

# Bronquiolitis por rinovirus en menores de 1 año y riesgo de sibilancias recurrentes y asma

## *Rhinovirus bronchiolitis in children under 1 year of age and risk of recurrent wheezing and asthma*

Laura Evangelina Godoy Sanchez<sup>1</sup>, Gabriele Wentzel<sup>1</sup>, Mirta Noemi Mesquita Ramirez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”. San Lorenzo, Paraguay.

### RESUMEN

**Introducción:** La Bronquiolitis se ha asociado a sibilancias recurrentes. **Objetivo:** analizar la incidencia de sibilancias recurrentes, hospitalizaciones y atopia/asma en pacientes con antecedentes de hospitalización por bronquiolitis por RV antes de los 12 meses de edad. **Materiales y Métodos:** estudio de cohorte retrospectiva. Ingresaron pacientes de 2 a 4 años con sibilancias recurrentes y antecedentes de hospitalización por bronquiolitis antes de los 12 meses de edad, con retorno viral positivo por estudio molecular. Fueron estudiados los datos demográficos, hospitalizaciones, atopia personal y familiar, asma y exposición al humo. Los datos fueron analizados en SPSS utilizando estadísticas descriptivas e inferenciales. Los resultados se expresaron en RR con IC 95%. El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional. **Resultados:** Ingresaron 120 pacientes. No hubo diferencias en la incidencia de sibilancias recurrentes en el grupo expuesto y el control 50,9% vs 49% respectivamente  $p=0,85$ . Las hospitalizaciones por sibilancias y la presencia de atopia fueron más frecuentes en el grupo Rinovirus, RR=1,7 (IC 95% 1,2 -2,9)  $p=0,03$  y RR 1,6 (IC 95% 1,2 -2,2)  $p=0,005$  respectivamente. **Conclusiones:** la incidencia de sibilancias recurrentes fue similar en ambas cohortes. Las hospitalizaciones por sibilancias y la atopia/asma fue mayor en el grupo Rinovirus.

**Palabras claves:** Bronquiolitis, sibilancias, rinovirus, alergia, asma.

### ABSTRACT

**Introduction:** Bronchiolitis has been associated with recurrent wheezing. **Objective:** to analyze the incidence of recurrent wheezing, hospitalizations and atopy / asthma in patients with a history of hospitalization for rhinovirus (RV) bronchiolitis before 12 months of age. **Materials and Methods:** this was a retrospective cohort study. We included patients aged 2 to 4 years with recurrent wheezing and a history of hospitalization for bronchiolitis before 12 months of age, with a positive viral testing by molecular study. Demographic data, hospitalizations, personal and family history of atopy, asthma and exposure to smoke were studied. The data were analyzed in SPSS using descriptive and inferential statistics. The results were expressed in RR with 95% CI. The protocol was approved by the institutional ethics committee. **Results:** 120 patients were included. There were no differences in the incidence of recurrent wheezing in the exposed and control groups, 50.9% vs 49%, respectively,  $p=0.85$ . Hospitalizations for wheezing and the presence of atopy were more frequent in the Rhinovirus group, RR = 1.7 (95% CI 1.2 -2.9)  $p=0.03$  and RR 1.6 (95% CI 1, 2 -2.2)  $p=0.005$  respectively. **Conclusions:** the incidence of recurrent wheezing was similar in both cohorts. Hospitalizations for wheezing and atopy / asthma were higher in the Rhinovirus group.

**Key words:** Bronchiolitis, wheezing, Rhinovirus, allergy, asthma.

**Correspondencia:** Mirta Noemi Mesquita Correo: mirtanmr@gmail.com

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no poseer conflicto de interés

**Recibido:** 26/05/2021 **Aceptado:** 21/06/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.31698/ped.48022021005>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

## INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es la causa más frecuente de hospitalización en menores de 1 año. Sin embargo, existe gran variabilidad en relación a la gravedad del cuadro clínico y a la etiología viral<sup>(1,2)</sup>. Los dos virus más frecuentemente involucrados son el *Virus Sincitial Respiratorio* (VSR) y el *Rinovirus* (RV)<sup>(3)</sup>.

