



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Síndrome Hipereosinofílico en niños, abordaje del diagnóstico
por el laboratorio**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

P R E S E N T A:

Diana Itzel Chamu Cruz

ASESORA: Q F B. Laura Gricelda Martínez Méndez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Síndrome Hipereosinofílico en niños, abordaje del diagnóstico por el laboratorio.

Que presenta la pasante: **Diana Itzel Chamu Cruz**
Con número de cuenta: **416064027** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
VOCAL	M. en C. Erik González Ballesteros	
SECRETARIO	Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Luis Antonio Gordillo Reséndiz	
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Síndrome Hipereosinofílico en niños, abordaje del diagnóstico por el laboratorio.

Que presenta la pasante: **Diana Itzel Chamu Cruz**

Con número de cuenta: **416064027** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Ladislao Palomar Morales</u>	_____
VOCAL	<u>M. en C. Erik González Ballesteros</u>	<i>Erik González Ballesteros</i>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>M. en C. Luis Antonio Gordillo Reséndiz</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel</u>	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cga*



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Síndrome Hipereosinofílico en niños, abordaje del diagnóstico por el laboratorio.

Que presenta la pasante: **Diana Itzel Chamu Cruz**

Con número de cuenta: **416064027** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**


Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	_____
VOCAL	M. en C. Erik González Ballesteros	_____
SECRETARIO	Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Luis Antonio Gordillo Reséndiz	_____
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Síndrome Hipereosinofílico en niños, abordaje del diagnóstico por el laboratorio.

Que presenta la pasante: **Diana Itzel Chamu Cruz**
Con número de cuenta: **416064027** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	_____
VOCAL	M. en C. Erik González Ballesteros	_____
SECRETARIO	Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez	_____
1er. SUPLENTE	M. en C. Luis Antonio Gordillo Reséndiz	
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cga*



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

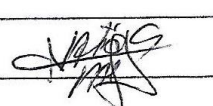
Síndrome Hipereosinofílico en niños, abordaje del diagnóstico por el laboratorio.

Que presenta la pasante: **Diana Itzel Chamu Cruz**
Con número de cuenta: **416064027** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Ladislao Palomar Morales</u>	_____
VOCAL	<u>M. en C. Erik González Ballesteros</u>	_____
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>M. en C. Luis Antonio Gordillo Reséndiz</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cga*

Dedicatoria

A mi madre

Por tu gran amor, las noches de desvelo y el sacrificio. Por bendecirme cada semana al salir de casa, apoyarme y motivarme a la distancia y esperarme siempre con los brazos abiertos. Porque aún teniendo mucho miedo de soltarme me permitiste seguir mi propio camino y mis sueños.

Agradecimientos

A mi hermana Nelly y mi sobrino Héctor

Por ser mi apoyo incondicional, por recibirme siempre con una sonrisa y brindarme palabras de aliento. Porque a pesar de la distancia han estado a mi lado en todo momento.

A mi asesora QFB Laura Gricelda Martínez Méndez

Por confiar en mí, por su orientación, su calidez, su tiempo y su paciencia.

Al profesor QFB Ladislao Palomar Morales

Por brindarme su asesoría y su disposición al corregirme y dar forma al trabajo.

A mis amigas Andrea y Tania

Por ser mi hogar, mi equipo favorito, mis cómplices. Por las risas, los llantos. Porque a pesar que la vida nos ha llevado por diferentes caminos siguen presentes.

A mis sinodales

Por sus enseñanzas, su confianza y su disposición.

Índice

Índice de tablas	11
Índice de figuras	12
Índice de abreviaturas	13
Introducción	16
Antecedentes	17
Eosinofilopoyesis	21
Características fisiológicas de los eosinófilos	23
Activación y destrucción de los eosinófilos	24
Mecanismos proinflamatorios y citotóxicos de los eosinófilos	25
Causas de hipereosinofilia en niños	26
Hipereosinofilia primaria (clonal)	26
Hipereosinofilia secundaria (reactiva)	26
Clasificación	34
Síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo	34
Síndrome hipereosinofílico linfocítico	36
Variantes del síndrome hipereosinofílico	37
Objetivo general	39
Objetivos particulares	39
Justificación	39
Diagnóstico	40
Interpretación de las pruebas diagnósticas	44
Biometría hemática	44
Diagnóstico de parásitos	44
Velocidad de sedimentación globular	45
Proteína c reactiva	45
Triptasa sérica	45
Troponina sérica	46
Inmunoglobulina E	47
Prueba de VIH	47
Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos	48

Anticuerpos antinucleares	48
Pruebas de función hepática	48
Pruebas de función renal	49
Tratamiento	50
Opciones terapéuticas	50
1) Glucocorticoides	50
2) Agente Citotóxicos	51
3) Terapia Inmunomoduladora	52
4) Imatinib	53
5) Anticuerpos Monoclonales contra IL-5	53
6) Fototerapia	53
7) Trasplante Alogénico de Médula Ósea.	54
Algoritmo propuesto para el diagnóstico de HES	55
Discusión	56
Conclusiones	58
Bibliografía	59

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de Hipereosinofilia y Síndrome Hipereosinofílico	20
Tabla 2. Frecuencia Relativa de Notificación de las Manifestaciones del Síndrome Hipereosinofílico	21
Tabla 3. Medicamentos que Pueden Inducir Eosinofilia	30
Tabla 4. Tipos de Hipereosinofilia.....	33
Tabla 5. Criterios Diagnósticos del Síndrome Hipereosinofílico Variante Mieloproliferativa.....	35
Tabla 6. Criterios Diagnósticos del Síndrome Hipereosinofílico Variante Linfocítica	36
Tabla 7. Valores de Las Pruebas de Función Hepática.....	49

Índice de figuras

Figura 1. Ciclo de vida del eosinófilo	23
Figura 2. Frotis de sangre periférica con un alto número de eosinófilos y morfología conservada	24
Figura 3. Clasificaciones del síndrome hipereosinofílico	38
Figura 4. Esquematización modificada del enfoque diagnóstico para el niño que presenta hipereosinofilia (HE) inexplicable y/o eosinofilia moderada a grave con manifestaciones clínicas	43

Índice de abreviaturas

- ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- AEC: Conteo absoluto de eosinófilos.
- AINES: Antiinflamatorio no esteroideo.
- ALPS: Síndrome linfoproliferativo autoinmune.
- AMO: Aspirado de médula ósea.
- ANA: Anticuerpos antinucleares.
- ANCA: Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.
- APC: Células presentadoras de antígeno.
- CCL11: Proteína quimiotáctica de eosinófilos.
- c/EBP: Proteína CEBPB (CCAAT/enhancer binding protein).
- CEL: Leucemia eosinofílica crónica
- CEL, NOS: Leucemia eosinofílica crónica sin otra especificación.
- CRP: Proteína C reactiva.
- DIHS: Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (*drug-induced hypersensitivity syndrome*).
- DOCK 8: Inmunodeficiencia combinada por déficit de DOCK8.
- DRESS: Reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).
- EAE: Angioedema episódico con eosinofilia.
- ECP: Proteína catiónica eosinofílica.
- EGPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangieítis.
- ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*).
- Eos: Eosinófilos.
- EPO: Peroxidasa eosinofílica.
- EPX / EDN: Proteína eosinofílica X / neurotoxina derivada de eosinófilos.
- Fc α RI: Fragmento Fc del receptor de IgA.
- Fc γ RII: Fragmento Fc del receptor de IgG.
- Fc ϵ RI: Fragmento Fc del receptor de IgE.

FGFR1: Receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (*Fibroblast Growth*).

FISH: Hibridación fluorescente *in situ*.

g: Gramo.

GGT: Gamma-glutamil transferasa.

GM-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.

GOT: Transaminasa glutámico oxalacética

GPT: Transaminasa glutámico piruvica.

HE: Hipereosinofilia.

HES: Síndrome Hipereosinofílico (Hypereosinophilic syndrome).

HTLV: Virus linfotrópico de células T Humanas (Human T-lymphotropic virus).

HUMAn cariotipo: Análisis de genes de receptores de andrógenos.

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

IFN- α : Interferón alfa.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL- #: Interleucina

in vitro: Experimento realizado dentro de un ambiente controlado o fuera de un organismo vivo.

IPEX: Síndrome de Inmunodeficiencia, Poliendocrinopatía, Enteropatía, ligado al cromosoma X.

JAK-STAT: Transductor de la Cinasa-Señal de Jano y activador de la transcripción.

Kg: Kilogramo.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

L-HE: Hipereosinofilia variante linfocítica.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

LMA: Leucemia mieloide aguda.

LMC: Leucemia mieloide crónica.

LT: Linfocito T.

MBP: Proteína básica mayor.

mg: Miligramo

M-HES: Hipereosinofilia variante mieloproliferativa.

ng: Nanogramo.

NK: Células citolíticas naturales (Natural Killer).

Omenn SCID: Síndrome de Omenn.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDGFRA: Receptor α para el PDGF (*Platelet Derived Growth*).

PDGFRB: Receptor β para el PDGF (*Platelet Derived Growth*).

pg: Picogramo

PI3K: Fosfoinositol 3 kinasa.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

SCG: Síndrome de Churg-Strauss.

SLE: Lupus eritematoso sistémico.

STAT3: Síndrome de inmunodeficiencia transductor de señal y activador de la transcripción 3.

TARC: Quimiocina regulada y activada del timo (*thymus- and activation-regulated chemokine*).

Th2: Linfocito T cooperador 2 (T-helper 2).

UI: Unidades internacionales

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

Vit: vitamina

WAS: Síndrome de Wiskott-Aldrich.

μ L: Microlitro

Introducción

En la práctica clínica, existen patologías que cursan con signos y síntomas inespecíficos, o que son comunes de un gran número de enfermedades; por lo que, para facilitar la tarea de médico, en el laboratorio clínico se cuenta con una batería cada vez más amplia de pruebas, con la idea de colaborar en esa complicada labor.

El Síndrome Hipereosinofílico es un ejemplo de lo anterior, se trata de una patología caracterizada por la hiperproducción de eosinófilos que puede ser causada por fármacos, neoplasias, parásitos, infecciones, entre otros. Reflejándose su aumento tanto en sangre periférica como en la médula ósea, produciendo infiltración, liberación de sustancias y proteínas dañinas provocando daño a múltiples órganos.

En este trabajo se propone una guía de diagnóstico para conocer la causa de la eosinofilia con tanta precisión como sea posible, para que el paciente pediátrico tenga un tratamiento oportuno y adecuado previniendo así complicaciones futuras; ya que, en el caso de los niños, es de vital importancia que el manejo médico, se lleve a cabo con celeridad, pues su desarrollo en todos los aspectos se puede ver comprometido.

Por otro lado, la atención de los pacientes pediátricos debe estar a cargo de especialistas, pues en las diferentes etapas, nacimiento, lactantes, escolares y adolescentes, las variables de valores normales de analitos y la presentación de algunas entidades clínicas es diferente, y se debe analizar cuidadosamente para no enmascarar o sobrediagnosticar enfermedades.

Finalmente, la contribución de este trabajo se centra en presentar alternativas de lo general a lo particular, desde el diagnóstico por el laboratorio.

Antecedentes

El término **hipereosinofilia** se define como eosinofilia ≥ 1500 eosinófilos/ μL (con o sin daño tisular), y el **síndrome hipereosinofílico** es un trastorno que comprende un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por eosinofilia periférica, frecuentemente acompañadas de infiltración tisular, que resultan en una amplia variedad de manifestaciones clínicas que pueden ir desde la fatiga con lesiones cutáneas inespecíficas, hasta una fibrosis endomiocárdica, compromiso neurológico y comportarse como una enfermedad potencialmente mortal (López, 2014). Según Schwartz se refiere a pacientes con eosinofilia sanguínea persistente obtenidas en al menos dos ocasiones distintas (intervalo ≥ 1 mes), aunque la mayoría de los autores lo consideran como síndrome cuando existe una hipereosinofilia de más de 6 meses de evolución, con presencia de daño tisular atribuible a la eosinofilia, y exclusión de otras causas. (Montoya, 2016) (Schwartz, 2018).

