

Mediadores de la inflamación (proteína catiónica del eosinófilo, ECP) en población normal y pacientes con asma bronquial o rinitis alérgica

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

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

Se analizaron los niveles en suero de proteína catiónica del eosinófilo (ECP), una de las 4 proteínas mayores que se encuentra en el eosinófilo y que es liberada al medio extracelular tras la activación del mismo actuando como mediador inflamatorio. Para ello realizamos un estudio prospectivo en el que analizamos los sueros de 139 personas: un grupo control de población general compuesto por 53 personas y un grupo de 86 pacientes consecutivos con asma bronquial ($n = 69$) o rinitis alérgica sin ningún síntoma bronquial añadido ($n = 17$). En el grupo de pacientes asmáticos se estableció la severidad clínica según el método propuesto por Aas (Aas score), teniendo en cuenta los síntomas y medicación recibida en el último año y dividimos el asma en leve, moderada o grave, siguiendo los criterios del último Consenso Internacional de Diagnóstico y Tratamiento del Asma. Se estimó la situación atópica mediante la realización de tests cutáneos por el método de Prick. El nivel de ECP en el grupo control fue de $9,34 \pm 5,76$ $\mu\text{g/l}$, mientras que en la población global de pacientes era de $17,59 \pm 16,85$ $\mu\text{g/l}$, existiendo diferencias significativas entre los 2 grupos ($p < 0,001$). La media en los pacientes riniticos fue de $14,76 \pm 10,94$ $\mu\text{g/l}$, mientras que en el de asmáticos fue de $18,29 \pm 18$ $\mu\text{g/l}$, existiendo en ambos casos diferencias significativas respecto al grupo control ($p < 0,03$ y $p < 0,001$, respectivamente). Los niveles según los grados de gravedad establecidos en el momento de la revisión y la distinta sensibilización alérgica mostraron diferencias significativas con respecto al grupo control para todos los grupos, aunque con niveles medios bajos en el grupo de asma graves que habían realizado tratamiento con corticoides inhalados.

Por último encontramos correlación lineal significativa entre los niveles de ECP y la cifra de eosinófilos (coeficiente de Pearson = 0,32; $p < 0,003$). Concluimos que existen diferencias significativas en los niveles de ECP entre la población normal y los asmáticos o riniticos estudiados, así como en los distintos grados de gravedad clínica y sensibilización alérgica establecidos en el momento de la revisión.

Palabras clave: *Inflamación bronquial. Asma. Eosinófilo. Proteína catiónica del eosinófilo.*

Correspondencia: Dr. F.J. Álvarez Gutiérrez.
León XIII, 93. casa 8, 1.º C. 41009 Sevilla.

Recibido: 20-12-94; aceptado para su publicación: 26-1-95.

Mediators of inflammation (eosinophilic cationic protein, ECP) in the normal population and in patients with bronchial asthma or allergic rhinitis

We analyzed serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), one of the 4 main eosinophilic proteins; ECP is released from an activated cell and acts as a mediator of inflammation. Serum samples from 139 persons were studied prospectively. Fifty-three individuals from the general population provided the control group. Eighty-six consecutive patients were also studied: 69 with bronchial asthma and 17 with allergic rhinitis and no signs of asthma. The level of severity of disease was established in the asthmatics by the method proposed by Aas (Aas score), based on symptoms and medications received within the last year. We also classified these patients as having mild, moderate or severe asthma according to the latest criteria issued by the International Consensus for Diagnosis and Treatment of Asthma. Atopic status was estimated by skin Prick tests. ECP levels in the control group (9.34 ± 5.76 $\mu\text{g/l}$) were significantly lower ($p < 0.001$) than those of the total population of patients (17.59 ± 16.85 $\mu\text{g/l}$). The mean for patients with rhinitis was 14.76 ± 10.94 $\mu\text{g/l}$, whereas it was 18.29 ± 18 $\mu\text{g/l}$ in the asthmatics; the levels for both groups were statistically different from that of the control group ($p < 0.03$ and $p < 0.001$, respectively). Levels by degree of severity established at the time of revision and by sensitivity to allergens were also significantly different from the level of the control group, although the mean levels were low in the group of severely affected patients who had received treatment with inhaled corticoids.

Finally, we found significant linear correlation between ECP levels and the level of eosinophils (Pearson coefficient = 0.32; $p < 0.003$). We conclude that there are significant differences in ECP levels between the normal population and the patients with asthma or rhinitis studied, and that there are also significant differences based on degree of clinical severity and allergic sensitivity established at the time of revision.