La asociación entre bronquiolitis por VSR y por Rinovirus (RV) con sibilancias recurrentes (SR) y asma en lactantes y niños, se ha reportado desde hace mucho tiempo. Sin embargo, no está claro el papel que cumplen los factores de virulencia del germen, en interacción con otros factores como la predisposición genética, edad de exposición, antecedentes familiares, la respuesta inmune y la exposición ambiental<sup>(4,5)</sup>.

El RV es un virus RNA de la familia Picornaviridae con varios serotipos clasificados en 3 especies A, B y C, causante de un amplio espectro de enfermedades respiratorias desde un resfrío común hasta neumonía grave. La implementación del estudio molecular de los virus por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) permitió la identificación de los diferentes tipos de virus responsables de las infecciones respiratorias bajas<sup>(6)</sup>.

El RV es una causa frecuente de las exacerbaciones del asma. Hay indicios que el RV podría producir cambios en las células epiteliales de la mucosa nasal de niños con asma por mecanismos epigenéticos, metilación del DNA, que podría explicar su rol en las exacerbaciones asmáticas<sup>(7)</sup>.

Por otra parte, las sibilancias inducidas por RV, en niños, se ha asociado a sensibilización, reacciones alérgicas, presencia de eosinofilia y con el asma alérgica de adultos.<sup>(6)</sup> Un estudio de cohortes multicéntrico, de lactantes con SR reportó la asociación del RV C a alergias alimentarias, y respiratorias mediadas por IGE<sup>(8)</sup>.

El objetivo del presente estudio fue analizar la incidencia de sibilancias recurrentes, hospitalizaciones por episodios de sibilancias y signos y síntomas de atopía en pacientes menores de 5 años, con antecedentes de hospitalización por bronquiolitis por

RV antes de los 12 meses de edad. El primer punto de corte fue la incidencia de SR u Hospitalizaciones por SR. Se planteó la hipótesis que los pacientes con antecedentes de hospitalización por bronquiolitis por RV, tenían riesgo aumentado de sibilancias recurrentes y atopía.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Diseño y lugar del estudio*

Estudio observacional, analítico, de cohortes retrospectiva, llevado a cabo en un hospital pediátrico universitario de referencia.

### *Población y reclutamiento*

Para la identificación de los pacientes con bronquiolitis, se realizó la revisión de la base de datos de vigilancia de virus respiratorios del departamento de Epidemiología del hospital, en el periodo de enero de 2014 a diciembre del 2016. Fueron incluidos los lactantes menores de 1 año hospitalizados en ese periodo y que fueron dados de alta con el diagnóstico de primer episodio de bronquiolitis con identificación del virus por PCR. Se excluyeron los pacientes con comorbilidades (cardiopatía congénita, prematuridad, desnutrición, displasia broncopulmonar, e inmunodeprimidos). Los pacientes con PCR positivo para Rinovirus fueron considerados el grupo expuesto y los resultados positivos para otros virus como no expuestos. La inclusión de los pacientes en el grupo no expuesto, se realizó por muestreo aleatorio simple hasta completar el tamaño de la muestra.

Para la identificación de los pacientes que tuvieron seguimiento post hospitalización por primer episodio de bronquiolitis, la base de datos de epidemiología fue cruzada con la de las urgencias pediátricas del hospital, con el objetivo de identificar las consultas y/o ingresos hospitalarios por sibilancias posterior al alta, desde febrero del 2015 hasta diciembre del 2018, con el objeto de incluir la población con edad comprendida entre 2 y 4 años. Todos los datos obtenidos de las fichas clínicas fueron corroborados y completados por medio de una entrevista telefónica con los padres, previo consentimiento informado de los mismos. Fueron excluidos los pacientes con datos incompletos

e imposibilidad de comunicación con los padres. El factor de estudio fue el antecedente de hospitalización por bronquiolitis por RV antes del año de edad y las variables de respuesta fueron las sibilancias recurrentes, hospitalizaciones por sibilancias, presencia de eczema, rinitis, exposición al humo ambiental y de tabaco, y diagnóstico de asma durante el seguimiento entre el alta hospitalaria y el momento del ingreso al presente estudio. Se recogieron además datos sobre antecedentes familiares (padres y hermanos) de rinitis, eczema y asma.

#### *Definición de las variables*

Sibilancias recurrentes (SR) 3 o más episodios de sibilancias respiratorias al año, que requirió consulta en el departamento de urgencias u hospitalización  
Atopia: presencia de rinitis alérgica y/o eczema.