El término “Síndrome Hipereosinofílico” fue utilizado por primera vez en 1968 por Hardy y Anderson, quienes reportaron tres pacientes con eosinofilia persistente de etiología desconocida asociada con organomegalias y compromiso cardíaco y/o pulmonar (Fischman, 2007). Fue hasta 1975 cuando Chusid divulgó una serie de 14 pacientes y es el primero en proponer los criterios de diagnóstico, que incluyen: la eosinofilia en sangre periférica con un recuento de más de 1500 células/ μL durante más de seis meses consecutivos o muerte antes de este período, con signos y síntomas de HES, ausencia de una causa obvia, por lo que agrega el término idiopático y daño o disfunción orgánica atribuible a los eosinófilos. El Grupo de Trabajo de Enfermedades Hipereosinofílicas, en conjunto con la Sociedad Internacional del Eosinófilo realizó una publicación en el 2006, donde se discutieron las dificultades encontradas en los anteriores criterios y propusieron una clasificación sin el uso del término “idiopático”, debido a que los avances tecnológicos han permitido identificar las causas de algunas de estas enfermedades y con el fin de capturar una amplia gama de trastornos que comparten mecanismos fisiopatológicos y clínicos. La problemática que surgió de los criterios clásicos ha sido que los pacientes con eosinofilia marcada y disfunción de tejido no deberían esperar seis meses para el diagnóstico, porque se retrasaría el tratamiento y generaría mayor infiltración tisular,

que puede ser irreversible; por otro lado, un número definido de síndromes, incluidos el síndrome de Churg-Strauss (SCG), la mastocitosis sistémica, el angioedema episódico con eosinofilia (síndrome Gleich) han sido excluidos, a pesar de que son clínicamente difíciles de distinguir del HES y son típicamente asociados a eosinofilia periférica. Además, algunos pacientes con angioedema episódico y eosinofilia tienden a desarrollar una población de linfocitos aberrantes, sugiriendo que es una forma HES variante linfocítica. Otro punto controvertido es que los desórdenes eosinofílicos restringidos a un órgano tales como esofagitis, gastroenteritis, colitis eosinofílica, neumonía eosinofílica crónica, celulitis eosinofílica (síndrome Wells), cumplen con la mayoría de los criterios de HES, excepto la eosinofilia periférica, que sólo, en algunos casos superan las 1500 células/ μL , a pesar de una clara relación del eosinófilo en la patogénesis de estas enfermedades tal como consideran algunos expertos. Además, la ausencia de manifestaciones clínicas en pacientes con eosinofilia mayor de 1500 eosinófilos puede reflejar una enfermedad en etapa temprana más que una anomalía benigna del laboratorio (López, 2014).

En el artículo de Simon y colaboradores titulado "Refining the definition of hypereosinophilic syndrome" proponen que la eosinofilia mayor o igual a 1500 debe presentarse en dos ocasiones y/o existir eosinofilia tisular sintomática además de la periférica, además de excluir las causas secundarias a infección, enfermedades alérgicas, eosinofilia inducida por medicamentos, hipoadrenalismo y neoplasias; los autores no definieron con qué intervalo se deberían tomar las muestras ni definen eosinofilia marcada (López, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció una clasificación semi molecular que a la fecha no ha sido actualizada, en la que incluyen los subtipos de la enfermedad eosinofílica como las neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías genéticas, como las mutaciones de PDGFRA (de sus siglas en inglés: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha), PDGFRB (Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta), o FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1, la leucemia eosinofílica crónica sin otra especificación (CEL, NOS), la hipereosinofilia variante linfocítica y el síndrome hipereosinofílico idiopático con los criterios clásicos de Chusid (López, 2014).

Durante las últimas décadas, varias clasificaciones de trastornos eosinofílicos han sido propuestas. Aunque los criterios y las definiciones se superponen, no se desarrolló un consenso mundial multidisciplinario, por lo que, en 2011, en Austria, se organizó la Conferencia de Trabajo sobre los Trastornos y Síndromes de los Eosinófilos, con la participación de expertos en inmunología, alergia, hematología, patología y medicina molecular en la que se definieron los nuevos criterios (López, 2014).

Actualmente se considera eosinofilia cuando el número de eosinófilos es superior a 500 células/ μL de sangre. Se puede clasificar como leve (500-1500 eosinófilos/ μL), moderada (1500- 5000 eosinófilos/ μL) o severa (>5000 eosinófilos/ μL) (Montoya, 2016). Además, se debe tener en cuenta que en niños y en países en vía de desarrollo, el límite de eosinófilos periféricos normales puede ser más laxo (López, 2014). Los niveles de eosinófilos en la sangre periférica varían con la edad, con límites de umbral superior más altos observados en bebés y niños pequeños en comparación con adolescentes y adultos. Sin embargo, para la mayoría de niños mayores de dos años de edad, un valor > 700 células/ μL se considera elevado. (Schwartz, 2018).

La propuesta por el panel de expertos es considerar la hipereosinofilia (HE) cuando existe una eosinofilia marcada y persistente y/o se ha documentado eosinofilia tisular; en este consenso también se determinó que la eosinofilia en sangre periférica debería ser registrada en al menos dos ocasiones con un intervalo mínimo de cuatro semanas (excepto cuando la terapia inmediata es necesaria debido a la disfunción de órganos). No obstante, aclaran que no están disponibles datos de ensayos clínicos, por lo que se precisa de estudios adicionales para validar este punto, pero se diseñaron unos criterios para la HE y el HES (López, 2014).

Tabla 1. Criterios De Hipereosinofilia Y Síndrome Hipereosinofílico.

Hipereosinofilia	Síndrome hipereosinofílico
>1500 eosinófilos/ μ L en dos exámenes (Intervalo de más de un mes)	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios HE
<p>Y/o HE en tejido definido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eos AMO > 20 % de todas las células • Infiltración eosinofílica por patología • Proteínas gránulos de Eos 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción y/o daño de órgano atribuible HE • Exclusión de otras condiciones causantes del daño
<p>HE: hipereosinofilia, HES: síndrome hipereosinofílico, AMO: aspirado de médula ósea, Eos: eosinófilos.</p>	

Tomado de López, 2014.

Tabla 2. Frecuencia Relativa De Notificación De Las Manifestaciones Del Síndrome Hipereosinofílico

Manifestaciones clínicas iniciales	Frecuencia reportada en %
Dermatológicas	37
Pulmonares	25
Gastrointestinales	14
Reumatológicas	7
Prueba de laboratorio de rutina	6
Constitucional	5
Neurológico	5
Cardiaco	5
Hematológico	3

Tomado de Heung, 2017

Eosinofilopoyesis

El desarrollo de los eosinófilos se realiza bajo la regulación de los factores de transcripción GATA-1, GATA-2 y CCAAT/enhancer binding protein (c/EBP), responsables de la síntesis de las citocinas necesarias para el desarrollo de esta línea celular (Fischman, 2007). Hay tres citocinas que pueden inducir el desarrollo de los eosinófilos en la médula ósea: el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la interleucina 3 (IL-3) y la IL-5 (Fleisher, 2019). Las tres citocinas mencionadas estimulan a un precursor CD34⁺ de la médula ósea, que se diferencia primero a linaje mielóide y luego al basófilo-eosinofílico, haciéndolo a través de sus respectivos receptores de membrana, compuestos por una cadena alfa y una cadena beta. La cadena alfa es específica para cada citocina individual, mientras que la cadena beta es compartida por los tres receptores e interviene en la transducción de señales a través de diversas vías:

1. La vía JAK-STAT que induce la regulación de la transcripción de genes involucrados en la proliferación y supervivencia celular.
2. La vía del Ras-Raf que lleva a la activación de las enzimas MAP-kinasa y fosfoinositol 3 kinasa (PI3K) responsables del incremento en la supervivencia celular.

El resultado de esta estimulación provoca en el linaje eosinofílico su proliferación, diferenciación y activación (Fischman, 2007).

A diferencia de la IL-3 y del GM-CSF, que también promueven el desarrollo de otras líneas celulares, la IL-5 solo promueve el desarrollo y la diferenciación terminal de los eosinófilos como se muestra en la Imagen 1. La IL-5 la sintetizan las células linfáticas innatas del tipo 2, los linfocitos T CD8, células citolíticas naturales (NK) y otros leucocitos incluidos los propios eosinófilos. La IL-5 es un producto citoquímico definitorio de los linfocitos T CD4 cooperadores 2 (Th2). La síntesis de IL-5 por los linfocitos Th2 es la causante de la eosinofilia que se observa en las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T cooperadores 2 (Th2) características de las infecciones helmínticas y los procesos alérgicos (Fleisher, 2019).

La eosinofilo-poyesis requiere una semana, aproximadamente. En la médula ósea queda retenida una reserva de eosinófilos maduros. La IL-5, sola y combinada con la quimiocina eotaxina-1 (CCL11), libera rápidamente esta reserva de eosinófilos maduros a la circulación para incrementar de forma aguda la eosinofilia sanguínea y facilitar el reclutamiento de los eosinófilos hacia las zonas de inflamación (Fleisher, 2019).

Los eosinófilos sanguíneos circulan durante un periodo medio de 8h a 18h, aproximadamente. Los eosinófilos abandonan la circulación y se localizan en los tejidos, especialmente en aquellos que disponen de interfases mucosas con el mundo exterior, como el tubo digestivo y las vías genitourinarias inferiores. Aunque no se conocen bien los mecanismos que regulan el alojamiento de los eosinófilos en los tejidos mucosos, la quimiocina eotaxina 1 interviene en la migración de los eosinófilos al tubo digestivo, pero no a las vías respiratorias (Fleisher, 2019).

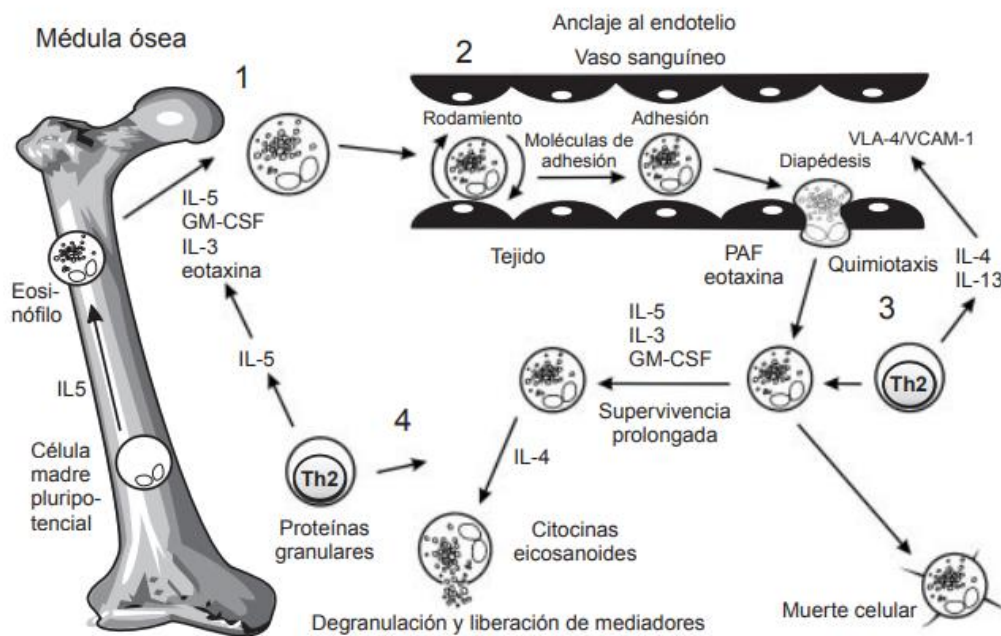


Figura 1. Ciclo de vida del eosinófilo. 1. Eosinofilopoyesis. El eosinófilo maduro es derivado de la célula madre pluripotencial por medio de interleucina 5 en la médula ósea. 2. Anclaje al endotelio. El eosinófilo maduro migra a través del vaso sanguíneo por los procesos de rodamiento, adhesión y diapédesis a los tejidos inflamados con participación de las moléculas de adhesión VLA-4/VCAM-1, producidas por IL-4 y IL-13 derivadas del patrón Th2. 3. Quimiotaxis. El eosinófilo se dirige al tejido inflamado por medio de eotaxina y PAF y prolonga su supervivencia en los tejidos por medio de interleucina IL-3- IL-5 y GM-CSF, si estas citocinas no están presentes se produce muerte del eosinófilo. 4. Degranulación y liberación de mediadores químicos. Tomado de Brito, 2003.

Características fisiológicas de los eosinófilos

Los eosinófilos son células de la línea blanca polimorfonucleares que desempeñan un papel en la inmunidad innata, adquirida y adaptativa, así como en la reparación de tejidos. Los eosinófilos se caracterizan por el hecho de que su citoplasma se puede teñir intensamente con tintes aniónicos, como la eosina (Sattasathuchana, 2014).

Los eosinófilos normalmente representan sólo el 1 al 3 % de los leucocitos en sangre periférica, siendo el límite superior normal hasta 350 eosinófilos/ μ L de sangre (Fischman, 2007).

Diferentes estudios han descrito que la estructura del eosinófilo de pacientes con HES es muy distinta a la de los sujetos sanos. Los eosinófilos de estos pacientes son más

hipodensos, tienen alteraciones en el tamaño y forma, pierden el núcleo granular, no tienen la doble capa lipídica en sus gránulos y éstos son más grandes y con mayor contenido de proteínas. Simon y cols encontraron que los pacientes con HE expresan la cadena alfa del receptor de la IL-2 conocido como CD25 y estos eosinófilos CD25 positivos tienen la capacidad de liberar más proteínas y tienen mayor riesgo de degranulación, con el subsecuente daño al tejido. Por otro lado, algunos estudios en modelos animales y humanos han demostrado que no necesariamente importa el grado de infiltración eosinofílica encontrada, debido a que el contenido de los gránulos, al ser liberado en los tejidos así sea de unos pocos eosinófilos, alteran la integridad de éste y generan los signos y síntomas del síndrome (López, 2014).

