

## **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**

**Volumen** 12  
*Volume*

**Número** 2  
*Number*

**Mayo-Agosto** 2003  
*May-August*

*Artículo:*

**Eosinófilos: Revisión de la literatura**

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**



## Eosinófilos: Revisión de la literatura

Dra. Fabiola Brito Galeana,\* Dr. Marco A Yamazaki,\*\* Dra. Sara Espinosa Padilla S,\*\*  
Dr. Óscar Vázquez Tsuji,\*\*\* Dr. José Huerta López,\*\*\*\* Dr. Renato Berrón Pérez\*\*\*\*\*

### RESUMEN

El eosinófilo es un granulocito pequeño derivado de la médula ósea, tiene una vida media en la circulación de 6 a 12 horas antes de migrar a los tejidos en donde permanece por varios días, su desarrollo en la médula ósea es estimulado por interleucina-5, interleucina 3 y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago. Su núcleo bilobulado es característico y sus gránulos citoplásmicos son distintivos, estas proteínas granulares son responsables de muchas funciones proinflamatorias, principalmente en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, como célula efectora de hipersensibilidad inmediata, así como en la muerte de parásitos. Los eosinófilos interactúan con otras células por la expresión de múltiples receptores en su superficie.

**Palabras clave:** Eosinófilo, gránulos.

### ABSTRACT

*The eosinophil is a small type of white blood cells derived from the bone marrow it's circulatory life span 6 to 12 hours before it migrates into tissues, keeping some days there. The development in the bone marrow is stimulated by interleukin 5, interleukin 3, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) it is characteristic nucleus is bilobed and its content of cytoplasmic granules is distinctive, these proteins are responsible for many of the proinflammatory functions, mainly in the pathogenesis of allergic diseases as an effector cell in immediate hypersensitivity as soon as in parasite killing. The eosinophils interact with other cells by the expression of many different surface receptors.*

**Key words:** Eosinophil, granules.

### INTRODUCCIÓN

El eosinófilo fue diferenciado de otros polimorfonucleares por Paúl Erlich en 1978, basándose en su núcleo bilobulado típico y en sus características tintoriales con eosina (Figura 1).

### MORFOLOGÍA

Es un granulocito pequeño, que mide 10-15 nanómetros de diámetro, de núcleo típicamente bilobulado, es derivado de la médula ósea, después de abandonar ésta es terminalmente diferenciado. Normalmente circula en la sangre en números bajos, con un 3 a 6% del total de granulocitos de la médula ósea, tiene un metabolismo muy activo, su característica más relevante son los gránulos citoplasmáticos.<sup>1,3,5</sup>

### MEDIADORES

Los principales mediadores producidos por eosinófilos incluyen en primer lugar mediadores preformados, derivados

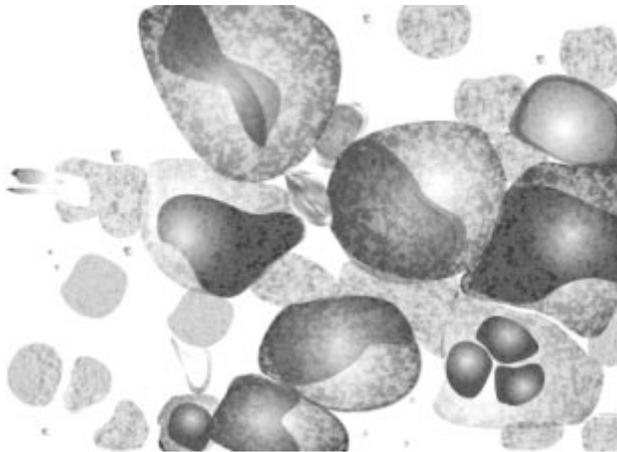
\* Médico residente de II año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

\*\* Médico adscrito al Servicio de Inmunología del INP.

\*\*\* Jefe del Servicio de Parasitología del INP.

\*\*\*\* Jefe del Servicio de Alergia del INP.

\*\*\*\*\* Jefe del Servicio de Inmunología del INP.



