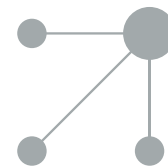




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL

Infecciones virales respiratorias en una cohorte de niños durante el primer año de vida y su papel en el desarrollo de sibilancias



Cristina Calvo^{a,*}, Isabel Aguado^a, María Luz García-García^a, Esther Ruiz-Chercoles^b, Eloisa Díaz-Martínez^c, Rosa María Albañil^d, Olga Campelo^e, Antonio Olivas^d, Luisa Muñoz-González^f, Francisco Pozo^g, Rosa Fernández-Arroyo^c, Adelaida Fernández-Rincón^a, Ana Calderón^g, Inmaculada Casas^g y Grupo de Estudio de Sibilancias Recurrentes[◇]

^a Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^b Centro de Salud María Jesús Hereza, Leganés, Madrid, España

^c Centro de Salud Jaime Vera, Leganés, Madrid, España

^d Centro de Salud Cuzco, Fuenlabrada, Madrid, España

^e Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España

^f Centro de Salud María Ángeles Gómez López, Leganés, Madrid, España

^g Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 19 de mayo de 2016; aceptado el 2 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 13 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Infecciones respiratorias;
Infecciones virales;
Infecciones asintomáticas;
Rinovirus;
Sibilancias;
Lactantes

Resumen

Introducción: Las infecciones respiratorias virales que requieren hospitalización parecen conferir riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes, pero existen pocos datos publicados en poblaciones no seleccionadas por tener factores de riesgo. Nuestro objetivo principal fue analizar si las infecciones respiratorias virales sintomáticas y asintomáticas, de diferente gravedad, durante el primer año de vida en una cohorte de recién nacidos, suponen un mayor riesgo de sibilancias recurrentes.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 302 recién nacidos. Se recogió aspirado nasofaríngeo a los niños cuando presentaron una infección respiratoria y de forma periódica en los controles de salud (2, 4, 6 y 12 meses). Se estudiaron 16 virus respiratorios mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccalvorey@ono.com (C. Calvo).

◇ Los miembros del Grupo de Estudio de Sibilancias Recurrentes se presentan en el [Anexo 1](#).

Resultados: Se analizaron 1.293 muestras (1.005 controles de salud y 288 infecciones respiratorias). El 30,8% de las muestras tomadas en los controles de salud fueron positivas, frente a un 77,8% en las infecciones respiratorias, $p < 0,001$ (OR: 3, IC 95%: 2,4-3,8). Un total de 239 (79%) lactantes tuvieron al menos una detección viral positiva durante el primer año de vida. El virus más frecuentemente identificado (71%) fue el rinovirus (RV). En 27 lactantes (11%) se detectaron sibilancias recurrentes durante su primer año de vida (2,9 DE: 1,2 episodios). El 58,3% de los lactantes cuya primera infección respiratoria requirió hospitalización desarrollaron sibilancias de repetición, frente al 8,6% de los niños cuya primera infección fue leve o asintomática, $p < 0,001$ (OR: 2,18; IC 95%: 1,05-4,5).

Conclusiones: En nuestra serie, las infecciones respiratorias virales graves en los primeros meses de vida supusieron un factor de riesgo para desarrollar sibilancias recurrentes. No ocurrió lo mismo con las infecciones respiratorias leves.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Respiratory infections;
Viral infections;
Asymptomatic infections;
Rhinovirus;
Wheezing;
Infants

Respiratory viral infections in a cohort of children during the first year of life and their role in the development of wheezing

Abstract

Introduction: It is known that infants with viral respiratory infections severe enough to require hospital admission have a high risk of developing recurrent wheezing. Few data have been published on unselected populations. The main aim of this study was to analyse symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections during the first year of life in a cohort of infants, recruited at birth, and the development of recurrent wheezing.

Patients and methods: A total of 302 newborns were recruited. A nasopharyngeal aspirate was taken when the patients had a respiratory infection, as well as in the visits for vaccination at 2, 4, 6, and 12 months. RT-nested PCR assays were performed to detect 16 viruses.