Key words: *Bronchial inflammation. Asthma. Eosinophil. Eosinophilic cationic protein.*

Arch Bronconeumol 1995; 31: 280-286

Introducción

Como se ha indicado en los últimos años, la inflamación de la vía aérea parece desempeñar un papel crucial en la patogénesis del asma. Así pues, la obstrucción reversible y la hiperreactividad bronquial en los pacientes asmáticos son probablemente el resultado de un proceso inflamatorio y de la liberación de mediadores a este nivel, hasta el punto de que esta patología puede ser definida como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea¹. Hay múltiples evidencias que indican que el eosinófilo constituye una de las principales células implicadas en este fenómeno inflamatorio. Así, parece demostrarse su participación fundamental en la respuesta de fase tardía a antígenos inhalados. Esta célula contiene en sus gránulos citoplasmáticos 4 proteínas mayores: proteína básica mayor (MBP), neurotoxina derivada de los eosinófilos (EDN) o proteína X, peroxidasa eosinofílica (EPO) y proteína cationica del eosinófilo (ECP), que son liberadas al medio extracelular tras su estimulación antigénica². Entre ellas, la ECP parece ser la más potente en cuanto a la capacidad de producir daño tisular^{3,4}. Se ha establecido en estudios realizados en lavado broncoalveolar (BAL) una buena correlación entre la severidad de la enfermedad asmática y la presencia y actividad de los eosinófilos (estimada por los niveles de ECP)^{5,6}. Por otra parte, se ha observado una buena correlación entre los niveles de ECP en el BAL y en el suero de pacientes asmáticos, lo que sugiere que la cuantía en suero puede reflejar lo que ocurre a nivel local⁷.

Así pues, nos planteamos como objetivos analizar los niveles en suero de ECP en un grupo de población normal, sin antecedentes de síntomas respiratorios o riniticos, que utilizamos como grupo control, y en pacientes con asma bronquial y/o rinitis alérgica, según los distintos grados de gravedad clínica establecidos y situación atópica. También intentamos comprobar si hay diferencias en los valores de ECP séricos en los distintos grupos estudiados.

Material y métodos

Desde noviembre de 1993 a febrero de 1994 realizamos un estudio prospectivo en el que incluimos a 139 personas, divididas en 2 grupos principales: un grupo control de 53 individuos sanos seleccionados de la población general, con una edad media de 32 ± 7 años, no atópicos (tests cutáneos negativos), en los que se descartó mediante interrogatorio la existencia de sintomatología asmática o rinitica actual o pasada, y un grupo de 86 pacientes consecutivos, con una edad media de 29 ± 13 años, diagnosticados en nuestro servicio de asma bronquial ($n = 69$) o rinitis alérgica, sin ninguna sintomatología bronquial añadida ($n = 17$). La presencia de asma fue definida siguiendo los criterios de la American Thoracic Society (ATS)⁸, exigiéndose en todos los pacientes la constatación de obstrucción reversible de la vía aérea según un test broncodilatador positivo (incremento de al menos un 15% del FEV₁ tras la inhalación de 200 µg de salbutamol) o un test de broncoprovocación con metacolina positivo (descenso de un 20% del FEV₁ tras cualquiera de las dosis crecientes hasta una dosis máxima de 25 mg/

/ml). El diagnóstico de rinitis alérgica 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 probados. En ambos grupos fueron descartadas previamente otras patologías respiratorias o generales asociadas mediante una historia clínica completa, radiografías de tórax y analítica general, además de una exploración funcional en la que no hubiera alteraciones, a no ser las propias de la obstrucción reversible.

En el grupo de pacientes asmáticos se estableció la gravedad clínica mediante 2 métodos: 1) el propuesto por Aas⁹ (Aas score), que indica 5 grados teniendo en cuenta la sintomatología y medicación recibida en el último año, y 2) según los criterios clínicos y funcionales establecidos en el último Consenso Internacional de Diagnóstico y Tratamiento del Asma, que tienen en cuenta la sintomatología y la exploración funcional efectuada en el momento de la revisión, con lo que se estimó la gravedad clínica del asma en leve, moderada o intensa.

Se estableció la presencia de atopia mediante la realización de tests cutáneos, por el método de Prick a los alérgenos comunes en nuestro medio¹⁰. Los antígenos fueron proporcionados por el Laboratorio Abelló. Se utilizó control positivo de hidrocortisona de histamina, a una concentración de 10 mg/ml y control negativo de suero salino. Tras la punción y depósito del extracto, se efectuó la lectura del test transcurridos 20 minutos desde su aplicación, siendo medido el habón y no el eritema para evaluar la respuesta. Se consideraron como positivos sólo los habones ≥ 16 mm² de área. Según lo anterior y las características estacionales de la sintomatología, se dividió a los pacientes en asmáticos y riniticos con sensibilidad a ácaros (AA, RA), pólenes (AP, RP), mixtos (ácaros + pólenes, AMI, RM) y, por último, asmáticos intrínsecos (AI) cuando existían repetidos tests negativos y contexto clínico firme. En el grupo de pacientes se realizó un hemograma con recuento de eosinófilos.

