

ARTÍCULO DE REVISIÓN



Eosinofilia en la Unidad de Cuidados Intensivos

Eosinophilia in Intensive Care Unit

Diana Borre¹, Carmelo Dueñas Castell², Amilkar Almanza³, Guillermo Ortiz Ruiz⁴, Angel Ricardo Arenas Villamizar⁵, Sebastián Ugarte U⁶

RESUMEN

Introducción: la evidencia existente no es concluyente en cuanto al recuento de eosinófilos como marcador de mortalidad en UCI, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que se generan con la activación del eosinófilo conducen a complicaciones cardiopulmonares y tromboembólicas potencialmente mortales.

Desarrollo: se realizó una revisión narrativa acerca de la eosinofilia en los pacientes críticos. Mediante una búsqueda sistemática en *PubMed*, *Medline*, *Cochrane*, y *RIMA*, de artículos en inglés y español, desde el 1 de enero del año 2000 al 30 de abril del 2017 tomando como palabras clave eosinofilia, cuidado crítico, fisiopatología y tratamiento. Se realizó una revisión crítica de la evidencia mediante la metodología GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation), calificando la calidad de la evidencia y el nivel de recomendación. Se incluyeron un total de 25 trabajos. Dos revisores por separado participaron de la selección por conveniencia de las publicaciones, de acuerdo a los títulos y el contenido de los resúmenes, los cuales debían adaptarse a los objetivos de la presente revisión. Cuando se encontraron divergencias, se estableció la inclusión o el descarte por

consenso. Se verificaron las listas de referencias de todos los estudios previamente identificados.

Conclusiones: la eosinofilia puede considerarse como un parámetro de orientación diagnóstica en el paciente crítico y es de gran utilidad en los diferentes escenarios.

Palabras clave: eosinofilia; síndrome de hipersensibilidad a fármacos; cuidados intensivos; fisiopatología

SUMMARY

Introduction: the existing evidence is not conclusive regarding the eosinophil count as a marker of ICU mortality. Nevertheless, the pathophysiological mechanisms that accompany the eosinophil activation lead to cardiopulmonary and thromboembolic complications that are potentially lethal.

Develop: a narrative review was made about eosinophilia in critical care patients. A systematic search was conducted in *PubMed*, *Medline*, *Cochrane* and *RIMA*, looking for articles both in English and Spanish, encompassing from January 1, 2000, to April 30, 2017, and using as keywords eosinophilia, critical care, pathophysiology and treatment. A critical review of the evidence was done following GRADE

(Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), determining the quality of the evidence and the grade of recommendation. A total of 25 papers were included. Two separate reviewers selected the publications according to their relevance and fit to the predetermined objectives, using their respective titles and summaries. When decisions were divergent, a consensus about the decision was searched for, and required to

proceed. The reference list of the different studies was appropriately verified.

Conclusions: eosinophilia may serve as a supporting diagnostic parameter and it can become very useful in certain scenarios.

Key words: eosinophilia; drug hypersensitivity syndrome; critical care; physiopathology

Introducción

Algunos trabajos han relacionado el conteo de eosinófilos y en especial la eosinopenia como marcador de mortalidad en UCI, sin embargo, la evidencia actual no es concluyente.¹ Por su parte los mecanismos fisiopatológicos de la eosinofilia podrían estar relacionados con el curso y pronóstico de algunas patologías en el paciente crítico.

La eosinofilia se define como el recuento absoluto de eosinófilos superior a $500/\text{mm}^3$ por milímetro cúbico en sangre periférica. Surge como resultado de la pérdida del equilibrio entre la producción a nivel de la médula ósea y los procesos de rodamiento, adhesión, migración postcapilar y apoptosis.² La hipereosinofilia leve corresponde al recuento de eosinófilos superior a $500/\text{mm}^3$, moderada entre 500 y $1500/\text{mm}^3$ y grave mayor de $1500/\text{mm}^3$.³⁻⁵

La eosinofilia tisular consiste en una extensa infiltración de eosinófilos en los tejidos y/o médula ósea (>20%) o marcado depósito de los gránulos eosinofílicos mediante técnicas de inmunotinción.⁶

El síndrome hipereosinofílico por su parte se refiere a la hipereosinofilia documentada al menos en 2 ocasiones o marcada eosinofilia tisular con manifestaciones clínicas atribuibles a eosinofilia, independientemente de la etio-

logía subyacente, incluyendo aquellas alteraciones primarias y por estímulos externos.⁴

Es la condición clínica resultante de la secreción selectiva de los componentes granulares del eosinófilo, en respuesta a señales específicas que conducen a la activación de otras células como linfocitos, mastocitos y fibroblastos, con el desarrollo de daño multiorgánico grave, fibrosis endomiocárdica y enfermedad tromboembólica.⁴

La eosinofilia reactiva es secundaria a estímulos externos; suele ser transitoria; sin embargo, dependiendo de la causa puede conducir a compromiso sistémico.²

La eosinofilia primaria es un trastorno a nivel de la médula ósea; de origen clonal si presenta alteración molecular, citogenética o histológicas, o idiopática si esto no ocurre.²

