

44
zej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

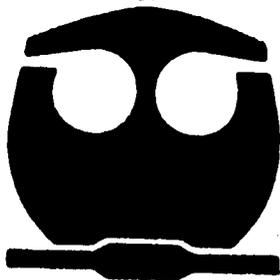
FACULTAD DE QUIMICA



EXAMEN DE ESPECIALIDAD EN
FARMACIA

EOSINOFILOS Y EOSINOFILIA

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARTHA CATALINA GOMEZ JIMENEZ



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

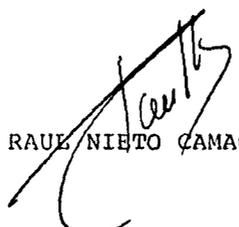
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

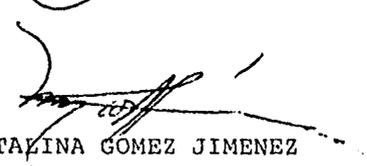
PRESIDENTE: PROFRA. ANDREA GABAYET MARTIN
VOCAL: PROFR: OSCAR VELASCO CASTREJON
SECRETARIO: PROFR: RAUL NIETO CAMACHO
1ER. SUPLENTE: PROF. ABEL GUTIERREZ RAMOS
2DO. SUPLENTE: PROFRA: ANA MA. SALAZAR V.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
FACULTAD DE QUIMICA Y OTROS CENTROS DE INFORMACION

ASESOR DEL TEMA:


Q.B.P. RAUL NIETO CAMACHO

SUSTENTANTE:


MARTHA CATALINA GOMEZ JIMENEZ

EL SEÑOR ES MI PASTOR NADA ME FALTA.....

A MI MADRE CON GRAN ADMIRACION Y CARIÑO

A MI PADRE CON CARIÑO Y GRATITUD

A MIS HERMANOS CON CARIÑO

A MI ESPOSO RAFAEL POR SU GRAN AMOR Y APOYO PARA
PODER CULMINAR ESTE TRABAJO

A MIS HIJOS RAFAEL, DULCE MARIA Y SALVADOR CON AMOR
Y AGRADECIMIENTO POR LOS MOMENTOS DIFICILES QUE
TUVIERON QUE PASAR DURANTE LA ELABORACION DE ESTE
TRABAJO.

A TODOS MIS FAMILIARES Y AMIGOS.

A TODOS AQUELLOS QUE HICIERON POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE
TRABAJO

AL Q.B.P. RAUL NIETO CAMACHO POR SU GRAN AYUDA

AL DR. OSCAR VELASCO CASTREJON POR EL TIEMPO QUE ME DEDICO

A LA PROFA. ANDREA GABAYET MARTIN POR SU COLABORACION

EOSINOFILOS Y EOSINOFILIA

- I INTRODUCCION
- II GENERALIDADES
- 2.1 PRODUCCION Y RECAMBIO
- 2.2 CINETICA DE LOS EOSINOFILOS EN LA SANGRE
- 2.3 MECANISMOS DE CONTROL
- 2.4 VALORES NORMALES Y VARIACIONES FISIOLOGICAS
- 2.5 PROPIEDADES Y FUNCIONES
- III PROCESOS QUE CURSAN CON EOSINOFILIA
- 3.1 EOSINOFILIA PRODUCIDA POR PARASITOS
- 3.2 RINITIS ALERGICA
- 3.3 ASMA BRONQUIAL AGUDA
- 3.4 SINDROME DE LOEFFLER
- IV RESUMEN
- V BIBLIOGRAFIA

I I N T R O D U C C I O N

Los eosinófilos fueron descubiertos por PAUL EHRlich EN 1879 (1) que con una técnica de tinción policromatófila los pone de manifiesto. En 1912 SCHECHT Y SCHWENKER (2) demostraron que aparece eosinofilia en los pulmones de cobayos que han sobrevivido a un shock anafiláctico.

Es sorprendente que más de un siglo después del descubrimiento de los eosinófilos el debate sobre su formación se mantenga. Desde EHRlich, LAZARUS(2) y la mayoría de los autores actualmente aceptan que la producción de eosinófilos es a nivel de médula ósea y de ahí son liberados a la circulación

En pruebas actuales se ha concluido que después de la vida fetal en los mamíferos, los eosinófilos se desarrollan sólo en la médula ósea y su destino final lo constituyen los tejidos donde se encuentran(1).

La configuración de los eosinófilos así como la

de sus precursores en médula ósea es muy semejante al de los neutrófilos, lo cual constituye la única similitud, ya que ambos tienen células madres terminales distintas, procesos químicos, cinéticos y funciones diferentes (3). Los eosinófilos maduran en la médula ósea pero no se ha podido establecer completamente los factores que inducen su multiplicación maduración y liberación (1). Pueden producirse en la médula ósea como respuesta a un antígeno y este proceso se divide en dos fases: la inductiva y la proliferativa. Hay relación entre los linfocitos procesados por el timo y los eosinófilos, ya que la fase inductiva es determinada en forma experimental por la célula T o por el suero antilinfocítico (que los inhibe). Los eosinófilos maduran en la médula ósea en un plazo de tres a seis días antes de pasar a la circulación su vida media es del orden de 30 minutos, de doce días en los tejidos, lugar donde cumplen la mayor parte de sus funciones (1). A diferencia de los neutrófilos, la mayor parte de los eosinófilos se encuentran normalmente en un compartimiento tisular no mieloide. También se pueden encontrar eosinófilos dispersos por debajo de las superficies epiteliales en donde se exponen, o potencialmente se encuentran expuestas al medio externo, como son la piel, pulmones intestino, vías urinarias inferiores, útero, etc.

El núcleo del eosinófilo contiene dos lóbulos, el citoplasma presenta gránulos de color rojo brillante (4) que contienen inclusiones cristaloides con grandes cantidades de enzimas hidrolíticas su estructura cristaloides esta relacionada con el alto contenido de peroxidasas.

La respuesta quimiotáctica de los eosinófilos es básicamente idéntica a la de los neutrófilos, pero los eosinófilos se encuentran en cantidades mayores a las habituales en ciertas alteraciones del organismo.

La cifra normal es de 2 a 4 % de los leucocitos circulantes y quizá para algunas zonas o individuos de nuestro medio hasta 6% . La leucocitosis eosinófila es un aumento en el número de eosinófilos en la sangre. Es más precisa la cuenta directa de eosinófilos en la cámara de FUCH-ROSEN* THAL con líquido de dilución especial que contiene eosina y acetona, pero en la práctica la cuenta diferencial generalmente es suficiente.

En pruebas experimentales se ha confirmado que el número de eosinófilos es máximo en las reacciones anafilácticas y en otras formas de alergia "inmediata" y se han

empleado una gran variedad de animales para experimentación de antígenos y de sus vías de administración. En general los resultados experimentales coincidieron bastante entre ellos, se desarrolla eosinofilia cuando en un animal o en un hombre sensible, un anticuerpo eosinotáctico forma un complejo (o alergenico).