Se realizó el test de 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 funcionales volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), flujo espiratorio al 25-75% (MMEF) y pico de flujo (PEF).

A todos los pacientes en el estudio les fueron extraídos 10 ml de sangre venosa en Vacutainer SST (*serum separating tubes*, Becton Dickinson), siendo centrifugados (antes de transcurrida una hora de la extracción) para la separación del suero a 3.900 rpm durante 10 minutos. El suero resultante fue dividido en 3 alícuotas y congelado a -20 °C. Finalmente, se determinaron los niveles de ECP por la técnica de fluoroinmunoensayo (Pharmacia Cap System ECP FEIA).

En el grupo de asmáticos leves y moderados se admitió el tratamiento con beta-2 inhalados de corta duración (suspensionados 24 horas antes de la determinación de ECP), así como con antiinflamatorios inhalados (corticoides, nedocromil, cromoglicato), que debieron ser suspendidos al menos un mes antes de la misma. En el grupo de asmáticos graves se admitió el tratamiento previo con beta-2 teofilinas y corticoides inhalados. Los pacientes riniticos no habían recibido ningún tipo de tratamiento en al menos un mes previo a la determinación de ECP. Por último, ninguno de los pacientes participantes en el estudio había recibido tratamiento con corticoides por vía sistémica durante al menos un mes antes de la cuantificación, a excepción de un paciente incluido en el grupo de asmáticos graves que sí había recibido tratamiento con corticoides orales (deflazacort 30 mg al día en dosis descendientes) durante el mes previo (en el caso de los asmáticos leves y moderados no lo habían recibido en los

3 meses previos). Sólo los pacientes clasificados como leves se encontraban en situación clínica estable, no presentando antecedentes de exacerbación sintomática en los 5 meses previos a la extracción. El resto estaba en situación inestable en el momento de la extracción. En el caso de los riniticos sólo estaban sintomáticos dos de los casos.

Los análisis estadísticos fueron realizados por el programa informático Epi-info. Se realizó inicialmente una evaluación global de los valores medios de ECP de todos los grupos mediante test no paramétrico (Kruskal-Wallis) y posteriormente se procedió al análisis por separado de cada uno (test de la U de Mann-Whitney) para establecer si existían diferencias significativas entre ellos y en el grupo control. Se utilizó el coeficiente de Pearson para establecer las correlaciones numéricas lineales.

Resultados

En la población control (26 varones y 27 mujeres) obtuvimos un valor medio de ECP de $9,34 \pm 5,76 \mu\text{g/l}$, mientras que en el grupo de pacientes (39 varones y 47 mujeres) el valor medio de ECP fue de $17,59 \pm 16,85 \mu\text{g/l}$, tal como se puede apreciar en la tabla I, en donde se detallan los valores de los 2 grupos de pacientes (riniticos y asmáticos). Tanto para el grupo global de pacientes como para los riniticos y asmáticos por separado existían diferencias significativas en los valores medios de ECP con respecto al grupo control. La distribución de los distintos valores según la edad fue uniforme (figs. 1 y 2). Estimamos como límite superior de la normalidad los $15 \mu\text{g/l}$ de ECP (resultante de sumar una desviación estándar al valor medio). En el grupo control, en sólo 8 casos (15%) los valores se encontraban por encima de ese nivel, mientras que 34 pacientes (40%) presentaban valores mayores del que hemos estimado límite superior de la normalidad. La edad media de todos los grupos analizados era similar, a excepción del grupo de asmáticos graves que tenía una edad media nota-