Results: A total of 1,293 samples were analysed (1,005 healthy controls and 288 respiratory infections). Samples taken during routine check-ups were positive in 30.8% of cases, while those with respiratory infection were positive in 77.8%, $P < .001$ (OR: 3, 95% CI: 2.4-3.8). A total of 239 (79%) infants had at least 1 positive respiratory viral infection detected. The most frequent virus (71%) was rhinovirus (RV). Recurrent wheezing was found in 27 (11%) children during their first year of life (1.2 episodes, SD 2.9). Recurrent wheezing was present in 58.3% of patients admitted to hospital during their first viral infection, vs. 8.6% of infants when the first infection was mild or who had asymptomatic viral detection, $P < .001$ (OR: 2.18; 95% CI: 1.05-4.5).

Conclusions: In our series, severe respiratory infections leading to hospitalisation in the first months of life are risk factors for developing wheezing, but not in the case of mild RV infections. © 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de consulta en lactantes y conllevan un enorme impacto económico^{1,2}. Aunque las infecciones virales son las más frecuentes en este grupo de edad^{3,4}, el uso inapropiado de antibióticos es común. Las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) han permitido determinar la etiología de las IRA en niños, así como conocer que las infecciones virales asintomáticas son frecuentes^{5,6}. Tanto el virus respiratorio sincitial (VRS), como el metapneumovirus humano (hMPV) o el virus influenza (FLU) han sido identificados claramente como causantes de esta patología y más recientemente se está analizando el papel de

otros virus como rinovirus (RV) y bocavirus humano (hBoV), aunque el alto porcentaje de coinfecciones con otros virus respiratorios, o su detección en asintomáticos dificultan la interpretación de sus detecciones^{7,8}.

Es conocido que los niños con infección grave por VRS que precisan hospitalización tienen un alto riesgo de desarrollar asma a largo plazo, incluso hasta los 18 años, como demuestran Sigurs et al.⁹. También se ha objetivado este riesgo de sibilancias recurrentes, al menos hasta los 5 años, en lactantes hospitalizados por bronquiolitis asociada a hMPV¹⁰. En niños no hospitalizados hay menos estudios, destacando únicamente los estudios clásicos de Stein et al., quienes analizaron una cohorte no seleccionada encontrando que también infecciones más leves por VRS confieren riesgo de

desarrollar sibilancias¹¹. En los últimos años, el papel del RV como inductor de asma a largo plazo también ha sido estudiado. De particular interés es el trabajo de Lemanske et al.¹², con una cohorte de niños que presentaron una infección por RV con sibilancias en el primer año de vida, lo que les supuso un riesgo de desarrollar sibilancias hasta la edad de 3 años, con una odds ratio de 10. La mayoría de los estudios que valoran el riesgo de desarrollar asma o sibilancias están realizados en poblaciones seleccionadas con un alto riesgo previo^{13,14}. Y poco se conoce acerca de las infecciones respiratorias virales leves ambulatorias y el desarrollo posterior de sibilancias, y menos aún de las infecciones virales asintomáticas, aunque se asume que la gravedad de las infecciones confiere un mayor riesgo. En este estudio prospectivo se propone analizar las infecciones virales respiratorias asintomáticas y sintomáticas de diferente gravedad, durante el primer año de vida, en una cohorte de recién nacidos y su papel en el desarrollo de sibilancias recurrentes. Secundariamente se analizan la etiología y características clínicas de estas infecciones.

Pacientes y métodos

Reclutamiento de los recién nacidos y diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de recién nacidos, en el que se estudió la relación entre las infecciones virales previas de diferente gravedad y la aparición de sibilancias recurrentes. Todos los recién nacidos de 4 centros de salud del Área Sur de Madrid fueron invitados a participar en el primer control de salud (7-14 días de vida). Los padres o tutores firmaron un consentimiento informado y completaron un cuestionario de datos epidemiológicos (historia de asma y alergia en la familia, exposición a humo de tabaco, datos de embarazo y parto, y número de hermanos). Se tomaron aspirados nasofaríngeos (ANF) en esta visita y en los controles de salud realizados a los 2, 4, 6 y 12 meses. Además, los niños fueron evaluados por los pediatras y se recogió otra muestra de ANF cuando desarrollaron síntomas respiratorios.

Se consideraron «controles sanos» los niños a los que se les recogió muestra en las revisiones periódicas de salud, aunque tuvieran rinorrea aislada. Se definió «infección asintomática» si estos pacientes tenían un virus en el ANF. Se consideró «infección respiratoria clínicamente significativa» en aquellos pacientes que cumplieron síntomas de infección respiratoria según se describe en la [tabla 1](#). Se definió «primera identificación viral positiva» aquella muestra que por primera vez en la vida del niño detecta por PCR un virus respiratorio, independientemente de que fuera una infección asintomática, una infección sintomática ambulatoria o una infección sintomática que requiriese ingreso hospitalario.

