



Eosinofilia secundaria a medicamentos

Asist. Dr. Ángel Leal, Asist. Dra. Maite Inthamoussu, AYTE. Br. Sophia Pizzolon

Se considera eosinofilia cuando el número total de eosinófilos circulantes en sangre periférica es significativamente superior al presente en la población general. Estos valores pueden variar según distintos autores, pero en su mayoría coinciden en considerar eosinofilia como igual o mayor a 450/ μ L. Estas variaciones se deben a factores fisiológicos que influyen en el número de eosinófilos circulantes, como la hora del día, la edad, el sexo y el embarazo ¹.

La mayor parte de los autores emplean como puntos de corte los valores de 1000 y 3000/ μ L para definir 3 grados de eosinofilia. Así, se consideraría eosinofilia leve menor o igual 999 eosinófilos/ μ L; moderada entre 1000 y 2999 eosinófilos/ μ L e intensa superior a 3000/ μ L ¹.

En el estudio de las eosinofilias, las principales causas pueden incluirse en siete grupos: farmacológicas, alérgicas, inmunológicas no alérgicas, neoplásicas, endocrinas y metabólicas, parasitarias y trastornos idiopáticos. En las zonas donde la infección por helmintos es poco frecuente, **los medicamentos son la causa más frecuente de eosinofilia siendo su prevalencia difícil de estimar** porque algunos cuadros pueden ser asintomáticos, sin embargo, en el extremo del espectro clínico como es el síndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), se estima en 1/1.000-10.000 pacientes expuestos a medicamentos lo que a su vez representa una entidad compleja, de interés clínico y donde se centra la mayor evidencia si lo comparamos con las eosinofilias asintomáticas ^{1,2}.

En ocasiones **la eosinofilia secundaria a medicamentos no constituye sólo un hallazgo analítico, sino que puede formar parte de un cuadro clínico grave con manifestaciones locales (por ejemplo hepatopatía, nefropatía) o elementos sistémicos asociados como en el mencionado síndrome de DRESS** que como se mencionó, a pesar que su incidencia es variable, la tasa de mortalidad puede llegar hasta 30% y que presenta como factores predisponentes el sexo femenino, la raza negra, embarazo o lactancia, alcoholismo, uso de fármacos hepatotóxicos, antecedentes personales previos o familiares de DRESS, así como la presencia de inmunodeficiencias primarias o adquiridas y las neoplasias ³.

Las eosinofilias clásicamente habían estado asociadas a fármacos antiepilépticos y posteriormente se fueron atribuyendo otros fármacos como se describe en tabla 1. La severidad del síndrome dependerá del tiempo de exposición al fármaco, por ende, la detección temprana es de vital importancia ⁴.

Tabla 1. Fármacos relacionados con eosinofilia. ¹

Grupo terapéutico	Fármaco
Antiinfecciosos para uso sistémico	Penicilinas, cefalosporinas, glucopéptidos, cotrimoxazol, tetraciclina, quinolonas (ciprofloxacina y norfloxacina), antituberculosos (sobre todo rifampicina y etambutol), nitrofurantoína y antimaláricos (sobre todo sulfadoxina/pirimetamina y excepcionalmente cloroquina).
Sistema cardiovascular	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), espironolactona, diltiazem, quinidina y alfa metil dopa
Sistema nervioso	Antipsicóticos (clorpromazina y olanzapina) y antidepresivos (imipramina, desipramina, trazodona, fenobarbital y valproato).
Antiinflamatorios y antirreumáticos	Antiinflamatorios no esteroideos (efecto de clase) y sales de oro.
Sistema digestivo	Antagonistas H2 (ranitidina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y lansoprazol) y aminosalicilatos (sulfasalazina y mesalazina).
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Múltiples (bleomicina, metotrexato, procarbazona y fludarabina).
Otros	Hipoglicemiantes orales (clorpropamida y tolbutamida), anticoagulantes (heparina sódica y enoxaparina), hipolipemiantes (colestiramina), hipouricemiantes (alopurinol), anestésicos (halotano) y miorelajantes (dantroleno).

La probabilidad de desarrollar eosinofilia secundaria a medicamentos se incrementa a medida que se incorporan nuevos principios activos. Por ello, en cualquier paciente con eosinofilia, es esencial realizar una exhaustiva anamnesis farmacológica ¹. Entre los fármacos más usados en atención primaria que pueden presentar eosinofilia como reacción adversa, se destaca por frecuencia en la tabla 2 ⁵.