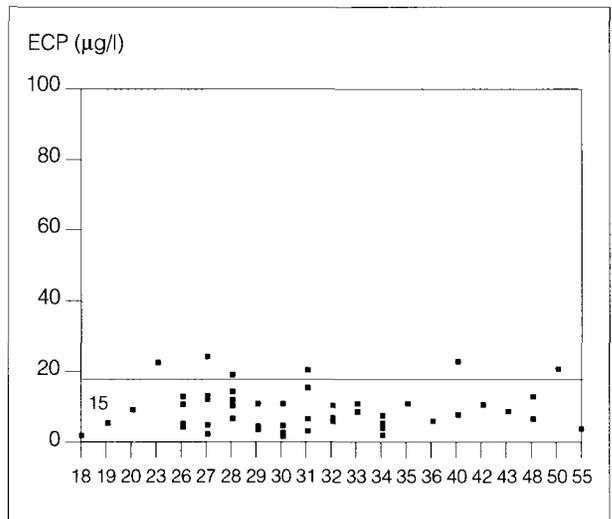


Fig. 1. Distribución de los valores de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) según la edad en la población normal estudiada (grupo control). En abscisas se muestra la edad de cada uno de los componentes del grupo, en ordenadas los niveles de ECP en $\mu\text{g/l}$. Se ha trazado una línea horizontal en el valor $15 \mu\text{g/l}$ (media $\pm 1\text{DE}$), que estimamos límite superior de la normalidad.

TABLA I
Niveles de proteína catiónica del eosinófilo en población normal (control) y en pacientes evaluados (asmáticos y riniticos puros)

	Número	Proteína catiónica del eosinófilo*	p**
Control	53	$9,34 \pm 5,76$ (2-24,2)	
Pacientes (total)	86	$17,59 \pm 16,85$ (2,59-107)	< 0,001
Asmáticos	69	$18,29 \pm 18$ (2,59-107)	< 0,001
Riniticos	17	$14,76 \pm 10,94$ (3,8-46,8)	< 0,03

*Niveles de proteína catiónica del eosinófilo (valores medios \pm DE; entre paréntesis, rango de valores).
**Test de la U Mann-Whitney (entre los valores medios de ECP del grupo control y los valores de las otras poblaciones evaluadas).

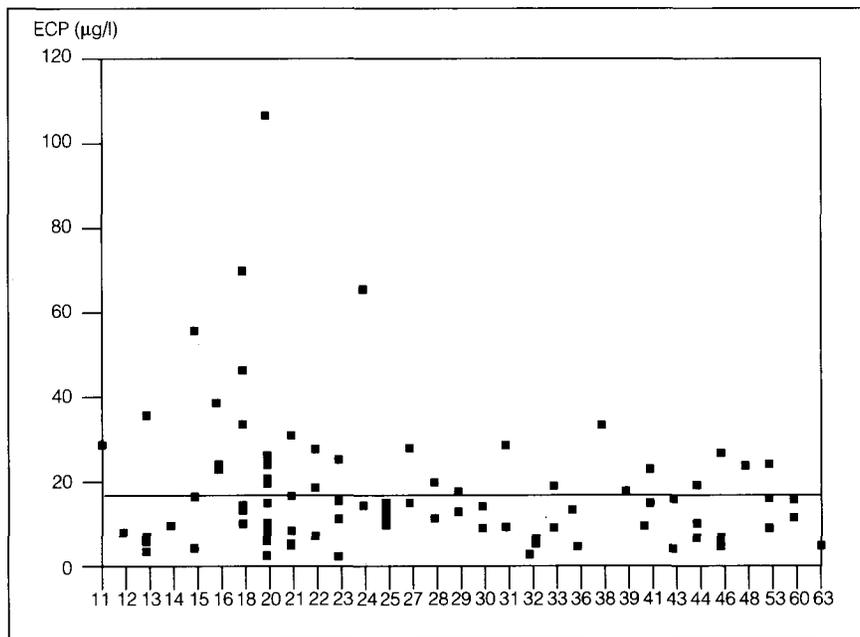


Fig. 2. Distribución de los valores de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) según la edad en el grupo de pacientes estudiados. En abscisas se muestra la edad de cada uno de los pacientes, en ordenadas los niveles de ECP en $\mu\text{g/l}$. En este caso también se ha trazado una línea horizontal en los $15 \mu\text{g/l}$.

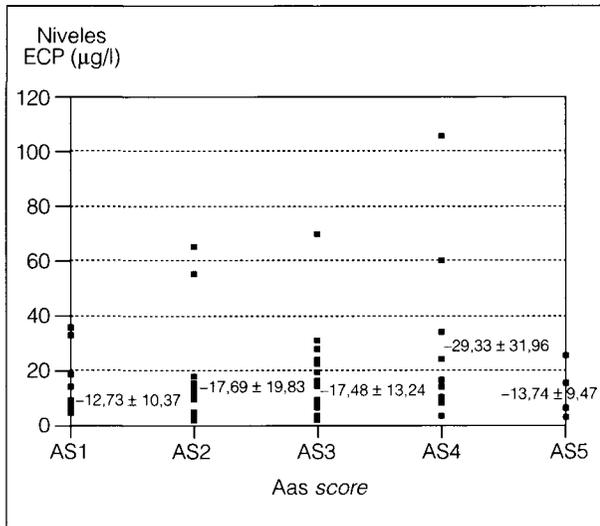


Fig. 3. Valores de la proteína cationica del eosinófilo (ECP) medios \pm 1DE según los grados de gravedad clínica (Aas score).

