



Clínica cotidiana

Eosinofilia y fármacos

Jaime Alejandro López Juan^a, Mallenka Dorine Jiménez Cremers^b, Paula López Company^a, Cecilia Suárez Carantoña^c, Vicente Gómez del Olmo^{c,*}

^aCentro de Salud Mar Báltico. Madrid. ^bCentro de Salud Estrecho de Corea. Madrid. ^cServicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2020

Aceptado el 14 de diciembre de 2021

On-line el 14 de enero de 2021

Palabras clave:

Eosinofilia

Fármaco

Antibiótico

Piperacilina

Alopurinol

Keywords:

Eosinophilia

Drug

Antibiotic

Piperacillin

Allopurinol

R E S U M E N

La eosinofilia es el acúmulo excesivo de eosinófilos en la sangre periférica o en los tejidos. Aparece unas veces de forma transitoria y otras prolongada. Puede ocasionar una clínica leve o grave; incluso puede poner en peligro la vida del paciente. Las causas son muy variadas.

En la práctica clínica habitual es importante identificar el curso de la eosinofilia, su asociación a disfunción orgánica y la posible gravedad de la misma.

Se ha descrito como efecto secundario de múltiples fármacos.

A propósito de un caso clínico reciente (un paciente recibió piperacilina-tazobactam) realizaremos un repaso de los fármacos más utilizados en atención primaria y la posibilidad de aparición de eosinofilia tras la administración de los mismos.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Eosinophilia and drugs

A B S T R A C T

Eosinophilia is the excessive accumulation of eosinophils in the peripheral blood or in the tissues. It sometimes appears in a transitory form and other times as a prolonged form. It can cause a mild or severe condition; it can even put the patient's life in danger. The causes are quite varied.

It is important in the usual clinical practice to identify the course of the eosinophilia, its association to organ dysfunction and its possible severity.

It has been described as a side effect of multiple drugs.

Based on a recent clinical case (a patient who received piperacillin-tazobactam) we reviewed the drugs used most in primary care and the possibility of the appearance of eosinophilia after their administration.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vgomezdelolmo@hotmail.com (V. Gómez del Olmo).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.060>

2254-5506 / © 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Varón de 91 años de edad, caucásico, que ingresa en el servicio de Medicina Interna por una sepsis secundaria a infección de una úlcera por presión en la región trocantérea.

Entre los antecedentes personales destacan: hipertensión arterial, dislipemia, hiperuricemia tratada con alopurinol, insuficiencia renal crónica estadio 3a, tumor renal no filiado en seguimiento por Urología e implantación de una prótesis total en la cadera izquierda por fractura. Un mes más tarde de recibir la prótesis ha aparecido una úlcera por presión en la región trocantérea ipsilateral.

Realiza tratamiento crónico con ferrimanitol (80 mg, 0-1-0), ácido fólico (5 mg, 1-0-0), carbonato cálcico y colecalciferol (1-0-0), calcifediol ampollas (0,266 mg, 1 cada 2 semanas), candesartán (4 mg, 1-0-0), ácido acetilsalicílico (100 mg, 0-1-0), alopurinol (100 mg, 0-0-1), metamizol (575 mg, 1-1-0), paracetamol (1 g, 1-1-1) y atorvastatina (20 mg, 0-0-1).

Su analítica en el momento del ingreso muestra 14,5 gr/dl de hemoglobina, 32.200 leucocitos (neutrófilos 26.500, linfocitos 2.820, eosinófilos 1.030, monocitos 1.810), proteína C reactiva 206, creatinina 1,16, iones normales, LDH 344 y función hepática normal.

Se le administra antibioterapia empírica con piperacilina/tazobactam y se le realiza desbridamiento quirúrgico de la úlcera por cirujano plástico.

En un control analítico una semana más tarde se observa un descenso de los reactantes de fase aguda, con proteína C reactiva 60, 12.300 leucocitos/mm³ (39,6 % eosinófilos, normal: 0-5 %), valor absoluto de eosinófilos 4.870/mm³ (normal: 0-500/mm³) y hemoglobina 7,7 g/dl. Se confirma la eosinofilia en una nueva muestra tomada al día siguiente (4.780/mm³). Resto de la analítica sin datos relevantes. Función renal similar a la de su estado basal.