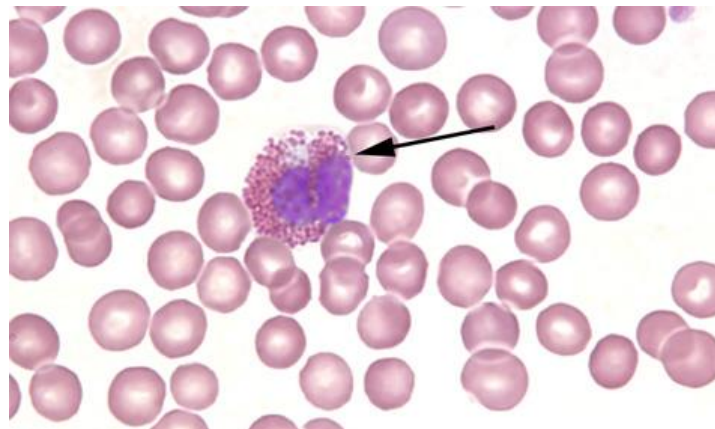


Figura 2. Eosinófilo en sangre periférica. Tomada de Gigola, 2004.

Los niveles circulantes de eosinófilos según Fischman en el 2007 son el resultado de cuatro procesos:

1. Diferenciación de células progenitoras y proliferación de eosinófilos en médula ósea
2. Adhesión y migración
3. Quimiotaxis dirigida a los eosinófilos hacia localizaciones específicas
4. Activación y destrucción de los eosinófilos

Activación y destrucción de los eosinófilos

Una vez en los tejidos, participan de reacciones de hipersensibilidad inmediata, principalmente reacciones atópicas-alérgicas y de la defensa contra los parásitos,

más frecuentemente helmintos. Los factores que inducen su activación serían las mismas citocinas implicadas en su formación: IL-5, IL-3, y GM-CSF (Fischman, 2007).

Los eosinófilos, a diferencia de los neutrófilos, pueden vivir en los tejidos por períodos extensos dependiendo de las citocinas del microambiente. Se ha observado *in vitro* que la presencia de IL-5, IL-3, y GM-CSF inhibe la apoptosis de los eosinófilos por 12 a 14 días aproximadamente y por el contrario, en ausencia de estas citocinas los eosinófilos no sobreviven más de 48h aproximadamente (Fischman, 2007).

Mecanismos proinflamatorios y citotóxicos de los eosinófilos

Los eosinófilos tienen receptores para las inmunoglobulinas G (IgG), IgE e IgA. El receptor de los eosinófilos para la IgA es el Fc α RI (CD89), para la IgG es fundamentalmente el receptor Fc γ RII de baja afinidad (CD32). Los receptores de los eosinófilos para la IgE son el receptor de alta afinidad Fc ϵ RI, este puede participar en la captación del antígeno mediada por la IgE, ya que las concentraciones de IgE y el número de eosinófilos suelen aumentar durante las infecciones por helmintos y en los procesos alérgicos (Fleisher, 2019).

Los eosinófilos tienen toxicidad directa a través de la liberación de los elementos presentes en sus gránulos. Los pequeños gránulos primarios contienen acrisulfatasa, peroxidasa, fosfatasa ácida y gránulos cristaloides grandes que contienen las principales proteínas básicas (Sattasathuchana, 2014). Dentro de los gránulos grandes hay cuatro proteínas altamente tóxicas, ricas en arginina estrechamente relacionadas con la función de estas células: la proteína básica mayor (MBP), peroxidasa eosinofílica (EPO), la proteína eosinofílica X / neurotoxina derivada de eosinófilos (EPX / EDN) y la proteína catiónica eosinofílica (ECP). Estas proteínas granulares son toxinas catiónicas capaces de mediar daño a los tejidos. Cuando los eosinófilos se activan en respuesta a una variedad de estímulos, la secreción de sus gránulos contenidos en el tejido, también denominado como desgranulación, ayuda a lisar microorganismos, parásitos e incluso células tumorales y participa en una amplia gama de reacciones inflamatorias que pueden conducir a daño tisular, fibrosis y desarrollo de hipercoagulabilidad. Además de estas proteínas granulares citotóxicas, otros mediadores inflamatorios también se derivan de los eosinófilos y desempeñan

funciones en los procesos inflamatorios, incluidas diversas citocinas, quimiocinas, mediadores de lípidos y superóxido. Los avances recientes han revelado funciones inmunomoduladoras complejas de los eosinófilos, incluida su función como células presentadoras de antígeno (APC) (Long, 2015).

Causas de hipereosinofilia en niños

El diagnóstico diferencial en niños es similar al de los adultos, con algunas excepciones notables. El síndrome hipereosinofílico pediátrico puede estar asociado con una variedad de etiologías que pueden ser clasificados en dos categorías principales (primaria y secundaria) basada en los mecanismos que estimulan la expansión de eosinófilos (Schwartz, 2018).

Hipereosinofilia primaria (clonal)

La HE primaria es el resultado de anomalías dentro de la médula ósea que propaga la expansión de un clon de eosinófilos, en estos trastornos, los eosinófilos son la principal línea celular involucrada. Las principales causas de HE primaria incluyen neoplasias mieloides y hematológicas. Este grupo de trastornos incluye neoplasias mieloproliferativas, incluidas las hematopoyéticas. Neoplasias con eosinofilia resultantes de genes de fusión o mutaciones que conducen a la activación constitutiva de oncogénicos receptores de tirosina quinasa como PDGFRA, PDGFRB o FGFR1, leucemia eosinofílica, leucemia mieloide, leucemia de mastocitos, síndromes mielodisplásicos y mastocitosis sistémica. Las causas de HE representan una minoría de casos pediátricos (Schwartz, 2018).

Hipereosinofilia secundaria (reactiva)

La HE secundaria (o reactiva) es el resultado de estados patológicos que promueven la expansión policlonal de eosinófilos, típicamente a través del aumento de la producción de citocinas como IL-3, IL-5 y GM-CSF que promueven una mayor producción y supervivencia de los eosinófilos. La mayoría de los casos de HE pediátrica tienen una etiología secundaria subyacente (Schwartz, 2018).

- **Infección**

Las respuestas inmunológicas a ciertos patógenos infecciosos permanecen entre las etiologías más comunes de HE secundaria en niños en todo el mundo (Schwartz, 2018). Dentro de las infecciones que se asocian a eosinofilia, las más habituales son aquellas producidas por parásitos del grupo de los helmintos, incluyéndose las infecciones por nematodos, cestodos y trematodos. Estos parásitos pueden incrementar los niveles de eosinófilos tanto en sangre periférica como en los tejidos (Fischman, 2007). En particular, las helmintiasis que incluyen en su ciclo biológico procesos migratorios (estrongiloidiasis, esquistosomiasis, anquilostomiasis, filariasis, ascariasis, toxocariasis y triquinosis) pueden causar eosinofilia al principio de la infección a medida que las larvas migran a través tejidos (Schwartz, 2018). Los helmintos tienen ciclos vitales complejos característicos con muchos estadios de desarrollo. De este modo, el hospedero está expuesto durante el curso de una sola infección a los múltiples estadios de los parásitos, cada uno con un repertorio antigénico común y especial. La diferencia antigénica entre los estadios vitales puede llevar a diferentes respuestas inmunitarias que evolucionan de forma distinta a lo largo del curso de una infección por helmintos. Además dependiendo la localización del parásito, las respuestas pueden ser localizadas (mucosa intestinal y ganglios linfáticos de drenaje en la infección intestinal por nemátodos o piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos de drenaje en la oncocercosis) o sistémicas (filariasis o esquistosomiasis linfática) (Fleisher, 2019).

Algunos parásitos son endémicos en todo el mundo y deberían ser considerados en todos los niños con eosinofilia, independientemente de su historial de viajes o exposición. Por ejemplo, *Strongyloides stercoralis* es endémica en áreas con climas cálidos y húmedos, puede penetrar directamente en la piel al contacto con suelo o agua contaminada con heces. Este parásito puede tener un largo período de latencia de años entre la exposición inicial y el desarrollo de los síntomas, por lo que una infección puede pasarse por alto fácilmente si el médico no solicita las pruebas dirigidas para detectar esta infección. *Toxocara canis* y *Toxocara cati* (las causas de la *larva migrans* visceral) también son endémicas en todo el mundo y los huevos larvados se pueden ingerir en el suelo o en alimentos contaminados por las heces de perros o gatos. La toxocariasis afecta a la población pediátrica, en particular los niños pequeños dados sus hábitos deficientes de higiene, y convivencia cercana con

cachorros de perros y gatos. Este parásito debe considerarse en cualquier niño pequeño con HE, especialmente si el niño tiene antecedentes de pica ya que está en mayor contacto con la tierra que puede contener formas infectantes (Schwartz, 2018). En particular, los parásitos protozoarios que a menudo afectan la población pediátrica (Especies de *Giardia*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba*) generalmente no producen HE periférica. Otros parásitos como *Cystoisospora belli* y *Sarcocystis hominis* son causas menos frecuentes de eosinofilia (Curtis, 2015).

Las infecciones no helmínticas también pueden desencadenar HE en la población pediátrica. La escabiosis debe considerarse en niños que presentan una erupción cutánea pruriginosa concomitante. Patologías fúngicas como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), que se puede observar en niños con enfermedad pulmonar crónica (asma, fibrosis quística) y coccidioidomicosis diseminada y las infecciones por histoplasmosis pueden desencadenar HE (Schwartz, 2018). Finalmente, el VIH o el virus linfotrópico de células T Humanas, o HTLV por su acrónimo en inglés, son causas poco comunes de HE en la población pediátrica y debe considerarse en pacientes con HE inexplicable y con factores de riesgo (Curtis, 2015).

Si una infección conduce a insuficiencia suprarrenal, la pérdida de glucocorticoides endógenos puede provocar eosinofilia. Las infecciones bacterianas suelen suprimir los recuentos de eosinófilos, en este entorno, la causa de eosinofilia podría ser otra, como antibióticos o antipiréticos (Curtis, 2015).

- **Trastornos inmunitarios**

Las enfermedades atópicas (eccema, rinitis alérgica, asma) son causa de eosinofilia leve a moderada en la población pediátrica y una minoría de estos pacientes cumplen los criterios. Sin embargo, la presencia de eosinofilia grave y persistente (es decir, eosinófilos > 5,000/ μ L) es poco probable que sea secundario a atopia y se debe realizar una evaluación adicional para otra etiología. Es importante destacar que existen varios síndromes de inmunodeficiencia como el síndrome de inmunodeficiencia transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), síndrome de inmunodeficiencia DOCK8, Inmunodeficiencia combinada por deficiencia de LRBA, síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) y síndrome de Inmunodeficiencia,

Poliendocrinopatía, Enteropatía, ligado a X (IPEX) presentes en la infancia con atopia, elevación de IgE y eosinofilia en sangre periférica. En consecuencia a un historial completo de infecciones (con especial atención a la frecuencia y a su etiología) debe obtenerse en cualquier paciente pediátrico con HE y atopia. Otras inmunodeficiencias que pueden presentarse con HE en la población pediátrica incluyen síndrome autoinmunes linfoproliferativos (ALPS) y síndrome de Omenn asociado con inmunodeficiencia combinada severa (Schwartz, 2018).

- **Hipersensibilidad a fármacos**

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos también son una causa frecuente de HE en niños. El inicio reciente de un medicamento no es un requisito para la eosinofilia, ya que los medicamentos que se han utilizado durante años pueden estar implicados. Cabe señalar que cualquier medicamento puede provocar eosinofilia, puede ocurrir como la única manifestación de una reacción adversa a un medicamento o puede ser asintomática (Curtis, 2015). Por ejemplo; antibióticos (particularmente penicilinas, cefalosporinas, y vancomicina), AINES y los medicamentos antiepilépticos son comúnmente implicados, pero casi cualquier medicamento, remedio herbal, o suplemento dietético puede ser un desencadenante de HE (Schwartz, 2018).

Según el grado de eosinofilia, de disfunción de los órganos diana y la necesidad del medicamento en cuestión, puede que no sea necesario suspenderlo. Algunas complicaciones relacionadas con la eosinofilia pueden ser órgano específicas, por ejemplo, los infiltrados pulmonares eosinofílicos pueden ser causa de múltiples medicamentos, incluidos la nitrofurantoína y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (Curtis, 2015). En particular, la erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome DRESS es una reacción adversa de hipersensibilidad asociada con HE periférica que generalmente se presenta después de un período de latencia de 2 a 8 semanas entre la exposición a fármacos y las manifestaciones clínicas (fiebre, malestar, linfadenopatía, enzimas hepáticas elevadas y rash que pueden progresar a una dermatitis exfoliativa) (Schwartz, 2018). También conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (DIHS). Los síntomas pueden persistir durante semanas después de haber suspendido el medicamento. La mortalidad en la DIHS va del 10 al 20 %. Algunos

medicamentos que comúnmente causan eosinofilia y DIHS se describen en la Tabla 3 (Curtis, 2015).