Rinitis alérgica: presencia de síntomas como congestión nasal, estornudos, rinorrea, prurito nasal a repetición.

Eczema: presencia de lesiones de piel caracterizada por eritema, prurito y escamas como mejillas, en zonas como frente, cuero cabelludo, flexura del codo y rodilla.

Asma: (considerado en pacientes a igual o mayor a 2 años de edad) presencia de sibilancias recurrentes asociados o no a infección viral, moderadas o graves y presencia de atopia y antecedentes familiares de asma.

Exposición al humo ambiental: quema de basuras en la casa o vecindario o utilización de biomasa en la cocina.

Exposición al tabaco: Hábito de fumar en uno o ambos padres.

*Técnica de PCR:* El material se obtuvo por hisopado nasofaríngeo. Para el análisis se utilizó la tecnología 2SMART de PathoFinder, que permite la detección simultánea de 18 patógenos virales.

#### *Tamaño de la muestra*

Se realizó el cálculo muestral utilizando la aproximación de Poisson. Se consideró la incidencia de 27% de sibilancias recurrentes post bronquiolitis.

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,10 contraste bilateral se necesitó 58 sujetos en el grupo expuesto y 58 en el grupo no expuesto para detectar un RR mínimo de 2.

#### *Análisis de los datos*

Los datos fueron analizados con SPSS v21. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en medias con desvíos estándar. La asociación de las variables se realizó por la prueba de chi cuadrado de Pearson o el Test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la T Student para las cuantitativas. Los resultados se expresaron en RR con IC 95% y la diferencia de incidencia (DI). Se consideró un error alfa del 5%.

#### *Aspectos Éticos*

El comité de ética de la institución aprobó el protocolo de investigación con consentimiento informado de los padres.

## RESULTADOS

Llenaron los criterios de inclusión 120 pacientes, 60 con antecedentes de bronquiolitis por Rinovirus (grupo expuesto) y 60 al grupo otros virus (grupo control).

Los grupos etarios en el momento del ingreso al estudio fueron comparables, el 71,7% de la cohorte RV estaban entre los 2 y <3 años vs el 56,7% en el grupo otros virus ( $p=0,20$ ). La incidencia de SR fue de 78,3% en el grupo RV vs el 63,3% en el grupo otros virus ( $p=0,07$ ) con mayor incidencia de hospitalizaciones por sibilancias en el grupo RV en relación al grupo control ( $p=0,03$ ). Tabla 1.

La diferencia de incidencia de SR en el grupo rinovirus fue de 56,6 %.

El exceso de riesgo hospitalización por SR de la población expuesta (bronquiolitis por Rinovirus) comparado con la no expuesta fue de 18,3 %. (IC 95% 1,6-34).

En algún momento durante el seguimiento los niños del grupo rinovirus presentaron signos de atopia (eczema y/o rinitis alérgica) en el 73,3% vs el 46,6% en el grupo control.  $p=0,003$ .

En la cohorte de otros virus predomino el VSR, con una frecuencia del 55% (33/60) Los demás virus aislados puede verse en la Figura 1.

El exceso de riesgo de atopía en el grupo expuesto fue de 26,6. % (IC 95% 9,7 -43,5). El 92% de los pacientes con antecedentes familiares de atopía presentaron también manifestaciones atópicas (rinitis, eczema o asma).

Llenaron los criterios de asma 21 pacientes, 35% (12/60) en el grupo Rinovirus y 15% (9 /60) en el

grupo otros virus RR=2 (IC 95% 1,2 – 4.6) p=0,02 (chi cuadrado).

