

Virus más frecuentemente aislados en la exacerbación de asma y su correlación con niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total

Most commonly isolated viruses in asthma exacerbation and their correlation with eosinophil and total serum immunoglobulin E levels

Dra. en C. Mireya Robledo Aceves,^a Dr. Alejandro Barrón Balderas^a y
Dra. María de L. Jaime Ornelas^b

RESUMEN

Antecedentes. Las exacerbaciones de asma continúan siendo una causa de hospitalización en el Servicio de Urgencias. Los desencadenantes son alérgenos e infecciones, principalmente, de tipo viral. El objetivo fue determinar la relación entre los virus detectados durante la exacerbación asmática y los niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) sérica en pacientes pediátricos.

Población y métodos. Estudio transversal analítico. Se incluyeron niños de cinco a quince años atendidos en Urgencias de Pediatría con exacerbación de asma, en el período de marzo de 2013 a febrero de 2016. Se obtuvo ácido ribonucleico viral en el aspirado nasofaríngeo con el kit CLART PneumoVir. Se cuantificaron los eosinófilos en la sangre periférica y los niveles de IgE sérica total. Se consideró eosinofilia un conteo $\geq 0,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ e IgE elevada, $\geq 350 \text{ UI/L}$. Se realizó la correlación de Pearson. Se definió significancia con valor de $p \leq 0,05$.

Resultados. De 211 niños con exacerbación de asma, en el 20%, se aisló un virus. Los virus aislados más frecuentemente fueron el rinovirus, el enterovirus y el virus sincitial respiratorio. Se encontró una correlación entre los niveles de eosinófilos e IgE sérica total en los niños con exacerbación de asma y rinovirus de 0,89, con una $p = 0,0001$.

Conclusiones. Las infecciones por rinovirus, enterovirus y virus sincitial respiratorio son más frecuentes en las exacerbaciones de asma en menores de 15 años. Se observó una correlación entre los niveles de eosinófilos e IgE en presencia de rinovirus.

Palabras clave: *rinovirus, asma, eosinófilos, inmunoglobulina E.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.192>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.192>

- a. Departamento de Urgencias de Pediatría.
- b. Departamento de Pediatría. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco, México.

Correspondencia:
Dra. Mireya Robledo Aceves:
myreace@yahoo.es

Financiamiento:
Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2017
Aceptado: 12-10-2017

Cómo citar: Robledo Aceves M, Barrón Balderas A, Jaime Ornelas ML. Virus más frecuentemente aislados en la exacerbación de asma y su correlación con niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):192-197.

INTRODUCCIÓN

Las exacerbaciones de asma siguen siendo una de las principales causas de ingresos en los departamentos de urgencias. Sus desencadenantes son de tipo genético, sensibilización a alérgenos e infecciones.^{1,2} Las infecciones virales son uno de los agentes que participan en el proceso inflamatorio ya sensibilizado por alérgenos; algunos autores hablan de infecciones recurrentes en la infancia temprana como una causa de la frecuencia y el poco control del asma con sus consecuentes hospitalizaciones.^{3,4}

El rinovirus es el virus aislado más frecuentemente en las personas que desarrollan exacerbación de asma tanto en niños como en adultos.⁵⁻⁷ Las atopías están presentes en la mayoría de los niños con asma.⁸ Mejorar la comprensión entre la relación de las infecciones virales específicas y la sensibilización alérgica en los niños con asma probablemente ayude a crear estrategias para prevenir las exacerbaciones.

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los virus detectados durante la exacerbación asmática y los niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) sérica en pacientes pediátricos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en el Departamento de Urgencias Pediátricas del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca,