El paciente no presenta lesiones cutáneas, ni clínica, ni alteraciones analíticas de disfunción orgánica.

Debido a la intensa eosinofilia se decide cambiar de antibiótico. De acuerdo con los resultados del antibiograma de la muestra tomada de la úlcera, se decide cambiar a linezolid y ciprofloxacino, y ampliar la analítica con estudio inmunológico, perfil anémico, perfil tiroideo, frotis de sangre periférica y análisis de parásitos en heces. Dichos estudios resultaron normales.

A los 6 días de retirar la piperacilina la eosinofilia desaparece (90/mm³).

Comentario

En nuestro caso había argumentos que apoyaban la asociación entre la piperacilina-tazobactam y la eosinofilia, como eran la relación cronológica entre la introducción del antibiótico y la aparición de la misma, el haberse descartado otras causas frecuentes y la normalización de la cifra de eosinófilos con el cambio de antibiótico.

La elevación del número de eosinófilos en sangre periférica (por encima de 500/mm³) es un hallazgo frecuente en la práctica clínica habitual, muchas veces en el cribado de pacientes asintomáticos.

Sus causas son muy variadas (Tabla 1). En general, la más frecuente en el primer mundo es la alérgica; en las regiones tropicales y en los pacientes VIH la parasitaria. No obstante, hay otras muchas causas que se deben tener en cuenta, como

Tabla 1 – Entidades que se asocian a eosinofilia.

| | |
|--|--|
| Alérgicas | <ul style="list-style-type: none"> • Rinitis, rinoconjuntivitis • Poliposis nasal • NARES: rinitis no alérgica asociada a eosinofilia • Bronquitis eosinofílica • Dermatitis atópica • Alergia alimentaria • Alergia a fármacos • Enfermedad del suero |
| Enfermedades pulmonares | <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía eosinofílica aguda • Neumonía eosinofílica crónica • Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Síndrome de Löffler • Histiocitosis X o de células de Langerhans • Tuberculosis • Sarcoidosis • Parasitosis |
| Conectivopatías y vasculitis | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Churg-Strauss • Síndrome de eosinofilia-mialgia • Fascitis eosinofílica • Síndrome del aceite tóxico • Poliangeítis con granulomatosis • Sinovitis eosinofílica idiopática • Síndrome de Sjögren • Vasculitis por hipersensibilidad |
| Tumores | <ul style="list-style-type: none"> • Linfomas • Tumores sólidos: ovario, colon, estómago, páncreas, endometrio • Leucemia eosinofílica aguda • Micosis fungoide |
| Enfermedades gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis, gastroenteritis y proctocolitis eosinofílica • Parasitaciones intestinales • Anisakiasis gastroalérgica • Síndrome de Heiner |
| Enfermedades cutáneas | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Kimura • Síndrome de Wells • Fascitis eosinofílica e hipergammaglobulinemia • Penfigoide ampoloso • Angioedema episódico con eosinofilia |
| Trastornos inmunológicos | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hiper IgE • Inmunodeficiencia combinada con eosinofilia • Síndrome de Wiskott-Aldrich • Rechazo de trasplantes • Mastocitosis • Infección por VIH |
| Idiopáticas | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hipereosinofílico • Eosinofilia hereditaria • Eosinofilia idiopática adquirida |
| Otras | <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos • Nefritis intersticial aguda • Insuficiencia suprarrenal • Embolismo por cristales de colesterol |

las enfermedades pulmonares, las autoinmunes sistémicas, las vasculitis, los tumores sólidos, las neoplasias hematológicas, la patología gastrointestinal, las dermatosis, las inmunodeficiencias y los fármacos.

Se considera que es leve cuando es menor de 1.500/mm³, moderada entre 1.500 y 5.000/mm³ y grave si es superior a 5.000. Hay que tener en cuenta que la cifra de eosinófilos varía con la hora del día en la que se realice la extracción de sangre (hasta un 40 % más elevada por la noche), con el sexo, la edad y la presencia de embarazo.