**Figura 1.** Imagen estructural del eosinófilo. Modificado de Steiman.

de proteínas granulares, que son almacenados en gránulos específicos, en segundo lugar mediadores lipídicos sintetizados de novo, los eosinófilos son unos de los principales productores de leucotrienos en la inflamación alérgica, además también generan cantidades significativas de factor activador de plaquetas y en tercer lugar la producción de citoquinas como  $TNF\alpha$  y característicamente IL-5.<sup>5,10</sup>

### ACTIVACIÓN

En la sangre periférica y los tejidos no inflamados, los eosinófilos se encuentran en estado de reposo. Para montar una respuesta inflamatoria efectiva los eosinófilos primero deben estimularse, un proceso por el cual las funciones efectoras tales como migración, adhesión, y fagocitosis son incrementadas y luego ser activados para liberar sus mediadores.

Una vez en los tejidos los eosinófilos pueden generar sus propias citoquinas inductoras de sobrevivencia en particular IL-5 y GM-CSF a través de la interacción entre VLA-4 y VLA-6 y entre fibronectina tisular y laminina.<sup>10</sup>

#### Tipos de gránulos

1. Gránulos primarios.
2. Gránulos grandes o específicos también llamados secundarios.
3. Gránulos pequeños.

#### 1. Gránulos primarios

Son de tamaño variable, redondos, forman cristales bipiramidales, hexagonales y no tienen core, están localizados en la membrana del eosinófilo, contienen lisofosfolipasa A, proteína que forma los cristales de Charcot-Leyden éstos son una característica del esputo asmático, están presen-

tes en tejidos y líquidos corporales, constituyen el 5 a 10% de la proteína eosinófila.

#### 2. Gránulos específicos

Formados por un núcleo cristalino, o core, rodeado por una matriz, miden 0.3 a 1.2  $\mu m$  de diámetro y están adheridos a la membrana, contienen 4 proteínas catiónicas eosinófilas básicas (Figura 2).

- A. Proteína básica principal (MBP).
- B. Proteína catiónica eosinófila (ECP).
- C. Neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN).
- D. Peroxidasa de eosinófilo (EPO) e hidrolasas lisosomales e histaminasa.

La primera de ellas está localizada en el core o envoltura granular y las últimas tres están localizadas en la matriz del gránulo.<sup>5,7,12</sup>

#### A. Proteína básica principal

Constituye el 55% de los gránulos de proteína, posee toxicidad contra helmintos, estimula la liberación de histamina de los basófilos, es liberada de los eosinófilos y depositada en la superficie de parásitos.

Su efecto es más pronunciado en la vía clásica del complemento que en la vía alterna, mata a *E. coli*, es tóxica para células tumorales, provoca toxicidad por disrupción en la integridad de la bicapa de lípidos de la pared celular, probablemente también tiene un papel en la hiperreactividad bronquial, causando ciliostasis y exfoliación de células respiratorias, el número de eosinófilos en sangre periférica de pacientes con asma correlaciona con la concentración de MBP y la severidad de la hiperreactividad bronquial, la MBP es inhibida por antagonistas de la calmodulina, inhibidores de fosfolipasa A y el ácido poliglutámico.<sup>1,5</sup>

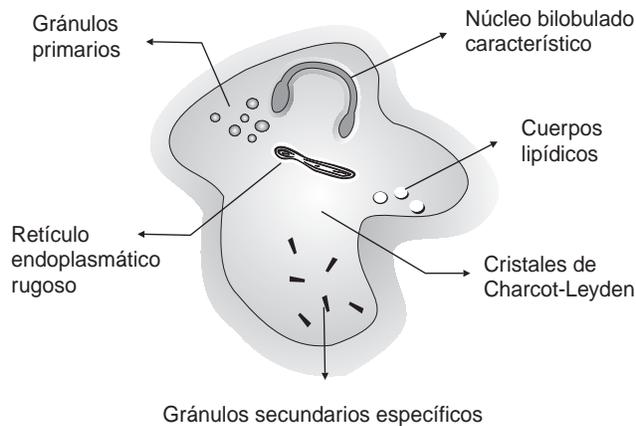
#### B. Proteína catiónica eosinófila

Consiste de una cadena polipeptídica simple, se localiza en el cromosoma 14 de eosinófilos, se une a heparina y neutraliza actividad anticoagulante por lo que altera la fibrinólisis, acorta el tiempo de coagulación del plasma, es una helmintotoxina 8 a 10 veces más potente que MBP con disrupción completa de esquistosoma, *Trichinella spiralis* y microfilaria.<sup>1,2,5</sup>