Tabla 2. Fármacos asociado a eosinofilia agrupado por frecuencia. ⁵

Frecuencia	Fármacos
Frecuente (10-1%)	Piperacilina, cefuroxima, ceftriaxona, cefaclor, olanzapina, carbamazepina
Poco frecuente (1-0,1%)	Ciprofloxacino, norfloxacino, eritromicina, diltiazem, pantoprazol
Rara (0,1-0,01%)	Cefixima, vancomicina, furosemide y enoxaparina
Muy raras (<0.01%)	Cotrimoxazol, captopril,
Frecuencia desconocida	Amoxicilina, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, enalapril, espironolactona, amlodipino, hidroclorotiazida, atorvastatina, rosuvastatina, omeprazol, fluoxetina, trazodona, fenitoína, ácido valproico, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno e isotretinoína.

La patogenia se conoce parcialmente, ya que diferentes mecanismos han sido implicados en su desarrollo. Se ha referido que puede existir un fenómeno inmunológico implicado en su origen que

supone la liberación de citocinas por los linfocitos T y la activación de macrófagos. ⁶ A su vez, las manifestaciones clínicas pueden adoptar severidad y presentaciones variables (Tabla 3) ⁷.

Tabla 3. Fármacos asociados a eosinofilia, tipo de presentación clínica y severidad de la eosinofilia. ⁷

Fármaco	Tipo de presentación clínica	Severidad de la eosinofilia
Antimaláricos, ejemplos: pirimetamina y dapsona	Pulmonar	Puede ser severa
Penicilinas	Variable. Renales y dermatológicas	Usualmente leves y autolimitadas
Glicopéptidos	Renales y dermatológicas	No aclarado
Cefalosporinas	Variable. Cardíacas, pulmonares y dermatológicas	Usualmente leves y autolimitadas
Sulfonamidas	Pulmonares y cardíacas	Usualmente no reportadas como severas
Tetraciclinas, especialmente minociclina	Pulmonares	Usualmente no reportadas como severas
Nitrofurantoína	Pulmonares	Puede producir síntomas crónicos
Tratamientos antituberculosos	Variable. Dermatológicas, pulmonares y gastrointestinales	No aclarado
IECA	Dermatológicas y pulmonares	Usualmente no reportadas como severas
Triptófanos	Multisistémica. Musculoesqueléticas y dermatológicas	Posiblemente severas, reacciones que amenazan la vida
Anticonvulsivantes	Multisistémica. Dermatológicas, hepáticas, cardíacas y pulmonares	Posiblemente severas y que amenazan la vida
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Pulmonares	Usualmente no severas
Oro	Dermatológicas	Usualmente leves y autolimitadas
Antagonistas receptor H2	Pulmonares	No aclarado
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Renales y musculoesqueléticas	Usualmente no reportadas como severas
Aminosalicilatos	Pulmonares	No aclarado
Clorpropamida	Pulmonares	Usualmente no severas

Evidentemente, **la mejor forma de corregir una eosinofilia es el tratamiento etiológico**. En este sentido, **la retirada del fármaco responsable lleva a la remisión del cuadro**. Así mismo, cuando la eosinofilia secundaria a medicamentos presenta cursos asintomáticos, estas pueden no requerir tratamiento o medida específica pero sí seguimiento estrecho a diferencia de aquellas que **son sintomáticas y/o graves donde el pilar del tratamiento no sólo será la suspensión del fármaco sino la adición de corticoides como ocurre en el síndrome de DRESS** ³.

En cuadros graves, síntomas como el exantema y compromiso visceral se resuelven gradualmente una vez suspendido el fármaco con un promedio de 6 a 9 semanas y en un 20% de los casos la enfermedad puede persistir por un período prolongado con períodos de remisión y reactivación incluso hasta un año después de la reacción inicial ^{3,8}.

Cuando la eosinofilia secundaria a medicamentos presenta cursos asintomáticos, estas pueden no requerir tratamiento o medida específica pero sí seguimiento estrecho.

¿Qué muestra la evidencia?

