



REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Vol. 27(1):17-24, abril - julio 2024
i-ISSN 0123-7047 e-ISSN 2382-4603



Artículo Original

Eosinofilia y neutropenia en pacientes con rinofaringitis aguda de un centro de salud de Perú: un estudio analítico

Eosinophilia and neutropenia in patients with acute rhinopharyngitis in a health center in Peru: an analytical study

Eosinofilia e neutropenia em pacientes com rinofaringite aguda de um centro de saúde no Peru: um estudo analítico

Alberto Guevara-Tirado  

albertoguevara1986@gmail.com 

Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO :

Artículo recibido: 12 de diciembre de 2022

Artículo aceptado: 31 de julio de 2024

DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.4604>

Cómo citar. Guevara-Tirado A. Eosinofilia y neutropenia en pacientes con rinofaringitis aguda de un centro de salud de Perú: un estudio analítico. MedUNAB [Internet]. 2024;27(1):17-24. doi: <https://doi.org/10.29375/01237047.4604>

RESUMEN

Introducción. Los eosinófilos modulan la inmunidad innata y adaptativa. Su elevación puede estar asociada a cambios en las concentraciones de neutrófilos durante la infección aguda de vías respiratorias superiores. El objetivo fue analizar la asociación entre eosinofilia y neutropenia en pacientes con rinofaringitis aguda. **Metodología.** Estudio transversal y analítico, basado en datos de historias clínicas de 526 pacientes de un policlínico del distrito de Villa el Salvador, Perú. Fueron seleccionados pacientes diagnosticados por rinofaringitis aguda que se realizaron un hemograma completo. Se excluyó a pacientes con enfermedades respiratorias y hematológicas crónicas. Se realizó estadística bivariada con frecuencias y porcentajes, así como la prueba de *Odds Ratio* crudo y ajustado por regresión logística binaria. **Resultados.** Los menores de edad con neutropenia tuvieron eosinofilia 5.52 veces más a menudo que aquellos sin neutropenia (OR=5.52; IC:95%=2.28-13.35; p=0.005). En adultos fue 2.01 (OR=2.01; IC:95%=1.07-3.77; p=0.027). **Discusión.** Los hallazgos podrían



Contribución de los autores

AGT: Es responsable por el contenido de esta investigación.

atribuirse a la actividad antiviral de los eosinófilos por mecanismos mediados por ribonucleasas y neurotoxinas, los cuales requieren de la activación mediada por neutrófilos en presencia de cuadros infecciosos virales y bacterianos. A su vez, la mayor fuerza de asociación en menores de edad podría deberse a que su sistema inmunológico está en menor madurez que los adultos, quienes además se medican con mayor frecuencia. **Conclusiones.** La neutropenia y la eosinofilia tuvieron una mayor fuerza de asociación en pacientes con rinofaringitis aguda, principalmente en menores de edad.

Palabras clave:

Neutrófilos; Eosinófilos; Resfriado Común; Adulto; Adolescente; Niño.

RESUMEN

Introduction. Eosinophils modulate innate and adaptive immunity. Their elevation may be associated with changes in neutrophil concentrations during acute upper respiratory tract infection. The objective was to analyze the association between eosinophilia and neutropenia in patients with acute rhinopharyngitis. **Methodology.** Cross-sectional and analytical study, based on data from medical records of 526 patients from a polyclinic in the district of Villa el Salvador, Peru. Patients diagnosed with acute rhinopharyngitis who underwent a complete blood count were selected. Patients with chronic respiratory and hematologic diseases were excluded. Bivariate statistics with frequencies and percentages were performed, as well as the crude Odds Ratio test and adjusted by binary logistic regression. **Results.** Minors with neutropenia had eosinophilia 5.52 times more often than those without neutropenia (OR=5.52; CI:95%=2.28-13.35; p=0.005). In adults it was 2.01 (OR=2.01; CI:95%=1.07-3.77; p=0.027). **Discussion.** The findings could be attributed to the antiviral activity of eosinophils by mechanisms mediated by ribonucleases and neurotoxins, which require neutrophil-mediated activation in the presence of viral and bacterial infectious conditions. In turn, the greater strength of the association in minors could be due to the fact that their immune system is less mature than that of adults, who also take medication more frequently. **Conclusions.** Neutropenia and eosinophilia were more strongly associated in patients with acute rhinopharyngitis, mainly in minors.