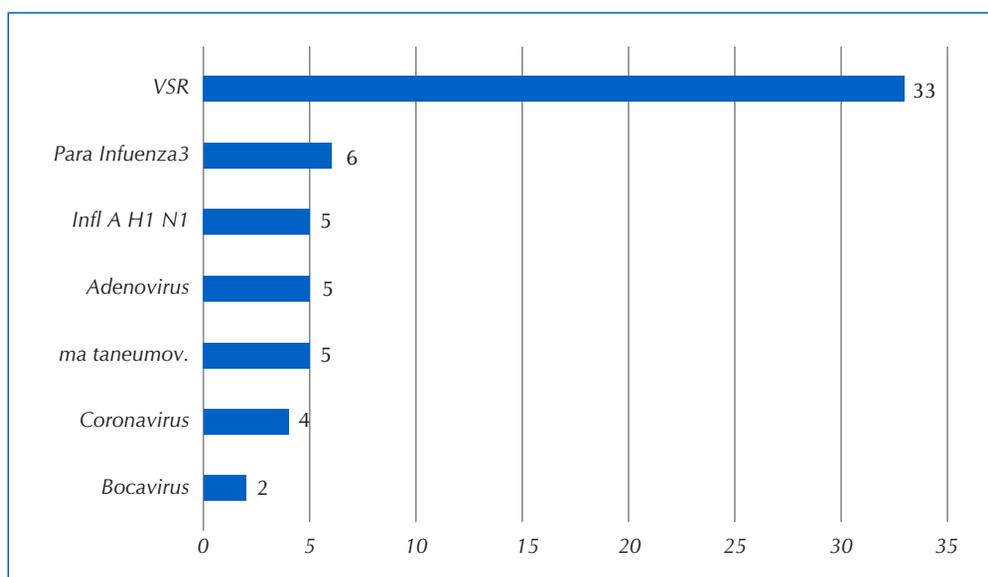
Hubo exposición elevada al humo ambiental en ambas cohortes, producida por quema de basura y uso de carbón en la cocina. 78,3 % (47/60) en el grupo RV y 63,3% (38/60) en el grupo otros virus p=0,10. Solo 5 pacientes refirieron exposición a humo de tabaco.

Se analizo en ambas cohortes la presencia de atopía en los niños y asma así como los antecedentes familiares de atopía Tabla 2.

**Tabla 1.** Datos demográficos e incidencia de sibilancias recurrentes, y hospitalizaciones por sibilancias recurrentes en el grupo Rinovirus y el grupo otros virus N=120.

	Grupo Rinovirus n = 60 N (%)	Grupo otros virus n = 60 N (%)	RR (IC 95%)	p
Edad (años)				0,20 <sup>1</sup>
≥2 y <3	43 (71,7)	34 (56,7)		
≥3 y <4	14 (23,3)	21 (35)		
=4 < 5	3 (5)	5 (8,3)		
Sexo masculino	43 (71,7)	40 (66,7)	1 (0,85 -1,37)	0,69 <sup>2</sup>
Sibilancias Recurrentes	47(78,3)	38 (63,3)	2(0,9- 4,5)	0,07 <sup>2</sup>
Hospitaliz. por SR	26 (43,3)	15 (25)	1,7 (1,2- 2,9)	0,03 <sup>2</sup>
Nº Hospitaliz. Media (DE)	2,3 ± 1,6	1,2 ± 0,7		0,02 <sup>3</sup>

1 = Test exacto de Fisher    2 = Chi cuadrado    3 = T Student



**Figura 1.** Número y tipos de virus aislados por hisopado nasofaríngeo en lactantes menores de 12 meses con bronquiolitis pertenecientes a la cohorte de otros virus (no Rinovirus). n=60

**Tabla 2.** Presencia de atopía personal, familiar y su relación con sibilancias recurrentes en ambas cohortes N=120

	Grupo Rinovirus n = 60 N (%)	Grupo otros virus n = 60 N (%)	RR (IC 95%)	p
Atopia personal	44 (73,3)	28 (46,6)	1,7 (1,2 – 2,4)	0,003 <sup>1</sup>
Atopia familiar	18 (30)	20(33,3)	1 (0,63 -1,3)	0,69 <sup>1</sup>
Atopia personal + SR	42 (70)	27 (45)	1,6 (1,2 – 2,2)	0,009 <sup>1</sup>
Atopia Familiar + SR	17 (28,3)	17 (28,3)	1 (0,5 -1,7)	1 <sup>1</sup>

1 = chi cuadrado SR = sibilancias recurrentes

## DISCUSIÓN

En el presente estudio la incidencia de SR en los pacientes con bronquiolitis hospitalizados antes del año de edad, incluyendo a todos los virus, fue similar a la reportada por Midulla et al., quienes encontraron una incidencia de SR del 40% a los 36 meses de edad, en pacientes con bronquiolitis que requirieron. En pacientes que requirieron hospitalización<sup>(9)</sup>.