Una revisión sistemática que incluyó publicaciones relacionadas con DRESS entre 1979 y 2021, revisó 1124 publicaciones donde las **clases de fármacos más implicadas fueron los antibióticos, antiepilépticos y antiinflamatorios, aunque se implicaron hasta 55 grupos terapéuticos**. Las manifestaciones cutáneas estuvieron presentes en el 99% de los casos, con un inicio medio de 24 días, y el exantema maculopapular fue la morfología más común. Las características sistémicas frecuentes fueron fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y afectación hepática. Un 87% presentó eosinofilia (definida como $0.7 \times 10^9/L$) (131 casos). Un 44% presentó edema facial (67 casos). Los corticosteroides sistémicos fueron el pilar del tratamiento específico para DRESS. En total, 13 casos (9%) resultaron en mortalidad. El tiempo medio de resolución de la erupción fue de 21 días (IQR: 14-42; rango: 2-126 días); sin embargo, solo 67 casos (45%) informaron el tiempo de resolución, mientras que el resto no incluyó explícitamente el tiempo de resolución en la publicación. Las complicaciones resultantes del DRESS ocurrieron en 66 casos (44%) ⁹.

Otra revisión sistemática analizó los reportes de casos y series de casos de síndrome de DRESS en población pediátrica, al año 2019. Se incluyeron 354 pacientes, con una edad media de 8,8 años. El tiempo medio desde el comienzo del tratamiento a la instalación de síntomas fue de 18,9 días (rango 7 a 120 días). **Los antiepilépticos fueron los principales fármacos involucrados (49%), seguido por agentes antiinfecciosos (31%)**. La principal manifestación cutánea fue eritrodermia (53%) y erupción maculopapular (25%); 6% presentó vesículas o bullas. Un 31% presentó edema facial, 67% fiebre y 55% linfadenopatías. La mucosa oral fue la principal mucosa afectada (20%), seguido por la ocular (12%). Un 66% presentó leucocitosis y 58% eosinofilia. En 46% se observó un resultado positivo para el herpesvirus 6. En cuanto a los estudios de laboratorio, 12% presentó creatinina >1,5 veces el valor normal, 34% daño hepático (AST, ALT o GGT > 1,5 veces el valor normal) ¹⁰.

Un aspecto a considerar, es que no está establecido la contraindicación de los fármacos asociados en futuras exposiciones para los contextos de eosinofilia independientemente de su gravedad por lo que se debe hacer un análisis del beneficio riesgo individual.

Alertas de farmacovigilancia

Las reacciones adversas a medicamentos que involucran eosinofilia han sido motivo de alertas de farmacovigilancia de agencias regulatorias. En noviembre del 2023 la FDA emitió una alerta que el uso de levetiracetam y clobazam pueden causar síndrome de DRESS, poco frecuente pero grave si

no se diagnostica y trata rápidamente. Como consecuencia, exigió a los laboratorios comercializantes que añadan advertencias sobre este riesgo a la información de prescripción y a las Guías del Medicamento para el paciente de estos medicamentos ¹¹.

Conclusiones

La eosinofilia secundaria a medicamentos puede presentarse desde un hallazgo analítico hasta formar parte de un cuadro clínico grave con manifestaciones locales (por ej. hepatopatía, nefropatía) o elementos sistémicos asociados como el síndrome de DRESS.

Los fármacos implicados pueden ser múltiples, aunque mayormente incluyen antibióticos, anticonvulsivos y antiinflamatorios.

La aparición de eosinofilia no siempre requiere suspensión del tratamiento, pero sí monitorización estrechamente su evolución. En las formas graves localizadas o sistémicas asociadas a las eosinofilias el tratamiento se basa en la suspensión del fármaco y la administración de corticoides sistémicos.

Los medicamentos siempre deben estar en los diagnósticos diferenciales de las eosinofilias y se deben buscar elementos clínicos y/o paraclínicos para descartar presentaciones más graves. Asimismo, no se debe olvidar que existen otras causas de eosinofilias no-farmacológicas.

Ejemplos prácticos

Caso clínico 1 ¹²

Paciente de sexo femenino, de 21 años, procedente de Perú. A los 20 años, epilepsia focal bajo tratamiento con fenitoína 100 mg cada 8 horas, con abandono de tratamiento 7 meses posteriores a su inicio. Al año, reinstala crisis por lo que se reinicia el tratamiento con similar posología. A las 4 semanas, instala cuadro de fiebre (38,6°C), eritema facial con edema y lesiones maculopapulares en tronco y extremidades, acompañado de eosinofilia (14,9%), transaminitis leve, hiperglucemia y CRP 6 mg/dL.

Diagnóstico: aplicando el RegiSCAR, se diagnostica síndrome de DRESS en la categoría “diagnóstico definitivo por cumplir 6 de 7 criterios.

Conducta: interrupción del tratamiento con fenitoína e inicio de prednisona 50 mg/día.