Keywords:

Neutrophils; Eosinophils; Common Cold; Adult; Adolescent; Child.

RESUMO

Introdução. Os eosinófilos modulam a imunidade inata e adaptativa. Sua elevação pode estar associada a alterações nas concentrações de neutrófilos durante infecção aguda do trato respiratório superior. O objetivo foi analisar a associação entre eosinofilia e neutropenia em pacientes com rinofaringite aguda. **Metodologia.** Estudo transversal e analítico, baseado em dados de prontuários de 526 pacientes de uma policlínica do distrito de Villa el Salvador, Peru. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de rinofaringite aguda e submetidos a hemograma completo. Foram excluídos pacientes com doenças respiratórias e hematológicas crônicas. Foram realizadas estatísticas bivariadas com frequências e porcentagens, bem como o teste *Odds Ratio* bruto e ajustado por regressão logística binária. **Resultados.** Menores com neutropenia apresentaram eosinofilia 5.52 vezes mais frequentemente que aqueles sem neutropenia (OR=5.52; IC 95%=2.28-13.35; p=0.005). Nos adultos foi de 2.01 (OR=2.01; IC: 95%=1.07-3.77; p=0.027). **Discussão.** Os achados podem ser atribuídos à atividade antiviral dos eosinófilos através de mecanismos mediados por ribonucleasas e neurotoxinas, que requerem ativação mediada por neutrófilos na presença de condições infecciosas virais e bacterianas. Por sua vez, a maior força de associação nos menores pode ser devida ao fato do seu sistema imunitário ser menos maduro do que o dos adultos, que também tomam medicamentos com mais frequência. **Conclusões.** Neutropenia e eosinofilia tiveram maior força de associação nos pacientes com rinofaringite aguda, principalmente nos menores.

Palavras-chave:

Neutrófilos; Eosinófilos; Resfriado Comum; Adulto; Adolescente; Criança.

Introducción

La rinofaringitis aguda (RFA) es una infección que causa inflamación de la mucosa nasal presentando un epitelio congestivo con deficiente adaptación inmunitaria de dicho terreno (1). La cavidad nasofaríngea es una estructura en constante agresión fisicoquímica e infecciosa. En condiciones normales, posee una adecuada tasa de recambio y congestión adaptativa basada en la alternancia funcional de las vías nasales, por ello, en la RFA confluyen

una congestión adaptativa e inmunidad deficiente aunadas a la infección (2).

Como causas están los virus y bacterias, factores estructurales (pólipos, desviación del tabique, hipertrofia amigdalina) (3). Al inicio de la infección, ocurre la migración de neutrófilos desde la médula hacia el lugar de infección, iniciando el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), lo que genera cascadas de señalización para inducir una respuesta inmune

utilizando múltiples receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la superficie celular, y conlleva acciones como la fagocitosis, desgranulación de mieloperoxidasa y lactoferrina, producción de citocinas, quimiocinas y agentes antimicrobianos (4). A su vez, la inflamación propia del cuadro infeccioso genera una migración y activación de eosinófilos, provocando una inflamación eosinofílica de las vías aéreas superiores que se relacionan principalmente con la aparición y persistencia de tos (5).

La neutropenia es el número bajo de neutrófilos sanguíneos. Los neutrófilos constituyen entre el 40% a 60% de leucocitos, actuando en infecciones mediante fagocitosis, desgranulación y trampas extracelulares (6). Su evaluación está incluida dentro del examen llamado “fórmula leucocitaria”, el cual mide neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos (7). Si bien las anomalías en el conteo de neutrófilos suelen darse por defectos intrínsecos de los mielocitos o sus precursores, ya sean neoplasias o enfermedades genéticas hereditarias, las neutropenias secundarias por fármacos e infecciones virales son prevalentes en la población general, afectando a alrededor del 5% a 10% de personas sanas (8).