Lo más frecuente es que la eosinofilia sea de carácter reactivo, a nivel mundial las principales causas de eosinofilia son la infección, particularmente parasitaria en los países en vía de desarrollo; la hipersensibilidad a drogas, síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos conocido como síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) y la reacción alérgica, siendo esta última la causa de hipereosinofilia más fre-

cuente en los países industrializados. Una vez excluidas las causas reactivas, debe considerarse un proceso clonal.³ La eosinofilia es infrecuente durante la

sepsis, y su presencia lleva a cuestionar la etiología infecciosa, por lo cual en el paciente crítico toda hipereosinofilia debe ser estudiada.²

Fisiopatología

El eosinófilo fue descubierto por primera vez por Paul Ehrlich en 1900, por las características morfológica tras la tinción con eosina, es un granulocito de 10 a 15 nanómetros de diámetro, de núcleo bilobulado y con gránulos citoplasmáticos característicos. Los eosinófilos se originan en la médula ósea a partir de la célula madre pluri-potencial por la acción de las interleucinas (IL 5, IL3) y el factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).⁴⁻⁷

Normalmente representan sólo el 1 al 3 por ciento de los leucocitos de sangre periférica y el límite superior normal es 350/mm³; por cada eosinófilo circulante se encuentran alrededor de 300 a 500 eosinófilos a nivel tisular.^{4,5}

El eosinófilo ha sido considerado como la célula inflamatoria fundamental en la protección frente infección contra helmintos y en la reacción alérgica, sin embargo, es capaz de generar efectos sistémicos que incluyen: fibrosis, trombosis y vasculitis.

Tras la activación los eosinófilos se producen mediadores inflamatorios o proteínas tóxicas que se almacenan en sus gránulos, estos incluyen la proteína básica mayor tipo 1 y tipo 2 (MBP1 y MBP2), la peroxidasa de los eosinófilos (EPX), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y la neurotoxina derivada del eosinófilo. La EPX y la MBP2 se expresan de forma única por los eosinófilos.⁸

La proteína básica mayor tiene un peso molecular de 13,8 kDa, es altamente tóxica para las células de los mamíferos in vitro, bacterias y helmintos actúa mediante la interrupción de la membrana celular y la actividad enzimática.

Activa a los neutrófilos y plaquetas y estimula a basófilos y mastocitos. Promueve la broncoconstricción y la hiperreactividad de la vía aérea e induce el desarrollo de fibrosis en el músculo liso. La MBP2 tiene actividad similar a la MBP1, pero al ser exclusiva de eosinófilo podría ser un biomarcador útil para hipereosinofilia.⁸

La neurotoxina derivada del eosinófilo es una proteína con peso molecular de 19 kDa, pertenece a la superfamilia de las ribonucleasas (Tipo A), enzimas que catalizan la hidrólisis de ARN en componentes más pequeños. Tiene actividad citotóxica, neurotóxica y antiviral, su identificación inicial se basó en los efectos neurológicos al ser inyectada por vía intratecal en conejos, induciendo ataxia, incoordinación, parálisis espasmódica, rigidez muscular y la muerte de las células de Purkinje del cerebelo.^{4,5}

La proteína catiónica del eosinófilo (ECP) pertenece también a la familia de las ribonucleasas, es un polipéptido catiónico con un peso molecular de 21 kDa; con actividad tóxica marcada frente a parásitos helmintos, hemoflagelados, bacterias, virus de ARN de cadena simple, y los tejidos del huésped. La peroxidasa derivada del eosinófilo es una hemoproteína, de dos cadenas con un peso molecular de 66 kDa, relacionada estructuralmente con la mieloperoxidasa presente en los gránulos del neutrófilo. La peroxidasa derivada del eosinófilo utiliza el peróxido de hidrógeno como oxidante para la generación de especies reactivas del oxígeno. Es un inductor potente del factor tisular a nivel de las células endoteliales y de esta forma induce el desa-

rrollo de las complicaciones trombóticas, observadas en el síndrome hiper-eosinofílico.⁸

La eosinofilia puede ser causada por procesos infecciosos y no infecciosos. Los estudios han documentado la disminución de eosinófilos periféricos durante las infecciones bacterianas y virales agudas. Por lo tanto, la eosinofilia en el contexto de una enfermedad aguda sugiere una etiología no infecciosa.¹⁰ En 1893, Zappert fue el primero en describir que la reducción en el recuento de eosinófilos se relaciona con infección aguda, debido principalmente al secuestro periférico en el tejido inflamado, su inhibición por citoquinas inflamatorias o fármacos y la supresión de la liberación de la célula madura de la médula ósea.²

Gil y colaboradores encontraron diferencias significativas en los valores de los eosinófilos entre los pacientes con episodios infecciosos y no infecciosos, el recuento menor de 40 células/mm³ se relacionó con etiología bacteriana. Sin

embargo, no se ha utilizado como marcador pronóstico en la sepsis temprana debido al uso de intervenciones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que son inductoras de eosinopenia (por ejemplo; el empleo de epinefrina, hidrocortisona); por el contrario, un recuento de eosinófilos mayor de 210 células/mm³ podría ser utilizado como criterio de egreso de la UCI.^{11,12} La eosinopenia podría ser útil como indicador de estabilidad clínica en lugar de marcador pronóstico temprano.²

El síndrome hipereosinofílico se origina a partir del proceso de degranulación de los eosinófilos que consiste en la secreción selectiva de sus componentes (liberación de gránulos secundarios de los eosinófilos y sus proteínas tóxicas); sin interrupción de su membrana, mediante exocitosis o durante la muerte celular; en respuesta a señales específicas. En total se han descrito cuatro mecanismos de degranulación como se señalan en la figura 1.¹³