#### C. Neurotoxina derivada de eosinófilos

Es una neurotoxina poderosa que puede dañar severamente las neuronas mielinizadas en animales de experimentación. Los pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático y pacientes con eosinofilia de líquido cerebroespinal presentan alteraciones neurológicas como cambios en el patrón de conducta, excitabilidad, déficit de atención.<sup>1,3,7</sup>

Vol. 12, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2003



**Figura 2.** Morfología del eosinófilo. Modificado de Holgate.

#### D. Peroxidasa de eosinófilo

Es un potente bacteriostático, se encuentra en la saliva, y en la leche humana es el principal oxidante producido por EPO, cuando ésta se agrega al  $H_2O$  es capaz de oxidar haluros, para formar ácido hipotiocianoso, esto induce la degranulación de las células cebadas y cataliza la iodación de proteínas y la muerte bacteriana. La producción de superóxido por eosinófilos es incrementada por  $TNF-\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa).

Como parte de la morfología normal del eosinófilo también contienen aproximadamente 5 cuerpos lipídicos sin membrana, que son la fuente principal del ácido araquidónico, además contienen ciclooxigenasa y 5-lipoxygenasa que son requeridas para sintetizar prostaglandinas y leucotrienos, cuando el eosinófilo se encuentra en sitios de respuesta inflamatoria puede contener decenas de cuerpos lipídicos.

Los cristales de Charcot-Leyden y la proteína básica principal, son los principales marcadores de los eosinófilos.<sup>1,5,12</sup>

#### 3. Gránulos pequeños

##### Contienen arilsulfatasa B y fosfatasa ácida

La liberación de proteínas granulares citoplásmicas es el proceso de degranulación que ocurre en respuesta a estímulos específicos, tales como la unión de IgA a los receptores de superficie del eosinófilo para IgA.

#### EOSINOFILOPOYESIS Y DISTRIBUCIÓN

Los eosinófilos son derivados de la médula ósea, a partir de una célula pluripotencial específica, y forman colonias densas que contienen sólo eosinófilos.

La eosinofilopoyesis humana requiere de una semana para completarse, la cavidad medular de la médula ósea es una fuente rica de eosinófilos maduros.

El desarrollo de eosinófilos en la médula ósea es estimulado por 3 citocinas:

- Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)
- Interleucina-3 (IL-3)
- Interleucina-5 (IL-5)

La IL-5 promueve exclusivamente el desarrollo y diferenciación terminal de eosinófilos en la médula ósea, en contraste con IL-3 y GM-CSF que además de estimular la eosinofilopoyesis también estimulan otras líneas celulares.<sup>1,5,10,37</sup>

Las funciones de las citocinas eosinofilopoyéticas son las siguientes:

- Promueven desarrollo y maduración de eosinófilos en la médula ósea
- Liberan una fuente de eosinófilos maduros de la médula ósea
- Sostienen viabilidad de eosinófilos
- Antagonizan apoptosis de eosinófilos maduros
- Incrementan respuestas efectoras de eosinófilos maduros

Por cada eosinófilo presente en la circulación que normalmente es de 0-350 células/mL hay 300-500 eosinófilos en los tejidos.

La IL-5 sola o en conjunto con eotaxina puede rápidamente liberar la fuente de eosinófilos desarrollados en la médula ósea a la circulación para incremento agudo de los eosinófilos periféricos bajo control de linfocitos T, es imprescindible la integridad de estos linfocitos para que pueda desarrollarse eosinofilia, al igual que la respuesta inmunológica el aumento de eosinófilos en la circulación es específica, tiene memoria inmunológica, que permite el aumento de la respuesta al segundo estímulo y facilita el reclutamiento de eosinófilos a los sitios de inflamación específica.<sup>5,12,26,27</sup>

De las citocinas de eosinófilos la IL-5 es la más característica y es central en la eosinofilopoyesis, incrementa la función del eosinófilo maduro, así como la respuesta degranulatoria, adhesión, citotoxicidad y prolonga la sobrevivencia del eosinófilo.