Los anticuerpos por sí solos no pueden atraer a los eosinófilos (2), como consecuencia, la intensidad de la eosinofilia dependerá no solo del grado de sensibilidad si no del número de moléculas de anticuerpo ligado a los tejidos y quizá en mayor grado del antígeno que se disponga (2).

Los primeros investigadores del tema se dieron cuenta que en las infecciones parasitarias se apreciaba una concentración anormalmente elevada de eosinófilos (2), siempre que los parásitos o sus larvas estuvieran en contacto íntimo con los tejidos

La alergia crónica producida por sensibilidad a

sustancias inhaladas en casa tiende a asociarse a una meseta más elevada, por esta razón los niños que son alérgicos a los alimentos tienen comparativamente cantidades sustanciales y persistentes de eosinófilos circulantes.

En las alergias estacionales por ejemplo, se demuestra en general la presencia de abundantes anticuerpos en las mucosas y en la piel, la cantidad de antígeno a la cual el paciente está expuesto día tras día, semana tras semana, y estación tras estación. Así la eosinotaxis, que se presenta en las reacciones pulmonares se le atribuye a la exposición ambiental, a reactivos químicos, esto puede ocasionar una eosinofilia pulmonar en grado comparable a la del síndrome de Löeffler o de la aspergilosis en los individuos atópicos (5). Las enfermedades que cursan con eosinofilia de larga duración y de curso impredecible, es posible que sean enfermedades alérgicas, pero en muchos casos no se ha podido identificar el antígeno al determinante antigénico.

Eosinofilia tropical es un término que cubre una gran variedad de enfermedades eosinofílicas, en su mayoría

pero no en su totalidad pulmonares. La filariasis que induce elevada eosinofilia, por ejemplo es endémica a lo largo de la costa de Brasil, después de un tratamiento positivo con carbasona (2) , los niveles de eosinófilos se normalizan. Sin embargo, en los países tropicales el valor diagnóstico de los recuentos de eosinófilos es limitado debido a la coexistencia de infestaciones que pueden oscurecer más que aclarar, el síndrome crítico tratado.

En algunas enfermedades cutáneas producidas por hipersensibilidad también se asocian a un aumento inesperadamente grande de eosinófilos en la piel y la circulación.

KIRK hace algunos años encontró que una eosinofilia de menos de un 10 % no tiene significancia para realizar un diagnóstico diferencial, mientras que la eosinofilia de más de un 22 % es enormemente rara en una enfermedad alérgica; los recuentos de eosinófilos son raramente diagnósticos, pero pueden contribuir a la clave para el conocimiento de la naturaleza en la enfermedad en la que aparece la eosinofilia.

II GENERALIDADES .

Las células de la sangre (eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) se pierden constantemente, y , por lo tanto para mantener la homeostasia, cada sistema debe tener la capacidad de la autorrenovación (6) . Como en todos los sistemas de renovación celular de los mamíferos, la proliferación se produce a través de la división celular.

Los sistemas de autorrenovación deben contener células madres (stem cell), las características necesarias de una célula madre hematopoyética son la autorrenovación y la diferenciación. La producción de células hematopoyéticas en los adultos normales se encuentra limitada a la médula ósea y al sistema linfático.

La estructura exacta y las interrelaciones de los compartimientos de las células madres hematopoyéticas no se conocen.

Existen varias teorías: la monofilítica apoyada por MAXIMOW y otros científicos, en los que coinciden que todas las células de la sangre derivan de una célula madre común. SABIN y sus colaboradores por su parte partidarios de la teoría polifiletica sugieren que hay un compartimientode células madres separado y diferente para cada una de las células de la sangre. NAEGALI, SCHILLING, DOWNAY y otros investigadores han propuesto otras teorías intermedias entre estos dos extremos (6).

Otros estudios en los cuales se cultivan colonias en medios semisólidos, provenientes de médula ósea de sangre humana que contienen neutrófilos, eosinófilos y monocitos, se demuestra que estas colonias son de naturaleza clonal, y la mezclas mieloblasto-monoblasto que se encuentran en pacientes con leucemia aguda sugieren un origen común entre los neutrófilos, eosinófilos y monocitos. En el hombre pueden observarse defectos linfocíticos y eritrocíticos asociados y la coexistencia de defectos congénitos marcados con hipoplasia medular o hipogammaglobulinemia es compatible con el concepto de una médula pluripotencial para el tejido mieloides y linfoides.

En resumen las pruebas actuales señalan que hay un modelo para los compartimientos de células madres, con las siguientes características:

- I) En condiciones normales los compartimientos de células madres diferenciadas proveen las células de la sangre. Normalmente, los neutrófilos, eosinófilos y monocitos se encuentran en un compartimiento común a juzgar por su coexistencia en las colonias in vitro (6)
- II) Si se dañan los compartimientos diferenciados o si se produce una mayor demanda de células maduras, un compartimiento que se encuentra normalmente en G⁰ comienza la proliferación para proveer a los compartimientos de células madres para la formación de eritrocitos, megacariocitos, neutrófilos, eosinófilos y monocitos.
- III) En presencia de daño hematopoyético grave una célula que es pluripotencial para todas las células de la sangre se activa con el fin de llenar otros sistemas de células madres.

La célula unitaria multipotencial formadora de

colonias (CFC) o célula madre no comprometida y las células madres intermedias (comprometidas) de cada línea celular no se han identificado morfológicamente por los métodos tradicionales y, también se carece de criterio confiable basado en la microscopia electrónica, para distinguir los mieloblastos de los pronormoblastos o linfoblastos. Solamente las formas más maduras de cada serie celular hematopoyética pueden distinguirse con seguridad unas de otras.

Los granulocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos forman la serie mieloide. Se piensa que las tres líneas celulares siguen patrones similares de proliferación, diferenciación, maduración y almacenamiento en la médula ósea y la liberación a la sangre.

Los precursores de los granulocitos más precozmente reconocibles, los mieloblastos son células inmaduras que se encuentran normalmente en la médula ósea y no en la sangre constituye aproximadamente de 1 al 5 % de las células de la médula ósea normal y nunca en condiciones normales se encuentra en la sangre circulante, se caracterizan por un núcleo redondo, relativamente grande y sólo una esca-

sa cantidad de citoplasma. La cromatina nuclear aparece finamente dispersa y muestra poca condensación o aglutinación. Los mieloblastos presentan dos rasgos diferenciales:

- a) Poseen generalmente dos o más nucleolos azul-pálido
- b) Presentan un citoplasma fuertemente basófilo

No se sabe si existen mieloblastos separados para la línea celulares neutrófila, eosinófila y basófila, pero si los hay no se conocen pautas confiables para identificarlos ni aún con el microscopio electrónico.