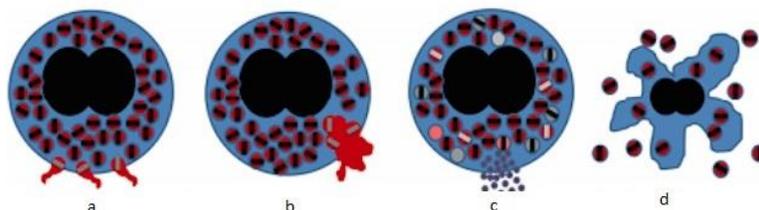


Figura 1. Degranulación de los Eosinófilos. ^aExocitosis, ^bExocitosis compuesta (degranulación en los helmintos principalmente), ^cFusión con gránulos primarios y liberación a través de los poros de la membrana, ^dDurante la muerte celular.

Fuente: Acharya R, Ackerman S. Eosinophil granule proteins: form and function. The Journal of Biological Chemistry 2014; 289 (25): 17406-17415.

Eosinofilia en el paciente crítico

En el paciente crítico, lo más frecuente es que la eosinofilia sea de carácter reactivo; las causas más comunes son la infección particularmente parasitaria, la reacción de hipersensibilidad, síndrome DRESS, las enfermedades del tejido conectivo y las neoplasias hema-

tológicas, particularmente linfoma de Hodgkin o trastorno linfoproliferativo de células T.⁵

En las infecciones por helmintos, la eosinofilia es generalmente más pronunciada al principio de la infección, coincidiendo con la migración de las larvas a través de tejidos, que luego dismi-

nuye lentamente a través del tiempo. La respuesta eosinofílica no es sostenida en infecciones por parásitos totalmente intraluminales (tenia adulta) o contenidos en una estructura quística (quistes hidatídicos) a menos que haya interrupción de la integridad de la pared del quiste con fuga del contenido del quiste y la exposición al sistema inmunológico.^{10,13,14} Los protozoos, en general, no causan eosinofilia, con la excepción de *Cystisospora belli* y *Sarcocystis spp.* El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) por sí solo es poco

probable que sea una causa significativa de la eosinofilia.

La coccidiomycosis y aspergillosis se han asociado con hipereosinofilia a través de mecanismos de hipersensibilidad.^{12,13}

Síndrome DRESS

La eosinofilia causada por medicamentos, generalmente es un proceso benigno, pero a veces puede ir acompañada de daño a los tejidos y generalmente se resuelve al retirar el medicamento o puede persistir a pesar de la retirada del mismo. (Tabla 1)

Tabla 1. Fármacos asociados con eosinofilia.

| Drogas | Manifestaciones Asociadas |
|---|--|
| Penicilinas, Cefalosporinas | Asintomáticos |
| GM- CSF, IL2 | Edema de tejidos blandos |
| AINES | Infiltrados pulmonares |
| Penicilina semi sintéticas, tetraciclinas | Nefritis Intersticial |
| Ranitidina | Miocarditis eosinofílica |
| Alopurinol, fenitoína | Hipersensibilidad, vasculitis |
| AINES | Gastroenterocolitis |
| Aspirina | Asma, pólipos nasales |
| L- triptófano | Síndrome de Eosinofilia- Mialgias |
| Sulfasalazina, Carbamacepina, Alopurinol, Hidroclorotiazida, Ciclosporina, Nevaripine | Síndrome Dress (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) |

Fuente: Seminars in Hematology 2012; 49 (2): 149-159. GM-CSF: Factor estimulante de granulocitos y macrófagos, IL2: Interleuquina 2, AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

El síndrome DRESS es una reacción cutánea que cursa con eosinofilia y síntomas sistémicos como consecuencia de la activación y degranulación del eosinófilo ante exposición a diferentes

drogas, a pesar de ser una reacción rara (incidencia estimada de 1 de cada 1.000 a 1 de cada 10.000 exposiciones a fármacos) es importante realizar el

diagnóstico al ser potencialmente mortal.¹⁴⁻¹⁷

En 1950, Chaiken describió el primer síndrome DRESS, llamado entonces como síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS), posteriormente el término pseudolinfoma inducido por fármacos se utilizó para describir el síndrome. En 1996, Bocquet introdujo por primera vez el acrónimo DRESS, para describir aquellos pacientes con una condición inducida por fármacos o reacción adversa severa caracteriza por erupción cutánea extensa, fiebre, linfadenopatía, anomalías hematológicas (eosinofilia, linfocitos atípicos), compromiso multisistémico (hígado, riñón, pulmón, etc), condición de aparición aguda o inicio lento (2-6 semanas) después de la administración de la droga.¹⁴⁻¹⁷

Los anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, lamotrigina, fenobarbital y carbamazepina) han sido, a lo largo de la historia, los más frecuentes inductores de síndrome DRESS. Sin embargo, son aproximadamente 50 medicamentos que están relacionados con este síndrome, tales como antibióticos (sulfonamidas, minociclina y cefadroxilo), antiinflamatorios (sulfasalazina), antirretrovirales (nevirapina y abacavir), y otros fármacos (fluoxetina antagonistas del calcio, imatinib, antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, hidroxiquina, esomeprazol, efalizumab, ranitidina, sal de oro, zalcitabina, talidomida, y dapsona).¹⁴⁻¹⁷