No se encontró una mayor incidencia de SR en el grupo RV, a diferencia de otros estudios de seguimiento de lactantes con bronquiolitis, que encontraron asociación de las SR con la etiología por RV y la presencia de eosinofilia<sup>(9,10)</sup>. Sin embargo, los episodios de sibilancias en el grupo RV fueron más severos, como se demuestra por el mayor número de hospitalización en dicho grupo.

EL RV es conocido como agente viral de infección de vías aéreas altas, sin embargo, también es un importante factor etiológico de las infecciones respiratorias bajas<sup>(11)</sup>. Rudi et al. y cols en un estudio realizado en 2 hospitales de una provincia de la Argentina, analizaron las características de cuadros respiratorios en niños, como bronquiolitis, neumonía, y enfermedad pulmonar obstructiva, que necesitaron hospitalización. Encontraron que RV fue aislado en el 38% de los pacientes. La mayoría eran menores de 6 meses de edad y tenían antecedentes de SR<sup>(12)</sup>.

La incidencia de atopía en los niños fue muy elevada en ambas cohortes, aunque el riesgo fue casi el doble en el grupo RV. Zhai et al. encontraron prevalencia de eczema en el 74% de niños con SR frente a 48% en

aquellos sin SR<sup>(10)</sup>. La asociación de marcadores de alergia e inflamación, SR e infección por RV se refleja en el Perfil A de la clasificación de perfiles de bronquiolitis severa recientemente publicada por Duma et al., caracterizado por la presencia de eczema, SR e infección por RV en el 54% de los casos<sup>(13,14)</sup>.

Los pacientes del grupo RV del presente estudio presentaron cuadro de asma 2 veces más que el grupo otros virus. La asociación de atopía y sibilancias moderadas a severas, observada en el grupo con antecedentes de bronquiolitis por RV, configura el cuadro clínico de asma<sup>(15)</sup>. La asociación de bronquiolitis y asma en el niño ha sido motivo de numerosos estudios. EL VSR fue el primer virus asociado al desarrollo de asma en la niñez y en la edad adulta<sup>(5)</sup>. Estudios posteriores sugirieron que las infecciones por RV constituyen un factor de riesgo de asma<sup>(16,4)</sup>. Se ha planteado la hipótesis que las infecciones virales precoces son un marcador de atopía con mayor predisposición a SR y asma<sup>(17)</sup>. El RV podría desencadenar hiperreactividad de las vías aéreas, a través de mecanismos moduladores del músculo liso<sup>(18)</sup>. En un estudio multicéntrico que incluyó a más de 2000 pacientes con bronquiolitis, se pudo observar algunas características distintivas de los pacientes con infección por RV de aquellos por VSR. La forma clínica de presentación de los primeros se asemejaba a crisis asmática, (SR recurrente, atopía y con antecedente de tratamiento con corticoides)<sup>(19)</sup>. Los tipos de respuesta inmunológica, así como la liberación de citoquinas podría tener un rol importante. También se ha estudiado la susceptibilidad genética. Variaciones a nivel del locus 17q21 se asoció al asma en niños que tuvieron infección por RV en etapas tempranas de la

vida. Si la infección por RV es un marcador de atopía o los pacientes con predisposición genética desarrollan susceptibilidad para bronquiolitis, es un tema que aún no se ha dilucidado<sup>(20)</sup>.

En este estudio, no se recogieron datos del agente etiológico de los cuadros bronquiales obstructivos a repetición. Hay reportes que implican al RV como causante de enfermedad grave de cuadros bronquiales obstructivos a repetición y exacerbaciones de asma, siendo una carga significativa de hospitalizaciones en lactantes<sup>(3)</sup>. En un estudio realizado en un servicio de emergencias de Australia fueron evaluados 128 niños hospitalizados por crisis asmática moderada a severa. El RV fue el desencadenante en el 87,5% de las crisis<sup>(21)</sup>.

La exposición al humo ambiental o al tabaco fue otro factor de riesgo incluido en el presente estudio. Como puede verse en los resultados, en ambas cohortes la exposición fue muy elevada. La exposición ambiental, fue considerada en este estudio, como el humo producido por la quema de basuras, una cuestión cultural en algunos núcleos suburbanos, de donde procedían la mayoría de los participantes. Un estudio epidemiológico en niños encontró una prevalencia global, entre el 70% de exposición al humo de tabaco y mayor prevalencia de infecciones de vías aéreas altas y bajas. La prevalencia fue mayor en países en vías de desarrollo<sup>(22)</sup>.