Los eosinófilos son leucocitos que participan principalmente en la defensa frente a parásitos multicelulares y procesos alérgicos (9) mediante la liberación de proteínas granulares, especies reactivas de oxígeno, enzimas, factores de crecimiento, citosinas, entre otros (10). Poseen ribonucleasas que participan frente a infecciones virales como las producidas por virus sincitial, influenza, rotavirus y rinovirus (11). El aumento de eosinófilos es llamado eosinofilia, la cual puede ser causada por infecciones parasitarias, alergias, asma bronquial, así como por la proliferación clonal en trastornos hematológicos y tumores (12).

El papel que desempeñan los eosinófilos en enfermedades alérgicas, parasitarias, trastornos granulomatosos y fibróticos se ha comprobado de forma consistente (13), pero su actividad sobre infecciones donde intervienen neutrófilos ha sido poco explorada.

Podría existir algún grado de relación entre las alteraciones en el recuento de neutrófilos y eosinófilos, tanto en adultos como en menores, debido a que las infecciones respiratorias como la RFA son prevalentes a nivel nacional e internacional (14), y a que las neutropenias en infecciones como la RFA suelen ser autolimitadas y de rápida resolución (15), pero con posibilidades de recidivas y un coste económico significativo, representando gastos en el orden de millones de dólares a nivel mundial, así como la pérdida de días laborales o de estudio (16), que afecta principalmente en niños, adolescentes y adultos mayores o pacientes con predisposición a desarrollar infecciones recurrentes. También se debe al hecho de que los eosinófilos

pueden modular reacciones de hipersensibilidad inmediata mediante degradación o inactivación de la histamina, la cual puede regular la actividad de los neutrófilos (17). Por ello, el objetivo de esta investigación fue evaluar la presencia y fuerza de asociación entre eosinofilia y neutropenia en pacientes con RFA.

Metodología

Estudio analítico y transversal procedente de historias clínicas, desde mayo de 2021 a diciembre de 2022, en un policlínico del distrito de Villa el Salvador, Lima, Perú. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, siendo la muestra el total de la población apta de 526 pacientes, dividido en dos subgrupos: uno de 132 menores de edad y otro de 394 con 18 años o más.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes a partir de los 6 años con diagnóstico clínico de RFA basado en síntomas y signos clínicos como rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, faringitis, odinofagia, y la observación al examen físico de eritema faríngeo, en amígdalas, con un cuadro clínico de entre 7 a 10 días de duración. Asimismo, los pacientes se realizaron un hemograma completo. A su vez, tras la revisión de historias clínicas, no se consideró para la investigación a los casos recientes o antiguos por trastornos hematológicos, neoplasias, hiperreactividad bronquial o asma, y aquellos con neutropenia moderada y severa (menos de 1000 células por milímetro cúbico) eosinofilia moderada y severa (a partir de 1500 células por milímetro cúbico) debido a que dichos hallazgos son sugerentes de enfermedades virales, neoplasias e inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Las variables utilizadas fueron categóricas: grupo etario, neutropenia (sí, no) eosinofilia (sí, no). Los valores de neutrófilos y de eosinófilos se basaron en criterios manejados por el laboratorio que procesó las muestras para la realización del hemograma completo por medio del analizador hematológico automatizado. Se consideró como neutropenia leve a valores entre 100 a 1500 células por milímetro cúbico, y como eosinofilia leve a valores entre 500 a 1500 células por milímetro cúbico.