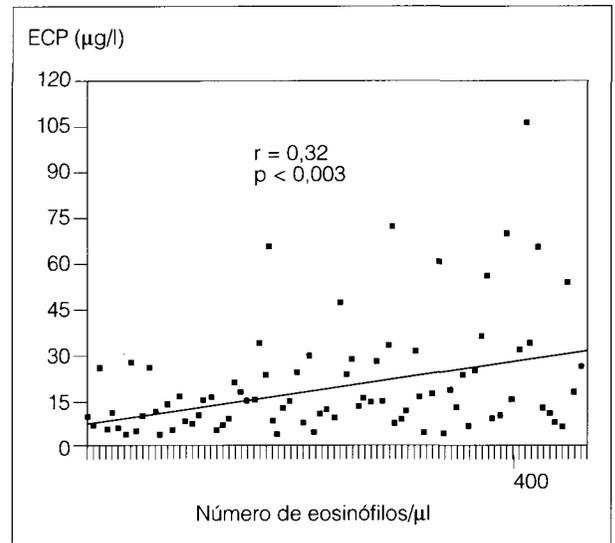


Fig. 4. Correlación entre el número de eosinófilos en sangre y los niveles de la proteína cationica del eosinófilo (ECP) en suero. Se ha señalado en abscisas el número de eosinófilos (400/ μ g), a partir del cual se consideró la existencia de eosinofilia. r = coeficiente de Pearson.

blemente superior. Los parámetros funcionales (FEV_1 , PEF, MMEF) como era de suponer empeoraban a mayor gravedad clínica (tabla II). Así mismo, el número medio de eosinófilos aumentaba con la gravedad clínica, aunque valores mayores o iguales a 400/ μ l (o sea, en rango de "eosinofilia") sólo se dieron en 14 pacientes, lo que supone un 16% de todos los enfermos estudiados. En la tabla II queda reflejado el porcentaje de atópicos en cada grupo evaluado, siendo destacable el número superior de los polínicos en todos los grupos, a excepción de los asmáticos graves que eran mayoritariamente intrínsecos (seis del total).

En relación a la puntuación según los síntomas (fig. 3), encontramos que a mayor gravedad clínica los niveles medios de ECP en suero eran mayores, a excepción del grupo más sintomático (AS5), en el cual eran menores y de los grados intermedios en que los valores eran muy similares (AS2 y 3).

Con respecto a la relación de los niveles de ECP y la gravedad clinicofuncional del asma según el Consenso Internacional, realizamos la evaluación global de todos los grupos (Kruskal-Wallis), siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Los niveles medios

de ECP en los 3 grados de gravedad presentaron niveles significativamente mayores que en el grupo control (tabla III). También encontramos diferencias significativas en los niveles de ECP entre los asmáticos leves y moderados. Los valores en los asmáticos graves diferían de forma llamativa según hubieran o no recibido tratamiento con corticoides inhalados en las semanas previas a la determinación (medias en los tratados: $12,95 \pm 8,39$ y en los no tratados: $25,05 \pm 20,55$). Cuando establecimos la relación según la sensibilidad alérgica (tabla III), encontramos diferencias significativas en todos los grupos con respecto al control, aunque con niveles superiores en los asmáticos con sensibilidad a ácaros.

Por último, se obtuvo correlación lineal significativa (fig. 4) entre los niveles de ECP y la cifra total de eosinófilos (coeficiente de Pearson = 0,32; $p < 0,003$).

Discusión

En el presente estudio se pretende realizar una aproximación a la inflamación en el asma, mediante el estudio de uno de sus mediadores en sangre. El

TABLA II
Edad media, función pulmonar, recuento de eosinófilos y estado atópico de los pacientes según gravedad clínica en el momento de la revisión