Tabla 3. Medicamentos Que Pueden Inducir Eosinofilia

Medicamentos órgano-específicos que pueden provocar eosinofilia	Medicamentos que causan DIHS
<p>Pulmonar Infiltrados pulmonares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazina • Nitrofurantoína • Antiinflamatorios no esteroideos <p>Renal Nefritis intersticial aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas semisintéticas • Cefalosporinas • Sulfonamidas • Fenitoína • Cimetidina • Antiinflamatorios no esteroideos • Alopurinol <p>Gastrointestinal Enterocolitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroideos <p>Hepatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclinas • Penicilinas <p>Vasculitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol <p>Eosinofilia asintomática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas • Cefalosporinas • Quinina • Fluoroquinolonas 	<p>Anticonvulsivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Fenitoína • Fenobarbital • Lamotrigina • Zonisamida <p>Antimicrobianos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol • Piperacilintazobactam • Ceftriaxona • Nitrofurantoína • Minociclina <p>Antirretrovirales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Nevirapina <p>Sulfonamidas / sulfonas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim sulfametoxazol • Dapsona • Sulfasalazina <p>Antiinflamatorios no esteroideos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenaco • Ibuprofeno • Naproxeno <p>Otro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol • Amitriptilina • Fluoxetina

DIHS: Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos. Tomado de Curtis, 2015.

- **Desórdenes gastrointestinales**

La esofagitis eosinofílica también es una causa común de HE en el grupo de edad pediátrica. Este diagnóstico a menudo se puede pasar por alto si no se obtiene el historial apropiado. Los principales síntomas de esta enfermedad varían con la edad, los pacientes más jóvenes se presentan con dificultades alimenticias, vómitos frecuentes, rechazo de alimentos. A medida que estos niños crecen las quejas de dolor abdominal y disfagia aumentan, en los adolescentes se pueden desarrollar desórdenes alimenticios. La enfermedad gastrointestinal eosinofílica puede también causar HE en niños, aunque este trastorno es menos común. Además, la enfermedad inflamatoria intestinal puede asociarse con una eosinofilia periférica (Schwartz, 2018).

- **Neoplasias**

La variante linfocítica (L-HE) es una categoría de trastornos caracterizados por una población clonal o aberrante de linfocitos que producen citocinas que estimulan la producción y supervivencia de los eosinófilos. Dentro de esta categoría se incluyen las neoplasias linfoides, algunas de las cuales son más frecuentes en niños (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA)). Todos los niños que presentan HE (en algunos casos meses antes de que se detecte la patología) los eosinófilos no son parte del clon neoplásico y representan una respuesta secundaria a la malignidad (Schwartz, 2018).

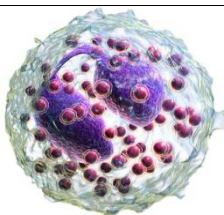
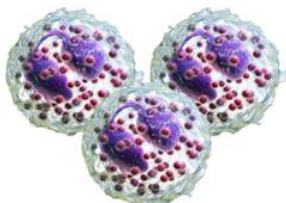
- **Trastornos autoinmunitarios**

Las etiologías menos comunes de HE secundaria en niños incluyen enfermedades reumatológicas. En particular, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, anteriormente llamado síndrome de Churg-Strauss) es una vasculitis mortal que es raramente observada en la población pediátrica y se asocia comúnmente con eosinofilia en sangre periférica de moderada a grave, rinitis alérgica y asma. Los órganos más comúnmente afectados son el pulmón y la piel, aunque esta enfermedad puede afectar prácticamente cualquier sistema, incluido el cardiovascular, el sistema nervioso, el gastrointestinal, renal y central. Otras enfermedades autoinmunes asociadas a la HE en niños son lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y artritis inflamatoria (Schwartz, 2018).

- **Otros**

La insuficiencia suprarrenal se ha asociado con eosinofilia debido a la pérdida de glucocorticoides endógenos. Otras causas secundarias de HE a considerar en determinadas situaciones clínicas incluyen la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de células madre hematopoyéticas, rechazo de trasplante de órgano y drepanocitosis (Schwartz, 2018).

Tabla 4. Tipos de hipereosinofilia.

		TIPO DE HIPEREOSINOFILIA	
		PRIMARIA	SECUNDARIA
TIPO DE RESPUESTA		 <p><i>Clonal</i></p>	 <p><i>Policlonal</i></p>
CAUSAS	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias mieloides • Síndromes mielodisplásicos • Mastocitosis sistémica 		<p>Infección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parásitos • Hongos • Virus <p>Atopia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eczema • Rinitis alérgica • Asma <p>Medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • AINES • Antiepilépticos • DRESS <p>Enfermedades gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis eosinofílica • Trastornos gastrointestinales eosinofílicos • Enfermedad inflamatoria intestinal <p>Linfocítico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias linfocíticas • Eosinofilia variante de linfocitos <p>Inmunodeficiencias</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGPA • SLE • Dermatomiositis • Artritis reumatoide <p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia suprarrenal • Enfermedad de injerto contra huésped • Trasplante de órgano • Anemia drepanocítica

AINES, fármacos antiinflamatorios no esteroideos. DRESS, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos. STAT 3, transductor de señal y activador de la transcripción 3. DOCK 8, inmunodeficiencia combinada (CID) por déficit de DOCK8. IPEX, síndrome de Inmunodeficiencia, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado a X. ALPS, síndrome linfoproliferativo autoinmune. WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich. Omenn SCID, síndrome de Omenn. EGPA, granulomatosis eosinofílica con poliangitis. SLE, lupus eritematoso sistémico. Modificado de Schwartz, 2018.

Clasificación

Síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo

En algunos pacientes con HES se ha encontrado eosinofilia en presencia de malignidades mieloides definidas, otros carecen de una malignidad definida pero presentan alteraciones en los resultados de laboratorio o de la médula ósea que se observan con frecuencia en asociación con enfermedad mieloproliferativa, incluyendo hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, daño tisular y fibrosis relacionados con los eosinófilos (Curtis, 2015).

La variante mieloproliferativa (M-HES) se debe a una delección en el cromosoma 4, que genera la fusión de los genes FIP1L1 (Fip-1-like1) y PDGFRA, produciendo el gen de fusión F/P que codifica para una proteína tirosina quinasa constitutiva que estimula la proliferación de eosinófilos y suprime, a su vez, su apoptosis. La OMS ha considerado que cuando se identifique la mutación F/P se debe clasificar como leucemia eosinofílica crónica Klion y colaboradores sugieren en el consenso realizado por el Grupo de Trabajo del Síndrome Hipereosinofílico en asociación con la Sociedad Internacional del Eosinófilo que los pacientes con ausencia detectable del gen de fusión F/P, mutación cromosómica relacionada, u otra evidencia de clonalidad eosinofílica, podrían considerarse que tienen M-HES si cumplen cuatro de los criterios presuntivos (Tabla 4). Es importante resaltar que la demostración de clonalidad es difícil, especialmente en pacientes de sexo masculino. Entre otras características de esta variante, se han encontrado que puede simular una leucemia mieloide crónica u otros síndromes mieloproliferativos, lo que revela una forma más agresiva del HES, con pronóstico desfavorable por la aparición de compromiso cardíaco, resistencia a los esteroides y por el riesgo a evolucionar hacia una neoplasia mieloide. Además, se han identificado que pueden existir otras anomalías cromosómicas coexistentes como translocaciones, delecciones y trisomías 8, 15 y 21, especialmente en la población pediátrica (López, 2014).

Los pacientes deben cumplir cuatro o más de los siguientes criterios para calificar el diagnóstico de M-HES: eosinófilos displásicos en frotis periférico, nivel sérico de

vitamina B12 >1000 pg/mL, triptasa sérica >12 ng/mL, anemia y/o trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, celularidad de la médula ósea >80 %, mielofibrosis o mastocitos en la médula ósea.

La leucemia eosinofílica crónica (CEL) es otra condición en la que coexisten mieloproliferación y eosinofilia significativa. Por definición, los pacientes con CEL presentan >2 % de blastos en sangre periférica o >5 % en la médula ósea, pero ambos compartimentos deben contener 20 % de blastos (Curtis, 2015).

La hipereosinofilia puede también presente con otros procesos neoplásicos definidos como mastocitosis sistémica, leucemia mielógena aguda y crónica o leucemia mielomonocítica crónica. Por esta razón, es necesario descartar malignidad en cualquier paciente que presente con eosinofilia significativa (Curtis, 2015).

Tabla 5. Criterios Diagnósticos Del Síndrome Hipereosinofílico Variante Mieloproliferativa.

Definitivos	Identificación de la mutación F/P u otra fusión en el gen PDGFRA por RT-PCR, FISH u otros métodos como HUMAn, cariotipo. Excluir mastocitosis, LMC, LMA u otra malignidad hematológica.
Presuntivos	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos displásicos • Vit B12 sérica >1000 pg/mL • Triptasa sérica >12 ng/mL • Anemia y/o trombocitopenia • Hepatoesplenomegalia • Aumento de precursores mieloides en circulación • Mastocitos atípicos en AMO y celularidad mayor de 80 % • Mielofibrosis • Respuesta clínica y hematológica al imatinib

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, FISH: Hibridación fluorescente in situ, HUMARA: HUMAn: Análisis de genes de receptores de andrógenos, LMC: leucemia mieloide crónica, LMA: leucemia mieloide aguda. AMO: aspirado de médula ósea, Vit: vitamina. Tomado de López, 2014.

Síndrome hipereosinofílico linfocítico

Con la evidencia disponible hasta la fecha, la variante linfocítica obedece a una expansión clonal de linfocitos T (LT) aberrantes productores de citocinas eosinofilopoyéticas con perfil Th2 como: son la IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, las cuales desempeñan un papel regulador en la producción, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia del eosinófilo, generando su incremento periférico y tisular. El inmunofenotipo más encontrado es el de LT CD3⁻ CD4⁺ y en, menor proporción, se han identificado LT doblemente negativos (por ejemplo, los LT CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ y LT CD3⁻ CD4⁺ CD7⁻) y el LT CD3⁻ CD4⁺ CD5⁺, los cuales son LT inmaduros productores de citocinas eosinofilopoyéticas con incapacidad para producir IFN- α (López, 2014). Estas poblaciones anormales de linfocitos T exhiben patrones atípicos de marcadores de superficie y se pueden identificar con citometría de flujo y/o estudios de reordenamiento del receptor de células T. Otros factores indicativos de L-HES incluyen elevaciones en nivel sérico de IgE y timo y la regulación y activación de la quimiocina (TARC, CCL-17) (Curtis, 2015).

Tabla 6. Criterios diagnósticos del síndrome hipereosinofílico variante linfocítica

Definitivos	<ul style="list-style-type: none">• LT aberrante por citometría de flujo*• Rearreglo del receptor del LT por PCR• Aumento de citocinas eosinofilopoyéticas
Presuntivos	<ul style="list-style-type: none">• Aumento TARC• Aumento IgE• Manifestaciones cutáneas• Antecedente de atopia• Respuesta a esteroides

*Si la fenotipificación es normal pero se sospecha L-HES se sugiere solicitar marcadores específicos para: CD2, CD5, CD6, CD7, CD8, CD25, CD27, CD32, CD41, CD45RO, TCR α/β , TCR γ/δ , HLA-DR y CD95). (PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, TARC: Quimiocina regulada y activada del timo. Tomado de López, 2014)

Variantes del síndrome hipereosinofílico

Aparte de M-HES y L-HES, existen otras categorías del HES. HES familiar es una condición rara en la que se presenta eosinofilia marcada de etiología poco clara en generaciones sucesivas. A menudo, la eosinofilia es asintomática, pero algunos miembros de la familia afectados llegan a desarrollar manifestaciones clínicas similares al HES con fibrosis cardíaca y anomalías neurológicas. Se desconocen los mecanismos exactos subyacentes al HES familiar, los estudios han localizado el gen responsable en la región de 5q31-33, el grupo de genes de citocinas. Los genes cruciales para el desarrollo y la función de los eosinófilos, incluidos IL-3, IL-5 y GM-CSF, también se encuentran en esta región (Curtis, 2015).

Los trastornos de superposición son aquellas afecciones que exhiben eosinofilia con restricción de órganos, que puede estar asociada con eosinofilia periférica. Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos también se clasifican como parte de este grupo. Otros ejemplos de trastornos de superposición son la neumonía eosinofílica y el síndrome de mialgia - eosinofilia (Curtis, 2015).

La categoría de HES “asociado” se compone de eosinofilia periférica significativa en condiciones conocidas que pueden causar eosinofilia. Estos incluyen EGPA (Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis), mastocitosis sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, VIH, entre otros. Nuevamente, es importante considerar estos trastornos en el diagnóstico diferencial y la evaluación de la eosinofilia, ya que el tratamiento puede adaptarse al estado de enfermedad. También existe una entidad conocida como síndrome de Gleich o angioedema episódico con eosinofilia (EAE) que se caracteriza por ocurrencias episódicas de importantes eosinofilia, a menudo con angioedema asociado, que puede ocurrir de manera cíclica (Curtis, 2015).