Jalisco, México. Estudio transversal analítico. La población fueron niños hospitalizados por exacerbación de asma de marzo de 2013 a febrero de 2016. El grupo de estudio fueron niños con exacerbación de asma con edades de cinco a quince años. La exacerbación de asma fue diagnosticada sobre la base de la clínica con presencia de sibilancias de instauración súbita, tos, disnea, polipnea, utilización de músculos accesorios, con hallazgos radiográficos de datos de atrapamiento de aire, antecedente de cuadros de sibilancias previos en más de dos ocasiones en un año y síntomas nocturnos.^{1,9} A todos los niños que cumplían los criterios de exacerbación de asma se les tomó el panel viral; se excluyeron de la toma del panel aquellos con exacerbación del asma que presentaban neumonía o sospecha de infección de tipo bacteriano. Solo en los niños con exacerbación de asma y panel viral positivo se tomaron niveles de eosinófilos en la sangre periférica y niveles de IgE total en el suero. Los eosinófilos en la sangre se determinaron mediante la citometría de flujo. Se consideró eosinofilia si los niveles eran superiores a $0,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Los niveles de IgE total en el suero fueron cuantificados por inmunoensayo. Se consideraron elevados si el resultado fue mayor de 350 IU/L. Criterios de inclusión: Se evaluaron todos los niños con exacerbación de asma que se presentaron por primera vez en el Servicio de Urgencias y se incluyeron los niños con panel positivo para uno o más virus.

DetECCIÓN DEL VIRUS

La recolección de la muestra de virus en la nasofaringe fue a través del orificio nasal insertando un catéter desechable conectado a un extractor. El ácido ribonucleico (ARN) viral en el aspirado nasofaríngeo se extrajo utilizando el kit CLART PneumoVir por medio de la amplificación de fragmentos específicos del genoma de virus y la hibridación con sonda específica para cada virus. Los virus detectados fueron adenovirus, metapneumovirus A y B, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, virus sincitial respiratorio (VSR) A y B, bocavirus, coronavirus, influenza H1N1, influenza H3N2, influenza B y C, rinovirus y enterovirus.

Estadísticas

En el análisis estadístico, se obtuvieron, en las variables cuantitativas, medias \pm desviación estándar y rangos. Porcentajes, en las variables cualitativas. Para medir la correlación entre los niveles de eosinófilos séricos y los niveles de IgE

total séricos, se realizó la correlación de Pearson. Se definió significancia si el valor de p fue inferior a 0,05. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Guadalajara y se obtuvo el consentimiento por escrito de los padres. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 21 y Microsoft Excel versión 14.4.5.

RESULTADOS

Características de la muestra

De los 211 niños con cuadro de exacerbación de asma, 120 fueron varones (56,9%), mientras que el 43,1% fueron mujeres, con un promedio de edad de 97,8 meses (rango de 60 a 180 meses). 97 niños fueron hospitalizados de septiembre a noviembre (46%) y, en 42 niños, se obtuvo un panel viral positivo (20%), en donde se aisló uno o más virus (*Tabla 1*).

Virus aislados

El rinovirus fue el virus más aislado, en el 26,9% (14 casos), seguido por el enterovirus, en el 19,2% (10 casos). El VSR tipo B, en el 9,6% (5 casos); el VSR tipo A y el bocavirus, en el 7,6% (4 casos); parainfluenza 3, adenovirus e influenza H3N2, en el 5,7% (3 casos); influenza tipo B, metapneumovirus B y parainfluenza 1, en el 4% (1 caso). En 10 niños con exacerbación de asma, se aislaron dos virus en el panel (23,8%). Se encontró que el rinovirus fue el virus más frecuentemente asociado con otro virus: en dos casos, con VSR A, una ocasión con VSR B, enterovirus, parainfluenza 3, parainfluenza 1 y metapneumovirus. En un niño, se aisló influenza H3N2 con VSR B. En otro caso, se aisló influenza B y bocavirus, mientras que, en un niño, se aisló VSR A y B (*Tabla 2*).

Los niños con panel positivo se estratificaron en exacerbación de asma por rinovirus, exacerbación de asma por enterovirus y por otro virus (*Tabla 3*). La edad promedio en los tres grupos fue similar, de 84 a 113 meses de edad. Se observó un ligero predominio del género masculino para las exacerbaciones de asma y virus aislados, pero no estadísticamente significativo. En el grupo de rinovirus, el 57,1% fueron del sexo masculino; en el de enterovirus, el 88,9% y, en el de otro virus, el 63,2%.

Niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total

Entre los antecedentes de los niños con exacerbación de asma y virus aislado, se investigó

TABLA 1. Características de los niños con exacerbación de asma

Característica	n= 211
Edad (meses) (promedio ± DE [rango])	97,8 ± 41,3 (60-180)
Género (femenino/masculino [%])	91/120 (43,1/56,9)
Estación del año (n/%)	
De marzo a mayo (primavera)	38 (18)
De junio a agosto (verano)	34 (16)
De septiembre a noviembre (otoño)	97 (46)
De diciembre a febrero (invierno)	42 (20)
Panel viral positivo (n/%)	42 (20)

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Virus respiratorios aislados

Virus	%	Número
Rinovirus	26,9	14
Enterovirus	19,2	10
Virus sincitial respiratorio B	9,6	5
Virus sincitial respiratorio A	7,6	4
Bocavirus	7,6	4
Parainfluenza 3	5,7	3
Adenovirus	5,7	3
Influenza H3N2	5,7	3
Influenza B	4	2
Metapneumovirus B	4	2
Parainfluenza 1	4	2
Total	100	52
Coinfección con dos virus		
Rinovirus + VSR A	20	2
Rinovirus + VSR B	10	1
Rinovirus + enterovirus	10	1
Rinovirus + parainfluenza 3	10	1
Rinovirus + parainfluenza 1	10	1
Rinovirus + metapneumovirus	10	1
Influenza A H3N2 + VSR B	10	1
Influenza B + bocavirus	10	1
VSR A + VSR B	10	1
Total	100	10

VSR: virus sincitial respiratorio.

la comorbilidad de rinitis alérgica, dermatitis atópica e historia familiar de asma o alergias. No se encontró que los casos con exacerbación de asma y algún virus aislado presentaran mayor incidencia de atopías. En cuanto a los niveles de eosinófilos séricos en los niños con exacerbación de asma y virus aislado, se encontró que, en los casos en los que se aisló rinovirus, el promedio de eosinófilos en la sangre fue de $0,31 \times 10^3/\text{mm}^3$; en el grupo de los enterovirus, de $0,18 \times 10^3/\text{mm}^3$ y, por otro virus, de $0,01 \times 10^3/\text{mm}^3$. Aunque, en los tres grupos, no se encontró predominio de eosinofilia, sí se observó que, en los casos en los que se aisló rinovirus, fueron más elevados los niveles de eosinófilos en la sangre, en comparación con los otros dos grupos. Se tomaron niveles de IgE sérica total en los niños con exacerbación de asma en los que se aisló virus y se encontró que, en los casos en los que se aisló rinovirus, el promedio de IgE sérica total fue de 299 U/L; en el de enterovirus, de 271 U/L y, por otro virus, de 679,9 U/L. Aunque fueron más elevados los niveles de IgE sérica total en los niños con exacerbación de asma y otro virus aislado, al realizar la correlación entre la eosinofilia sérica y los niveles de IgE sérica total en los tres grupos, se encontró una correlación positiva entre los niveles de eosinófilos séricos y los niveles de IgE sérica total en el grupo de rinovirus de 0,89 con una $p=0,0001$ y, en el de enterovirus, una correlación de 0,81 con una $p=0,01$ (Figura 1).

DISCUSIÓN

La prevalencia del asma varía de una región a otra. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) reporta diferencias en la prevalencia entre 20% y 60% en niños escolares a nivel mundial. En México, la prevalencia de

TABLA 3. Características clínicas de acuerdo con el virus aislado

Características	Rinovirus (n= 14)	Enterovirus (n= 9)	Otros virus (n= 19)
Edad (meses)	96,6 ± 28,8	94,44 ± 30	113,2 ± 40,8
Sexo masculino (%)	8 (57,1)	8 (88,9)	12 (63,2)
Antecedentes			
Rinitis alérgica	4 (28,6)	6 (66,7)	10 (52,6)
Dermatitis atópica	2 (14,3)	4 (44,4)	6 (31,6)
Historia de atopía	8 (57,1)	7 (77,8)	9 (47,4)
Eosinófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0,31 ± 0,34	0,18 ± 0,22	0,01 ± 0,62
IgE (U/L)	299,49 ± 444	271,11 ± 401	679,9 ± 893
Correlación de eosinófilos e IgE	0,89 ^b	0,81 ^c	-0,3 ^d