	Número	Edad (años)	FEV_1	PEF	MMEF	Eosinófilos*	Atópicos**
Riniticos	17	32 \pm 7	114 \pm 11	113 \pm 21	125 \pm 28	240 \pm 227	100% (17): RP (13) RA (1) RM (3)
Asma (global)	69	29 \pm 13	93 \pm 21	88 \pm 25	87 \pm 35	276 \pm 285	81% (57): AP (41) AA (8) AMI (8)
Leve	44	26 \pm 10	100 \pm 17	95 \pm 18	99 \pm 30	187 \pm 97	93% (41): AP (32) AA (3) AMI (6)
Moderada	14	25 \pm 11	94 \pm 19	93 \pm 22	91 \pm 29	449 \pm 286	86% (12): AP (6) AA (5) AMI (1)
Grave	11	46 \pm 16	73 \pm 23	54 \pm 36	54 \pm 36	429 \pm 566	36% (4): AP (3) AA (0) AMI (1)

RP: riniticos con sensibilidad a pólenes. RA: riniticos con sensibilidad a ácaros. RM: riniticos mixtos. AP: asmáticos con sensibilidad a pólenes. AA: asmáticos con sensibilidad a ácaros. AMI: asmáticos mixtos. FEV_1 : flujo espiratorio forzado en el primer segundo. PEF: pico flujo. MMEF: flujo espiratorio (25-75%). *Eosinófilos/ μ l. **Testes cutáneos positivos (pápula $>$ 16 mm² área, según control positivo de histamina).



TABLA III
Niveles de ECP según gravedad clínica y sensibilización alérgica

	Proteína catiónica del eosinófilo*	p**
Control	9,34 ± 5,76	
Gravedad clínica		
Asma		
Leve	13,8 ± 10,51	< 0,03
Moderada	31,44 ± 29,33	< 0,001
Grave	19,55 ± 16,71	< 0,03
Sensibilidad alérgica		
Pólenes	16,74 ± 19,75	< 0,05
Ácaros	24,87 ± 8,53	< 0,001
Mixta	13,6 ± 6,02	< 0,05
Intrínsecos	22,25 ± 18,49	< 0,03

*Niveles de proteína catiónica del eosinófilo (media ± DE).

**Test de la U Mann-Whitney (diferencias estadísticas respecto al grupo control). Diferencias leves-moderadas (p < 0,01).

abordaje de este tema es complejo por los múltiples mediadores y células implicadas. Por ello, debemos ser cautos al valorar los resultados derivados del estudio de un único mediador (ECP), elaborado por una sola de las células implicadas (eosinófilo). Sin embargo, existen evidencias previas, basadas en estudios realizados, tanto en biopsias bronquiales como en BAL^{5,6,12,13}, que establecen la importancia del eosinófilo y en concreto de la ECP, como causante de las alteraciones histológicas encontradas y su conexión con la gravedad clínica y funcional de los pacientes. Así mismo, se ha indicado en la literatura la elevación estacional de este mediador en el caso del asma polínica^{14,15}, o tras la realización de ejercicios en el asma inducida por el esfuerzo¹⁶, así como su descenso tras tratamiento con antiinflamatorios inhalados o por vía oral^{17,18}.

Por otro lado, tanto nuestro trabajo como gran parte de los realizados para el estudio de estos factores son cortes transversales, "fotografías" estáticas que pretenden analizar un fenómeno que es básicamente dinámico, cambiante en el tiempo. Además, hay que tener presente que existen otros factores implicados en la patogénesis del asma, además del inflamatorio, como son la respuesta contráctil de la musculatura lisa de la vía aérea, los factores neurogénicos o la importancia de los canales iónicos dependientes del calcio o sodio-potasio^{19,21}.

En nuestro estudio obtuvimos unos niveles medios en suero de ECP en la población control (9,34 µg/l) similares a los valores que se refieren en series previas^{18,22-24} y que oscilan entre los 6 µg/l²² y los 11,6 µg/l²⁴, mientras que los niveles que encontramos en el grupo de pacientes asmáticos son inferiores a los reflejados en otras series^{15,17,18,23,24}. Esto es debido probablemente a la estabilidad clínica de la mayoría de estos pacientes en el momento de la revisión, lo cual se explica dada la época del año en que fueron determinados y el porcentaje importante de polínicos de nuestro grupo. Sin embargo, en sintonía con estos autores, destacamos la importancia de que los valores

sean distintos entre el grupo control y el de pacientes. En el grupo de riniticos sin sintomatología bronquial añadida, los valores de ECP medios son menores que en los que presentaban asma bronquial, aunque también con diferencias significativas respecto al grupo control. Esto último no ha de extrañar, considerando que tanto los "inductores" iniciales como los "mensajeros", células y mediadores implicados en la inflamación de la mucosa nasal, no parecen diferir de los causantes de este proceso en el epitelio y demás capas del árbol bronquial de los asmáticos. Así, se ha demostrado elevación tanto de los niveles de ECP como de otros mediadores inflamatorios en fluidos de lavados y secreciones nasales de pacientes con polinosis^{25,26}.