Diferentes mecanismos han sido implicados en su desarrollo. Cada vez es más evidente que existe una predisposición genética a las reacciones adversas a los medicamentos y defectos en la detoxificación de fármacos (por ejemplo, acetiladores lentos) que dan lugar al acúmulo de metabolitos reactivos capaces de activar reacciones inmunológicas, y reactivar virus de la

familia herpes viridae, incluyendo el Epstein-Barr, y el herpes virus humano tipo 6 (HHV-6), citomegalovirus y la infección por paramixovirus. La detección de la reactivación del HHV-6 ha sido recientemente propuesto como un marcador de diagnóstico para el síndrome DRESS, la baja disponibilidad del estudio reduce el valor de HHV-6 como criterio diagnóstico.¹⁴⁻¹⁷

Las manifestaciones del síndrome incluyen urticaria, erupción maculopapular, vesículas, ampollas, pústulas, púrpura, edema facial, queilitis y eritrodermia; fiebre cuantificada hasta 41 °C, alteraciones hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos). El compromiso visceral (hepatitis, neumonitis, miocarditis, pericarditis, nefritis) sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en este síndrome; la constelación de manifestaciones sistémicas lo distingue de otras reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), que incluyen el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que se plantean como diagnóstico diferencial. La biopsia de piel puede apoyar el diagnóstico de síndrome DRESS, aunque el resultado puede ser inespecífico con presencia de infiltrado linfocitario con o sin eosinófilos en la capa papilar de la dermis.¹⁴⁻¹⁸

El primer paso en el manejo del síndrome DRESS es retirar el medicamento que lo causó. El uso de corticosteroides sistémicos se ha considerado el tratamiento de elección, especialmente en pacientes con compromiso multisistémico. La Sociedad Francesa de Dermatología publicó en el año 2010 un consenso sobre el tratamiento; recomiendan el uso de corticosteroides sistémicos a una dosis equivalente a 1 mg / kg / día de prednisona en pacientes con cualquier signo de gravedad, incluyendo: transaminasas cinco veces por encima de los valores normales,

compromiso renal, neumonía, hemofagocitosis, o compromiso cardíaco. Se recomiendan además el uso de Inmunoglobulina G a una dosis de 2 g / kg durante cinco días para pacientes con signos que amenazan la vida tales como insuficiencia renal o respiratoria¹⁴⁻¹⁵ y la combinación con ganciclovir en

los pacientes con signos de gravedad con confirmación de una reactivación viral importante de HHV-6.¹⁴⁻¹⁵

Las principales enfermedades relacionadas con eosinofilia se agrupan por el sistema u órgano comprometido en la tabla 2.

Tabla 2. Enfermedades relacionadas con eosinofilia

| | |
|------------------------|--|
| Piel y tejidos blandos | Angioedema episódico con eosinofilia Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) Paniculitis eosinofílica Hiperplasia angiolineal con eosinofilia Dermatitis pustulosa eosinofílica Cutánea vasculitis eosinofílica necrotizante |
| Pulmonar eosinofílica | Síndrome de Loeffler helmintos Eosinofilia pulmonar tropical Neumonía eosinofílica crónica Neumonía eosinofílica aguda |
| Cardíacas | Síndrome de Churg-Strauss Miocarditis por hipersensibilidad |
| Gastrointestinales | Síndrome de Churg-Strauss Trastornos gastrointestinales eosinófilos (EGIDs) Esofagitis eosinofílica (EE) Gastroenteritis eosinofílica (EG) Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante Colangitis eosinofílica Colecistitis eosinofílica |
| Neurológicas | Meningitis eosinofílica Leucemia o el linfoma con compromiso SNC |
| Endocrinológicas | Derivación ventrículo -peritoneal Enfermedad de Addison Hipopituitarismo |
| Reumatológicas | El síndrome de Churg-Strauss Otras vasculitis Síndrome eosinofilia-mialgia |
| Genitourinaria | Nefritis intersticial inducida por Drogas Cistitis eosinofílica |
| Tumores Sólidos | Adenocarcinomas Gástrico e Intestinal Adenocarcinoma de cuello uterino Carcinoma de pulmón de células grandes indiferenciado, Carcinoma epidermoide de pulmón Carcinoma de vagina Carcinoma de pene Carcinoma de cuello uterino. |

| | |
|--------------------------|--|
| Neoplasias Hematológicas | Linfoma de Hodgkin celularidad mixta y esclerosis nodular Leucemia Linfoblástica aguda de células B Leucemia de célula T Linfoma no Hodgkin |
|--------------------------|--|

Fuente: Medicine. 2012; 11 (21): 1298-1308.

Cuando se han excluido causas reactivas de eosinofilia, debe considerarse un proceso primario de origen clonal o idiopático.

Las eosinofilias primarias asociadas a trastorno clonal incluyen 1) leucemias agudas, 2) enfermedad de Hodgkin (EH) y linfoma no Hodgkin 3) leucemia eosinofílica crónica y 4) síndrome hipereosinofílico primario: variante mieloproliferativa y variante linfoproliferativa.^{2,3}

En la variante mieloproliferativa asociada a reordenamiento de PDGFR α (*platelet-derived growth factor receptor α*) los pacientes poseen una deleción intersticial submicroscópica (deleción oculta) en el brazo largo del cromosoma 4 (4q12) que se fusiona habitualmente con el gen FIP1L1, dando como resultado un gen de fusión FIP1L1-PDGFR α que codifica una tirosin cinasa capaz de transformar las células hematopoyéticas.