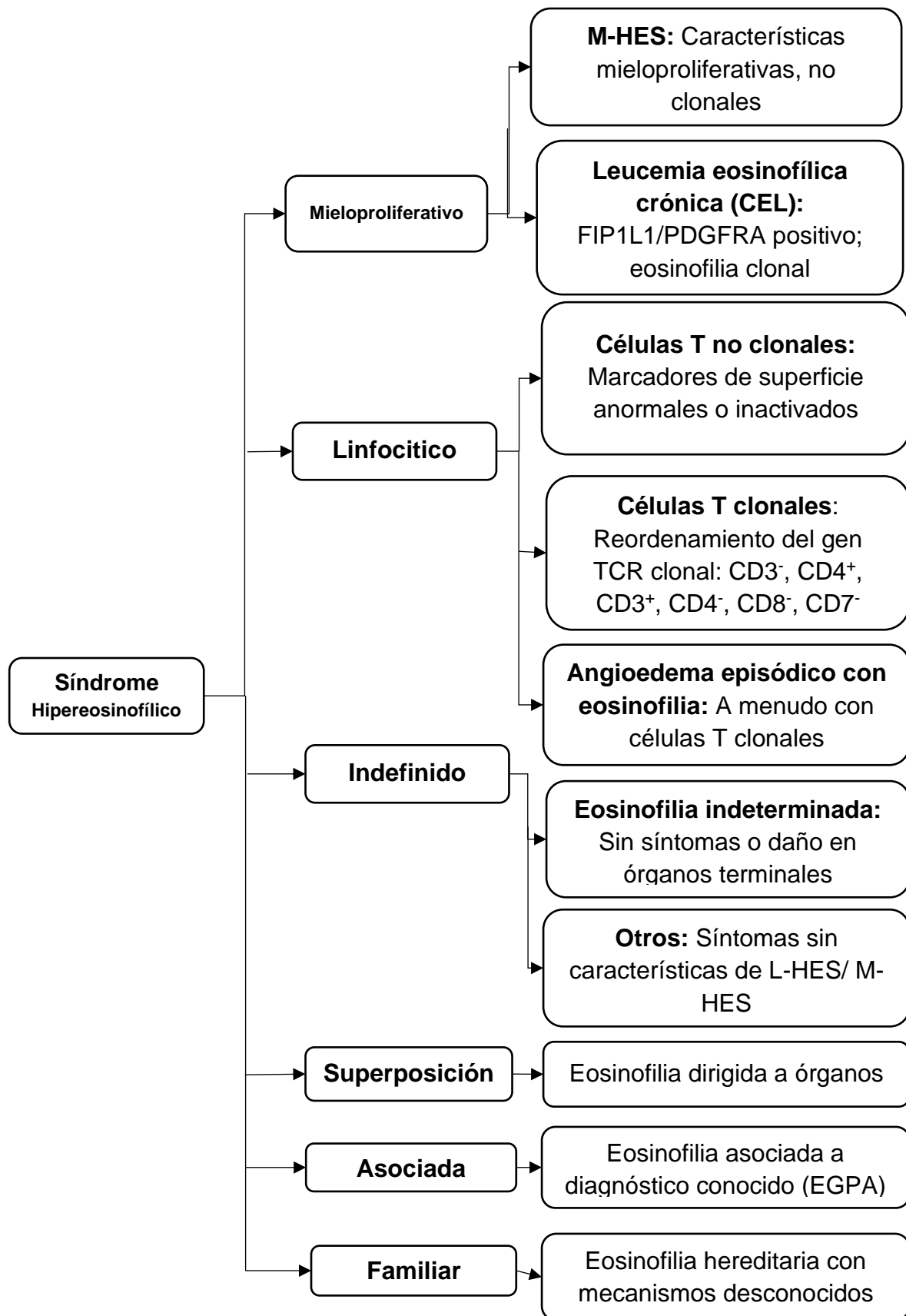


Figura 3. Clasificaciones del síndrome hipereosinofílico. Adaptada de Curtis, 2015

Objetivo general

Proponer una guía para el abordaje diagnóstico por el laboratorio, de hipereosinofilia en pacientes pediátricos mediante revisión bibliográfica.

Objetivos particulares

- Comprender y definir el término hipereosinofilia
- Revisar las causas de hipereosinofilia en pacientes pediátricos
- Establecer un algoritmo para el diagnóstico de hipereosinofilia a partir de las pruebas de laboratorio

Justificación

La prevalencia general de hipereosinofilia (HE) en la población pediátrica sigue siendo desconocida ya que no existen estudios poblacionales. Varios estudios de cohortes retrospectivos se han centrado en la HE dentro de la población adulta, sin embargo, existe una escasez de datos sobre este tema en la literatura pediátrica, que se compone principalmente de informes de casos individuales y un pequeño número de series de casos. Existen pocos datos con respecto a la presentación clínica, etiologías subyacentes y pronóstico de la HE en la población pediátrica y cómo puede diferir de la población adulta (Schwartz, 2018).

La eosinofilia causada por parásitos, es la principal causa de eosinofilia en la edad pediátrica (Uribe, 2014). Aunque algunas infecciones causantes de eosinofilia pueden autolimitarse en el tiempo, otras pueden originar morbimortalidad importante (p.ej., la toxocariosis, la estrongiloidosis o las formas crónicas de esquistosomiasis o filariosis) o tener implicaciones de salud pública (transmisibilidad y/o carga futura de enfermedad) por esto es necesario recalcar la importancia de un diagnóstico precoz en el cual también se incluyan medidas para prevenir en personas asintomáticas la presencia de alguna enfermedad potencialmente grave (Cañas, 2016).

Diagnóstico

La estrategia para la evaluación diagnóstica de una eosinofilia de hallazgo incidental o como única alteración de laboratorio, debe basarse en los resultados de una historia clínica y exploración física detalladas, que son en definitiva los que ayudan a delimitar el número y tipo de exploraciones de laboratorio analíticas que conviene efectuar. Hoy se cree que la extensa evaluación de laboratorio recomendada previamente por algunos expertos no está justificada, a menos que la historia clínica y la exploración física indiquen la necesidad de efectuarla (Bosch, 2001).

Definir el mecanismo subyacente que propaga la eosinofilia en un paciente pediátrico es un primer paso importante en el manejo de HE pediátrica, ya que el tratamiento eficaz depende de saber si se trata de los mismos eosinófilos o de una condición secundaria que está impulsando su producción. Dadas las diversas causas de HE pediátrica, es necesario un enfoque diagnóstico sistemático. En general, el grado de eosinofilia rara vez es útil para identificar la causa, con excepciones que ocurren cuando existe eosinofilia leve persistente (500 - 1500 eosinófilos/ μ L) es más probable que se observe en la enfermedad atópica; eosinofilia grave ($\geq 100\ 000$ eosinófilos/ μ L) puede que sea causado por una neoplasia mieloide (Schwartz, 2018).

Aunque muchas veces, la atención se ha centrado en clasificar pacientes sobre la base de sus niveles de eosinófilos en sangre, la disfunción orgánica es causada por eosinófilos activados que se infiltran en el tejido, que no siempre se refleja en un incremento de los eosinófilos en sangre. En consecuencia, el paso más importante en la evaluación inicial de un niño que presenta HE es evaluar la presencia y el grado de los síntomas de la enfermedad, incluidos los signos de afectación de tejidos u órganos. La urgencia de la evaluación depende según la agudeza de los síntomas de la enfermedad, el tipo de tejido/órgano afectado y el grado de disfunción orgánica (Schwartz, 2018).

Todos los niños que cumplan con los criterios de diagnóstico de HE (≥ 1500 eosinófilos/ μ L) en al menos dos ocasiones distintas (intervalo ≥ 1 mes) o eosinofilia tisular marcada o eosinofilia de moderada a grave con sintomatología, se

debe realizar una evaluación de diagnóstico inicial para tratar de determinar la etiología subyacente. Un examen físico cuidadoso debe realizarse en cada visita, teniendo en cuenta la presencia de fiebre, obstrucciones nasales, ruidos pulmonares anormales o disminuidos, erupciones cutáneas, sensibilidad abdominal, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, enrojecimiento o hinchazón de las articulaciones. La evaluación de laboratorio debe incluir hemograma completo y diferencial para evaluar anomalías en las otras líneas de células sanguíneas. Se debe realizar un frotis para evaluar la presencia de glóbulos blancos, blastos u otras células sanguíneas que podrían sugerir un trastorno hematológico. Si se observan blastos, LDH elevada, ácido úrico elevado, está indicada la consulta hematológica/oncológica. Se debe realizar la aspiración y biopsia de la médula ósea para cualquier niño cuya evaluación inicial no demuestre una clara etiología secundaria, una causa hematológica primaria de la eosinofilia sigue siendo posible. Además, el aspirado de la médula ósea es apropiado para cualquier niño gravemente enfermo con afectación de órganos y sin diagnóstico subyacente específico, los niños con un recuento de eosinófilos > 100 000 eosinófilos/ μ L o niños con características anormales en su frotis de sangre periférica (glóbulos blancos inmaduros o displásicos, trombocitopenia o anemia inexplicable). Un examen de química sanguínea y creatinina deben realizarse para evaluar la evidencia de daño renal o vesical. Resultados anormales podrían sugerir una insuficiencia suprarrenal subyacente. Las pruebas de función hepática y cardíaca, los niveles de troponina (para evidencia de enfermedad miocárdica subclínica) también debe obtenerse. Los pacientes con troponina elevada deben evaluarse más a fondo con electrocardiografía y ecocardiografía. Debe obtenerse el nivel sérico de B12 como marcador de detección de neoplasias mieloproliferativas y síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

Con la finalidad de descartar infecciones por parásitos se deben solicitar exámenes coproparasitoscópicos también incluir detección de anticuerpos séricos para parásitos endémicos (*Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*). La indicación para las pruebas adicionales de parásitos generalmente se determinan por exposición (dieta, viaje). Se debe completar una radiografía de tórax para evaluar la afectación pulmonar.

En pacientes con historial de infecciones recurrentes, linfadenopatía y/o hepatoesplenomegalia, se sugiere practicar citometría de flujo para evaluar linfocitos(marcadores específicos para: CD2, CD5, CD6, CD7, CD8, CD25, CD27, CD32, CD41, CD45RO, TCR α/β , TCR γ/δ , HLA-DR y CD95 si se sospecha de L-HES). Finalmente, dependiendo de los factores de riesgo, puede estar indicada la prueba para detección de VIH, en aquellos pacientes en quienes la evaluación anterior no es concluyente y no se observan signos de afectación de órganos, está indicado repetir el frotis sanguíneo diferencial cada 2 a 6 meses para monitorear los niveles de eosinófilos. Si el AEC permanece estable y el niño permanece aparentemente sano, se sugiere repetir las pruebas anteriores a los 12 meses. El desarrollo de nuevos síntomas o un AEC creciente debería impulsar una reevaluación más inmediata (Schwartz, 2018).

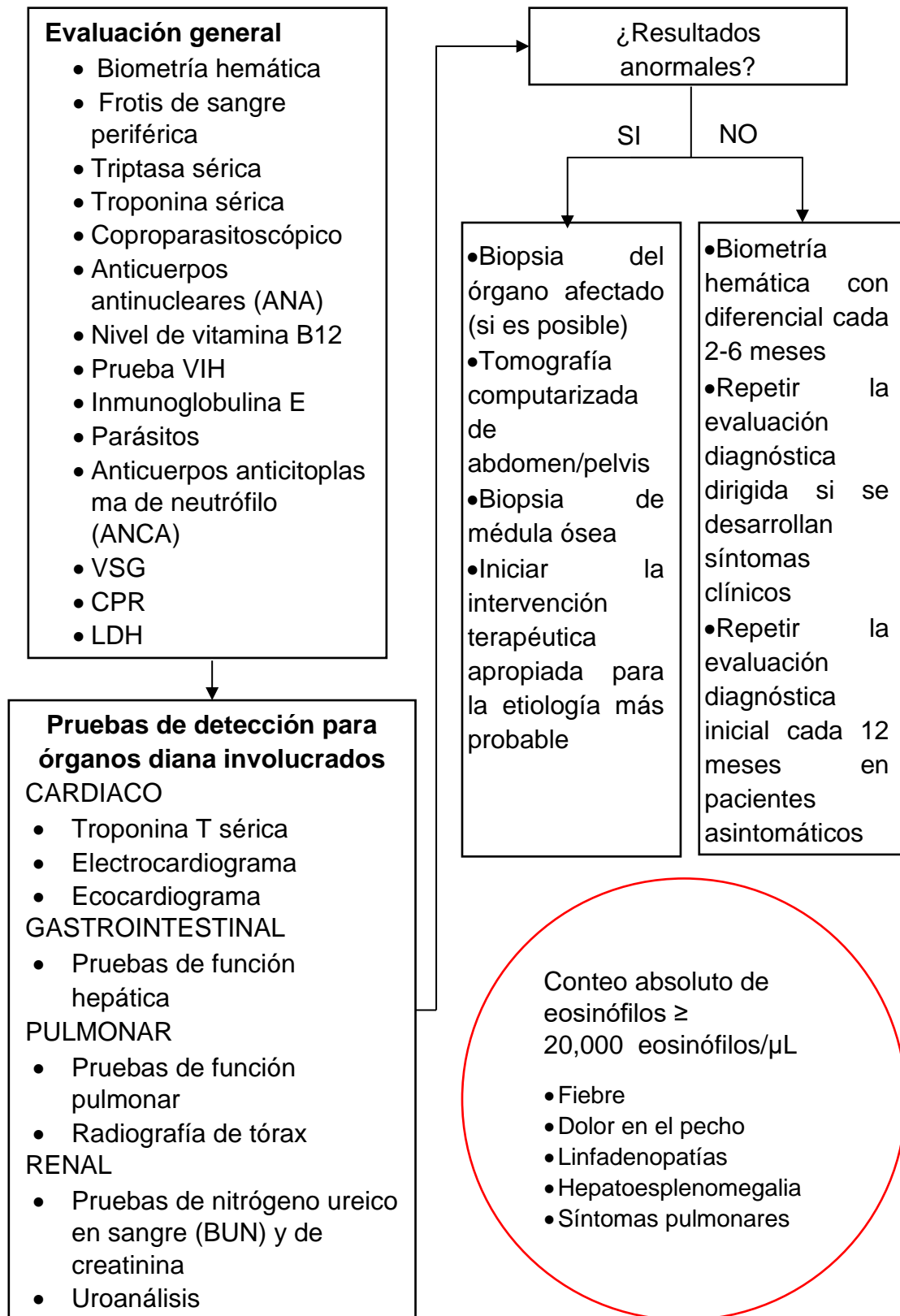


Figura 4. Esquematización modificada del enfoque diagnóstico para el niño que presenta hipereosinofilia (HE) inexplicable y/o eosinofilia moderada a grave con manifestaciones clínicas. En cuanto a los síntomas y hallazgos de laboratorio que deberían orientar a los médicos a realizar una evaluación más cuidadosa, se señalan en el círculo rojo. VSG, velocidad de sedimentación globular; CPR, proteína C reactiva; LDH, lactato deshidrogenasa. Adaptada de Schwartz, 2018 y de Curtis, 2015.