El estudio de la ultraestructura de los mieloblastos demuestran la existencia de numerosas mitocondrias redondas u ovoides de 0.4 a 8 micras de diámetro. Aparecen numerosos ribosomas libres en el citoplasma y un escaso retículo endoplasmático.

Los promielocitos se desarrollan a partir de los mieloblastos; tanto con el microscopio común como con el microscopio electrónico se observa que poseen un núcleo re-

dondo u oval en el cual la cromatina se distribuye difusamente, como en el mieloblasto. Se encuentran presentes nucleolos, pero a medida que la célula se desarrolla se tornan menos notables, la principal diferencia se encuentra en el citoplasma, donde el retículo endoplásmico es más prominente y adopta un aspecto dilatado y vesicular. Aparecen los gránulos primarios o azurófilos, y se acumulan en número creciente durante esta etapa, pero aún no se encuentran presentes los denominados gránulos secundarios o específicos.

Los promielocitos tienen menos mitocondrias que los mieloblastos. Cuando se diferencian los basófilos y los eosinófilos, sus gránulos parecen condensarse en masa por toda la célula y no pueden apreciarse un estadio promielocítico definido.

El estadio mielocítico constituye el período en el cual se produce el mayor número de cambios morfológicos durante el desarrollo granulocítico, ya que en esta etapa aparecen en el citoplasma los gránulos específicos (secundarios) y, consecuentemente, la célula puede identificarse como perteneciente a la serie eosinófila cuando se le colo-

rea y se le observa con el microscopio común.

Los eosinófilos muestran los mismos fenómenos de maduración que los neutrófilos, representan el 1 a 3 % de los leucocitos circulantes ; se caracterizan por formar un solo tipo de gránulo que es más grueso homogéneo, se forma a lo largo de todas las etapas subsecuentes de maduración. Su contenido se observa primero como un contenido floculento en los sáculos de GOLGI, luego en pequeñas vacuolas que se condensan para formar gránulos grandes, homogéneos y densos posteriormente se desarrollan cristaloides y los gránulos adquieren una forma angulosa ; la configuración angular predomina en las formas polinucleares maduras. La condensación de la cromatina nuclear, la disminución en el tamaño y la desaparición de los nucleólos, y la reducción en el tamaño del aparato de GOLGI se produce en forma paralela a los cambios observados durante la maduración neutrófila. Su núcleo es generalmente menos lobulado en alforja, los lóbulos son más grandes que los que se observan en los neutrófilos y los gránulos aparecen en forma refringente vistos al microscopio común y se tiñen de color rojo amarillento intenso con el colorante de WRIGHT.

Los eosinófilos tienen movilidad y fagocitosis menos activa que los neutrófilos (3) .Será quizá sensible a un quimiotactismo positivo de histamina citoquímicamente, los gránulos eosinófilos (tanto homogéneos como cristalinos) están compuestos por una proteína básica que contiene cinc y peroxidasa, pero carecen de fosfatasa alcalina, lisosima y proteínas bactericidas. Además se han identificado en los gránulos otros componentes como mucosustancias PAS reactiva fosfatasa ácida, ribonucleasa, catepsina, arilsulfatasa, desoxirribonucleasa, nucleotidasa, lipasa y plasminógeno. De los granulocitos maduros, los eosinófilos muestran la coloración más intensa con la peroxidasa; la coloración eosinófila se debe a su contenido en proteínas básicas. Los eosinófilos tienen tendencia a aparecer en sitios en los que se encuentran proteínas extrañas y acumulación de parásitos, y en asociaciones con reacciones alérgicas. El conocimiento de su producción, recambio y función es limitado ; esto se debe en parte a que los eosinófilos constituyen una pequeña porción de los leucocitos medulares y sanguíneos del hombre sano y de los animales (tabla 1,2) (6) por lo que es difícil llevar a cabo estudios cuantitativos. Los datos disponibles se limitan a estudios en animales de laboratorio.

La producción de eosinófilos, así como la de los neutrófilos se efectúa solamente en la médula ósea del hombre sano. Se ha descrito alguna producción de eosinófilos en el bazo de los roedores, pero actualmente se considera que allí sólo se produce la maduración. Los promielocitos y mielocitos eosinófilos de la médula ósea son capaces de sufrir mitosis (índice mitótico 2 %); los metamielocitos y otras formas más maduras, se mantienen por lo común, en estadios posmitóticos en vías de maduración.

El flujo celular a través del sistema, sigue un patrón lineal como en el caso de los neutrófilos ; existe por otra parte una reserva de células maduras importantes que pueden movilizarse de acuerdo a la demanda.

2.1 PRODUCCION Y RECAMBIO .

Cuando se hicieron comparaciones entre los neutrófilos y los eosinófilos se observó que el tiempo de aparición de los eosinófilos fue de 20 a 24 horas más corto que el de los neutrófilos. El tiempo medio de tránsito desde los mielocitos medulares marcados hasta el pico máximo de radiactividad en la sangre fue en los animales de 3 a 4 días. En estudios cinéticos efectuados en pacientes con eosinofilia observaron un tiempo de aparición de 3 a 4 días y un tiempo medio de tránsito de 9 días.

2.2 CINETICA DE LOS EOSINOFILOS EN LA SANGRE

En los animales después de la infusión continua con H^3 TdR en ratas, los eosinófilos marcados abandonan la sangre para entrar en los tejidos al azar, con un tiempo de 8 a 12 horas. Después de la marcación de un solo pulso se observó un tiempo medio de 6 a 7 horas y una desaparición exponencial.

En el hombre se ha descrito la desaparición al azar de los eosinófilos sanguíneos; en un paciente con eosinofilia, los eosinófilos marcados con cromo radiactivo dejaron la sangre en forma exponencial, con un tiempo medio de aproximado de 5 horas. Se ha sugerido que los eosinófilos pueden retornar a la sangre, pero las pruebas de este hecho no son muy convincentes.

2.3 MECANISMOS DE CONTROL .

Si las infecciones bacterianas y algunos otros procesos inflamatorios producen neutrófilia y, comunmente eosinopenia, mientras que las reacciones antígeno-anticuerpo y ciertas proteínas extrañas producen eosinofilia, se sugiere la existencia de mecanismos de control separados para ambos sistemas celulares. Este concepto es avalado por los informes sobre un factor liberador de eosinófilos y un factor difusible capaz de estimular la producción de eosinófilos por blastos y promielocitos en cámara "MILIPORE" implantadas en la cavidad peritoneal del ratón.

2.4 VALORES NORMALES Y VARIACIONES FISIOLÓGICAS .

En el hombre, la concentración normal de eosinófilos en sangre es menor de 0.05 a 0.3 células (tabla 2) determinado a partir del recuento leucocitario total (conteo electrónico) y del recuento diferencial.