Para identificar esta mutación se requieren técnicas de hibridación in situ o reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. El 80% de los pacientes tienen reordenamiento de PDGFR α , lo que le confiere sensibilidad a la terapia con Imatinib.^{2,3}

En la variante mieloproliferativa asociada a reordenamiento PDGFR β , más de 20 parejas de fusiones de genes han sido descritos, los más frecuentes son el t (5;12), (q33; p13).

El reordenamiento PDGFR β se ha identificado en los casos de leucemia mielóide crónica y leucemia mielomonocítica juvenil.^{2,6}

Las células tumorales son capaces de secretar IL-3, IL-5 y estimular la proli-

feración de eosinofilia paraneoplásica; la cual corresponde entre el 0,5% a 7% de los casos de eosinofilia; se produce en una variedad de tumores que incluye cabeza y cuello, pulmón, sistema gastrointestinal, ovario y cuello uterino; generalmente se asocia con enfermedad en estado avanzado. (Ver tabla 2)

El linfoma de Hodgkin, especialmente de celularidad mixta y el tipo esclerosis nodular, pueden presentarse con eosinofilia en sangre periférica y con menos frecuencia eosinofilia tisular, al igual que la leucemia linfoblástica aguda de células B asociada con la traslocación t (5; 14). Alrededor del 10% de los casos de leucemia de células T están asociados con eosinofilia reactiva y el 20% de los pacientes con linfoma no Hodgkin (Células T).⁶

Manifestaciones clínicas del Síndrome Hipereosinofílico

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas inespecíficos hasta complicaciones potencialmente mortales como miocardiopatía restrictiva y tromboembolismo. Los síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico son: debilidad y fatiga (26%), tos (24%), disnea (16%), mialgias (14%), rinitis (10%), erupción cutánea (12%), fiebre (12%) y lesiones cutáneas (10%).

Las manifestaciones hematológicas están presentes en el 100% de los casos, puede aparecer leucocitosis entre 20.000 y 30.000/mm³ o superior con eosinofilia periférica en el rango de 30 a 70% y anemia (50%). Puede haber trombocitosis (16%) o trombocitopenia (31%).^{2,5}

Las manifestaciones cardíacas se presentan en el 50% de los casos, siendo la miocardiopatía restrictiva la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. La enfermedad cardiovascular más frecuente es la falla cardíaca no relacionada con hipertensión, aterosclerosis o valvulopatía reumática.^{2,5}

La afectación cutánea es muy frecuente (56%), siendo típicas las lesiones angioedematosas o urticariales.

Con menos frecuencia aparecen úlceras persistentes en la mucosa oral y en el tubo digestivo, eczemas, eritrodermia, livedo reticularis, vasculitis necrotizante, lesiones purpúricas y síndrome de Wells (celulitis eosinofílica).²

Puede existir afectación neurológica (54%) por eventos cardioembólicos, pero también encefalopatía o neuropatía periférica.²

La enfermedad pulmonar se presenta en el 49% de los pacientes, manifestándose por tos no productiva, persistente y crónica; los síntomas respiratorios pueden ser consecuencia de infiltración eosinofílica del pulmón con fibrosis, insuficiencia cardíaca congestiva o tromboembolismo pulmonar. Los infiltrados aparecen en las radiografías de tórax en el 25% de los pacientes, y suelen ser difusos o focales.²

Puede haber esplenomegalia (43% de los pacientes), a veces asociada a hiperesplenismo o por el contrario infartos esplénicos.

A nivel digestivo gastritis o enterocolitis eosinofílica con diarrea son los síntomas más frecuentes y ocasionalmente hepatopatía crónica y colangitis eosinofílica.²

La miocarditis eosinofílica puede ser precipitada por el síndrome hiper-eosinofílico, pero también ser secundaria a reacción de hipersensibilidad, los eosinófilos causan daño directo al miocito a través de la liberación de la proteína básica principal y otras proteínas catiónicas con aumento de la per-

meabilidad de la membrana de los miocitos y disminución de la actividad mitocondrial. La infiltración puede ser multifocal o generalizada causando aumento del espesor de la pared, por edema intersticial en lugar de cambios en el tamaño del miocito. Los pacientes pueden presentar dolor torácico compatible con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca e incluso shock cardiogénico.

El ecocardiograma muestra hallazgos inespecíficos que incluyen dilatación ventricular y la cardio-resonancia revela áreas de edema con distribución irregular a favor de miocarditis. El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC / AHA) recomiendan la biopsia miocárdica en pacientes con miocardiopatía dilatada asociada con reacción alérgica y eosinofilia.¹⁹⁻²¹

La eosinofilia puede resultar en fibrosis tisular en particular a nivel miocárdico, a nivel de las vías respiratoria y la piel; los eosinófilos estimulan la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) en los fibroblastos mediante el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos.

La fibrosis cardíaca ha sido reconocida como una potencial complicación de hipereosinofilia, independientemente de la etiología parasitaria, maligna o idiopática.²² Los procesos que conducen a fibrosis y miocardiopatía restrictiva se sintetizan en 3 fases: 1) necrosis aguda, 2) trombos intraventriculares bilaterales con disfunción valvular (válvula mitral y tricúspide principalmente) y desarrollo de embolias sistémicas y por último 3) fibrosis que conduce a miocardiopatía restrictiva.^{2,5}

En los pacientes con eosinofilia se han detectado niveles de fibrinógeno y factor Xa elevados, en comparación con sujetos control. Las proteínas granu-

lares in vitro son capaces de activar las plaquetas.