Datos clínicos de infección respiratoria

Los niños que cumplieron los criterios de infección respiratoria descritos en la [tabla 1](#) fueron evaluados por el pediatra, se completó un formulario clínico y se recogió la mues-

Tabla 1 Criterios clínicos de infección respiratoria

Un mínimo de 2 ítems

<i>Fiebre</i>
<i>Rinorrea</i>
<i>Tos</i>
<i>Taquipnea/dificultad respiratoria</i>
<i>Síntomas inespecíficos no respiratorios (al menos 2 de los 5)</i>
Vómitos
Rechazo de la ingesta
Diarrea
Letargia
Irritabilidad

tra correspondiente de ANF. En el caso de que el lactante requiriese hospitalización, las variables más relevantes fueron igualmente recogidas en otro formulario. La rinorrea aislada no fue considerada una infección respiratoria clínica. Dentro de las infecciones respiratorias se distinguen las siguientes entidades: «infección respiratoria de vías altas» (IRVA) definida como aquella que cumple los criterios de la [tabla 1](#) siempre que no se acompañara de dificultad respiratoria o sibilancias. Se consideró «bronquiolitis» el primer episodio de infección respiratoria acompañada de dificultad respiratoria y sibilancias. Los siguientes episodios de similares características, se identificaron como «sibilancias recurrentes». Los episodios de «laringotraqueobronquitis» asociaron disnea inspiratoria y sibilancias. «Laringitis» se consideró cuando se objetivó disnea inspiratoria sin sibilancias. Se clasificaron como «neumonías» los infiltrados focales y consolidaciones en la radiografía de tórax, en ausencia de sibilancias.

Se consideraron infecciones graves todas aquellas que requirieron hospitalización, siendo el resto leves.

Recogida de muestras

Cuando se cumplieron los criterios mencionados, la muestra de ANF fue recogida y refrigerada a 4°C hasta su transporte al Centro Nacional de Microbiología (Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios). En los pacientes hospitalizados, entre las 7:00 y 8:00 h de la mañana tras el ingreso, se recogió la muestra de ANF y se mantuvo refrigerada hasta su transporte.

Estudio virológico

Se realizaron 3 ensayos de RT-nested PCR para detectar un total de 16 virus respiratorios. Para la transcripción reversa (RT) y la primera amplificación se empleó el kit Qiagen OneStep RT-PCR (Qiagen). Influenza A, B y C fueron detectados usando una PCR múltiple previamente descrita¹⁵. Una segunda PCR múltiple se empleó para detectar los virus parainfluenza (PIV) 1 a 4, coronavirus 229E y OC43, enterovirus y RV¹⁶. La presencia de VRS-A y B, hMPV, hBoV y adenovirus (ADV) fue investigada por una tercera RT-nested PCR-BRQ³.

Análisis estadístico

Los valores fueron expresados como porcentajes para las variables discretas, y como media y desviación estándar para las variables continuas. Las características clínicas y las variables de laboratorio fueron comparadas empleando el test t de Student, el test U Mann-Whitney, el test χ^2 , y el test exacto de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Todos los análisis fueron realizados empleando el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 13.0.

Resultados

Características epidemiológicas de la cohorte

Un total de 302 niños fueron reclutados al nacimiento. El 55,3% fueron varones (167), un 80% fueron de padres españoles y un 14% fueron de origen hispano. El 35% de los niños estuvieron expuestos al humo del tabaco; el 36% de las madres y el 37% de los padres tenían asma y/o atopía. Solo 2 pacientes fueron prematuros con una edad gestacional de 33 semanas. Todos los niños, excepto 7 casos, completaron el seguimiento durante un año. Estos 7 pacientes no tuvieron muestras de la visita de los 12 meses, pero se contactó con sus pediatras para obtener información clínica de su evolución y fueron finalmente incluidos en el análisis.