Interpretación de las pruebas diagnósticas

Biometría hemática

La biometría hemática es una de las pruebas de laboratorio más comunes que se realizan en la actualidad. Da información sobre la producción de todas las células sanguíneas e identifica la capacidad de transporte de oxígeno a través de la evaluación de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito. También proporciona información sobre el sistema inmunológico a través de la evaluación de los glóbulos blancos. Estas pruebas son útiles para el diagnóstico de algún tipo de anemia como las nutricionales o las causadas por enfermedades crónicas (causado por deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12), ciertos cánceres, infecciones, hemorragias, alergias e inmunodeficiencias, así como el seguimiento de efectos secundarios de ciertos medicamentos (Beverly, 2003).

Diagnóstico de parásitos

Para la investigación intencionada de parásitos, es necesario considerar la sospecha clínica, incluyendo signos y síntomas, así como la procedencia o el historial de viajes, pues hay helmintiasis cosmopolitas como es el caso de las infecciones causadas por *Ascaris lumbricoides* y *Strongyloides stercoralis*

La elección de la técnica coproparasitológica se realiza a partir de la observación macroscópica de la muestra, la alteración en la consistencia (heces líquidas o muy blandas), la presencia de moco y/o sangre, hace necesario analizar la muestra mediante el examen microscópico directo, el uso de solución salina isotónica, permite observar las formas móviles tanto de helmintos, como el caso de larvas de *Strongyloides stercoralis*, y trofozoitos de protozoarios.

En virtud de que el diagnóstico de parásitos intestinales, está basado en la identificación al microscopio de las características morfométricas de las estructuras parasitarias y con el fin de aumentar la probabilidad de detección de las mismas, en el laboratorio se realizan técnicas de concentración mediante flotación, como la técnica de Faust, basada en el uso de la solución de sulfato de zinc para hacer flotar a las estructuras parasitarias, también se pueden emplear técnicas de sedimentación, como la técnica de sedimentación simple o la técnica de Ritchie que permiten la identificación de huevos, larvas de helmintos o quistes de protozoos (Salas, 2017).

Existen técnicas especiales como es el caso de la técnica de Baerman, dirigida a la recuperación de larvas de *Strongyloides stercoralis*, basada en el termotropismo y el hidrotropismo que presenta esta fase parasitaria.

Las técnicas empleadas pueden ser cualitativas, y solo dar una idea de la presencia o ausencia de parásitos en heces, o bien como en el caso de la técnica de Kato-Katz proporcionar información sobre la magnitud de la infección, al permitir la cuantificación de los huevos de helmintos.

En general en los exámenes coproparasitológicos se reporta la presencia de parásitos escribiendo el género y la especie así como la fase parasitaria. En caso de no estar presentes el resultado es “No se observaron parásitos”.

Velocidad de sedimentación globular

Todo proceso inflamatorio en fase de actividad determina un incremento de la concentración en el plasma de diversas proteínas que, en conjunto, se conocen como proteínas reactivas o reactantes de fase aguda. La presencia de dichas proteínas en el plasma durante los episodios de inflamación provoca un cambio en la carga de la superficie de los hematíes que tienden a sedimentar con mayor rapidez. La VSG es, por tanto, un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda. La proteína que más contribuye al aumento de la VSG es el fibrinógeno (en un 55 %), seguido de la α -2 macroglobulina, inmunoglobulinas y albúmina (Merino, 2002).

Proteína c reactiva

La prueba de la proteína C reactiva (CRP) es útil para indicar infección, lesión en los tejidos y para controlar la progresión de enfermedades crónicas. La CRP ha recibido considerable atención como marcador pronóstico de futuros eventos cardiovasculares. Aunque su principal función aún no está clara, CRP ahora se aprecia como un modulador de la inmunidad innata más que solo un indicador de inflamación (Wu, 2015).

Triptasa sérica

La triptasa es una proteasa neutra que se encuentra preformada en los gránulos secretorios de los mastocitos humanos siendo liberada, junto con otros mediadores,

cuando se produce la activación y consiguiente degranulación de los mastocitos (Fernández, 1998). La triptasa es un mediador muy específico de los mastocitos, esto convierte a la triptasa en el marcador ideal de la activación mastocitaria. Por ello, su determinación se utiliza como un marcador de anafilaxia. Más si se tiene en cuenta la estabilidad de la molécula y que puede ser detectada durante varias horas después del cuadro sistémico (Joan, 2003).

Un marcador bien establecido y muy importante para el diagnóstico de mastocitosis sistémica son los niveles de triptasa. De hecho, los niveles séricos totales de triptasa reflejan la masa tumoral de mastocitos. En los pacientes sin afectación sistémica, los niveles son normales o están sólo levemente elevados; niveles elevados de triptasa aumentan la posibilidad de que se trate de una mastocitosis sistémica con afectación multiorgánica (la mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica tienen niveles de triptasa superiores a 0.02 ng/ μ L). En las neoplasias mieloides, en especial, la leucemia mieloide crónica, también se han detectado niveles elevados de triptasa, e incluso pueden elevarse durante una reacción alérgica, por lo que no se trata de un marcador totalmente específico. Basándose en estas limitaciones, Valent et al, proponen como criterio diagnóstico de mastocitosis sistémica unos niveles de triptasa elevados de forma persistente, y Schwartz propone que para tener una alta sospecha de mastocitosis, no basta con que la triptasa sérica sea ≥ 0.02 ng/ μ L, sino que la relación entre ésta y la β -triptasa también sea ≥ 20 , en ausencia de otros trastornos mieloides. En las anafilaxis, están elevadas tanto la triptasa sérica total (α y β), como la β -triptasa, pero la relación entre la total y la segunda es ≤ 10 . Aún se necesitan más estudios para discernir si este criterio es más sensible o no que el hallazgo de mastocitos en médula ósea (Molina, 2008).

Troponina sérica

La troponina es una proteína globular de gran tamaño (aprox. 70 000 daltons) reguladora de la contracción del músculo cardíaco. Contiene tres subunidades polipeptídicas: troponina C (fijadora de calcio), troponina I (inhibidora de la interacción actina-miosina) y troponina T (fijadora de tropomiosina), las cuales son liberadas hacia el torrente sanguíneo durante un infarto al miocardio, por pérdida de la integridad de la membrana celular. Las troponinas cardíacas no se detectan habitualmente en la sangre, por lo que su presencia es siempre patológica.

Actualmente existen inmunoensayos para la detección tanto de troponina I como T, mostrando ambas moléculas características diagnósticas similares, considerándose los biomarcadores más sensibles y específicos de daño miocárdico. Los datos acumulados indican que tanto troponina I como T aparecen en el suero entre 4 h y 10 h después del inicio del infarto, tienen su pico entre las 12 h y 48 h, permaneciendo elevadas entre 4 y 10 días (Guzmán, 2010).

Inmunoglobulina E

Los niveles de inmunoglobulina IgE son los más bajos de todas las inmunoglobulinas y, en suero, las cifras oscilan según el laboratorio entre 0 y 100 UI/mL. El aumento de la IgE sérica está descrito fundamentalmente en enfermedades alérgicas, inflamatorias, autoinmunes, neoplásicas, y algunas inmunodeficiencias primarias. Además hay factores asociados a niveles elevados de IgE como la edad, el sexo, la raza y la obesidad. La IgE ha demostrado su validez como marcador de infección helmíntica presentando incluso, una mayor sensibilidad que la eosinofilia en el diagnóstico de helmintiasis. Sin embargo, la utilidad de la IgE en el estudio de las eosinofilia y/o helmintiasis no está bien definida. El aumento de la IgE se puede observar tras dos semanas de contacto parasitario, condicionado fundamentalmente por la carga parasitaria y si se trata de una parasitosis múltiple (Salas, 2017).

Prueba de VIH

Si existen factores de riesgo deberá realizarse serología para VIH debido a que se han asociado a un incremento en el número de eosinófilos a medida que avanza la inmunodepresión (Pérez, 2004).

El diagnóstico del VIH a nivel pediátrico no es diferente al de los adultos. La única excepción es en los casos de una infección vertical (aquellas adquiridas por el neonato durante la gestación). (Weinberg, 2020). Las pruebas rápidas pueden emplearse para realizar el diagnóstico presuntivo de VIH. Para una prueba confirmatoria y altamente específica se necesita la realización de un Western Blot. (Álvarez, 2017).

Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos. La determinación de ANCA se realiza a través de la inmunofluorescencia indirecta (IFI) a partir de neutrófilos fijados en láminas portaobjetos y la positividad de la fluorescencia se debe confirmar por el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (enzyme-linked immunosorbent assay ELISA) para determinar la especificidad antigénica, aunque algunos autores plantean que la utilización simultánea de ambos métodos ha demostrado mayor valor diagnóstico (Martinez, 2015).

Lo que se ha visto es que cuando los ANCA se unen a su antígeno diana activan los neutrófilos e inducen degranulación, con la consiguiente liberación de enzimas, citocinas proinflamatorias y la generación de un estallido respiratorio conduciendo al daño endotelial y, eventualmente, al proceso vasculítico. La prueba para medición de ANCA se debe realizar solo mientras haya una sospecha clínica, de lo contrario la prueba tiene muy baja sensibilidad (Mendez, 2018).

Anticuerpos antinucleares

Los ANA son un amplio grupo de autoanticuerpos que reconocen macromoléculas integradas en la estructura del núcleo celular y algunos componentes citoplasmáticos. El método que se utiliza para la identificación de los ANA es por convención, la inmunofluorescencia indirecta (IFI), aunque actualmente se han desarrollado nuevas técnicas para la detección de estos anticuerpos. El rango normal de títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) varía entre laboratorios, pero normalmente es menor que 1/40 o 1/80 (Martinez, 2015).

Pruebas de función hepática

Las pruebas de función hepática consisten en la medición en sangre de la concentración de bilirrubina y de la actividad de ciertas enzimas presentes en el hígado (denominadas GOT, GPT, FA y GGT). La elevación de sus valores normales nos indica que existe una lesión del hígado (aunque también pueden alterarse en procesos no hepáticos) (Busto, 2015).

Tabla 7. Valores de las pruebas de función hepática

PRUEBA	VALOR NORMAL	UTILIDAD
Bilirrubina total Bilirrubina Conjugada	0.3 - 1.0 mg/dL	Diagnóstico de ictericia
Fosfatasa alcalina	15 - 130 UI/L	Diagnóstico de colestasis
GOT	5 - 40 UI/L	Diagnóstico precoz de enfermedad hepatocelular
GGT	10 - 48 UI/L	Diagnóstico de abuso de alcohol, marcador de colestasis biliar
GPT	5 - 35 UI/L	Cirrosis
Albúmina	35 - 50 g/L	Procesos inflamatorios e infecciosos
Tiempo protrombina	12 - 16 segundos	Enfermedad hepática
Gamma-globulina	5 - 15 g/L	Diagnóstico de hepatitis crónica y cirrosis

Modificado de: Casanova, 2004.

Pruebas de función renal

Para evaluar la función renal en pediatría, hay que elegir entre diferentes pruebas de laboratorio. Debido a que los riñones participan en muchos procesos esenciales para el organismo y que la edad puede influir en la función (Espinosa, 2008).

El diagnóstico está compuesto por varias pruebas que identifican las distintas sustancias eliminadas por el riñón. Su resultado es de gran importancia en el estudio inicial de enfermedades de origen urinario o sistémico. La interpretación se basa en tres componentes: físico, químico y microscópico (Lozano, 2015).