La eosinófilo peroxidasa (EPO) es un potente inductor de la activación del factor tisular, mientras que la proteína catiónica principal inhibe la actividad de la trombomodulina. Hasta el 25% de los pacientes con síndrome hipereosinofílico presentan complicaciones que incluyen

trombosis venosa profunda, tromboflebitis y trombosis microangiopática.¹⁷

Además de las formas maduras e inmaduras de eosinófilos en sangre periférica, podemos encontrar leucocitosis entre 20.000 y 30.000/mm³ o superior, con neutrofilia, basofilia y presencia de cristales de Charcot Leyden, anemia y trombocitosis o trombocitopenia.^{2,4} (Tabla 3)

Tabla 3. Hallazgos en los diferentes estudios hematológicos.

| Estudio | Hallazgos |
|--------------------------------|--|
| Extendido de sangre periférica | Neutrofilia, basofilia, formas mieloides inmaduras, eosinófilos maduros e inmaduros, cristales de charcot leyden, blastos. |
| Hemograma | Anemia (53%). Trombocitopenia (31%). Trombocitosis (16%). |
| Biopsia de Medula ósea | Eosinofilia 33%. (Rango 7-57%) |

Fuente: Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 1: 92- 97.

Todo paciente con eosinofilia moderada a grave debe ser estudiado, al igual que los pacientes con eosinofilia leve persistente, a través de la realización de estudios de rutina y pruebas de función de órganos blanco.¹⁰

Los estudios incluyen recuento hemático completo, química sanguínea, pruebas de función hepáticas, parcial de orina y coprológico seriado; se debe realizar proteinograma y la cuantificación de inmunoglobulinas séricas incluyendo IgE, si existen picos monoclonales.

De acuerdo a los signos y síntomas, se debe solicitar serologías parasitarias y VIH, niveles de vitamina B12 y triptasa séricas como indicadores indirectos de mieloproliferación, al igual que reacción en cadena de la peroxidasa (PCR), factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular (VSG), anticuerpos

antineutrófilos (pANCA) y anticuerpos anticitoplasma (cANCA) que son marcadores inflamatorios e inmunológicos que están elevados en el 30% de los pacientes.⁴

Realizar ecocardiograma y considerar la cardio-resonancia si el resultado del ecocardiograma es anormal; tomografía de tórax, abdomen y pelvis para evaluar esplenomegalia, linfadenopatías y neoplasias ocultas y considerar la biopsia de los tejidos afectados si es posible.⁴ La biopsia de médula ósea y los estudios de citogenética en sangre periférica se realizan para determinar la fusión FIP1L1 / PDGFRa por técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), al igual que la fenotipificación de linfocitos T y B mediante técnica de citometría de flujo.⁴ (Figura 2)