Por otro lado, al evaluar la gravedad clínica en los pacientes asmáticos mediante los grados establecidos por Aas (que son utilizados en diversos estudios por correlacionarse con parámetros funcionales [FEV₁]²⁷), encontramos relación inadecuada con los niveles de ECP en suero, presentando niveles inferiores en el mayor grado de gravedad clínica y similitud en los grados intermedios. En un proceso cambiante en intensidad por definición, como es el asma bronquial, es de esperar que el nivel de ECP en un momento concreto no sea representativo del estado del enfermo durante todo un año.

Cuando aplicamos la clasificación clinicofuncional según los criterios del Consenso Internacional¹, obtuvimos que los niveles de ECP eran significativamente mayores en los 3 grados de gravedad con respecto al grupo control, aunque en los asmáticos graves los niveles eran más inferiores que en los moderados. Esto puede deberse (como en el caso de los valores del AS5) al hecho de que más de la mitad de los asmáticos más graves habían recibido tratamiento con corticoides inhalados en las semanas previas a la determinación de ECP. A favor de esta hipótesis está el hecho de que cuando estimamos los niveles de forma separada, según hubieran o no recibido tratamiento, obtuvimos cifras inferiores a las del grupo de asmáticos leves en el caso de haberlo realizado. Sin embargo, debido a los pocos casos evaluados no pudimos establecer conclusiones estadísticamente significativas. Otra posible explicación a estos hallazgos es la apuntada por Bousquet et al^{6,12}, que estudian los niveles de ECP en BAL y encuentran de forma "llamativa" valores menores de ECP en el grado mayor de severidad que evalúan (AS4) en relación al grado 3, indicando que este hecho es debido al curso natural de los sucesos histológicos que tienen lugar en un proceso inflamatorio crónico como es el asma, en donde en estadios tardíos disminuye la liberación de mediadores, dando paso al predominio de procesos de índole reparativa.

Al estimar los niveles de ECP según la sensibilidad alérgica, encontramos valores medios más elevados en los que mostraron sensibilidad a los ácaros, lo cual era de esperar dada la época del año en que fueron analizados. En el resto de los grupos los niveles fueron menores, aunque con diferencias significativas con respecto al grupo control. De los hallazgos menciona-



dos cabe plantear la hipótesis de que incluso en los asmáticos polínicos puede haber cierto grado de activación eosinofílica fuera de la estación primaveral.

En el presente estudio se comprobó, además, la existencia de una correlación significativa entre los niveles de ECP y la cifra de eosinófilos en sangre periférica. Esta correlación es similar o algo inferior a lo referido en la literatura^{23,28}. De lo anterior pueden derivarse interrogantes como: ¿por qué no se utilizan simplemente estos niveles de eosinófilos para la evaluación clínica y la respuesta ulterior al tratamiento?, o expresado de otra forma, ¿qué aporta el estudio de los mediadores liberados por los eosinófilos al simple análisis de sus niveles? En respuesta a esta pregunta cabe plantear que una cosa es el número de eosinófilos y otra su grado de activación. A favor de esta suposición están los hallazgos obtenidos por Bousquet et al^{12,13} analizando biopsias bronquiales que describen que en las áreas de la membrana basal epitelial en que se objetiva la ECP (mediante estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales anti-ECP), es donde existe mayor destrucción del epitelio subyacente, a diferencia de las áreas en donde se objetivan eosinófilos, pero con la ECP en situación intracelular. Esto indica que lo verdaderamente importante no es simplemente la presencia del eosinófilo, sino su activación^{29,30} y la consecuente liberación de mediadores al medio extracelular. Por otro lado, en otros estudios²³, se ha sugerido que la determinación de los niveles de ECP probablemente aporte escasa información adicional al recuento de eosinófilos en sangre en los pacientes con asma que presentan pronunciada eosinofilia, mientras que en los pacientes con eosinófilos normales o moderadamente elevados aportaría información valiosa, al ser posible encontrar cifras periféricas de eosinófilos bajas y, sin embargo, importante activación de los mismos (por tanto, niveles de ECP elevados). En nuestro trabajo es de destacar la escasa cantidad de pacientes (16%) que presentaban cifras absolutas de eosinófilos en rango de eosinofilia, mientras que los niveles de ECP estaban elevados en una proporción significativamente mayor (40%), lo que puede indicar la importancia de establecer el grado de activación de los mismos y no su simple número.