Algunos autores informaron acerca de una variación diurna de los eosinófilos, con valores más altos durante la noche y más bajos al mediodía; otros no encontraron un patrón común a todas las personas. El stress emocional suele asociarse a una disminución de la concentración eosinófila total mientras que el ejercicio produce un incremento transitorio. Se ha descrito una fluctuación del recuento de eosinófilos durante el ciclo menstrual, pero los resultados son variables y discrepantes.

2.5 PROPIEDADES Y FUNCIONES .

La participación de los eosinófilos en la respuesta a las proteínas extrañas se conoce desde la introducción de la terapia antiséptica a comienzos de la década de 1900 y la pronta producción de reacciones alérgicas en animales. Es evidente además, que la respuesta eosinófila se produce en los animales previamente sensibilizados, como resultado de reacciones asociadas a la interacción de los antígenos y anticuerpos.

Con la esperanza de comprender la función de los eosinófilos se ha intentado la búsqueda de sustancias quimiotácticas para estos elementos. Por métodos de marcación inmunofluorescente se demostró que la inyección de complejos antígeno anticuerpo solubles o insolubles atrae a los eosinófilos y hace que los fagociten; pero los excesos de antígeno o de anticuerpo no producen estos efectos.

Dentro de las 24 horas siguientes a la inyección de extracto de polen en individuos sensibilizados, se desa-

rolla una eosinofilia localizada; este hecho no ocurre en sujetos normales. Esta reacción puede disminuirse por medio de una serie de inyecciones desensibilizantes, presumiblemente como resultado de la formación de anticuerpos incompletos o bloqueadores que interfieren la interacción entre el antígeno y los puntos receptores de las células sensibilizadas. Otros estudios en los que se inyectaron diversos tipos de complejos de antígeno-anticuerpo o agregados proteicos en animales, sugieren la idea que sustancias con una configuración molecular particular pueden atraer a los eosinófilos. Otras sustancias, muchas de ellas enzimas proteolíticas e inclusive materiales inertes, tales como el asbesto, son capaces de producir eosinofilia al inyectarlas por vía intraperitoneal en el ratón; se ha sugerido que estas sustancias activan al mecanismo de coagulación para -- producir fibrina. Se ha demostrado que la fibrina o las enzimas proteolíticas que promueven la formación de fibrina son quimiotácticas para los eosinófilos y estos contienen profibrinolisisina en sus gránulos. Se ha sugerido que una de las funciones de los eosinófilos es la de destruir la histamina. Se demostró que un extracto de eosinófilos reduce el edema producido por la inyección de histamina, 6-hidroxitriptamina o bradiquinina y al parecer, una función im-

portante de los eosinófilos es la de limitar los efectos de algunos mediadores bioquímicos.

Las enzimas contenidas en los gránulos eosinófilos son similares a las de los neutrófilos, a excepción de que los eosinófilos poseen un alto porcentaje de peroxidasas y arilsulfatasa y carecen de lisozima. La ausencia de estas sustancias antimicrobiana, indica que la destrucción bacteriana no es una de las funciones principales de los eosinófilos. (9)

Los eosinófilos ingieren bacterias, partículas de poliestireno y hongos, pero el porcentaje de eosinófilos que participan en esta actividad es menor que el de los neutrófilos y su avidez es también menor; los eosinófilos no ingieren globulos rojos recubiertos con anticuerpos. Se produce desgranulación y los procesos metabólicos asociados a la fagocitosis son semejantes a los observados en los neutrófilos. Sin embargo, se encontró una producción más acentuada de peróxido, aparentemente como resultado de las altas concentraciones de NADPH oxidasa en los gránulos eosinófilos. En contraste con este hecho los neutrófilos derivan

H₂O₂ através de la NADH citoplásmatica. A pesar de la generación de peróxido aumentada, los eosinófilos son menos - efectivos que los neutrófilos en la destrucción de bacterias.

(11)

TABLA I RECUENTOS DIFERENCIALES DEL MATERIAL DE MEDULA OSEA
 OBTENIDA POR ASPIRACION DE 12 HOMBRES SANOS

	Media (%)	Rango OBSERVADO	95 % DE CONFIANZA
SERIE NEUTROFILA (tot)	53.6	49.6-65.0	33.6-73.8
mieloblasto	0.9	0.2-1.5	0.1-1.7
promielocito	3.3	2.1-4.1	1.9-4.7
mielocito	12.7	8.2-15.7	8.5-16.9
metamielocito	15.9	9.6-24.6	7.1-24.7
en cayado	12.4	9.5-15.3	9.4-14.4
segmentado	7.4	6.0-12.0	9.8-11.0
SERIE EOSINOFILA (tot)	3.1	1.2-5.3	1.1-5.2
mielocito	0.8	0.2-1.3	0.2-1.4
metamielocito	1.2	0.4-2.2	0.2-2.2
	0.9	0.2-2.4	0-2.7
	0.5	0-1.3	0-1.1
CELULAS BASOFILAS Y mastocitos	0.1	0-0.2	
SERIE ERITROCITICA (tot)	25.6	18.4-33.8	15.0-36.2
pronormoblastos	0.6	0.2-1.3	0.1-1.1
normoblasto basófilo	1.4	0.5-2.4	0.4-2.4
normoblasto policromatófilo	21.6	17.9-29.2	13.1-30.1
normoblasto ortocromático	2.0	0.4-4.6	0.3-3.7
LINFOCITOS	16.2	11.1-23.2	8.6-23.8
CELULAS PLASMATICAS	1.3	0.4-3.9	0-3.5
MONOCITOS	0.3	0.0-0.8	0-0.6
MEGACARIOCITOS	0.1	0.0-0.4	
CELULAS RETICULARES	0.3	0.9	0-0.8
RELACION M:E	2.3	1.5-3.3	1.1-3.5

TABIA 2 CONCENTRACIONES ABSOLUTAS DE LEUCOCITOS EN SANGRE

TIPO CELULAR	MEDIA	LIMITES DEL 95 %
LEUCOCITOS TOTALES	7.0	5.0-10.0
NEUTROFILOS EN CAYADO	0.52	.05-2.0
NEUTROFILOS SEGMENTADOS	3.0	2.5-7.0
LINFOCITOS	2.5	1.2-4.0
MONOCITOS	0.43	0.2-0.8
EOSINOFILOS	0.15	0.05-0.3
BASOFILOS	0.03	0.0-0.1

VALORES ABSOLUTOS OBTENIDOS EN EQUIPO AUTOMATIZADO

(HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI)

III PROCESOS QUE CURSAN CON EOSINOFILIA.

Dentro de los trastornos que cursan con eosinofilia se encuentran cuadros parasitarios y alérgicos o simplemente alérgicos.