Eosinófilos: conteo de eosinófilos en la sangre. Inmunoglobulina E (IgE): niveles de IgE sérica total. Correlación de Pearson. ^b $p=0,0001$, ^c $p=0,01$, ^d $p=0,21$.

asma oscila entre 2,7% y 21,8%.¹⁰ En nuestro estudio, se encontró una prevalencia acumulada de exacerbación de asma de 2,15%. Alrededor del 1-2% de los niños con asma necesitan ser hospitalizados por la dificultad respiratoria.¹¹

La estación del año en la que se presentó más frecuentemente la exacerbación del asma (el 46%) fue en otoño, que correspondía al trimestre de septiembre a noviembre, y tuvo menos frecuencia en verano, que correspondía al trimestre de junio a agosto, con 16% de ingresos al Servicio de Urgencias. Fue diferente de lo reportado por Barraza y col. y Vázquez et al., que encontraron que la mayor prevalencia en México fue en invierno.^{10,12}

En un metaanálisis de factores predictivos de sibilancias precoces en la infancia, se incluye el género masculino como un predictor independiente de sibilancias en menores de 6-8 años con un *odds ratio* (OR) de 2,8 (intervalo de confianza -IC- 95%: 1,08-7,28; $p=0,034$).¹³ En nuestra población, no hubo diferencia de género: se hospitalizaron 91 niñas, que correspondieron al 43,1%, por 120 varones, con el 56,9%. Kwon et al., reportaron una asociación de riesgo entre la exacerbación de asma, el género masculino y la infección viral por rinovirus o influenza.⁸

Virus aislados

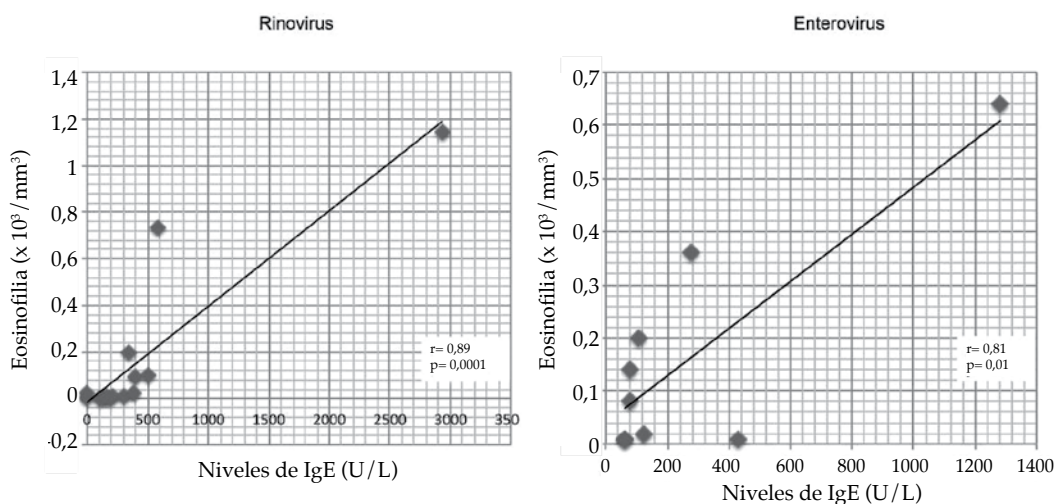
En el 20% de los niños con exacerbación de asma que ingresaron al Departamento de Urgencias, se logró aislar algún virus en

la secreción nasofaríngea, como reportaron Green et al. en 2002. Solo en el 17% de su población, se logró aislar un virus en su estudio de sinergismo entre aeroalérgenos y virus como factor de riesgo para ser hospitalizado por asma.¹⁴ Fue muy diferente a la hipótesis de que las infecciones respiratorias estaban asociadas con el 80-85% de las exacerbaciones de asma en niños escolares.¹⁵

Los virus más frecuentes asociados a la exacerbación de asma son rinovirus, VSR, metapneumovirus e influenza.^{5,11} En nuestro estudio, el virus que más se aisló fue el rinovirus, en el 26,9% de las exacerbaciones de asma. En 2015, Moreno y col., en su estudio realizado en México, encontraron que el virus que más se aisló en menores de 15 años con exacerbación de asma fue el rinovirus.¹⁶ Kwon et al., en su estudio de 2014, reportaron que los niños con infección por rinovirus tenían mayor riesgo de desencadenar una exacerbación de asma.⁸