Se realizó un análisis descriptivo, usando frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). En el análisis bivariado se usó la prueba Chi-cuadrado para las variables categóricas con el fin de determinar la significancia estadística. Las variables no tuvieron distribución normal según la prueba de Chi-cuadrado de bondad de ajuste. Se realizó la prueba de Odds Ratio para determinar la fuerza de asociación. Para el análisis multivariado se utilizó la regresión logística binaria, usando como variables explicativas: fórmula leucocitaria de eosinófilos, monocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, basófilos, abastones, segmentados y recuento de hematíes.

El punto de corte en decisión de significancia estadística fue de un valor alfa de 0.05.

El Comité de Ética del Policlínico Parroquial “Madre de Dios” aprobó la investigación (registro CMD2021-19). Los datos fueron consignados en una base de datos anónima, siendo codificados en el programa Microsoft Excel. No se precisó de aplicación de consentimiento informado.

Resultados

El total de pacientes fue de 526, de los cuales 132 fueron menores de edad (menores de 18 años) y 394 con 18 años o más. Asimismo, 79.94% de menores de edad y 39.58% de adultos tuvieron neutropenia con eosinofilia, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de neutropenia y eosinofilia en pacientes con RFA

Grupo etario			Eosinofilia		Total
			Sí	No	
<18 años	Neutropenia	Sí	30(78.94%)	8(21.06%)	38
		No	38(40.042)	56(59.58%)	94
	Subtotal		68(51.51)	64(48.49)	132
≥18 años	Neutropenia	Sí	19(39.58%)	29(60.42)	48
		No	85(24.56%)	261(75.43%)	346
	Subtotal		104(26.39%)	290(73.61)	394
Total			172(32.69%)	334(67.31%)	526

Fuente: elaborado por los autores.

En menores de edad con RFA, en el grupo de 6 a 11 años, se encontró que, de 30 niños con neutropenia, 24 (80%) tuvieron eosinofilia. En el grupo etario adolescente

hubo un mayor predominio de pacientes sin neutropenia (47.50%) (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de neutropenia y eosinofilia en infantes y adolescentes

Grupo etario			Eosinofilia		Total
			Sí	No	
Infancia (6-11 año)	Neutropenia	Sí	24(80%)	6(20%)	30
		No	6(27.27%)	16(72.73%)	22
	Total		30(57.69%)	22(42.31%)	52
Adolescencia (12-17 años)	Neutropenia	Sí	6(75%)	2(25%)	8
		No	32(44.44%)	40(55.56%)	72
	Total		38(47.50%)	42(52.50%)	80
Total			68	64	132

Fuente: elaborado por los autores.

Los menores de edad con neutropenia tuvieron eosinofilia 5.52 veces más a menudo que los menores de edad sin neutropenia (OR: 5.52; IC(95%):2.28-13.35; p=0.005). En el grupo de edad mayor o igual a 18 años con RFA, los pacientes que tuvieron neutropenia tuvieron eosinofilia

2.01 veces más a menudo que los pacientes sin neutropenia (OR=2.01 (IC:95%)=1.07-3.77;p=0.027). En el análisis multivariado los menores de edad tuvieron un OR de 5.49 (IC: 2.28-13.35;p=0.004) y en el grupo adulto un OR de 2.05 (IC:1.03-3.79;p=0.015) (Tabla 3).

Tabla 3. Medidas de asociación entre la presencia de eosinofilia y neutropenia en pacientes con RFA adultos y menores de edad

RFA	N	OR	IC:95%	p
<18	132	5.52	2.28-13.35	0.005
≥18 (Adultos)	394	2.01	1.07-3.77	0.027
Análisis Multivariado*				
RFA	N	OR	IC:95%	p
<18	132	5.49	2.26-13.30	0.004
≥18 (Adultos)	394	2.05	1.03-3.79	0.015

*Variables explicativas: fórmula leucocitaria de eosinófilos, monocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, basófilos, abastionados, segmentados y recuento de hematíes

p<0.05 IC: Intervalo de confianza, OR: Odds Ratio, RFA: Rinofaringitis aguda

Fuente: elaborado por los autores.