Muestras virológicas y resultados

Se recogieron un total de 1.239 muestras, 1.005 de las cuales correspondieron a visitas rutinarias y 288 a muestras de infecciones respiratorias. De las muestras tomadas en los controles de salud, un 30,8% (310) fueron positivas, mientras que se detectó un virus en el 77,8% de las infecciones respiratorias (224/288), $p < 0,001$ (odds ratio: 3, IC 95%: 2,4-3,8). La frecuencia de detecciones virales en niños asintomáticos (controles sanos) se incrementó proporcionalmente con la edad de los niños, desde un 20,8% en los niños de 15 días, hasta un 42% en los niños de 12 meses. El virus identificado con mayor frecuencia fue el RV en el 82% (254) de los casos. En una pequeña proporción se encontraron ADV (9,7%), PIV (4,2%), hBoV (3,2%), hMPV (2,9%), FLU (2,2%) y VRS (1,6%) (fig. 1).

Primera detección viral positiva y evolución de los niños

De los 302 lactantes incluidos en el estudio, 239 (79%) tuvieron, al menos, una detección viral positiva durante el primer año de vida (fig. 2). El virus más frecuentemente identificado fue el RV (181 muestras, 71%), seguido en menor proporción por el PIV (6,3%), ADV (5%) y VRS (6%). Solo en 21 casos (8,8%) se detectaron coinfecciones. La edad media de la primera identificación viral fue 3,4 (DE 2,8) meses. Esta primera determinación viral positiva se asoció en 45 casos (20%) con infección de vías altas, en 19 (8,5%) con bronquiolitis, y en los 159 casos restantes (70%) los niños fueron asintomáticos y las muestras habían sido recogidas durante las visitas rutinarias de salud.

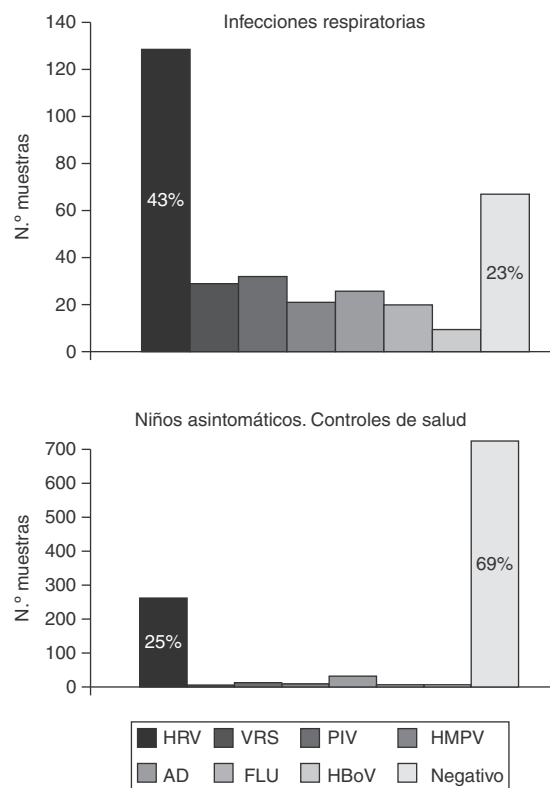


Figura 1 Detección viral en infecciones respiratorias y en controles. HRV, rinovirus; VRS, virus respiratorio sincitial; PIV, virus parainfluenza; HMPV, metapneumovirus humano; AD, adenovirus; FLU, virus influenza; HBoV: bocavirus humano.

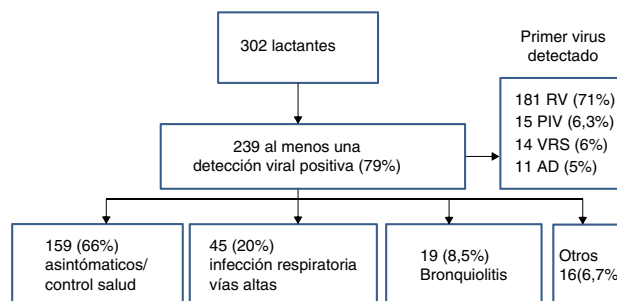


Figura 2 Primera detección viral positiva y diagnóstico clínico asociado.

Se analizó la evolución de los niños que tuvieron al menos una muestra viral positiva, y 27 (11%) desarrollaron sibilancias recurrentes durante el primer año (2,9 [DE 1,2] episodios, rango 2-5) (fig. 3). El RV fue el primer virus identificado en 18 casos (66%) y de ellos, 14 niños se encontraban asintomáticos cuando se recogió la muestra (visita rutinaria) (52%). La edad media de los niños que desarrollaron sibilancias recurrentes en su primera determinación positiva fue 2 (DE 1,3) meses (todos salvo 3 tenían menos de 3 meses). Los episodios de bronquiolitis de estos 27 niños requirieron hospitalización en 10 casos (37%). El virus más frecuente fue el RV, tanto en las bronquiolitis más leves ambulantes (11/17, 69%) como en las que requirieron hospitalización (7/10, 70%).

