial o rinitis alérgica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 280-286.
8. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 91-99.
9. Aas K. Heterogeneity of bronchial asthma: sub-populations or different stages of the disease. *Allergy* 1981; 36: 3-14.
10. Dreborg S. Skin test used in type I allergy testing. *Allergy* 1989; 44 (Supl 10): 22-31.
11. Sanchís J, Casán P, Castillo J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1985; 25:131-142.
12. Rosenthal R. Metodología aceptada en la prueba de provocación con metacolina. *Allergy Proceeding* 1990; 4, 2: 12-32.
13. Picado C. Los neumólogos y la nariz [editorial]. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 314-316.
14. Van Toorenbergen AW, Van Wij RG, Vermeulen AM, Zijlstra FJ. Increase albumin, eosinophil cationic protein, histamine, leukotrienes and mast cell tryptase in nasal lavage fluid after challenge with inhalant allergen extract. *Agents Actions* 1992; 36 (Supl C): 421.
15. Narita S, Saito H, Asakura K, Shirasaki H, Kataura A. Topical eosinophil responses after allergen challenge in patients with nasal allergy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kahio* 1994; 97: 1.062-1.069.
16. Andersson M, Andersson P, Venge P, Pipkorn U. Eosinophils and eosinophil cationic protein in nasal lavage in allergen-induced hyperresponsiveness: effects of topical glucocorticosteroid treatment. *Allergy* 1989; 44: 342-348.
17. Bisgaard H, Gronborg H, Mygind N, Dahl R, Lindqvist N, Venge P. Allergen-induced increase of eosinophil cationic protein in nasal lavage fluid: effect of the glucocorticoid budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 891-895.
18. Wang DY, Clement P, Smitz J, De Waele M, Derde P. Quantification of eosinophil cationic protein and eosinophils in nasal secretions of allergen-induced nasal inflammation. *Allergol Immunopathol* 1994; 22: 179-183.
19. Klementsson H, Andersson M, Baumgarten CR, Venge P, Pipkorn U. Changes in non-specific nasal reactivity and eosinophil influx and activation after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1993; 20: 539-547.
20. Wang D, Clement P, Smitz J, De Waale M, Derde MP. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 278-285.
21. Garrelds IM, De Graaf-in't Veld T, Nahori MA, Vargaftig BB, Gerth van Wijk R, Zijlstra FJ. Interleukin-5 and eosinophil cationic protein in nasal lavages of rhinitis patients. *Eur J Pharmacol* 1995; 275: 295-300.
22. Nishioka K, Ogawa T, Saito C, Nishioka S, Nakagawa F, Ohmichi T et al. Major basic protein, eosinophil cationic protein, and arylsulfatase in nasal secretions of patients with Japanese cedar pollinosis. *Acta Med Okayama* 1995; 49: 29-33.
23. Rasp G, Bujía J. Diagnosis of allergic rhinitis by determining of tryptase and eosinophil cationic protein in nasal secretions. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1994; 45: 437-440.
24. Bascom R, Pipkorn U, Gleich G, Lichtenstein LM, Nacleiro RM. Effect of systemic steroids on eosinophils and major basic protein during nasal antigen challenge [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 246.
25. Bascom R, Pipkorn U, Lichtenstein LM, Nacleiro RM. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 406-412.
26. Meltzer EO, Schatz M, Zeiger RS. Rinitis alérgica y no alérgica. En: Middleton E, Freed CR, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW. *Alergia. Principios y práctica*. Tomo II. Barcelona: Salvat editores SA, 1992: 1.164-1.199.
27. Beppu T, Ohta N, Gon S, Sakata K, Inamura K, Fukase S et al. Eosinophil and eosinophil cationic protein in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol Sppl (Stock)* 1994; 511: 221-223.
28. Jong KC, Hsiao SH, Liu MT, Wang JS. The relationship of IgE, skin-test, eosinophilia, eosinophil cationic protein and tumor necrosis factor production in allergic rhinitis. *Chung Hua Min Kuo Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 1991; 24: 345-354.
29. Fergusson AC, Vaughan R, Brow H, Curtis C. Evaluation of serum eosinophil cationic protein as a marker of disease activity in chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 23-28.
30. Zimmerman B, Lanner A, Enander I, Zimmerman RS, Peterson CGB, Ahlstedt S. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clinical Experimental Allergy* 1993; 23: 564-570.
31. Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1.014-1.018.
32. Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1.042-1.047.
33. Wade Watson TA, Allan Becker B, Estelle F, Simons R. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: Effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
34. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman G. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 122-126.
35. Madoni E, Britiaco-Vangosa G, Papadoca A, Maccagni G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 358-363.