El enterovirus se aisló en el 19,2% de los casos con exacerbación de asma. Este no es un virus frecuentemente asociado en la literatura con exacerbación de asma. Sin embargo, Kato et al., en 2015, reportaron que, en los menores de 3 años con exacerbación de asma, se aisló rinovirus, VSR y enterovirus.³ También, Vázquez et al., en 2016, en México, reportaron que, en los niños menores de 15 años con infección de vías respiratorias, se aisló rinovirus seguido de enterovirus. A finales de 2014, se reportó un brote de enterovirus en

FIGURA 1. Correlación entre el conteo de eosinófilos en la sangre periférica y los niveles séricos de inmunoglobulina E total en niños con exacerbación de asma con aislamiento de virus de la familia Picornaviridae



IgE: inmunoglobulina E.

Estados Unidos, Canadá y los Países Bajos en niños que presentaron exacerbación de asma, que requirieron ventilación mecánica y desarrollaron debilidad con lesión de la médula espinal.¹² Tanto en el estudio de Vázquez et al. como en el nuestro, no se encontraron alteraciones neurológicas en los pacientes con exacerbación de asma en los que se aisló el enterovirus.

Estudios recientes se han centrado en la interacción entre la infección por el virus y otros factores de riesgo en el desarrollo del asma. Los niños que experimentan episodios repetidos de sibilancias por rinovirus en la infancia tienen mayor riesgo de desarrollar asma, incluso comparados con aquellos con sibilancias por VSR.¹⁷ En los pacientes con asma, la infección viral causa un desequilibrio en la homeostasis inmune del sistema respiratorio. Incrementa las citocinas proinflamatorias y causa la posterior remodelación de las vías respiratorias, como aumento del músculo liso, angiogénesis, hiperplasia de células caliciformes y aumento en la producción de mucina, relacionado con la hiperreactividad.^{17,18} El rinovirus también incrementa la interleucina 4 y los linfocitos TH2 relacionados con la inflamación alérgica y la disminución de interferones como respuesta antiviral.⁷

Eosinófilos y niveles de inmunoglobulina E sérica total

Los eosinófilos juegan un papel clave en la promoción y el mantenimiento de la inflamación de las vías respiratorias, fibrosis y angiogénesis.¹⁸ Se ha relacionado la inflamación eosinofílica con un mayor riesgo de exacerbación de asma.⁷ En un estudio en adultos realizado en Inglaterra en 2015, se reportó que los pacientes con asma y conteo de eosinófilos en la sangre $\geq 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ experimentaban exacerbaciones más graves y tenían un control más bajo del asma.⁴ En el metaanálisis de valores predictivos para la exacerbación de asma, la eosinofilia en la sangre se consideró un criterio menor a diferencia de la eosinofilia en el aspirado nasofaríngeo, que sí fue un factor de riesgo independiente para el asma persistente en la infancia.¹³ En nuestro estudio, no se encontró un conteo de eosinófilos muy elevado; sin embargo, sí se observó que fue más alto en los casos en los que se aisló rinovirus en comparación con el resto de los virus. De igual modo, Vázquez et al., en su estudio en México de 2016, tampoco encontraron eosinofilia en los pacientes con infección de vías respiratorias

por rinovirus y enterovirus, y Kwon et al., solo observaron que los eosinófilos se encontraban más elevados en los niños con asma en comparación con aquellos con bronquiolitis y neumonía, pero nada estadísticamente significativo.^{8,12} Es probable que se necesite una muestra mucho mayor para poder observar esta asociación de eosinofilia y exacerbación de asma en pacientes pediátricos, como lo ya reportado en adultos.