Los eosinófilos liberados en sangre normalmente circulan con una vida media que puede variar desde 8 a 18 horas, posteriormente dejan la circulación para localizarse en los tejidos donde permanecen por 2 a 5 días, por lo tanto el eosinófilo es una célula de predominio histico, especialmente en tejidos con superficies epiteliales mucosas como la piel, tracto respiratorio, digestivo y genitourinario de la mujer.

Ciertas citocinas por el contrario pueden inhibir el crecimiento y diferenciación del eosinófilo progenitor.

El factor de transferencia suprime la vía del eosinófilo.

El interferón alfa inhibe la formación de colonias por la médula ósea de la serie granulocito-macrófago y éste ha sido utilizado para el tratamiento de ciertos pacientes con eosinofilia.<sup>5,12,14</sup>

## MIGRACIÓN DE EOSINÓFILOS A LOS TEJIDOS

Los eosinófilos responden a señales ambientales a través de una variedad de receptores de superficie, incluyendo receptor de la IgG de baja afinidad (Fc gamma RII, o CD32), el receptor de la IgE de baja afinidad (Fcγ RII o CD23), el receptor de la IgA, varios receptores de componentes del complemento, receptores para varias citocinas, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) y el marcador de linfocitos CD4. Estos receptores de superficie celular median muchas funciones de los eosinófilos, incluyendo activación, liberación de mediadores, degranulación, adhesión, quimiotaxis, e interacciones célula-célula.<sup>37,38</sup>

La trasmigración de eosinófilos de la circulación a los tejidos es regulado por un grupo de proteínas de superficie celular denominadas moléculas de adhesión, este proceso es caracterizado por rodamiento de eosinófilos, adhesión firme y diapédesis (migración transendotelial). La migración de eosinófilos en el tejido es controlado por un número de citocinas derivado de células o quimocinas que facilitan la quimiotaxis, migración dirigida a través de un gradiente de concentración o quimocinesis (movimiento no direccional).<sup>26,27</sup>

### Sustancias quimiotácticas de eosinófilos

1. Eotaxina: Es el único factor quimiotáctico específico de eosinófilos
2. Factor activador de plaquetas (PAF) producido por varias células incluyendo eosinófilos, es uno de los quimoatrayentes más potentes para eosinófilos, e induce selectivamente la migración de eosinófilos
3. Leucotrieno B<sub>4</sub>, leucotrieno D<sub>4</sub>
4. Histamina
5. Factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia (ECF-A)
6. IL-3, IL-5 y GM-CSF
7. Productos procedentes de la activación del complemento C3, C5a, C6, C7

Los eosinófilos constitutivamente expresan la L-selectina, E-selectina y P-selectina; Beta-1, Beta 2 y B7 integrinas utilizan epítopes funcionales para ligar la unión diferente a la de neutrófilos.

VCAM-1 (molécula de adhesión vascular celular-1) juega un papel importante para la migración de eosinófilos del torrente sanguíneo a los tejidos.

Las moléculas ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) expresadas sobre eosinófilos, son importantes también para la migración de eosinófilos y de otras células.<sup>17,26,27,39</sup>

La E-selectina, L-selectina y P-selectina, así como VLA-4 están involucradas en las interacciones de eosinófilos con células endoteliales activadas.

## ADHESIÓN

Es un requerimiento esencial para la trasmigración de eosinófilos a los tejidos, puede jugar una parte importante en la migración selectiva de eosinófilos a través de los efectos combinados de VLA-4/VCAM-1, la P-selectina juega un papel en la captura del eosinófilo VLA-4 puede promover tanto anclaje como adhesión firme o diapédesis, IL-4 y IL-13 regulan la expresión de VCAM-1, el ligando para VLA-4 (*Figura 3*).<sup>14,15,37</sup>