Los infantes con neutropenia y RFA tuvieron eosinofilia 10 veces más a menudo que los niños sin neutropenia (OR:10.66; IC (95%)=1.70-66.72; p=0.007). En

adolescentes con RFA y eosinofilia, el resultado no fue estadísticamente significativo (p=0.256; IC:95%= 0.34-38.83) (Tabla 4).

Tabla 4. Eosinofilia en niños y adolescentes con neutropenia

RFA	N	OR	IC:95%	p
Infancia (6-11 años)	52	10.66	1.70-66.72	0.007
Adolescencia	80	3.69	0.34-38.83	0.256
Análisis Multivariado*				
RFA	N	OR	IC:95%	p
Infancia (6-11 años)	52	10.69	1.73-65.70	0.004
Adolescencia	80	3.75	0.39-39.09	0.262

*Variables explicativas: fórmula leucocitaria de eosinófilos, monocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, basófilos, abastionados, segmentados y recuento de hematíes

p<0.05 IC: Intervalo de confianza, OR: Odds Ratio, RFA: Rinofaringitis aguda.

Fuente: elaborado por los autores.

Discusión

La fuerza de asociación entre neutropenia y eosinopenia fue mayor en pacientes con RFA en adultos y menores de 18 años, siendo mayor en menores de edad que en adultos. La neutropenia en infecciones respiratorias (18) es transitoria, asintomática y no suele requerir tratamiento. Otras causas de neutropenia se deben a antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos (19). La eosinofilia suele presentarse en trastornos alérgicos e infecciones parasitarias (20). Sin embargo, el haber encontrado una asociación entre ambos fenómenos en pacientes con RFA sugiere que los eosinófilos pueden intervenir en la defensa contra virus y bacterias, apoyando la actividad de los neutrófilos. Aunque la evidencia aún es experimental, se observó *in vitro* que

los neutrófilos activan la función de los eosinófilos para liberar enzimas y especies reactivas de oxígeno durante procesos inflamatorios bronquiales como el asma (21); sin embargo, se conoce que la actividad de los neutrófilos se ve regulada por la histamina liberada por los mastocitos. Esta histamina es regulada por los eosinófilos por la enzima histaminasa, que la degrada mediante hidrólisis (22). Por tanto, es probable que los cuadros de neutropenia y eosinofilia en pacientes con RFA sean causados por un aumento de la histaminasa de los eosinófilos durante la inflamación de la cavidad nasofaríngea.

Existen pocos estudios relacionados con la posible importancia de los eosinófilos en infecciones víricas (23); es posible que la neurotoxina derivada de eosinófilos, así

como la ribonucleasa, tengan funciones en la modulación y quimiotaxis leucocitaria (24). También está el posible papel de las ribonucleasas en la depuración de ARN viral (25). Asimismo, se halló actividad y reclutamiento de eosinófilos en bronquios durante infecciones víricas respiratorias en neonatos (26). Se hipotetizó que los eosinófilos contribuyen a la inmunidad antiviral innata promoviendo la eliminación de virus respiratorios por la expresión de receptores tipo Toll (27), los cuales coordinan respuestas inmunitarias innatas y adquiridas contra virus respiratorios, sugiriendo que participan en la inmunidad más allá de las infecciones parasitarias y alergias, por lo que este estudio, si bien es diferente en el diseño metodológico, concuerda con hipótesis planteadas por investigaciones experimentales anteriores en la posible asociación entre neutrófilos y eosinófilos en procesos inflamatorios víricos y bacterianos. Asimismo, el haber encontrado una mayor fuerza de asociación en el grupo de edad menor a 18 años podría deberse a que ellos son más proclives a infecciones respiratorias que los adultos (28), quienes, a su vez, tienden a tratarse con AINES con mayor frecuencia que los jóvenes debido a su mayor tendencia a dolores osteomioarticulares y al uso de medicamentos para enfermedades crónicas como la hipertensión, diabetes, etc.