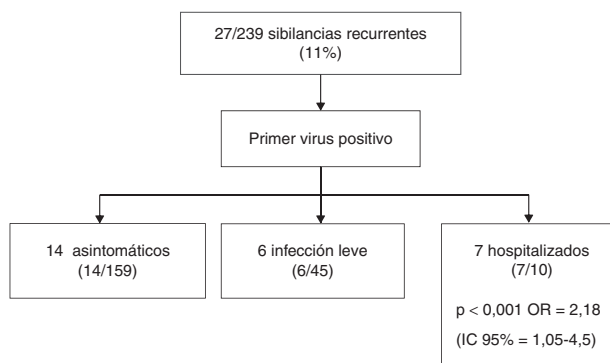


Figura 3 Situación clínica (gravedad) del primer aislamiento viral positivo en los niños que desarrollaron sibilancias recurrentes.

Desarrollaron episodios de sibilancias recurrentes (al menos uno tras la bronquiolitis inicial) el 58,3% de los niños cuya primera identificación viral positiva fue una infección grave que precisó hospitalización vs. el 8,6% de los lactantes cuya primera detección viral fue una infección leve ambulatoria o una detección asintomática, $p < 0,001$ (odds ratio: 2,18; IC 95%: 1,05-4,5). Un total de 5 niños recibieron montelukast o budesonida durante su evolución (18%, 3 habían sido hospitalizados y 2 ambulatorios durante su primera identificación viral positiva). La historia familiar de asma o alergia no fue diferente entre los niños con o sin sibilancias recurrentes.

Características de las infecciones ambulantes y hospitalizadas

Se recogieron 288 episodios de infección ambulatoria, correspondientes a 160 niños (53% del total de los niños incluidos) que sufrieron entre 1 y 6 episodios (1,6 [DE 1]). Los síntomas más comunes fueron fiebre en 90 casos (38%), rinorrea en 224 (96%), tos en 223 (96%), dificultad respiratoria en 51 (21%) y síntomas inespecíficos en 35 (15%). Los diagnósticos más frecuentes fueron infección respiratoria alta (147, 51%), bronquiolitis (48, 16%) y, con menos frecuencia, episodios recurrentes de sibilancias, laringitis y neumonía. Solo 2 pacientes tuvieron infiltrados radiológicos y ambos precisaron hospitalización durante su evolución. Los virus detectados en estos episodios fueron (fig. 2) RV en 127 casos (55,8%), seguido por PIV (13%), VRS (12,5%), hMPV (8,9%) y FLU (8%). El agente causal de infección respiratoria de vías altas fue RV en el 61% de los casos, seguido por PIV (13%) y ADV (11%). En los niños con bronquiolitis se detectó RV en el 53%, VRS en el 25% y hMPV en el 8% de los casos.

Un total de 19 episodios de hospitalización correspondientes a 14 niños fueron analizados (14/302; 4,6% de la cohorte, y 5,8% de los niños con una identificación viral positiva). Cinco pacientes fueron hospitalizados más de 2 veces en el primer año de vida. El 58% de los casos (11) fueron mujeres. La edad media al ingreso fue 3,6 (DE 2,5) meses (rango 6 días-8 meses). El 42% presentaron fiebre (38,6° C [DE 0,9]) con una duración de 3,5 (DE 2) días. El 68% (13/19 episodios) necesitaron oxígeno durante una media de 5 (DE 3) días, y la duración de la estancia fue 5,8 (DE 3,6) días. El 26% de ellos (5/19) tuvieron un infiltrado radiológico.

El diagnóstico fue bronquiolitis en 12 casos (63%), episodio de sibilancias en 3 (15%), infección respiratoria de vías altas en 3 y neumonía en un caso. Solo 3 niños recibieron tratamiento antibiótico. Se detectó VRS en el 42% de los episodios y RV en el 52%. Se detectó coinfección viral en 4 casos.