Evolución: mejoría gradual de las lesiones cutáneas y alteraciones paraclínicas. Se otorga el alta a los 14 días y se inicia reducción de las dosis de prednisona. Luego de 12 meses de seguimiento, no presentó recurrencia de los síntomas.

Caso clínico 2 ¹³

Paciente de sexo masculino, de 45 años. Hipertensión en tratamiento con enalapril 5 mg diarios. Colangiocarcinoma que requirió un bypass gástrico en Y de Roux, con infecciones recurrentes. Herniorrafia inguinal izquierda en la juventud. Cirugía de columna, que debido a una infección posterior, recibe meropenem (1 gramo IV cada 8 horas), presentando menos de 8 horas después de la infusión inicial, un exantema leve generalizado y eosinofilia progresiva (1,010 células/ μ L en el recuento absoluto o 14%). No hubo otros síntomas ni órganos afectados, según controles analíticos. Tras la suspensión del antibiótico, los síntomas desaparecieron en menos de 24 horas sin tratamiento específico. Se sustituyó meropenem por piperacilina-tazobactam (4 gramos IV cada 8 horas) y cefalosporinas (sin especificar) que el paciente toleró, resultando en una evolución positiva.

Dos semanas después, debido a una nueva infección abdominal, se le prescribió imipenem (500 mg IV cada 6 horas), mostrando exantema cutáneo generalizado y eosinofilia aún mayor (hasta 2,020 células/ μ L en el recuento absoluto o 22.1%). Tras la interrupción del tratamiento, experimentó recuperación completa en los dos días siguientes. Posteriormente, se prescribió ceftriaxona 2 gramos cada 24 horas con buena tolerancia.

Cómo citar este artículo

Leal A., Inthamoussu M., Pizzolon S. Eosinofilia secundaria a medicamentos. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes] Año; volumen(número). N° páginas.

Bibliografía

1. Pérez-Arellano J. L., Pardo J., Hernández-Cabrera M., Carranza C., Ángel-Moreno A., Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2004 Mayo [citado 2024 Dic 05]; 21(5): 44-52.
2. Gómez Cerdas MT, Corrales Morales TM, Ugalde Jiménez O. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev.méd.sinerg. [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 5 de diciembre de 2024];4(6):60 - 72.
3. Rangel Betarte Omar, Acosta Fonseca Mileny, Flores Hernández Vanessa. Síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Presentación de un caso. Rev. Finlay [Internet]. 2019 Mar [citado 2024 Dic 05]; 9(1): 63-68.
4. Morán-Mariños C, Alva-Díaz C, De la Cruz Ramírez W, Quincho-Lopez A, Mori N, Pacheco-Mendoza J, Romero-Sánchez R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by phenytoin re-exposure: case report and systematic review. Acta Clin Belg. 2022 Feb;77(1):177-185.
5. Jaime Alejandro López Juana, Mallenka Dorine Jiménez Cremersb, Paula López Companya , Cecilia Suárez Carantoñac, Vicente Gómez del Olmoc. Eosinofilia y fármacos. Med Gen Fam. 2021; 10(6): 292-296.
6. Rangel Betarte Omar, Acosta Fonseca Mileny, Flores Hernández Vanessa. Síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Presentación de un caso. Rev. Finlay [Internet]. 2019 Mar [citado 2024 Dic 05]; 9(1): 63-68.
7. Ian Maidment & Caroline Williams. Drug-induced eosinophilia. The Pharmaceutical Journal. Disponible en: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/drug-induced-eosinophilia-2>
8. Silva-Feistner Marcos, Ortiz Elena, Rojas-Lechuga María Jesús, Muñoz Daniel. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría: Caso clínico. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2017 [citado 2024 Dic 05]; 88(1): 158-163.
9. Awad A, Goh MS, Trubiano JA. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(6):1856-1868.

10. Afiouni R, Zeinaty P, Kechichian E, et al. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature, with a focus on relapsing cases. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):125-131.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). La FDA advierte de una reacción rara pero grave a los medicamentos anticonvulsivos levetiracetam [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 [citado 21 de Agosto de 2024].
12. Morán-Mariños C, Alva-Díaz C, De la Cruz Ramírez W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by phenytoin re-exposure: case report and systematic review. *Acta Clin Belg.* 2022;77(1):177-185.
13. Fernández de Alba I, Brígido C, Carretero P. Eosinophilia highly probable induced by carbapenems: A case report. *Rev Med Chil.* 2024;152(1):124-127.