Hubo casos en los cuales los pacientes no desarrollaron neutropenia o la desarrollaron sin eosinofilia, siendo posible que la transitoriedad del cuadro clínico, así como la ausencia de trastornos concomitantes como la exposición ambiental a sustancias potencialmente alergénicas o desencadenantes de reacciones inmunitarias, como el uso de medicamentos para el asma bronquial, medicamentos para la presión arterial, entre otros, pudieran haber influido en estos pacientes, por lo que futuros estudios que cuenten con muestras de laboratorio y pruebas bioquímicas podrían dilucidar las causas concretas.

Las limitaciones estuvieron relacionadas con el diseño metodológico y el tamaño de la muestra, pudiendo existir un sesgo de baja representatividad de los datos para su extrapolación a la población general. Es posible un sesgo de información respecto a los criterios de exclusión, ya que hubo antecedentes patológicos que fueron referidos por el paciente durante la entrevista. Asimismo, es probable que exista un sesgo de observación, debido a que no se realizaron pruebas de laboratorio para determinar directamente el tipo de virus (o bacteria) que pudiera haber provocado la sintomatología transitoria en los pacientes, incluyendo la proteína C reactiva (PCR), lo que implica también un posible sesgo de recolección de datos que abarca el sesgo debido al participante y el sesgo de medición, ya que no se abordó el agente etiológico de la RFA, incluyendo el nuevo coronavirus-2019, sino que se basó en el diagnóstico clínico con base en la sintomatología, duración y tiempo de resolución, los que incluyeron signos y síntomas como

faringitis, tos, fiebre, rinorrea, obstrucción nasal, eritema faríngeo y de amígdalas con una duración alrededor de 7 a 10 días y de curso benigno. También pudo existir otro sesgo de información referido a que los pacientes no hubieran deseado referir que padecen de alguna enfermedad que formó parte de los criterios de exclusión, aunque esto se trató de controlar con los datos contrastados y obtenidos de las historias clínicas. Además, debido al diseño de la investigación, no se pudo determinar una relación causal, enfocándose en la determinación de la prevalencia y fuerza de asociación, siendo necesarios estudios de diseño experimental que determinan la posible relación causal entre ambos procesos inmunológicos-inflamatorios.

Conclusión

En pacientes con RFA, la neutropenia tuvo una mayor fuerza de asociación con la eosinofilia que en pacientes sin RFA, principalmente en menores de edad. Se precisa de la realización de más estudios de tipo experimental, que permitan identificar, cuantificar y determinar posibles relaciones causales directas del incremento del recuento de neutrófilos y eosinófilos en pacientes afectados por RFA, teniendo en cuenta factores biológicos y ambientales que pudieran influir en la interacción entre estos marcadores inmunológicos-inflamatorios, con el fin de encontrar una adecuada relación causal, confirmando la hipótesis referente a la posible interacción neutrófilo-eosinófilo en infecciones del tracto respiratorio superior.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Para la realización de este estudio, no existió ningún tipo de financiación externa a los autores.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales: el presente estudio se considera una investigación sin riesgo dada su naturaleza. Fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia referido en el artículo.