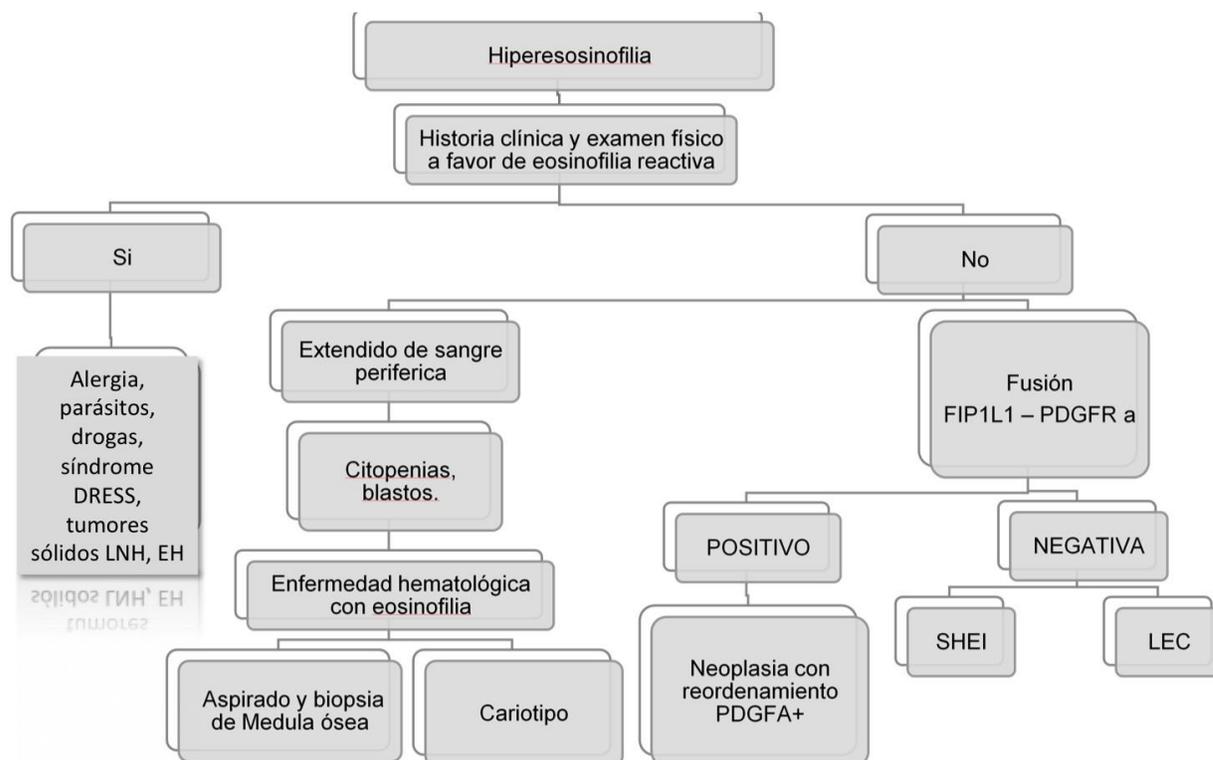


Figura 2. Algoritmo diagnóstico. SHEI (Síndrome hipereosinofílico idiopático): Cariotipo Normal, no blastos, PDGFRa neg, PDGFRb neg. LEC (Leucemia eosinofílica crónica) Cariotipo/blastos > 2% sangre periférica, > 5% medula ósea. LNH: linfoma no Hodgkin. EH: enfermedad de Hodgkin

Fuente: American Journal of Hematology. 2015; 99 (11): 1077-1089.

Dado el mal pronóstico de los pacientes con síndrome hipereosinofílico el tratamiento es urgente, los criterios de inicio de tratamiento incluyen la evidencia de complicaciones cardíacas, neurológicas y tromboembólicas y/o presencia de eosinofilia severa y el rápido ascenso de los eosinófilos.^{4,5}

El objetivo del tratamiento es la reducción a largo plazo de los eosinófilos en sangre y en los tejidos para prevenir la lesión de órganos diana y el desarrollo de eventos tromboembólicos.¹⁸

El tratamiento de elección inicial son los corticoesteroides a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente y de acuerdo a la severidad del cuadro 1 gr

de metilprednisolona, excepto en condiciones clínicas en la que se considere exista resistencia a los corticoesteroides.

En todos los pacientes con historia de potencial exposición a helmintos (*Strongyloides stercoralis*) debe administrarse concomitantemente Ivermectina a razón de 200 mcg/kg/ dosis única, para evitar los efectos potencialmente fatales inducido por los corticoesteroides. Los esteroides parecen interferir en la eosinofilo-poyesis y aumentar la apoptosis de los eosinófilos.^{2,4}

Si después de 1 a 2 días de tratamiento con corticoesteroides en altas dosis no hay reducción en el recuento de eosinófilos

nófilos debe adicionarse un segundo agente, de acuerdo a la variante clínica o molecular, la afección de órganos el perfil de seguridad de la droga y la preferencia del paciente.

El Imatinib es el único agente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en síndrome eosinofílico primario. Es un inhibidor de tirosinasa dependiente de la fusión BCR/ABL, indicado en el síndrome hipereosinofílico variante asociada con reordenamiento PDGFR α y PDGFR β en dosis de 100-400 mg/día por vía oral.

En los pacientes con afectación cardíaca grave se debe asociar corticoides los 7-10 primeros días de tratamiento, por riesgo de shock cardiogénico. La respuesta al tratamiento se debe monitorizar mediante el seguimiento de la alteración molecular específica.^{2,4}

Los primeros reportes de pacientes con síndrome hipereosinofílico tratados con Imatinib fueron a partir de informes de series de casos, la mayoría de los pacientes alcanzaron respuesta hematológica completa temprana, definida como la resolución de los síntomas clínicos y normalización del conteo en sangre periférica.¹⁸

La posterior identificación de la fusión FIP1L1- PDGFR alfa como una diana terapéutica llevó a la utilización del término remisión molecular completa, definido como la ausencia de transcripción de la fusión detectable por RT-PCR. El Imatinib suprime efectivamente

el clon FIP1L1-PDGFR alfa; la interrupción del Imatinib a menudo resulta en la reaparición de la enfermedad y recaída clínica.²³

Otros agentes utilizados en ausencia de respuesta a los anteriores comprenden Hidroxiurea, Interferón- α , Clorambucilo, Vincristina, Etoposido, Citarabina, Metotrexato, Ciclosporina y Ciclofosfamida.

Nuevos anticuerpos monoclonales se han utilizado en pacientes cuya enfermedad no puede ser controlada con los enfoques convencionales.²⁴

El Mepulizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo Ig G humanizado con una vida media de 19 días. Mediante su unión a la IL 5 con alta afinidad y especificidad, evita que la IL 5 se asocie al receptor alfa en la superficie de los eosinófilos y sus progenitores; es una alternativa en los pacientes que no responden a los tratamientos previos; ha demostrado la reducción sostenida de los eosinófilos y tiene un efecto ahorrador de corticoesteroides logrando la reducción en la dosis diaria de prednisona en el 79% de los pacientes tratados con Mepulizumab y el destete de los corticoesteroides en un periodo de 9 meses en el 50% de los pacientes. Otros anticuerpos monoclonales no han mostrado resultados tan alentadores como el Mepolizumab; el Alemtuzumab, un anti-CD52, ha mostrado corta duración y profundo efecto inmunosupresor, requiriendo estrecha vigilancia y profilaxis antiinfecciosa durante y después del tratamiento.²³⁻²⁵