3.1 EOSINOFILIA PRODUCIDA POR PARASITOS.

En las parasitosis, la eosinofilia elevada parece deberse a una reacción inmunológica, ya que existe un período de latencia entre la infección parasitaria y el desarrollo de la eosinofilia (fig 3.1), este período se reduce drásticamente en las reinfecciones causadas por el mismo parásito. (8)

En las helmintiasis el eosinófilo parece ser la célula efectora de la respuesta inmune y posiblemente se comporte como una célula asesina contra este tipo de parásito como lo sugiere Gleich , y lo apoyan Goetzl y Austen (8), quienes en forma experimental han observado que el eo-

sinófilo, debido a una liberación alta de peroxidasa y fosfolipasa, es capaz de matar parásitos no fagocitables.

Al mismo tiempo que el eosinófilo ataca al parásito, protege al huésped de la acción secretora de las células cebadas activadas por los antígenos parasitarios, al fagocitar gránulos de heparina y producir enzimas que lisan las producidas por aquellas células: histaminasa, arisulfatasa B, fosfolipasa, etc.

TIPOS DE PARASITOS Y DURACION DE LA EOSINOFILIA.

Los parásitos capaces de producir eosinofilia elevada hasta del 80 % en nuestro medio son:

A) Aquellos helmintos que tienen su hábitat en el aparato digestivo, pero que para llegar a él migraron por sangre o tejidos; producen eosinofilia de corta evolución, por lo general desciende a niveles normales en 2 a 3 meses cuadro 3.1 (8)

B) Aquellos helmintos que tienen su hábitat definitivo en los tejidos cuadro 3.2 (8).

La eosinofilia que producen estos parásitos es de larga evolución, varios meses o años. El coproparasitoscópico carece de utilidad para su diagnóstico dada su localización, por lo que sólo con biopsia ,toma de productos o reacciones inmunológicas podrá realizarse o sospecharse.

c) Aquellos helmintos de animales que infectan al hombre cuadro 3.3 (8)

En este grupo se encuentran aquellos parásitos de animales que por tener ciclo de vida y mecanismos de transmisión similares a los de los helmintos humanos, éste puede infectarse con mucha frecuencia, pero al no ser el huésped específico, las formas infectantes siguen migraciones inadecuadas sin completar su ciclo biológico, originando cuadros clínicos de distinta naturaleza

D) Artrópodos que infectan al hombre.

Este grupo lo constituyen los artrópodos que al infectar al hombre se establecen en tejidos como son: piel, tejido celular subcutáneo, pulmones (neumonitis por ácaros), etc. cuadro 3.4 (8).

En los parásitos del primer grupo, por ser el hombre un huésped natural, la migración extraintestinal de las formas larvarias se completa, siendo éste el período en que aparece la eosinofilia. Como los adultos se alojan en el intestino o en sus anexos, el examen coproparasitológico puede establecer el diagnóstico a posterioridad, generalmente cuando la eosinofilia ha disminuido y las manifestaciones clínicas de daño visceral están desapareciendo. El período varía de 1 a 4 meses; en estos momentos el paciente puede incluso requerir hospitalización, pero los exámenes coproparasitológicos son negativos. La duración de la eosinofilia elevada puede ser de tres meses como en la uncinariasis o de más de un año como en el caso de la estrongiloidosis, en el cual, por alojarse los parásitos en la pared intestinal, se mantiene el estímulo para la producción de eosinófilos.

En los parásitos del segundo grupo el examen

coproparasitoscópico es inútil. Sin embargo sus cuadros clínicos son conocidos y generalmente existen medios especiales de laboratorio para confirmar el diagnóstico, desafortunadamente son pocos los centros de atención médica que están en posibilidad de realizar estos exámenes.

Sin lugar a duda el tercer grupo es el más interesante, aun cuando, desde principios, de siglo se registraron en la literatura casos de infección en el hombre por helmintos parásitos de animales, a partir de 1932 se ha llamado fuertemente la atención a este respecto. Continuamente aumenta la lista de parásitos de animales que se encuentran en el hombre, así como el número de casos diagnosticados, especialmente al irse difundiendo el conocimiento de estas parasitosis y al disponerse de medios de diagnóstico. Podemos decir que se ha abierto un nuevo y extenso campo en la parasitología clínica. Como hay cientos de helmintos parásitos de animales domésticos y peridomésticos, cuyos mecanismos de transmisión son iguales a los de las helmintiasis humanas, cabe suponer que el hombre adquiere muchas otras parasitosis hasta ahora poco sospechosas.

En el cuadro 3.4 se presenta la lista de algunos

helminthos de una sola familia que podrian infectar al hombre Como este es un huésped anormal, el parásito generalmente no completa su migración y origina cuadros anatomoclínicos diferentes que en su huésped natural; esto hace más complejo su estudio.

El cuarto grupo, quizá menos frecuente, tiene dos representantes de importancia. La ascariasis bronquial consistente en una infección por larvas de ácaros, por inspiración de huevos que causan cuadros bronconeumónicos o asmátiformes con eosinofilia elevada. Y la linguatulosis o porocefalosis, infección por parartrópodos de la clase Pentastomida, que producen nódulos subcutáneos o viscerales, o se alojan en el globo ocular. Quizá en algunas miasis, en la tungiasis, en la sarna y en reacciones a la picadura de insectos, también puede encontrarse eosinofilia.

Recientemente en el hígado de una niña con un cuadro febril prolongado, hepatomegalia y eosinofilia elevada, encontramos una larva de nemátodos de 427 micras que al parecer corresponde a un parásito de serpientes y murciélagos

El dato clínico constante de una eosinofilia elevada con leucocitosis; usualmente se encuentra fiebre o febrícula de evolución prolongada, pérdida de peso, irritabilidad y decaimiento general. La intensidad del cuadro está en relación directa con el número de larvas infectantes, la localización de granulomas y, por lo tanto la aparición de otras manifestaciones clínicas, depende al menos en parte de la forma de migración peculiar de cada especie de parásito; es frecuente encontrar dolor en el hipocondrio derecho y hepatomegalia; tos, estertores e infiltrado pulmonar; crecimientos ganglionares dermatosis, y otras manifestaciones.

Con frecuencia el cuadro clínico es igual al descrito bajo el nombre de eosinofilia tropical, la cual en algunos casos ha demostrado ser originada por helmintiasis parenteral.

De acuerdo con estudios serológicos en la Ciudad de México, se estima que al menos en el 70 % de los pacientes con eosinofilia elevada (o sea mayor de 20 %), se encuentra una etiología parasitaria.

3.2 RINITIS ALERGICA

Fiebre del heno es el nombre más común aplicado a la rinitis alérgica que se produce cada año en una estación definida, por lo general la primavera o el otoño. Se caracteriza por rinorrea, estornudo, picazón de los ojos, nariz, oídos, paladar y edema de las mucosas nasales. Los alérgenos no estacionales, como plumas y caspa de animales, pueden producir durante todo el año la enfermedad llamada rinitis alérgica inespecífica. Debe mencionarse además la rinitis vasomotora, una condición no alérgica pero a menudo con estos mismos procesos. (9)

Se puede considerar a la rinitis alérgica como estacional cuando es respuesta a alta concentración de alérgenos comunmente inespecíficos que en virtud de su ligereza se mantienen en suspensión.