## RECLUTAMIENTO DE EOSINÓFILOS

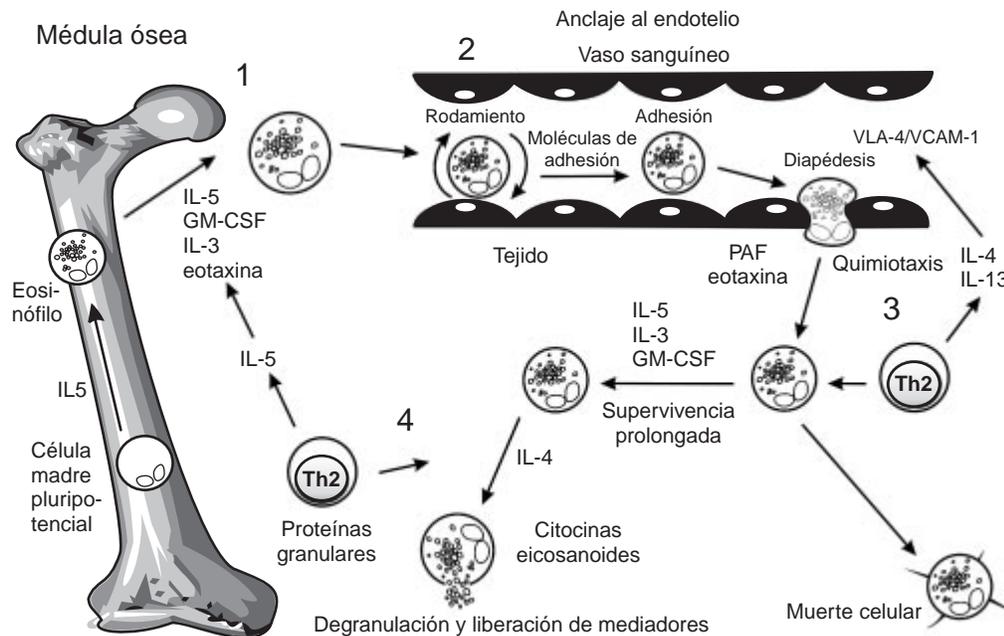
La acumulación selectiva de eosinófilos ocurre en forma secuencial, cada paso es influenciado tanto directa como indirectamente por la producción de citocinas tipo Th2, el primer paso involucra la hematopoyesis y el egreso de eosinófilos de la médula ósea mediado por IL-5 y otras señales quimiotácticas ya mencionadas, el segundo paso es a través de la producción de IL-4 e IL-13, P-selectina y moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) sobre el endotelio vascular, el tercer paso la quimiotaxis selectiva bajo la influencia de CC-quimocinas generada por IL-4, IL-13, fibroblastos, y células de músculo liso.<sup>17,34</sup>

Para los eosinófilos, las selectinas y alfa-4 integrinas son probablemente las más importantes en la captura de eosinófilos, las integrinas CD-18 y alfa-4 integrinas median el arresto, y las C-C quimocinas, tales como eotaxina, así como PAF están involucrados en mediar la trasmigración, aunque también se requiere de PECAM (molécula de adhesión celular endotelial plaquetario) para penetrar la membrana basal. En término de especificidad los eosinófilos se unen mejor a P-selectina que los neutrófilos.<sup>32,39,40</sup>

Una vez en los tejidos los eosinófilos pueden generar su propia sobrevivencia induciendo citocinas en particular GM-CSF, a través de señales externas que interactúan entre VLA-4 y VLA-6 y entre la fibronectina tisular, y laminina.

Los eosinófilos pueden responder a un gran número de C-C quimocinas, principalmente a través del receptor de CCR3, Y CCR1 (receptores para quimocinas como proteínas inflamatorias de macrófagos y RANTES).

Vol. 12, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2003



1. Eosinofiloipoyesis. 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.

**Figura 3.** Ciclo de vida del eosinófilo. Modificado de Hoffman.

#### Función normal de eosinófilos

1. Quimiotaxis y quimocinesis
2. Fagocitosis y endocitosis
3. Citotoxicidad
4. Actividad antiparasitaria
5. Actividad bactericida
6. Efecto de hipersensibilidad inmediata
7. Modulación de la respuesta inflamatoria
8. Vigilancia inmune normal para neoantígenos y células neoplásicas

#### HELMINTOTOXICIDAD

El eosinófilo es la célula mediadora de la helmintotoxicidad, desde hace años se conoce la asociación entre eosinofilia e infestación parasitaria, fundamentalmente en aquellos parásitos que tienen fase hística.