Iniciamos con la prueba más simple y accesible en la consulta de Atención Primaria, como es la tira reactiva de orina, que nos puede dar mucha información inicial sobre las diferentes patologías renales (hematuria, proteinuria, etc.), así como de su seguimiento. Posteriormente, se analizan los diferentes métodos que nos permiten calcular el filtrado glomerular renal, que representa la funcionalidad de las nefronas

renales y, por último, analizamos la función tubular renal para poder interpretar las alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo ácido base (Espinosa, 2017).

Tratamiento

La elección adecuada de la terapia en HES requiere varias consideraciones, incluido el grado de eosinofilia o disfunción de órganos, se requiere disminuir el grado de eosinofilia rápidamente debido a la fisiopatología subyacente y los posibles efectos adversos de la terapia (Curtis, 2015).

El objetivo principal del tratamiento es reducir los niveles de eosinófilos en sangre y tejidos, evitando de esta manera la progresión de la infiltración y el daño por la liberación de sus productos, por lo que la terapia a utilizarse debe elegirse de acuerdo con la urgencia relativa que se tenga en reducir estas células y poniendo en la balanza el riesgo/beneficio para el paciente antes de completar todos los estudios necesarios para identificar la variante (López, 2014).

Opciones terapéuticas

1) Glucocorticoides

Los corticosteroides han sido algunos de los agentes terapéuticos ampliamente utilizados y más eficaces en el tratamiento de HES. Los esteroides pueden disminuir los niveles de LT CD3⁻ CD4⁺ aberrantes en L-HES, que pueden proporcionar alguna asociación con la reducción de la eosinofilia (Curtis, 2015).

Los glucocorticoides, como prednisona, siguen siendo la primera línea para la mayoría de los pacientes con HES, excepto los que tienen la variante mieloproliferativa. La dosis por utilizar varía desde 0.5-2 mg /Kg/día y se debe ajustar según conteo de eosinófilos, signos y síntomas del paciente. A pesar de la disminución de los eosinófilos en sangre periférica, la acción de estos medicamentos en el órgano infiltrado es variable de un paciente a otro y está muy relacionada con el momento de inicio de la terapia (López, 2014).

La acción de los corticoides involucra diversos mecanismos:

- a. La inhibición en la síntesis de citocinas y quimiocinas que participan en la maduración y activación de los eosinófilos.
- b. Inducción de apoptosis de los eosinófilos al bloquear la acción de la Interleucina-5 y el GM-CSF en el desarrollo de los eosinófilos.
- c. Redistribución de los eosinófilos de la sangre periférica al bazo y los ganglios linfáticos.
- d. Disminución de los niveles de eotaxina 3 (Fischman, 2007).

Se considera que la tasa de supervivencia es de más de 80 % para los pacientes que responden, sin embargo, las recaídas son comunes y a veces es necesario administrarlos por tiempos prolongados o cambiar a otro tratamiento (López, 2014).

La principal limitación en el uso de los corticoides son los efectos adversos que se producen en la terapia a largo plazo (Fischman, 2007).

Si se requieren dosis de prednisona mayores a 10 mg/d de mantenimiento o las recaídas son muy constantes, hidroxiurea o interferón alfa son opciones que se puede adicionar y para los pacientes que no responden o deben ser suspendidos por sus efectos adversos ciertas moléculas, como ciclosporina A, mepolizumab, alemtuzumab, reslizumab y recientemente el anticuerpo contra la cadena alfa del receptor de la IL-5 (MEDI-563), han demostrado ser benéficas (López, 2014).

2) Agente Citotóxicos

Los agentes citotóxicos han sido considerados la segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que persisten con daño de órgano blanco a pesar del tratamiento con corticoides (Fischman, 2007).

Los recuentos de eosinófilos bajan por la inhibición producida en la síntesis de ADN en las células de la médula ósea (Fischman, 2007).

La Hidroxiurea es un agente de segunda línea de uso común para HES. Está fácilmente disponible y es relativamente económico, por lo que es una opción

terapéutica razonable. La dosis recomendada es de 0.5 a 2 g diarios, sin embargo, esto debe estar limitado debido a efectos secundarios hematológicos y gastrointestinales (Curtis, 2015). A pesar de que algunos pacientes responden a bajas dosis la mayoría requiere de dosis mayores para un adecuado control de la eosinofilia. La toxicidad de la droga limita su utilidad como monoterapia, sobre todo al incrementar la dosificación (Fischman, 2007).

La Vincristina presenta menor toxicidad sobre la médula ósea, por lo que se la prefiere en aquellos pacientes con reserva medular disminuida. Se utiliza a dosis de 1 a 2 mg por vía endovenosa y puede ser eficaz rápidamente en la disminución de recuentos extremadamente altos de eosinófilos. Su uso prolongado puede provocar neuropatía periférica, difícil de distinguir de la causada por la hipereosinofilia. Otras que han sido utilizadas con resultados variables son: Ciclofosfamida, Busulfán, Metrotexate, Clorambucilo, 6-tioguanina, citarabina y cladribine (Fischman, 2007).

3) Terapia Inmunomoduladora

Clínicamente, este agente mostró beneficio en pacientes que no respondieron a la terapia con hidroxiurea y corticosteroides (Curtis, 2015).

El interferón α actúa como modificador de la respuesta biológica de los eosinófilos por medio de:

- Inhibición de la quimiotaxis.
- Disminución de la producción de peróxido de hidrógeno en respuesta a diversos estímulos
- Efectos indirectos sobre factores de crecimiento y citocinas que regulan la producción de eosinófilos: inhibición de la síntesis de GM-CSF, IL-5 por células CD3⁻ y CD4⁺ (Fischman, 2007).

Se utilizan dosis iniciales de 3 millones de UI tres veces por semana, pero como la disminución de los recuentos de eosinófilos no son evidentes luego de varias semanas de tratamiento, alcanzar la dosis efectiva puede llevar varios meses. La asociación con hidroxiurea parece potenciar su acción sin incrementar los efectos

adversos por lo que esta combinación puede ser válida en casos de intolerancia (Fischman, 2007).

La ciclosporina ha sido utilizada ocasionalmente en pacientes con síndrome hipereosinofílico, usualmente en combinación con corticoides. Su uso está basado en la inhibición de la activación de los LT, por bloqueo de la acción anti-apoptótica de la interleucina 2 (Fischman, 2007).

4) Imatinib

El imatinib, un inhibidor selectivo de receptores tirosina quinasa, constituye la primera línea de manejo en quienes se identifica la mutación F/P y en los pacientes con características mieloproliferativas (López, 2014). Con dosis bajas (100 mg/día), pocos pacientes han alcanzado remisiones duraderas, pero con dosis de 400 mg, algunos pacientes han obtenido una buena respuesta que se mantuvo en el tiempo (Fischman, 2007).

5) Anticuerpos Monoclonales contra IL-5

Dos anticuerpos Monoclonales contra la IL-5 han sido recientemente desarrollados como blanco contra los eosinófilos al interferir en la interacción de la interleucina con su receptor:

- Mepolizumab: es un anticuerpo de ratón del subtipo IgG1/kappa que bloquea la unión de la interleucina 5 a la subunidad alfa del receptor de membrana expresado en los eosinófilos.
- SCH55700: es un anticuerpo de ratón del subtipo IgG4/kappa que neutraliza a la Interleucina 5 al unirse a sus aminoácidos 89-92 (Fischman, 2007).

6) Fototerapia

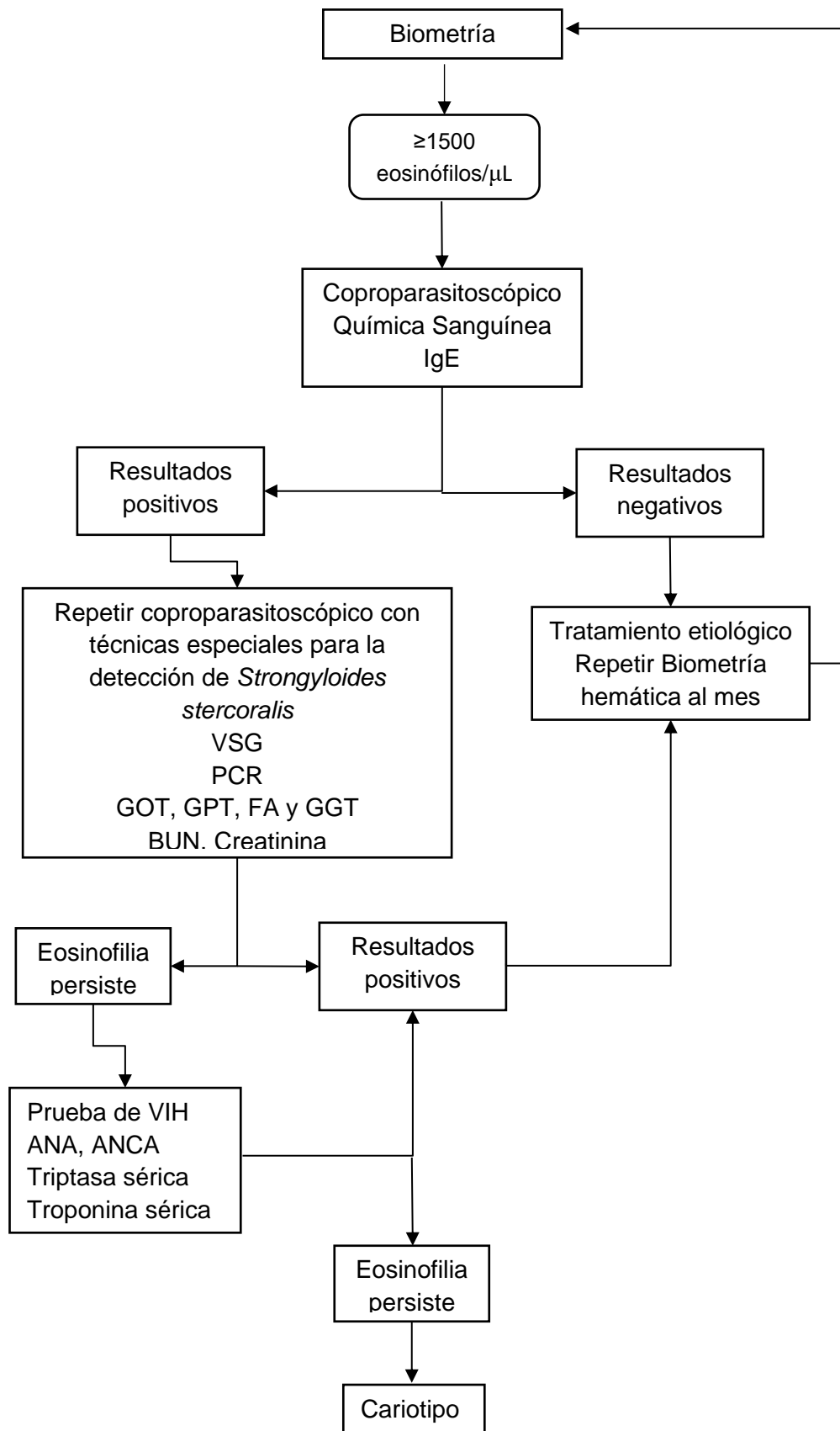
La fotoquimioterapia extracorpórea (fototerapia), que suprime los clones de LT responsables de entidades como el linfoma cutáneo de LT, dermatitis atópica y la enfermedad de injerto versus huésped, está surgiendo como propuesta para la variante linfocítica (López, 2014).

7) Trasplante Alogénico de Médula Ósea.

El trasplante alogénico de médula ósea ha sido utilizado exitosamente en varios pacientes con síndrome hipereosinofílico, con una media de supervivencia libre de enfermedad que oscila entre 8 meses y 5 años; sin embargo, la morbimortalidad del procedimiento continúa siendo considerable. Si bien su rol no está bien establecido, esta modalidad de tratamiento debería reservarse para aquellos pacientes con daño de órgano blanco progresivo luego de haberse utilizado todas las opciones terapéuticas previamente mencionadas (Fischman, 2007).

El trasplante alogénico no mieloablativo de precursores hematopoyéticos sería la última opción en pacientes que no han respondido, a pesar de todos los tratamientos disponibles (López, 2014).

Algoritmo propuesto para el diagnóstico de HES



Discusión

Se realizó una revisión bibliográfica en las principales bases de datos como PubMed, National Center for Biotechnology Information, TESIUNAM y Biblioteca digital UNAM, de artículos principalmente de los últimos cinco años. De manera complementaria se utilizaron plataformas digitales disponibles como del Centers for Disease Control and Prevention, SciELO y bibliotecas digitales para la elaboración de un algoritmo simplificado para el diagnóstico de la hipereosinofilia en pacientes pediátricos

La eosinofilia puede ser un hallazgo incidental o sintomático. Para su diagnóstico requiere una aproximación estructurada basada en áreas geográficas, riesgos de exposición ambientales y conductuales, y síntomas asociados. La evaluación inicial debe incluir anamnesis y exploración física dirigidas, analítica básica y complementada con otras pruebas según procedencia y sospecha clínica (Cañas, 2016).