La sensibilización puede tener lugar en cualquier momento de la vida, pero por lo general se presenta durante la infancia o la adolescencia. Es curioso que un adulto pueda sensibilizarse a un polen al cual estuvo

expuesto cada año anterior de su vida. Esto sugiere que intervienen otros factores, además de la exposición y la tendencia genética cuando los pólenes chocan contra la mucosa nasal, liberan una cantidad de antígenos proteínicos llamados alérgenos, que inician la respuesta inmune. Los alérgenos principales de pastos han sido purificados en forma parcial; se trata de proteínas de bajo peso molecular y poder antigénico reducido. Esto significa que para una cantidad determinada de antígeno la respuesta inmune, en cuanto a la cantidad y avidéz de anticuerpo producido es pequeña. Lo importante es que este tipo de antígeno en dosis bajas tiende a desencadenar una respuesta rara, caracterizada por la reacción de una reagina principal o de la clase I_gE. Tales anticuerpos se hallan en el cuerpo en cantidades de nanogramos; se fijan "fijan" a la superficie de las células de manera que la administración pasiva sensibiliza una zona cutánea determinada durante semanas. Por esta razón a veces se les llama homocitotrópico. El contacto con el alérgeno específico hara que las células "sensibilizadas" liberen sustancias vasoactivas potentes sobre todo histamina y sustancia anafiláctica de reacción lenta (S-RS-A). Estas originan vasodilatación capilar con escape de líquido

y coloide hacia los tejidos, y de esta manera se presentan los síntomas principales de la enfermedad alérgica.

La enfermedad suele aparecer en la infancia, se requiere de un período de tres años para que un individuo atópico se sensibilice y desarrolle una respuesta inmune T dependiente, que lleve a la síntesis de I_gE y al establecimiento de síntomas ante re-exposición al antígeno sensibilizante. Así las manifestaciones aparecen en edad escolar alrededor de los 5 a 7 años, son muy notables en niños hacia los 10 años y un poco más tarde en niñas.

El individuo se sensibiliza por inhalación o, menos frecuentemente, por ingestión del antígeno completo, casi siempre proteico, polen, caspa animal, partículas de ácaros que poseen determinantes de acarreador y de antígeno propiamente. Se estimula una respuesta dependiente de linfocitos T, que excita la producción de I_gE por linfoplasmodios B. Ante la reexposición, la I_gE citofílica reacciona por su Fab con determinantes antígenicos, se moviliza en el plano de la membrana y forma dímeros. Esto lleva a la activación celular con cambios en el potencial de membrana, activación de

nucleótidos cíclicos (GMP_C , AMP_C), activación de fosfolipasas y generación de prostaglandinas, que actúan en estrecho acoplamiento con los nucleótidos (PGF_2 , GMP_C), movimiento de calcio, activación de microtúbulos y filamentos, y, finalmente extrucción de mediadores, tanto aquellos de almacenaje (histamina, factor quimiotáctico para eosinófilo), como los sintetizados al momento del estímulo (leucotrenos C y D, factor activador de plaquetas). Los efectos de estas sustancias en la mucosa nasal incluyen: retardo en el movimiento ciliar, edema, exudado de leucocitos ~~eosinófilos~~ - eosinófilos - que aunque reversibles al principio, con el tiempo llevan a la destrucción de la membrana basal e infiltrado con células de citoplasma espumoso hiperplasia de la mucosa, proliferación de fibroblastos y del periostio así como moderado acúmulo de células mononucleares.

La fase inicial de una rinitis alérgica se caracteriza por inflamación aguda-edema y eosinófilos que puede ser lo único presente en formas estacionales limitadas. En formas inespecíficas sin embargo, puede haber además cambios que sugieren inflamación crónica y participación de eosinófilos mononucleares en el daño tisular.

En la rinitis vasomotora no hay más cambios vasculares, nunca exudado celular. Los pólipos están formados por mallas de tejidos fibroconectivo, de aspecto gelatinoso, con una población heterogénea. Cuando hay infección añadida predominan leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

El comienzo brusco del estornudo, por lo general en paroxismo de muchos estornudos en rápida sucesión, acompañado de rinirrea, prurito en ojos, paladar y faringe, es característico de la rinitis alérgica. Los síntomas repiten cada año casi al mismo tiempo, correspondiendo a la aparición del polen ofensor en el aire. El aumento de exposición intensificará los síntomas; los días secos con viento, viajar en automovil descubierto, y trabajar en el jardín, son causas frecuentes de empeoramiento de los síntomas. Una persona que sufre fiebre de heno comprueba que por la mañana y por la noche es cuando se siente peor, con un período un poco mejor a la mitad del día. La congestión y el edema de la mucosa origina bloqueo total de la vía aérea que obliga a respirar por la boca. Las conjuntivas están rojas y llorosas, y los ojos y tejidos periorbitarios pueden estar hinchados.

Son útiles el examen citológico del moco nasal,

si hay más de 10 % del total de leucocitos con características de eosinófilos, el diagnóstico es casi cierto.

La eosinofilia en sangre periférica si existe, es moderada, no suele superar el 10% y no es obligada. La elevación de I_gE total puede verse también. No debe excluirse, otra causa de elevación de I_gE, la más común en parásitos con fase tisular.

Estos estudios son negativos en casos de rinitis vasomotora pura. La determinación del alérgeno casual se puede hacer mediante pruebas cutáneas directas de escarificación o intradermoreacción.

Las cifras de eosinófilos sanguíneos más elevada se encuentra en aquellos pacientes con rinitis asociada a asma, tras una provocación alérgica nasal aumentan transcurridas una a tres horas. Persistiendo su elevación en la sangre varios días más tarde, y en la secreción nasal pueden alcanzar hasta un 50 % de los leucocitos totales tras el estímulo alérgico. Es aconsejable repetir dos o tres

veces el frotis de moco nasal en ocasiones diferentes, incluso de ambas fosas, ya que los eosinófilos desaparecen en las infecciones y con los corticoides.

Recientes investigaciones demuestran que el gránulo del eosinófilo está formado hasta en un 40 % por una proteína muy alcalina e irritante que puede dañar a los tejidos al encontrarse en el líquido extracelular. Pueden producirse lesiones tisulares en las vías aéreas periféricas. Como en esta variante, la rinitis alérgica y en la poliposis nasal es característico un adelgazamiento o daño de la membrana basal del epitelio que reviste la mucosa; quizá dicha proteína es la responsable. Las afecciones nasales pueden ser producidas por virus, bacterias u hongos de forma aguda o crónica.