La eosinofilia puede ser un hallazgo inesperado en un paciente asintomático; en otras ocasiones, tras la exposición a un fármaco el paciente presenta malestar general, fiebre, síndrome constitucional, linfadenopatía, erupciones cutáneas, infiltrados pulmonares, hepatopatía o nefropatía. No siempre están presentes desde el principio de la exposición y pueden aparecer dos a seis semanas después de ella. Muchos de los pacientes que presentan síntomas sistémicos u orgánicos tienen mayor prevalencia de atopia.

Se denomina síndrome hipereosinofílico a la eosinofilia en sangre periférica mayor de 1.500/mm³ (hipereosinofilia) que se acompaña de daño orgánico producido por la misma (piel, pulmón, corazón, hígado, tubo digestivo, vejiga, médula ósea, músculo, nervio...) No obstante, el daño orgánico no se relaciona con el número de eosinófilos circulantes, ni este puede ayudar a identificar la causa, ya que la superposición es amplia.

Algunos de los cuadros desencadenados por fármacos revisten extraordinaria gravedad, como el síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también conocido como síndrome de hipersensibilidad a fármacos, que se caracteriza por la triada rash cutáneo, eosinofilia y síntomas sistémicos. Se ha descrito sobre todo con ciertos anticomiciales (fenitoína, fenobarbital y lamotrigina). Cabe destacar también el alopurinol, la sulfasalacina y el captopril.

Entre los fármacos que ocasionan eosinofilia pulmonar están el metotrexato (neumonitis aguda con infiltrados bibasales a los 2-3 meses de comenzar el tratamiento, independientemente de la dosis), la minociclina (opacidades periféricas en ambos campos pulmonares), las sales de oro (en desuso, provocaban la aparición de infiltrados pulmonares a las 4-15 semanas del inicio) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (raramente afectan al pulmón, pero todos lo pueden hacer).

Entre los fármacos más usados en atención primaria que pueden presentar eosinofilia como efecto secundario, destacamos (Tabla 2): antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, quinolonas, glucopépticos, sulfamidas, tetraciclinas), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de los receptores de aldosterona, estatinas, diltiazem, antagonistas de receptores H2, inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos, antipsicóticos, anticomiciales, AINE, alopurinol, colestiramina, hipoglucemiantes orales, heparinas e isotretinoína.

Según el Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la eosinofilia producida por piperazilina/tazobactam es un efecto secundario raro (1/1.000-10.000), mientras que la frecuencia debida a la exposición por ciprofloxacino y linezolid la enmarca como poco frecuente (1/100-1.000). No obstante, con los datos disponibles es difícil realizar estimaciones objetivas, ya que otros autores dan una frecuencia de eosinofilia de 2-8 % para la piperazilina.

Tabla 2 – Fármacos de uso habitual en atención primaria asociados a eosinofilia.

| | |
|--|---|
| Antimicrobianos | <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas (amoxicilina, ampicilina, piperacilina) • Cefalosporinas • Quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino) • Macrólidos (claritromicina, eritromicina) • Glucopéptidos (vancomicina) • Sulfamidas (cotrimoxazol) • Tetraciclinas |
| Cardiovascular | <ul style="list-style-type: none"> • IECA (captopril, enalapril) • Espironolactona • Estatinas (lovastatina) • Diltiazem • Alfametildopa • Ticlopidina |
| Gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas H2 (ranitidina). • Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) • Aminosalicilatos (sulfasalacina, mesalacina) |
| Neurológicos | <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos (fluoxetina, imipramina, desimipramina, trazodona) • Antipsicóticos (clozapina, olanzapina) • Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, ácido valproico) |
| Antiinflamatorios y anti-reumáticos | <ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam) • Sales de oro |
| Otros | <ul style="list-style-type: none"> • Hipoureimiantes (alopurinol) • Hipolipemiantes (colestiramina) • Hipoglucemiantes orales "clásicos" (clorpropamida, tolbutamida) • Anticoagulantes (heparina sódica, enoxaparina) • Isotretinoína |

En la aplicación iDoctus, una herramienta multiplataforma sostenida por una startup tecnológica en mHealth, de amplia difusión entre miles de médicos españoles e hispanoamericanos, se recogen los efectos secundarios de miles de fármacos, entre ellos la eosinofilia. En la tabla 3 se ofrecen algunos datos disponibles recogidos en dicha App. Como se puede observar, según esta App los fármacos que más se relacionan con la aparición de eosinofilia son piperacilina, ceftriaxona, cefuroxima y cefaclor, entre los antibióticos y olanzapina y carbamazepina entre los neurotrópicos. En el resto, la aparición de eosinofilia es un acontecimiento raro o de frecuencia desconocida.