El principal reto es detectar la causa que la produce para poder tratarla debido a que las manifestaciones clínicas de las múltiples causas de la eosinofilia son extraordinariamente variadas y pueden afectar a todos los órganos y sistemas. La evaluación del paciente con eosinofilia supone un gran reto diagnóstico para el clínico, y puede resultar difícil y desalentador si se pretende descartar todas las etiologías posibles. Por ello, debe realizarse de una forma estructurada e individualizada, basada en áreas geográficas y en los grados de exposición o de riesgo de cada paciente concreto, para optimizar el esfuerzo diagnóstico y minimizar procedimientos innecesarios.(Cañas, 2016).

En todo paciente con eosinofilia se deben examinar al menos tres muestras seriadas de heces recolectadas en días diferentes, en un periodo no mayor a una semana, lo anterior para aumentar la probabilidad de detectar estructuras parasitarias, buscando quistes o trofozoítos (protozoarios) y huevos o larvas (helminetos). La sensibilidad también va a depender de cómo se recoja y almacene, del número de elementos parasitarios en las heces (a menor número, menor capacidad de detección), del tipo de parásito y de la fase evolutiva en la que se encuentre (Perez, 2017). Un estudio completo también debe incluir examen en fresco, cuando la muestra presente

alteración en la consistencia, tenga moco o sangre. Otras técnicas de concentración como la de Ritchie o Faust y de ser necesario tinciones específicas como la de kinyoun, para la búsqueda intencionada de coccidias intestinales. Las investigaciones más complejas o invasivas deben reservarse para los pacientes sintomáticos sin diagnóstico etiológico tras el estudio básico inicial, aquellos cuyos datos clínicos, epidemiológicos o complementarios sugieran etiologías que requieran otras técnicas, y para los pacientes cuya eosinofilia no responda a tratamiento dirigido o empírico (Cañas, 2016).

Dado que los parásitos son la principal causa de eosinofilia y en ausencia de un diagnóstico concreto, en ocasiones se prescribe un tratamiento empírico con antihelmínticos. Este manejo pretende evitar su derivación al siguiente nivel (Perez, 2017). Si la eosinofilia persiste el tratamiento se debe individualizar según las características del paciente y del fármaco elegido. También se recomienda la detección de anticuerpos séricos contra *Toxocara canis*, pues el humano es hospedero accidental, y las fases adultas no se eliminan. En los pacientes con diagnóstico etiológico es importante monitorizar la evolución de la cifra de eosinófilos tras el tratamiento dirigido e, idealmente, comprobar la curación clínica y parasitológica. En los pacientes sin diagnóstico etiológico tratados empíricamente se debe comprobar la normalización de la cifra de eosinófilos. Por lo general, descienden a los 15-20 días del tratamiento, y se normalizan a los 1-3 meses, aunque con amplias variaciones (Cañas, 2016).

Las pruebas diagnósticas son una herramienta de ayuda a la decisión clínica y le va a permitir al médico tomar una decisión terapéutica. Las pruebas de laboratorio mencionadas son pruebas diagnósticas a las que generalmente se puede acceder con facilidad y rapidez, y con un coste normalmente menor que el de los estudios de gabinete u otras exploraciones. Su capacidad para diagnosticar una determinada patología está condicionada por la sensibilidad y especificidad propias de la prueba y el riesgo que supone su realización o los efectos secundarios indeseables (por ejemplo radiación, intoxicación, etc.). Incluso los avances tecnológicos han propiciado la incorporación de nuevas metodologías (García, 2008).

Conclusiones

Se logró diferenciar el término síndrome hipereosinofílico, hipereosinofilia y eosinofilia en donde el primero es un trastorno caracterizado por eosinofilia en al menos dos ocasiones con un intervalo de un mes, el segundo se trata de una eosinofilia ≥ 1500 eosinófilos/ μL (con o sin daño tisular) y el tercero solamente hace referencia al aumento del número de eosinófilos.

Se describieron las causas de este síndrome en pacientes pediátricos y se propuso un algoritmo para su diagnóstico tratando de evitar la pérdida de tiempo y trabajando en equipo con el médico para el beneficio del paciente.

Bibliografía

- Álvarez, R. (2017). Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Acta Med Peru.* 2017; 34(4):309-16. [En línea] Obtenido el 19 de mayo de 2022 de <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v34n4/a09v34n4.pdf>
- Artinyan, E.; Kirkoyun, H.; Akgul, O. et al. (2014). Research on *Toxocara Canis* antibodies obtained from patients with eosinophilia. Department of Parasitology (EA, HKU, OA, SA, YAO), Medical Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University. [En línea] Obtenido el 8 de junio de 2021 de DOI: 10.4103/0255-0857.142239
- Beverly, G.; Parker, K.; George, B. et al. (2003). Understanding the Complete Blood Count With Differential: *journal of perianesthesia nursing.* Volumen 18, 96–117. [En línea] Obtenido el 9 de junio de 2021 de DOI:10.1053/jpan.2003.50013
- Bosch, J. (2001). Síndrome hipereosinofílico. *Medicina Clínica.* Vol. 117. Núm. 10. [En línea] Obtenido el 6 de octubre de 2020 de <https://bit.ly/3c0Efiq>
- Brito, F.; Yamazaki, M.; Espinosa, S. et al. (2003). Eosinófilos: Revisión de la literatura. Vol. 12, Núm. 2: Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC. [En línea] obtenido el 20 de julio de 2020 de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2003/al032d.pdf>
- Busto, V. y Herrero, C. (2015). Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT: *Rev. esp. enferm. dig.* vol.107 no.10. Madrid. [En línea] Obtenido el 10 de diciembre de 2020 de: <https://bit.ly/3nNLjBp>
- Cañas, E.; Praena, J.; Ruíz, M. et al (2016). Aproximación clínica a la eosinofilia importada: Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen Macarena, Sevilla, España. Volumen 34. Páginas 661-684 [En línea] Obtenido el 9 de junio de 2020 de DOI: 10.1016/j.eimc.2016.10.007
- Casanova, D.; Figueras, J. y Pardo, F. (2004). Cirugía hepática: ARÁN. [En línea] Obtenido el 16 de diciembre de 2020 de: <https://bit.ly/3ACTYyr>
- CDC. (2016). Diagnóstico de enfermedades parasitarias: CDC. [En línea] obtenido el 18 de julio de 2020 de: https://www.cdc.gov/parasites/es/references_resources/diagnosis.html

- Curtis, C. y Ogbogu, P. (2015). Hypereosinophilic Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol*. Volumen 50, páginas 240–251. [En línea] Obtenido el 6 de octubre de 2020 de DOI 10.1007/s12016-015-8506-7
- Espinosa, L. y Fernández, C. (2008). Pruebas de función renal. [En línea] Obtenido el 15 de diciembre de 2020 de DOI: 10.1016/S1696-2818(08)74859-5
- Espinosa, L. (2017). Valoración de la función renal: *Pediatr Integral*. [En línea] Obtenido el 19 de agosto de 2021 de: <https://bit.ly/3RgBwS9>
- Fernández, C. (1998). Segunda ponencia: Utilidad práctica de la determinación de triptasa en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas: Hospital Ramón y Cajal. Madrid. [En línea] Obtenido el 9 de diciembre de 2020 de: <http://www.alergoaragon.org/1998/segunda1.html>
- Fischman, L.; Pavlove, M.; Flores, M. (2007). Síndrome Hipereosinofílico. *Revista de hematología* Vol. 11 N° 3: 220-242. Hospital Carlos G. Durand. [En línea] obtenido el 20 de abril de 2020 de <https://bit.ly/3P1oLcE>
- Fleisher, T.; Shearer, W.; Schroeder, H. et al. (2019). *Inmunología Clínica: Principios y Práctica*. 5° ed: Elsevier. [En línea] obtenido el 21 de julio de 2020 de: <https://bit.ly/3nQTo8E>
- García, A.; Caballé, M.; Marín, A. et al. (2008). Uso adecuado del laboratorio clínico: necesidad y tendencias: *Revista del Laboratorio Clínico*. 1(2):75-82. [En línea] Obtenido el 8 de junio de 2021 de: <https://bit.ly/3N4Vc8S>
- Gigola, G. (2004). *Sangre y hematopoyesis*. Santiago de Chile: Editorial de la Universidad Nacional del Sur. [En línea] Obtenido el 18 de febrero de 2022 de <https://bit.ly/3aqIL9n>
- Guzmán, A. y Quiroga, T. (2010). Troponina en el diagnóstico de infarto al miocardio: Consideraciones desde el laboratorio clínico: *Rev Med Chile*. Volumen 138, páginas 379-382. [En línea] Obtenido el 9 de diciembre de 2020 de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v138n3/art20.pdf>
- Heung R. Noh, et al. (2017). Hypereosinophilic syndrome. *Allergy Asthma Proc* 38:78 –81, 2017. [En línea] Obtenido el 14 de septiembre de 2020 de DOI: 10.2500/aap.2017.38.3995
- Joan, T. y Arrondo, E. (2003). *Actualización en alergia ocular*. Tomo I: Editorial Glosa, S.L. [En línea] Obtenido el 9 de diciembre de 2020 de: <https://bit.ly/3NVdp8C>

- Long, H.; Zhang, G.; Wang, L. et al. (2015). Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 50(2), 189–213. [En línea] obtenido el 27 de octubre de 2020 de DOI: 10.1007/s12016-015-8485-8
- López, E.; Ramirez, R.; Franco, C. et al. (2014). Síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg-Strauss ¿Espectro de una misma enfermedad? Nuevos conceptos: *Acta Médica Colombiana* Vol. 39 N°2. Páginas 2-9. [En línea] Obtenido el 22 de octubre de 2020 de: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n2/v39n2a13.pdf>
- Lozano, C. (2015). Examen general de orina: una prueba útil en niños. *Rev. Fac. Med.* 2016 Vol. 64 No. 1: 137-47. [En línea] Obtenido el 19 de mayo de 2022 de <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n1.50634>
- Martínez, G.; Torres, B.; Rangel, S. et al (2015). Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo: positividad y correlación clínica: *Reumatología Clínica*. Volumen 11, páginas 17-21. [En línea] Obtenido el 7 de diciembre de 2020 de: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.010>
- Méndez, T.; Ochoa, L.; Posso, I. et al. (2018). Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas: *Revista Colombiana de Reumatología*. Volumen 25, páginas 112-125. [En línea] Obtenido el 7 de diciembre de 2020 de DOI: 10.1016/j.rcreu.2018.02.004
- Merino, J. (2002). Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular: Elsevier. Vol. 39. Núm. 7, páginas 325-329. [En línea] Obtenido el 15 de enero de 2021 de: <https://bit.ly/2Q4MHOq>
- Molina, G.; Mora, A.; Guillén, C. et al. (2008). Mastocitosis sistémica. Revisión sistemática: *Scielo*. vol.25 no.3. En línea] Obtenido el 7 de diciembre de 2020 de: <https://bit.ly/3uzt1HM>
- Montoya, F. y Sendra, M. (2016). A propósito de un caso: Eosinofilia: *AMF*. [En línea] Obtenido el 26 de abril de 2020 de: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1577
- Pérez, A.; Pardo, J.; Hernández, M. et al. (2004). Manejo práctico de una eosinofilia: *An. Med. Interna*. Vol. 21, 5, pp. 244-252. [En línea] Obtenido el 9 de diciembre de 2020 de: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n5/revision.pdf>

- Pérez, P.; Miranda, E.; Hernández, M. et al. (2017). Eosinofilia en el niño inmigrante, a propósito de un caso: Rev Pediatr Aten Primaria vol.19 no.74 Madrid. [En línea] Obtenido el 9 de diciembre de 2020 de: <https://bit.ly/3PjLjVL>
- Salas, J.; Ramírez, G.; Arellano, J. et al. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia importada en viajeros e inmigrantes: Rev Esp Quimioter. 30(1): 62-78. [En línea] Obtenido el 5 de diciembre de 2020 de: <https://bit.ly/3loFvrw>
- Sattasathuchana, P. y Steiner, J. (2014). Canine eosinophilic gastrointestinal disorders. Animal Health Research Reviews, 15(01), 76–86. [En línea] Obtenido el 16 de abril de 2020 de DOI: 10.1017/S1466252314000012
- Schwartz, J. y Fulkerson, P. (2018). An Approach to the Evaluation of persistent hypereosinophilia in pediatric Patients. 9:1944. [En línea] Obtenido el 12 de abril de 2020 de DOI: 10.3389/fimmu.2018.01944
- Uribe, A. y Sánchez, M. (2014). Enfoque diagnóstico y terapéutico de la eosinofilia. A propósito de un caso: Revista pediátrica atención primaria. Vol. 16 - Num. 61. [En línea] Obtenido el 8 de junio de 2021 de: <https://pap.es/articulo/11948/>
- Weinberg, G. (2020). Inmunodeficiencia humana (HIV) en lactantes y niños. Manual MSD [En línea] Obtenido el 19 de mayo de 2022 de <https://www.msmanuals.com/esmx/professional/pediatr>
- Wu, Y.; Lawrence, A.; Driss, E. et al. (2015). C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function: biological chemistry. 396(11):1181-97. [En línea] Obtenido el 16 de diciembre de 2020 de DOI:10.1515/hsz-2015-0149