3.3 ASMA BRONQUIAL AGUDA.

El asma bronquial es una enfermedad caracterizada por aumento en la irritabilidad de las vías aéreas por diversos estímulos y se manifiesta por medio de episodios recurrentes de obstrucción bronquial generalizada que se resuelven en forma espontánea o como resultado de tratamiento

Su prevalencia es de 6.6 % con índices más altos en niños y en personas de edad avanzada; la mayoría de éstos cursan con el diagnóstico concomitante de bronquitis crónica y efisema pulmonar o simplemente enfisema pulmonar. Aunque pueden empezar a cualquier edad, se observa un pico a los 5 años, después la frecuencia permanece constante. Es más común en niños que en niñas (2;1). Después de la pubertad, esta relación se revierte.

En necropsias de casos fatales de asma, se encuentran pulmones sobredistendidos, pequeñas áreas de colapso y, al corte, tapones de exudado en las vías aéreas que ocluyen a los de pequeño calibre y están formados por material

mucoide albuminoso con numerosas células del epitelio respiratorio y eosinófilos. En asmáticos que mueren por diferentes causas de asma también se observa este exudado aunque no existe obstrucción completa de las vías aéreas. Esto explica la razón por la cual muchos asmáticos tienen mayor resistencia de las vías aéreas aunque esten asintomáticos. La mucosa bronquial demuestra edema y pérdida de las células mucosas y ciliar que aparecen como acumulaciones celulares en el esputo, llamados cuerpos de Creola, junto con espirales de Cuschmann que son estructuras de material mucoso y cristales de Charcot Leyden, formados por productos de eosinófilos. La submucosa está infiltrada por eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas y cebadas. Un dato característico del asma es que la membrana basal está sumamente engrosada debido al depósito de inmunoglobulinas. Otro hallazgo típico es la hipertrofia del músculo liso de las vías aéreas. En las respuestas asmáticas participan agentes farmacológicos derivados de células cebadas. Estas células son dispersadas por I_gE y por numerosos estímulos no inmunológicos como; ejercicio, aire, frío, infecciones, etc. Los mediadores tienen como composición y modos de acción variados que pueden resumirse de la siguiente manera:

- A) Contracción del músculo liso de vías aéreas :
histamina, leucotrienos, prostaglandinas D₂ y
factor activador de plaquetas edema de la mu-
cosa.
- B) Edema de la mucosa: leucotrienos, prostaglandi-
nas E.
- C) Impacto mucoso: histamina, ácido 5-hidroxi-
aisatetranoico y leucotrienos.
- D) Infiltrado de células inflamatorias: factor
activador de neutrófilos y eosinófilos, 5-hidro-
xieicosatetranoico y factor activador de pla-
quetas.
- E) Descamación del epitelio: proteasa, enzimas liso-
somales y proteínas básicas de neutrófilos y
eosinófilos.

Es importante investigar los antecedentes de ri-
nitis, pólipos nasales, sinusitis o bronquitis crónica, así
como antecedentes hereditarios de asma, además de los facto-

tores asociados con el inicio de la enfermedad, en especial infecciones respiratorias y la presentación de predominio estacional en primavera lo que indica la participación de reagentes, también la eventual relación del inicio de la sintomatología.

La utilidad del laboratorio es doble:

- i) Confirma la impresión clínica del asma
- ii) Indica la severidad de la misma y la reacción al tratamiento.

Muchos asmáticos en especial aquellos con enfermedad atípica muestran eosinofilia en sangre periférica, en espectoraciones y en moco nasal. En el caso de un paciente asmático que esta recibiendo esteroides sin respuesta clínica adecuada, la eosinofilia periférica ayuda a descubrir las causas de esta falla; si es elevada indica que se esta empleando dosis subóptima de esteroides o que existe resistencia a ellos (por hipercatabolismo, hipertiroidismo, interacción de fármacos etc.); si existe efecto eosinopénico ade-

cuando puede tratarse de un factor agregado que perpetúa el broncoespasmo, como infecciones respiratorias, etc.

3.4 SINDROME DE LOEFFLER.

Es producida principalmente por larvas de nemátodos que al pasar a pulmones para completar su ciclo biológico, rompen la membrana alveolocapilar, ocasionando infiltrados bronconeumónicos y se acompaña de fiebre (8).

Se suele hallar leucocitosis moderada y eosinofilia (hasta el 50%); así como velocidad de sedimentación elevada. En esputo se encuentran cifras de eosinófilos por encima del 20 %, la radiografía de toráx muestra áreas de consolidación únicas o múltiples generalmente de densidad homogénea mal definidas y de distribución no segmentaria en las porciones periféricas del pulmón. Estas consolidaciones tienen carácter transitorio y cambiante. No se asocia a derrame pleural, cardiomegalia o aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

Si la afectación parenquimatosa es extensa, las pruebas de función pulmonar muestran una insuficiencia ventilatoria de tipo restrictivo, con disminución de la saturación de oxígeno y disminución de la capacidad de difu-

sión

Los parásitos que más frecuentemente lo originan son: *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*.

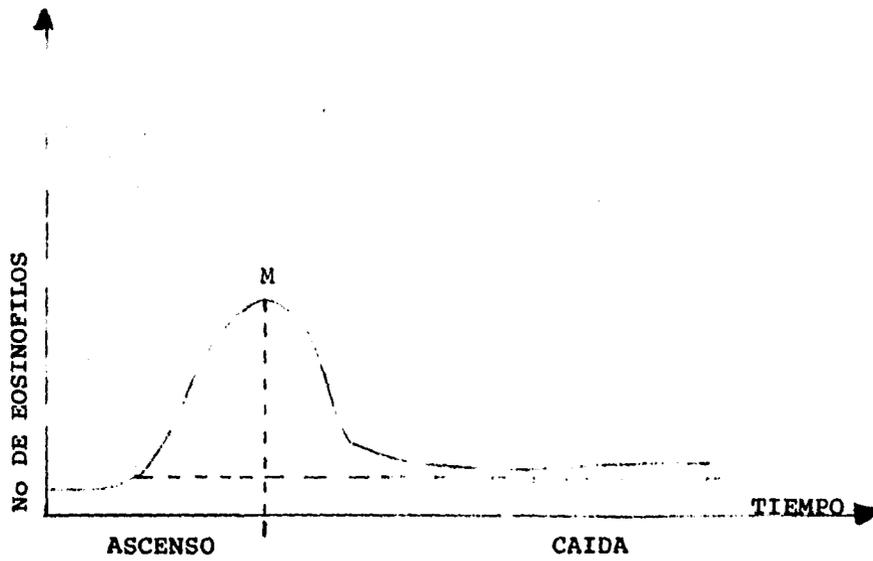


Fig 3.1 En el curso de la evolución de una helmintiasis, la eosinofilia sigue en forma esquemática la curva de Lavier.

CUADRO 3.1 HELMINTOS PARASITOS DEL HOMBRE QUE AL TERMINAR
SU MIGRACION SE LOCALIZAN EN EL APARATO DIGES-
TIVO Y PRODUCEN EOSINOFILIA.