El proceso diagnóstico de la eosinofilia consiste en:

Anamnesis

Hay que indagar por síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida involuntaria de peso, fatiga), cardíacos (disnea, dolor torácico, palpitaciones, insuficiencia cardíaca), cutáneos (eczema, prurito, urticaria, angioedema, rash, úlceras), respiratorios (síntomas nasales o sinusales, sibilancias, tos o condensación pulmonar), gastrointestinales (pérdida de peso,

Tabla 3 – Frecuencia de aparición de eosinofilia.

| Fármaco | Frecuencia |
|-------------------|-------------------|
| Amoxicilina | No descrito |
| Ampicilina | No descrito |
| Piperacilina | Frecuente (2-8 %) |
| Cefuroxima | Frecuente |
| Cefixima | Rara |
| Ceftriaxona | Frecuente (2 %) |
| Cefaclor | Frecuente |
| Ciprofloxacino | Poco frecuente |
| Norfloxacino | Poco frecuente |
| Claritromicina | Poco frecuente |
| Eritromicina | No descrito |
| Vancomicina | Rara |
| Cotrimoxazol | Muy rara |
| Tetraciclinas | Desconocida |
| Captopril | Muy rara |
| Enalapril | No descrito |
| Espironolactona | No descrito |
| Diltiazem | Poco frecuente |
| Amlodipino | No descrito |
| Hidroclorotiazida | No descrito |
| Furosemida | Rara |
| Atorvastatina | No descrito |
| Rosuvastatina | No descrito |
| Omeprazol | Desconocida |
| Pantoprazol | Poco frecuente |
| Fluoxetina | Desconocida |
| Trazodona | Desconocida |
| Olanzapina | Frecuente |
| Carbamazepina | Frecuente |
| Fenitoína | Desconocida |
| Acido valproico | Desconocida |
| AAS | Desconocida |
| Ibuprofeno | Desconocida |
| Naproxeno | Desconocida |
| Enoxaparina | Rara |
| Isotretinoína | Desconocida |

Muy frecuentes: > 10 %; Frecuentes: 1-10 %; Poco frecuentes: 0,1-1 %; Raras: 0,01-0,1 %; Muy raras: < 0,01 %; Frecuencia desconocida

dolor abdominal, disfagia, náuseas, vómitos, diarrea, intolerancia alimentaria, cambios en las heces), neurológicos (accidente isquémico transitorio, ictus, cambios en el comportamiento, confusión, pérdida de memoria, alteraciones visuales, entumecimiento, debilidad, dolor), otros (síntomas atribuibles a linfadenopatías o esplenomegalia, hallazgos oculares, genitourinarios, mialgias, artralgias, anafilaxia). Es importante recoger los medicamentos que toma el paciente, la dieta que sigue, su ámbito laboral, las aficiones y los viajes.

Exploración física

Es importante descartar afectación orgánica: búsqueda de adenopatías, de hepatoesplenomegalia, explorar la piel para descartar rash, el corazón, la función respiratoria (incluyendo fosas nasales y senos paranasales) y la neurológica.

Estudios de laboratorio

- Hemograma y bioquímica, con electrolitos y enzimas hepáticas. Hay que tener en cuenta la cifra absoluta de eosinófilos (que puede disminuir con el tratamiento esteroideo y con infecciones víricas o bacterianas) y si la elevación es aislada o se produce también en otras líneas celulares (neutrofilia: infección o proceso inflamatorio; basofilia: proceso mielodisplásico; linfocitosis: linfoma).
- Frotis de sangre periférica.