No se encontró que los antecedentes como rinitis, dermatitis atópica o historia de atopías fueran más frecuentes en los niños con exacerbación de asma y algún virus aislado ni una relación entre los niveles de IgE sérica total con los virus más frecuentemente aislados, como rinovirus y enterovirus. Sin embargo, al realizar una correlación entre los niveles de eosinófilos en la sangre y los niveles de IgE sérica total, sí se encontró una correlación positiva en los niños con exacerbación de asma y rinovirus ($p=0,0001$), así como con enterovirus ($p=0,01$), a diferencia de los otros virus ($p=0,21$). La IgE tiene una alta afinidad con las células dendríticas plasmocitoides e inhibe la capacidad de las células para producir interferones con una mala respuesta a la infección viral.⁷ Kato et al., reportaron una correlación entre la quimiocina 10 y la edad, pero no con la eosinofilia y la edad.³ Kwon et al., también observaron que la IgE sérica total se encontraba más elevada en los niños con exacerbación de asma que en otras infecciones respiratorias sin asociación estadística con algún virus.⁸ Sin embargo, ninguno de los dos grupos de investigadores realizó una correlación de estas dos variables en presencia de un virus como en el presente estudio.

La eosinofilia y los niveles de IgE sérica total son predictores de asma por estar relacionados con factores alérgenos. Encontrar una correlación entre estos dos factores en presencia de un virus aislado apoya la teoría de virus y alérgenos como desencadenantes de asma.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron un tamaño de muestra pequeño, solo incluir niños lo suficientemente graves para requerir hospitalización sin poder comparar con niños con asma estables, el no comparar los niveles de eosinofilia e IgE sérica en niños con panel y sin panel positivo, además de que no se determinaron los eosinófilos en esputo ni se midió la IgE específica. Sin embargo, aunque solo es un estudio de correlación, nuestras observaciones fomentan la realización de estudios más detallados de estas variables.

En conclusión, el rinovirus, el enterovirus y el VSR son los virus que con mayor frecuencia se aíslan en las exacerbaciones de asma en menores de 15 años. Existen múltiples valores predictivos, como antecedentes de alérgenos, eosinofilia (sangre y secreción nasal), niveles de IgE (total o específica) e infecciones de virus específicos que se asocian a la exacerbación de asma, pero no se puede modificar la genética ni se cuenta con antivirales eficientes por el momento, así que las estrategias para reducir las hospitalizaciones en niños con exacerbación de asma deben centrarse en la prevención. Y se debe continuar con estudios para entender la relación entre los virus, los alérgenos y los procesos inflamatorios. ■

REFERENCIAS

1. Plaza Moral V, Álvarez Rodríguez C, Gómez Outes A, et al. GEMA⁴⁰. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán5; 2015. [Acceso: 15 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
2. Beydon N, Cochez M, Mahut B, et al. Acoidable emergency visit for acute asthma in children: Prevalence and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2016;29(3):130-6.
3. Kato M, Suzuki K, Yamada Y, et al. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergol Int* 2015;64 Suppl:S64-70.
4. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3(11):849-58.
5. Costa LD, Costa PS, Camargos PA. Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain? *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(6):542-55.
6. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(3):281-5.
7. Kim WK, Gern JE. Updates in the relationship between human rhinovirus and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(3):116-21.
8. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, et al. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014;57(1):29-34.
9. Baeza Bacab M, Barrera Cruz A, Becerril Ángeles M, et al. Diagnóstico y manejo del asma en menores de 18 años de edad en el primer y segundo nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2013. [Acceso: 13 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/S-009-08/ER.pdf>.
10. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, et al. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública Méx* 2001;43(5):433-43.
11. Inoue Y, Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front Microbiol* 2013;4:391.
12. Vázquez-Pérez J, Ramírez-González J, Moreno-Valencia Y, et al. EV-D68 infection in children with asthma exacerbation and pneumonia in Mexico City during 2014 autumn. *Influenza Others Respir Viruses* 2016;10(3):154-60.
13. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy* 2017;10:83-98.
14. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324(7340):763.
15. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225-9.
16. Moreno-Valencia Y, Hernández-Hernández V, Romero-Espinoza J, et al. Detection and characterization of respiratory viruses causing acute respiratory illness and asthma exacerbation in children during three different seasons (2011-2014) in Mexico City. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9(6):287-92.
17. Proud D. Role of rhinovirus infections in asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(3):201-8.
18. Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated eosinophil counts: result from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355-66.

“Escuchen a sus pacientes, les estarán diciendo su diagnóstico”

William Osler