En conclusión, los resultados del presente estudio demuestran que los niveles séricos de ECP son significativamente mayores en los pacientes con asma bronquial y/o rinitis alérgica que en la población normal, lo cual probablemente esté en relación con la existencia de actividad inflamatoria en el tracto respiratorio de los pacientes. Estas diferencias se mantienen para los distintos grados de gravedad clínica estimados siguiendo el Consenso Internacional, así como para los grupos estimados según la sensibilización alérgica. Es de destacar los niveles relativamente bajos encontrados en los asmáticos graves. Aunque existan otras posibles explicaciones para este hallazgo, probablemente pueda deberse a que dichos pacientes habían recibido con mayor frecuencia tratamiento reciente con corticoides inhalados. No obstante, se

requieren nuevos estudios con mayor número de casos antes de poder afirmar que la determinación de ECP puede ser útil para evaluar el efecto terapéutico antiinflamatorio de los corticoides o de otros fármacos.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro más sincero agradecimiento a todos los técnicos de nuestro laboratorio de fisiopatología y, en especial, a la Sra. Emilia Martínez, sin cuya colaboración no hubiera sido posible realizar este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Internacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del asma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publicación n.º 92-3091, marzo, 1992.
2. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte, structure and function. *Adv Immunol* 1986; 39: 177.
3. Venge P, Dahl R, Fredens K, Peterson C. Epithelial injury of human eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138 (Supl): 54-57.
4. Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ, Loegering DA, Baker CD. Eosinophil-mediated pneumocyte injury. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 776-781.
5. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 (6): 935-942.
6. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Enander I, Venge P, Peterson C. Indirect evidence of bronchial inflammation assessed by triitation of inflammatory mediators in BAL fluid of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 (4): 649-660.
7. Adelroth R, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage; the effects of antiasthmatic treatment with budesonida or terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 91-99.
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* 1987; 136: 225-243.
9. Aas K. Heterogeneity of bronchial asthma: sub-populations or different stages of the disease. *Allergy* 1981; 36: 3-14.
10. Dreborg S. Métodos para pruebas cutáneas. *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. Bousquet J, Chanez P, Lacoste Y. Eosinophil inflammation in asthma. *New Engl J Med* 1990; 323: 1.033-1.039.
13. Bousquet J, Chanez P, Campbell AM, Lacoste JY, Poston R, Enander I et al. Inflammatory processes in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1991; 94: 227-232.
14. Rak S, Bjorson A, Hakanson L, Sorenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 878-888.
15. Carlson M, Hakansson L, Kampe M, Stalenheim G, Peterson CH, Venge P. Degranulation of eosinophils from pollen-atopic patients with asthma is increased during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 131-139.
16. Venge P, Heriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 699-704.
17. Venge P, Dahl R, Peterson CGB. Eosinophil granule proteins in serum after allergen challenge of asthmatic patients and effects of anti-asthmatic medication. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 306-312.
18. 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 and Experimental Allergy* 1993; 23: 564-570.



19. Souhrada M, Souhrada JF. Sensitization-induced sodium influx in airway smooth muscle cells of guinea pigs. *Respir Physiol* 1985; 60: 157-168.
20. Stephens NL. Airway smooth muscle and disease workshop: structure and mechanical properties. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1-7.
21. Pellegrino R, Violante B, Crimi E, Brusasco V. Time course and calcium dependence of sustained bronchoconstriction induced by deep inhalation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1.262-1.266.
22. Ahlstedt S, Enander I, Peterson C, Rak S, Venge P. Clinical assessment of the inflammatory component of asthma with emphasis on the eosinophils. *Pharmaceutical Medicine* 1992; 6: 99-111.
23. Griffin E, Hakansson L, Formgren H, Jorgesen K, Peterson C, Venge P. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 548-557.
24. Carlson M, Hakansson L, Peterson CH, Stalenheim G, Venge P. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 27-33.
25. Svensson C, Andersson M, Persson CGA, Venge P, Alkner U, Pipkorn U. Albumin, bradykinins and eosinophil cationic protein of the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 828.
26. 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.
27. Godard P, Chanez P, Horst V, Clauzel AM, Michel FB, Bousquet J. Evaluation of a symptom-medication score for chronic asthma [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 175.
28. Peterson CGB, Enander I, Nystrand J, Anderson AS, Nilsson L, Venge P. Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein (ECP) by an improved method. Establishment of normal levels in serum and turnover in vivo. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 561-567.
29. De Monchy JG, Kauffman HF, Venge P. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 373-376.
30. Venge P, Dahl R. Are blood eosinophil number and activity important for the development of the late asthmatic reaction after allergen challenge? *Eur J Respir Dis* 1989; 2 (Supl 6): 430-434.