Referencias

- Pappas DE. The common cold: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier [Internet]. 2018: 199-202.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00026-8>
- Mankowski NL, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Nasopharynx. StatPearls [Internet]. 2023. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491567>
- Wolford RW, Goyal A, Syed SYB, Schaefer TJ. Pharyngitis [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550/>
- Ma Y, Zhang Y, Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. Immun Inflamm Dis [Internet]. 2021;9(4):1186–96. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.500>
- Lai K, Lin L, Liu B, Chen R, Tang Y, Luo W, et al. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection. Respiriology [Internet]. 2016;21(4):683-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12748>
- Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? Front Physiol [Internet]. 2018;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. Folia Morphol (Warsz) [Internet]. 2018;77(2):171-8. doi: <https://doi.org/10.5603/FM.a2017.0101>
- Frater JL. How I investigate neutropenia. Int J Lab Hematol [Internet]. 2020;42(S1):21-32. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13210>
- Kanda A, Yun Y, Van Bui D, Nguyen LM, Kobayashi Y, Suzuki K, et al. The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions. Allergol Int [Internet]. 2021;70(1):9-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.01.002>
- Aoki A, Hirahara K, Kiuchi M, Nakayama T. Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions. Allergol Int [Internet]. 2021;70(1):3-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.09.002>
- Attery A, Batra JK. Mouse eosinophil associated ribonucleases: Mechanism of cytotoxic, antibacterial and antiparasitic activities. Int J Biol Macromol [Internet]. 2017;94(Pt A):445-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.10.041>
- Kanuru S, Sapra A. Eosinophilia [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560929/>
- Jackson DJ, Akuthota P, Andradas R, Bredenoord AJ, Cordell A, Gray S, et al. Improving care in eosinophil-associated diseases: A charter. Adv Ther [Internet]. 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02110-8>
- Eccles R. Common cold. Front Allergy [Internet]. 2023;4. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/falgy.2023.1224988>
- Montesinos-Guevara C, Buitrago-Garcia D, Felix ML, Guerra CV, Hidalgo R, Martinez-Zapata MJ, et al. Vaccines for the common cold. Cochrane Libr [Internet]. 2022;2022(12). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002190.pub6>
- Córdova-Sotomayor DA, Chávez-Bacilio CG, Bermejo-Vargas EW, Jara-Ccorahua XN, Santa María-Carlos FB. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno-infantil de Lima. Horiz med [Internet]. 2020;20(1):54-60. doi: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n1.08>
- Cíž M, Lojek A. Modulation of neutrophil oxidative burst via histamine receptors: Neutrophil oxidative burst as target of histamine. Br J Pharmacol [Internet]. 2013;170(1):17-22. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/bph.12107>
- Territo M. Neutropenia [Internet]. Manual MSD versión para público general. Recuperado a partir de: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-sangre/trastornos-de-los-gl%C3%B3bulos-blancos-leucocitos/neutropenia>
- Chamorro MÁR, Jiménez EG, Pérez AR, Merino EMP. Discrasias sanguíneas por medicamentos con inicio de síntomas respiratorios. Farm Comunitarios [Internet]. 2022;14(2):40-5. doi: [https://doi.org/10.33620/FC.2173-9218.\(2022/Vol14\).002.07](https://doi.org/10.33620/FC.2173-9218.(2022/Vol14).002.07)
- Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. Clin Transl Allergy [Internet]. 2019;9(1):36. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-019-0277-4>
- Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Tokuda R, Fujisawa T. Neutrophil Proteases Activate Eosinophil Function in vitro. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2008;146 (Suppl. 1):16-21. doi: <https://doi.org/10.1159/000126055>
- Alcañiz L, Vega A, Chacón P, El Bekay R, Ventura I, Aroca R, et al. Histamine production by human neutrophils. FASEB J [Internet]. 2013;27(7):2902-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.12-223867>
- Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. Blood [Internet]. 2007;110(5):1578-86. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-071340>
- Attery A, Saha I, Tailor P, Batra JK. Human eosinophil cationic protein manifests alarmin activity through its basicity and ribonuclease activity. bioRxiv [Internet]. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.24.436724>
- Lu L, Li J, Moussaoui M, Boix E. Immune modulation by human secreted RNases at the extracellular space. Front Immunol [Internet]. 2018;9. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01012>

26. Garofalo R, Kimpen JL L, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* [Internet]. 1992;120(1):28-32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80592-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80592-X)
27. Yoon J, Um HN, Jang J, Bae YA, Park WJ, Kim HJ, et al. Eosinophil activation by Toll-like receptor 4 ligands regulates macrophage polarization. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2019;7:329. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2019.00329>
28. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler CC, Pirçon JY, Verheij TJM, et al. Contact with young children increases the risk of respiratory infection in older adults in Europe-the RESCEU study. *J Infect Dis* [Internet]. 2022;226(Suppl 1):S79-86. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab519>