Las infecciones parasitarias establecidas pueden asociarse a eosinofilia leve a moderada, pero en las etapas tempranas de la infección cuando los parásitos están emigrando a los tejidos puede encontrarse eosinofilia profusa.

La acción helmintotóxica del eosinófilo en parásitos grandes no ingeribles, requiere un contacto directo para romper la membrana y se realiza en dos fases:

La primera fase o de unión específica eosinófilo-parásito se realiza a través de la unión del eosinófilo a C3b o IgG específicas unidas al parásito.

La segunda fase refuerza la unión mediante la liberación del contenido de gránulos sobre la superficie del parásito, especialmente en estado larvario, son helmin-

tóxicos la MBP, ECP y los derivados oxidativos (sistema de la peroxidasa), desafortunadamente estas mismas proteínas catiónicas pueden dañar las células huésped.<sup>8,11,39</sup>

#### ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En países industrializados las causas más comunes de eosinofilia son la rinitis alérgica estacional y perenne, así como asma y reacción alérgica a medicamentos, son causas de eosinofilia leve a moderada.

#### Asma

Una necesidad primaria de los eosinófilos es la capacidad de migrar de la sangre a los tejidos. La acumulación de eosinófilos en las enfermedades alérgicas es probablemente debida a una combinación de factores entre los que se incluyen:

- Los patrones de adhesión selectiva
- Quimiotracción selectiva
- Supervivencia prolongada del eosinófilo bajo la influencia de citocinas generadas localmente

Muchos pacientes con asma presentan eosinofilia en algún momento de la enfermedad, interesantemente cuentas de eosinófilos más altas son observadas en asma intrínseca más que extrínseca, cuentas de eosinófilos seriadas son útiles en determinar asma extrínseca y para identificar alérgenos posibles o confirmar el diagnóstico.<sup>33,38</sup>

Las enfermedades respiratorias ocupacionales son una causa importante de asma extrínseca asociada con eosinofilia.

### Receptores de inmunoglobulina y receptores de complemento

Los eosinófilos expresan receptores Fc para IgE, IgA e IgG, el principal receptor de IgG es CD32 (Fc  $\gamma$  RII), aunque la expresión de CD64 (Fc  $\gamma$  RI) y CD16 (Fc  $\gamma$  RIII) es inducido por IFN-gamma.

Un subtipo de receptores de eosinófilos altamente activados expresan CD23. Los eosinófilos también expresan la proteína ligadora de IgE, galectina 3 (Mac-2). Los eosinófilos periféricos expresan bajos niveles de receptor épsilon de alta afinidad para la fracción cristalizante de la IgE, si este receptor tiene un papel funcional en mediar la degranulación de eosinófilos en las enfermedades alérgicas aún permanece en interrogación.

La expresión de CD25 (receptor de IL-2) sobre eosinófilos permite su comunicación directa con linfocitos, la expresión de CD4 permite al eosinófilo interactuar con células presentadoras de antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR), permite al eosinófilo actuar como una célula presentadora de antígeno producen respuesta linfocítica específica.

Los eosinófilos expresan bajos niveles de CR1, un receptor para C3b, y puede efectivamente unir C3bi a través de CD11b/CD18. Esta interacción puede jugar un papel en disparar la degranulación en presencia de activación del complemento.

### Otros receptores

Los eosinófilos expresan un gran número de receptores, otros incluyen CD9, CD40, CD4, y HLA-DR.<sup>30,40</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