Discusión

Un considerable número de lactantes presentan una detección para virus respiratorios durante su primer año de vida, alcanzando el 79% en nuestra cohorte. Más de la mitad de los niños tienen al menos una infección sintomática ambulatoria, con una media de 1,6 infecciones sintomáticas por año (rango 1-6). Y alrededor de un 5% necesitan hospitalización. El virus más frecuentemente identificado fue RV en todos los casos, tanto en niños sintomáticos (43%) como en asintomáticos (25%).

El 11% de los niños que tuvieron una detección viral positiva desarrollaron posteriormente sibilancias recurrentes en el primer año de vida, pero aquellos que precisaron hospitalización debido a bronquiolitis tuvieron mucho mayor riesgo (58%, odds ratio: 2,18) comparados con aquellos cuya primera infección fue leve o asintomática.

Nuestros datos coinciden con el estudio realizado por Rhedin et al. en un grupo de niños ambulatorios con infecciones respiratorias y sus controles asintomáticos. Rhedin et al. detectaron virus respiratorios en el 72,3% de los casos ($n=151$) y en el 35,4% de los controles ($n=74$) ($p=0,001$). El virus más comúnmente identificado fue el RV tanto en pacientes como en controles (47,9 y 21,5%, respectivamente)⁶. Aunque las infecciones por RV son frecuentes, un estudio reciente empleando secuenciación de nucleótidos ha demostrado que la presencia prolongada de ARN de RV en el tracto respiratorio después de una infección respiratoria alta fue infrecuente (<5%) en lactantes sanos. La detección de ARN de RV en un lactante representó más probablemente una nueva infección en un periodo de 30 días¹⁷. Otro estudio mostró también que la detección del mismo tipo de virus por más de 2 semanas es inusual¹⁸. Nuestros niños clasificados como sanos (visitas rutinarias para vacunación) tenían una importante proporción de RV probablemente porque la rinorrea aislada no se tomó en consideración y es un síntoma frecuente en niños, que no contraindica la vacunación. Sin embargo, es posible que la rinorrea sea la sintomatología asociada a verdaderas infecciones leves por RV. Desafortunadamente, no tenemos registrado el porcentaje de niños considerados controles sanos que tenían rinorrea como único dato. Esto está de acuerdo con la hipótesis de Jartti et al. de que el RV siempre causa una verdadera infección con o sin síntomas relevantes⁵. Aunque algunos autores como Jansen et al.¹⁹, que detectaron mayor carga viral de RV en niños con infección aguda sintomática respecto a los asintomáticos, o como Utokaparch et al.²⁰, quienes detectaron significativamente más elevada la carga viral de RV en infecciones del tracto respiratorio inferior, otros como Takeyama et al.²¹ no encuentran correlación entre la carga viral del RV y la severidad de la enfermedad. En cualquier caso, el significado clínico de la carga viral en muestras respiratorias no está bien establecido y nosotros no hemos realizado carga viral en nuestros pacientes.

Nos gustaría también mencionar el bajo porcentaje de infecciones virales detectadas en nuestra cohorte (solo 8,8%), mientras en otras series, incluyendo estudios previos de nuestro grupo, las coinfecciones alcanzaron el 46% en infecciones por RV en niños hospitalizados²². Creemos que la edad de nuestros pacientes (una importante proporción de muestras fueron recogidas en niños menores de 6 meses) y el hecho de incluir las infecciones leves y las detecciones asintomáticas podrían explicar la baja proporción de coinfecciones.

Van der Gugten et al.²³, en una cohorte de 140 niños recién nacidos, con un diseño bastante similar al nuestro, encontraron que las infecciones por RV no estaban relacionadas con sibilancias a los 4 años, pero las infecciones por RV asociadas a sibilancias en el primer año de vida fueron un indicador del riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes posteriormente. Aunque ellos no estudiaron la severidad del episodio agudo, las infecciones leves sin sibilancias no se asociaron con un mayor riesgo. La conclusión que obtienen es la misma que la encontrada en nuestra cohorte, en la cual las infecciones por RV y también por VRS —de la suficiente severidad como para causar bronquiolitis que requiere hospitalización— son un factor de riesgo para desarrollar sibilancias incluso en el primer año de vida. El seguimiento de nuestra cohorte en el futuro inmediato nos permitirá conocer si el riesgo de sibilancias permanece elevado en la edad preescolar. Como Lemanske et al.¹² sugirieron en su estudio, la severidad de las infecciones es un factor de riesgo para el desarrollo de asma y sibilancias recurrentes. Diferentes estudios han mostrado que las bronquiolitis severas asociadas a infección por RV suponen un riesgo mayor de asma, pero como ya hemos discutido anteriormente, estos estudios están realizados en poblaciones seleccionadas²⁴⁻²⁶. Nuestra serie, que analiza infecciones tanto asintomáticas como sintomáticas, así como la gravedad a una edad temprana (menos de 3 meses en la mayoría de los primeros episodios) en una población no seleccionada, aporta una aproximación más completa a esta cuestión.