Pacientes seleccionados (> 1.500 eosinófilos/mm³)

- Troponina: solicitar si la eosinofilia se acompaña de síntomas cardíacos; si está elevada se debe descartar isquemia miocárdica aguda.
- Vitamina B12 y triptasa: solicitar si la eosinofilia moderada se acompaña de un frotis alterado, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia o síntomas de mastocitosis sistémica (urticaria, anafilaxia, flushing, síntomas abdominales); se debe descartar neoplasia hematológica o trastorno inmunológico.
- Pruebas de imagen: radiografía o TAC de tórax si hay síntomas respiratorios.
- Descartar infección parasitaria: si el paciente ha realizado viajes recientes a zonas de riesgo o ha vivido en ellas durante años.

Escenarios clínicos

- Eosinofilia como hallazgo casual en un paciente asintomático: si la cifra es mayor de 1.500/mm³ se puede repetir la analítica al cabo de 2 semanas; si es menor de 1.500, se repite al cabo de un mes; se debe descartar siempre malignidad (anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, linfadenopatía).
- Paciente sintomático pero estable clínicamente: en caso de cifras mayores de 5.000 o menores pero en progresión o con afectación orgánica, se debe descartar con rapidez la existencia de un síndrome hipereosinofílico.
- Paciente agudamente enfermo o con eosinofilia extrema: debe ser hospitalizado, identificar la causa con urgencia y recibir tratamiento, muchas veces esteroides, leucoaféresis o tratamiento citorreductor; si el paciente está inestable hemodinámicamente puede ser preciso su ingreso en una UVI.

La relación temporal entre el inicio de la toma de un fármaco y el desarrollo de eosinofilia debería ser determinante para sentar la relación causal; sin embargo, existe un periodo de latencia entre la exposición y la alteración analítica que puede variar desde días a años. Podemos encontrar la misma relación temporal con la aparición de síntomas debidos a afectación orgánica por eosinófilos.

Hay que reseñar que en el caso clínico que se ha comentado el paciente ya presentaba eosinofilia leve al ingreso y mucho antes, posiblemente secundaria a la toma crónica de alopurinol. Con la administración de piperacilina la cifra de eosinó-

filos se elevó considerablemente y se normalizó al suspender piperacilina. Además, se descartaron otras causas mediante la anamnesis (ausencia de síntomas cutáneos, pulmonares, gastrointestinales...), la ausencia de signos exploratorios que hicieran pensar en otras patologías y la normalidad de tropoina, frotis, vitamina B12 y triptasa. No se detectaron parásitos en el estudio de heces.

Cuando atendamos en nuestra consulta a un paciente con este tipo de alteración analítica, es crucial indagar en la medicación habitual y en los fármacos recién instaurados, así como en otros compuestos (vitaminas, suplementos alimenticios o productos de herbolario). En el caso de nuestro paciente, la eosinofilia fue transitoria y sin repercusión clínica aparente. Sin embargo, dada la existencia de casos potencialmente graves descritos en la literatura científica, asociados a eosinofilia por medicamentos, muchos de ellos de uso habitual en atención primaria, es necesario tenerlo presente para ser capaces de retirar el fármaco lo antes posible y realizar las acciones pertinentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz de Adana Pérez R. Guía clínica Eosinofilia. (Internet). Fisterra: Atención Primaria en la red; 2019 (acceso 4 septiembre 2020). Disponible en: <https://www.fisterra.com>.
2. Pascual Cardona L, Roca Saumell C. Guía clínica Eosinofilia. (Internet) Atenció primària basada en l'evidència-3clics; 2019. Disponible en: www.ics.gencat.cat
3. Weller Peter F, Klion Amy D. Approach to the patient with unexplained eosinophilia. (Internet). UpToDate; 2020 (acceso 6 septiembre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
4. Weller Peer F, Klion Amy D. Eosinophil biology and causes of eosinophilia. (Internet). UpToDate; 2020 (acceso 6 septiembre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
5. Montoya Conesa F, Sendra Pons M. Eosinofilia: A propósito de un caso. AMF. 2016; 12(7): 398-406.
6. Ramírez E, Medrano-Casique N, Tong HY, Bellón T, Cabañas R, Fiandor A, et al. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83(2): 400-15.
7. iDoctus App
8. DTM. Diagnóstico y Tratamiento Médico. Editorial Marbán; 2015.
9. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. XIX ed. Elsevier; 2020.
10. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20ª ed. McGraw Hill; 2018.