Un tercio de los pacientes en ambas cohortes presentaron antecedentes familiares de atopía, pero no se asoció a SR ni infección por RV, sin embargo, un

porcentaje elevado de estos pacientes presentaban síntomas atópicos.

El presente estudio presenta limitaciones propias de un estudio retrospectivo, basado en la población de un solo hospital, No se realizó el estudio de la especie de RV. Sin embargo, aporta datos sobre la morbilidad a los 4 años de edad, de los pacientes que presentaron bronquiolitis por RV en etapas tempranas de la vida, en términos de carga de hospitalizaciones repetidas, la presencia de atopía y asma.

**Conclusiones.** La bronquiolitis por RV antes de los 12 meses de edad, se asoció a SR severas, mayor número de hospitalizaciones y atopía a los 4 años de edad. Un tercio de los pacientes fueron diagnosticados como asma.

#### Contribución de autoría

##### **Laura Evangelina Godoy Sánchez**

Corrección del protocolo de investigación, control de calidad y Análisis de los datos, redacción del manuscrito.

##### **Gabriele Wentzel**

Redacción del protocolo de investigación, recolección de los datos, redacción del manuscrito.

##### **Mirta Noemi Mesquita Ramirez**

Concepción del estudio, corrección del protocolo de investigación, análisis de los datos y corrección y aprobación del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>
2. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1413456>
3. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):950-5. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829b7e43>
4. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895-906. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>

5. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, del Rosal Rabes T. Asma y virus en el niño. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(5):269-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.11.008>
6. Sun H, Sun Q, Jiang W, Chen Z, Huang L, Wang M, et al. Prevalence of rhinovirus in wheezing children: A comparison with respiratory syncytial virus wheezing. *Brazilian J Infect Dis.* 2016;20(2):179-83. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.12.005>
7. Pech M, Weckmann M, König IR, Franke A, Heinsen FA, Oliver B, et al. Rhinovirus infections change DNA methylation and mRNA expression in children with asthma. *PLoS One.* 2018;13(11):1-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0205275>
8. Hasegawa K, Mansbach JM, Bochkov YA, Gern JE, Piedra PA, Bauer CS, et al. Association of Rhinovirus C Bronchiolitis and Immunoglobulin e Sensitization during Infancy with Development of Recurrent Wheeze. *JAMA Pediatr.* 2019;173(6):544-52. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0384>
9. Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, Gentile F, Pierangeli A, Bonci E, et al. Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2014;103(10):1094-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12720>
10. Zhai J, Zou Y, Liu J, Jin X, Ma C, Li J, et al. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):19. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-019-0609-y>
11. Vandini S, Calamelli E, Faldella G, Lanari M. Immune and inflammatory response in bronchiolitis due to respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus infections in infants. *Paediatr Respir Rev.* 2017;24:60-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.11.006>
12. Rudi JM, Molina F, Díaz R, Bonet V, Ortellao L, Cantarutti D, et al. The role of rhinovirus in children hospitalized for acute respiratory disease, Santa Fe, Argentina. *J Med Virol.* 2015;87(12):2027-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24266>
13. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax.* 2016;71(8):712-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208535>
14. Dumas O, Hasegawa K, Mansbach JM, Sullivan AF, Piedra PA, Camargo CA. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1371-1379.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.043>
15. Mallol J. Asma Del Lactante: Actualización. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2017;28(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.02.007>
16. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):988-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.991>
17. Turunen R, Vuorinen T, Bochkov Y, Gern J, Jartti T. Clinical and Virus Surveillance after the First Wheezing Episode: Special Reference to Rhinovirus A and C Species. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(6):539-44. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001495>
18. Lo D, Kennedy JL, Kurten RC, Panettieri RA, Koziol-White CJ. Modulation of airway hyperresponsiveness by rhinovirus exposure. *Respir Res.* 2018;19(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0914-9>
19. Mansbach JM, Clark S, Teach SJ, Gern JE, Piedra PA, Sullivan AF, et al. Children hospitalized with rhinovirus bronchiolitis have asthma-like characteristics. *J Pediatr.* 2016;172:202-204.e1. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.041>
20. Ca?li?kan M, Bochkov YA, Kreiner-Ml?ler E, Bn?nelykke K, Stein MM, Du G, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1398-407. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.366>
21. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1037-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092410>
22. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(8):661-73. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1338949>