Ascaris lumbricoides

Strongyloides stercoralis

Ancylostoma duodenale

Necator americanus

Fasciola hepatica

Schistosoma mansoni

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**CUADRO 3.2 HELMINTOS PARASITOS DEL HOMBRE QUE AL TERMINAR
SU MIGRACION SE LOCALIZAN FUERA DEL APARATO
DIGESTIVO Y PRODUCEN EOSINOFILIA**

Trichinella spiralis

Onchocerca volvulus

Manzonella ozzardi

Wuchereria bancrofti

Cysticercus cellulosae

cysticercus racemosus

Echinococcus granulosus (hidatidosis)

Paragonimus mexicanus

CUADRO 3.3 HELMINTOS DE ANIMALES QUE PARASITAN AL HOMBRE
PRODUCIENDOLE EOSINOFILIA.

Toxocara canis

Toxocara cati

Spirocerca lupi

Toxascaris leonina

Ascaris lumbricoides suum

Capilaria hepatica

Ancylostoma caninum

Ancylostoma brisiliensis

Schistosoma sp.

Sparganum sp.

Coenurus sp.

CUADRO 3.4 ALGUNOS ASCARIDOS DE ANIMALES QUE POR HECHOS
ECOLOGICOS SE CONSIDERA QUE PODRIAN INFECTAR
AL HOMBRE Y PRODUCIRLE EOSINOFILIA.

<i>Sarcoptes scabiei</i>	larvas de ácaros en pulmones
<i>Tunga penetrans</i>	larvas de moscas (miasis)

IV R E S U M E N

La función de los eosinófilos es limitada debido a que constituyen una pequeña porción de los leucocitos maduros y sanguíneos del hombre sano.

Los eosinófilos muestran los mismos fenómenos de maduración que los neutrófilos excepto que sólo se forma un solo tipo de gránulo; es frecuente encontrar núcleo de más de dos lóbulos en los eosinófilos, siendo más grande que los que se observan en los neutrófilos, con movilidad menos activa que en los neutrófilos.

Los eosinófilos duran nueve días en médula ósea, 2.5 días en fase postmitótica y menos de 1 % en sangre periférica. Existen en médula ósea, tejidos, en los cuales sobreviven por largos períodos.

Sus gránulos contienen enormes cantidades de proteínas catiónicas, una de estas, es una peroxidasa la cual es funcionalmente antigénica y genéticamente dife-

rente a la peroxidasa de los neutrófilos.

Los eosinófilos responden a los mismos quimiotácticos que los neutrófilos, ingieren los mismos tipos de partículas, se degranulan y generan los mismos metabolitos, en respuesta a la estimulación, tienen actividad microbicida aunque menos que la de los neutrófilos.

Cuando su número se incrementa es debido a ciertas infecciones parasitarias, estados alérgicos y virtualmente cualquier estado inflamatorio.

V B I B L I O G R A F I A .

- 1.-RICHARD F. LOCKEY, M.D. SAMUEL C BUKANTZ, M.D.
INTERAMERICANA McGRAW-HILL ESPAÑA PAG. 237-255
- 2.-DANIEL P. STITES JOHN D. STOBO M.D. INMUNOLOGIA
BASICA Y CLINICA ED. EL MANUEL MODERNO S.A. DE
C.V. MEXICO D.F. 1985 PAG 399-405
- 3.-H.J. WOODLIFF R.D. HERRMANN HEMATOLOGIA CLINICA
ED. EL MANUAL MODERNO, S.A. MEXICO 11 D.F. 1982
PAG 66-71
- 4.-DR. ROBERTO S. HILLMAN, DR. DANE R., BOGGS
MANUAL DE HEMATOLOGIA ED. EL MANUAL MODERNO S.A.
1977 PAG. 114-117,147
- 5.-MISAEEL URIBE TRATADO DE MEDICINA INTERNA ED.
MEDICA INTERAMERICANA VOL II 1980 PAG 861-863,
1404,1495-1497,2604
- 6.-MAXWELL M, WINTROBE HEMATOLOGIA CLINICA ED. INTER-
MEDICA BUENOS AIRES ARGENTINA PAG 41,58,224-266,
720

- 7.-DR. ROBERTO S. HILLMAN Y DR. CLEMMENT MANUAL DE
HEMATOLOGIA EL MANUAL MODERNO 1977 PAG 114,125,147
- 8.-TAY-LARA,VELASCO, GUTIERREZ PARASITOLOGIA MEDICA
2a. EDICION ED. MENDEZ-CERVANTES PAG 379-382
- 9.-DE CECIL-LOEB TRATADO DE MEDICINA INTERNA ED.
INTERAMERICANA 1983 PAG 190-273
- 10.-MARSHALL A. LICHTMAN HEMATOLOGIA CLINICA NVA ED.
INTERAMERICANA MEXICO D.F. 1983 PAG 177
- 11.- R.A. RIFKIND, A. BANK, P.A. MARKS,K.L. KAPLAN,
R.R. ELLISON,J.LINDENBAUM HEMATOLOGIA CLINICA
ED. INTERAMERICANA MCGRAW-HILL MEXICO D.F. 1988
PAG 108,109
- 12.-H.W. BROWN F.A. NEVA PARASITOLOGIA CLINICA NVA.
EDITORIAL INTERAMERICANA MEXICO D.F. 5,117,118,
119,167,170
- 13.-DR. J. WALTER BECK PARASITOLOGIA MEDICA NVA. ED.
INTERAMERICANA MEXICO D.F. 1984 PAG. 144-161

- 14.- RICHARD F. LOCKEY, M.D. SAMUEL C. BUCKANTZ, M.D.
FUNDAMENTOS DE INMUNOLOGIA Y ALERGIA ED. INTER
AMERICANA MCGRAW-HILL ESPAÑA PAG. 237-256
- 15.-JOSE BAEZ VILLASEÑOR HEMATOLOGIA CLINICA ED.
LIBRERIA DE MEDICINA MEXICO D.F. 1973 PAG. 11,179,186
- 16.-DR. BRD S. LEAVEL, DR. OSCAR A. THROUP J.R. HEMATOLOGIA
CLINICA ED. NVA ED. INTERAMERICANA MEXICO D.F. 1978
PAG 296
- 17.-WILLIAM J. WILLIAMS ERNEST BEUTLER ALLAN J. ERSLEV R.
WAYNE RUNDLES ED. SALVAT 1983 PAG.147
- 18.-CROESE T.J. EOSINOPHILIC ENTERITIS AUST N.Z. J. MED
1988 DEC: 18 (7): 848-853
- 19.-PRESLY T.A.: TREADWELL EL.: ANSBACHER L.E.: WINKLER
A. EOSINOPHILIC FASCITIS WITH PORPHYRIA CUTANEA
TARDA AND PROGRESSIVE DESTRUCTIVE ARTHRITIS J. RHEUMA-
TOL 1988 MAR:(3): 390-393