- Hoffman HM, Broide DH. Eosinophilia in children's. *Immunol Clin North Am* 1997; 17(2):25-53.
- Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. *The Practical Peer-Reviewed Journal for Primary Care Physicians on line*. 1999.
- Holgate ST. *Allergy*. Second ed. Textbook 2001.
- Mustafa Demirci, Metin Korkmaz. Diagnostic importance of serological methods and eosinophilia in tissue parasites. *J Health Popul Nutr* 2002; 20(4): 352-355.
- Rothemberg ME. Eosinophilia. *New Engl J Med* 1998; 388: 1592-600.
- Molinier S, Chaudier B, Kraemer P, Griffin B, San VV, Imbert P. Diagnostic and treatment of hypereosinophilia upon return from the tropics: 102 patients. *Med Trop* 1998; 58(Suppl. 4): 499-502.
- Wolfe MS. Eosinophilia in the returning traveler. *Med Clin North Am* 1999; 83: 1019-32.
- Gillespie SH, Bidwell D, Voller A, Robertson BD, Maizels RM. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Pathol* 1993; 46: 551-4.
- López M, Salvaggio JE. Eosinophilic pneumonias. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12: 349-63.
- Tuneu. El eosinófilo. Estructura, función y su participación en patología cutánea. *Piel* 1987; 2: 233-240.
- Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea-pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1998; 42: 35-40.
- Zucker-Franklin D. Eosinophil function related to cutaneous disorders. *J Invest Dermatol* 1998; 71: 100-105.
- Brigden ML, Horak MG. Incidence and clinical significance of unsuspected eosinophilia discovered by automated WBC differential counting. *Lab Med* 1993; 24(3): 173-6.
- Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 1994; 70(826): 536-52.
- Spry CJ. *Eosinophilia Practitioner*. 1982; 226(1363): 119-27.
- Lokich J. Clinical problem-solving: hipereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334(8): 538-40.
- Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324(16): 1110-8.
- Weller PF, Buble GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83(10): 2759-79.
- Maidment I, Psych D, Williams C. Drug-induced eosinophilia. *The Pharmaceutical Journal* 2000; 264(7078): 71-76.
- Breen EC, Rezai AR, Nakajima K. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production of eosinophilia. *J Immunol* 1990; 144: 480.
- Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
- Cohen AJ, Steigbigel RT. Eosinophilia in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1996; 174(3): 615-8.
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and Type 2 cytokine dysregulation in allergic diseases. *J Allergy Immunol* 1999; 13(170): 25-30.
- Lucey D. Workup for eosinophilia. *Medicine* 2002.
- Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: a multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 917-26.
- de Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 165-9.
- Horie S, Okubo Y, Hossain M, Sato E, Nomura H, Koyama S et al. Interleukin -13 but not interleukin -4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis. *Intern Med* 1997; 36: 179-85.
- Uttmann W, Knoechel B, Foerster M, Matiz H, Virchow JC Jr, Kroegel C. Activation of human eosinophils by IL-13. Induction of CD69 surface antigen, its relationship to messenger RNA expression, and promotion of cellular viability. *J Immunol* 1996; 157: 1678-83.
- Pope M, Brandt EEB, Mishra AA, Hogan SP, Zimmerman N, Matthaei KI. IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by IL-5 and eotaxin-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 594-601.
- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258-61.
- Gurjit K, Khurana H. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 677-90.
- Miike S, Kita H. Human eosinophils are activated by cysteine proteases and release inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 111: 704-13.
- Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, Kay AB, Denburg J. Anti-IL-5 therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 714-9.

34. Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin -5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3- kinase. *J Exp Med* 1998; 188: 1621-32.
35. Bosquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Demander I. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
36. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman M, O Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S242-6.
37. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81: 2844-53.
38. Foster PS, Hogan SP, Yang M, Young IG, Matthaei KI, Kumar RK. Interleukin-5 and eosinophils as therapeutic targets for asthma. *Trends Mol Med* 2002; 8: 162-7.
39. Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Eosinophil-associated diseases. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER. *Samter's Immunologic diseases*. Boston: Little, Brown and Co. 1995; I: 501-527.
40. Lee T, Lenihan DJ, Malone B, Roddy LL, Wasserman SI. Increased biosyntheses of platelet-activating factor in activated human eosinophils. *J Biol Chem* 1984; 259: 5526-30.
41. Hackemiller R, Kim J, Feldman RA, Simon MC. Abnormal Stat activation, hematopoietic homeostasis, and innate immunity in c-fes/mice. *Immunity* 2000; 13: 397-407.

Dirección para correspondencia:  
Dra. Fabiola Brito Galeana  
Instituto Nacional de Pediatría  
Insurgentes Sur 3700-C Col. Cuicuilco  
Insurgentes CP. 04530  
Delegación Coyoacán  
México D. F.  
Tel. (55) 56 06 00 02 ext. 337  
E-mail fabi-att6@net. mx