Referencias Bibliográficas

1. Escobar E.J, González J.E, Carrillo E. B, Guerra K.C, Mercado R. Eosinophil count at intensive care unit admission was not predictor of hospital mortality: results of a case control study. *Journal of intensive Care*. 2015; 27 (3): 1-6.
2. Salido E, Cabañas P, Moraleta J.M. Síndromes hipereosinofílicos. Mastocitosis sistémicas. *Medicine*. 2012; 11 (21); 1298:1308.
3. Chabot R, George T. Leukocytosis. *International Journal of laboratory*

- hematology Int. Jnl. Lab. Hem. 2014; 36: 279- 288.
4. Klion A. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am SocHematolEduc Program*. 2015; 1: 92 - 97.
 5. Gotlib J, Tefferi A. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management 2015. *American Journal of Hematology*. 2015; 99 (11): 1077 - 1089.
 6. Falchi L, Verstovek S. Eosinophilia hematologic disorders. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015;35: 439-452.
 7. Klim A. How I treat Hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015; 114 (18): 3736-3741 consultado el 15 Junio 21017, disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773488/>
 8. AcharyaKR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem*. 2014; 289 (25): 17406-17415.
En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067173/>
 9. Malikk A, Batra J. The antimicrobial activity of human eosinophil granule proteins: Involvement in host defense against pathogens. *Critical Reviews in Microbiology* 2012; 38: 168 -181.
 10. Connell E M; NurtamThB. Eosinophilia in infectious Diseases. *Inmunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 493: 522.
 11. Merino C, Martinez F, Cardemil F, Rodriguez J R. Absolute eosinophilic count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive. *Journal of critical care*. 2012; 27: 394 -399.
 12. Garnacho J, Huici M J, Gutiérrez A, López I, Márquez J.A, Macher H, Guerrero J M, Puppo A. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Critical Care* 2014; 18:R116.
 13. Mejia R, Nutman Th. Evaluation and Differential Diagnosis of Marked, persistent eosinophilia. *Seminars in Hematology* 2012; 49 (2): 149:159.
 14. Santhamoorthy P, Alexander K., Alshubaili A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of drug rash eosinophilia and systemic symptoms caused by phenytoin. *Annals of Indian Academy of Neurology* ,15(4): 320-322.
 15. EL Omairi N., Abourazzak S., Chaouki S., Atmani S., Hida M. (2014). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: a case report and literature review. *The Pan African Medical Journal* 2014; 18: 9.
 16. Singh J, Dinkar A, Atam V, Gupta K, Sahani, K. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with Nitrofurantoin. *Journal of Research in Pharmacy Practice* 2016; 5(1): 70-73.
 17. Lee J.-Y, Seol Y-J, Shin, D-W, Kim, D.-Y, Chun H.-W, Kim B.-Y, Jang A.-S. A Case of the Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) Following Isoniazid Treatment. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2015. 78(1): 27-30.
 18. Kaswala D. H. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Due to Anti-TB Medication. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2013, 2(1), 83-85.
 19. Fathi AT, Dec WG, Richter JM, Chen YB, Schwartzberg SS, Holmavang GH, Hasserjian RP. A 27

- YearOld Man with Diarrhea, Fatigue, and Eosinophilia. *N Engl J Med* 2014; 370: 861- 872.
20. O Connell E, Nutman T. Eosinophilia in infectious diseases. *ImmunolAllergy Clin N Am* 2015; 35: 493: 522.
21. Coffin S, Benton S, Lenihan D, Naftilan A, Mendes L. Eosinophilic Myocarditis – An unusual cause of left ventricular Hypertrophy. *Am J Med Sci* 2015; 349 (4): 358- 362.
22. Praveen A, Weller P. Eosinophils and Disease pathogenesis. *Seminars in Hematology* 2012; 49 (2): 113-119.
23. Butterfield J.H, Weiler C.R. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes – The First 100 year. *SeminHematol* 2012; 49 (2): 182-191.
24. Valent Peter. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorder. *Blood Reviews* 2009; 23: 157-165.
25. Rothenberg M, Klion A, Roufosse F, Kahn J E, Weller P, Simon H, et al. Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358: 1215-1228.

¹ Especialista en Medicina Interna. Universidad de Cartagena. Colombia. dianaborren0424@gmail.com

² Neumólogo Intensivista. Jefe UCI Clínica gestión salud. Cartagena. Colombia crdc2001@gmail.com

³ Médico Unidad de cuidados intensivos. Clínica gestión salud. Cartagena. Colombia. amilkar.almanza@gmail.com

⁴ Especialista en cuidados intensivos. Jefe UCI Hospital Santa Clara. Cartagena. Colombia. ortiz_guillermo@hotmail.com

⁵ Médico Magister Epidemiología Clínica. Médico residente UPC Clínica INDISA Santiago de Chile. arenasvangelr@gmail.com

⁶ Jefe de Centro de pacientes críticos. Clínica INDISA. Director del Programa de Medicina Intensiva del Adulto, Universidad Andrés Bello. Santiago de Chile. Council WFSICCM. sugarteu@gmail.com

Los autores no declaran conflicto de interés y que contribuyeron de manera equitativa en la realización y presentación del presente manuscrito.

Recibido: 20 de junio de 2017

Aprobado: 12 de julio de 2017

Autor de correspondencia

Sebastián Ugarte Ubierno

Email: lacctin2016@gmail.com

Dirección de correspondencia: Camarico 13902, 755000, RM, Chile