Aunque nuestro estudio tiene algunas fortalezas, como la cohorte no seleccionada, el análisis de todos los virus respiratorios (no solo de los más frecuentes) y la presencia de infecciones asintomáticas, algunas consideraciones metodológicas merecen un comentario. No hemos realizado muestras semanales para estudiar la eliminación de los virus y su duración, y tampoco hemos realizado un genotipado del RV. La duración del seguimiento es aun corta, y el número de pacientes con sibilancias recurrentes es pequeño. Sin embargo, pensamos que la asociación encontrada es valorable y que probablemente obtendremos más conclusiones en los próximos años. Hasta entonces, podemos afirmar que las infecciones respiratorias en los primeros meses de vida, suficientemente graves como para requerir hospitalización, suponen un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes.

Financiación

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias: P112/0129, por la Beca de Investigación 2011 de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

y por la Beca de Investigación 2011 de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO 1. Grupo de Estudio de Sibilancias Recurrentes

Luis Carlos Aragón: Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España.

Ana María Berroya: Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España.

Laura Carretero: Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España.

José María de Cea: Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.

Sandra García-Estevez: Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España.

Gema García-Ron: Centro de Salud María Jesús Hereza, Leganés, Madrid, España.

Mónica Gonzalez-Esguevillas: Centro de Salud María Jesús Hereza, Leganés, Madrid, España.

Carmen Luján: Centro de Salud Jaime Vera, Leganés, Madrid, España.

Mar Molinero: Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Fermín Vinaixa: Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España.

Bibliografía

1. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of noninfluenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:487–94.
2. Fowlkes A, Giorgi A, Erdman D, Temte J, Goodin K, di Lonardo S, et al. Viruses associated with acute respiratory infections and influenza-like illness among outpatients from the Influenza Incidence Surveillance Project, 2010–2011. *J Infect Dis.* 2014;209:1715–25.
3. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in infants hospitalized with bronchiolitis. A three year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010;99:883–7.
4. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132:e341–8.
5. Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: Asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1103–7.
6. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-Östlund M, Tolfvenstam T, Ohrmalm L, Rinder MR, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics.* 2014;133:e538–45.
7. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Breña P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:358–60.

8. Pozo F, García-García ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol.* 2007;40:224–8.
9. Sigurs N, Ajassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65:1045–52.
10. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:458–64.
11. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541–5.
12. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571–7.
13. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:667–72.
14. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:66–71.
15. Coiras MT, Perez-Brena P, Garcia ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol.* 2003;69:132–44.
16. Coiras MT, Aguilar JC, Garcia ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol.* 2004;72:484–95.
17. Loeffelholz MJ, Trujillo R, Pyles RB, Miller AL, Alvarez-Fernandez P, Pong DL, et al. Duration of rhinovirus shedding in the upper respiratory tract in the first year of life. *Pediatrics.* 2014;134:1144–50.
18. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF Jr, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J.* 2008;32:314–20.
19. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: Toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2631–6.
20. Utokaparch S, Marchant D, Gosselink JV, McDonough JE, Thomas EE, Hogg JC, et al. The relationship between respiratory viral loads and diagnosis in children presenting to a pediatric hospital emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:e18–23.
21. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Sato T, Kanno S, Takano K, et al. Rhinovirus load and disease severity in children with lower respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2012;84:1135–42.
22. Calvo C, Casas I, García-García ML, Pozo F, Reyes N, Cruz N, et al. Role of rhinovirus C respiratory infections in sick and healthy children in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:717–20.
23. Van der Gugten AC, van der Zalm MM, Uiterwaal C, Wilbrink B, Rossen JWA, van der Ent CK. Human rhinovirus and wheezing: Short and long-term associations in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:827–33.
24. James KM, Peebles RS Jr, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: An epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:343–51.
25. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:350–5.
26. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J.* 2012;39:396–402.