



Revisión

Asma y virus en el niño

M. Luz Garcia-Garcia^{a,*}, Cristina Calvo Rey^a y Teresa del Rosal Rabes^b

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

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Leganés, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de octubre de 2014

Aceptado el 9 de noviembre de 2015

On-line el xxx

Palabras clave:

Bronquiolitis

Asma

Virus respiratorios

Virus respiratorio sincitial

Rinovirus

Bocavirus humano

Metapneumovirus humano

R E S U M E N

Las infecciones por virus respiratorios, especialmente virus respiratorio sincitial (VRS) y rinovirus, suponen el mayor factor de riesgo para la aparición de episodios de sibilancias en lactantes y niños pequeños. La bronquiolitis es la infección respiratoria aguda de vías respiratorias inferiores más común en menores de un año y constituye la causa más frecuente de hospitalización en este grupo de edad. El VRS causa aproximadamente el 70% de todas ellas, seguido por rinovirus, adenovirus, metapneumovirus o bocavirus. La asociación entre bronquiolitis por VRS y desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma ha sido descrita hace más de 4 décadas, aunque en la actualidad se desconoce con exactitud si la bronquiolitis es la causa de los síntomas respiratorios crónicos o si, más bien, es un marcador que señala a los niños con predisposición genética a desarrollar asma a medio o largo plazo. En cualquier caso, existe evidencia suficiente como para afirmar que esta asociación existe y que es especialmente intensa si el agente asociado a la bronquiolitis es el rinovirus.

El papel patogénico de los virus respiratorios como desencadenantes de exacerbaciones en el paciente asmático no está totalmente aclarado, pero sin duda los virus respiratorios, y en especial el rinovirus, son el desencadenante más frecuente de exacerbaciones asmáticas en los niños, llegando a identificarse algún virus respiratorio hasta en el 90% de los niños hospitalizados por un episodio de sibilancias. Muy probablemente, las alteraciones en la respuesta inmune frente a las infecciones virales en sujetos genéticamente predispuestos sean los principales implicados en la asociación virus-asma.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

Pediatric Asthma and Viral Infection

A B S T R A C T

Respiratory viral infections, particularly respiratory syncytial virus (RSV) and rhinovirus, are the most importance risk factors for the onset of wheezing in infants and small children. Bronchiolitis is the most common acute respiratory infection in children under 1 year of age, and the most common cause of hospitalization in this age group. RSV accounts for approximately 70% of all these cases, followed by rhinovirus, adenovirus, metapneumovirus and bocavirus. The association between bronchiolitis caused by RSV and the development of recurrent wheezing and/or asthma was first described more than 40 years ago, but it is still unclear whether bronchiolitis causes chronic respiratory symptoms, or if it is a marker for children with a genetic predisposition for developing asthma in the medium or long term. In any case, sufficient evidence is available to corroborate the existence of this association, which is particularly strong when the causative agent of bronchiolitis is rhinovirus.

The pathogenic role of respiratory viruses as triggers for exacerbations in asthmatic patients has not been fully characterized. However, it is clear that respiratory viruses, and in particular rhinovirus, are the most common causes of exacerbation in children, and some type of respiratory virus has been identified in over 90% of children hospitalized for an episode of wheezing. Changes in the immune response to viral infections in genetically predisposed individuals are very likely to be the main factors involved in the association between viral infection and asthma.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR.

Keywords:

Bronchiolitis

Asthma

Respiratory viruses

Respiratory syncytial virus

Rhinovirus

Human bocavirus

Human metapneumovirus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marialuz.hso@gmail.com (M.L. Garcia-Garcia).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.11.008>

0300-2896/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea caracterizada por hiperrespuesta bronquial frente a una amplia variedad de estímulos, episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria y tos, que se asocia con una obstrucción reversible al flujo aéreo. La enorme repercusión de esta patología se debe a que es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, afectando a más de 155 millones de personas en todo el mundo, con una incidencia en aumento, especialmente en los países desarrollados^{1,2}.

Los virus respiratorios son una de las causas más frecuentes de exacerbaciones asmáticas tanto en el adulto como en el niño³⁻⁶, pero además cada vez hay más evidencia de que las infecciones respiratorias virales en etapas precoces de la vida están relacionadas con el desarrollo de asma a medio y a largo plazo^{7,8}.

A lo largo de este artículo se expondrá en primer lugar una revisión del papel de los virus como inductores de asma, y a continuación se hará un resumen del estado actual del conocimiento acerca del papel de los virus en las exacerbaciones asmáticas.

Virus respiratorios como inductores de asma

La bronquiolitis vírica es un antecedente frecuente en los niños que posteriormente desarrollan sibilancias y asma durante la infancia. El término bronquiolitis ha sido utilizado desde 1940 pero tiene distintas acepciones, ya que no existe un consenso unánime sobre su definición. En esta revisión se seguirá el criterio clásico de McConnochie, que define como bronquiolitis el primer episodio agudo de sibilancias, precedido por un cuadro respiratorio con rinorrea, tos, taquipnea, con o sin fiebre, que afecta a niños menores de 2 años⁹.

La bronquiolitis es la infección respiratoria aguda de vías respiratorias inferiores más frecuente en menores de un año y supone el 18% de todas las hospitalizaciones pediátricas¹⁰. El virus respiratorio sincitial (VRS) causa aproximadamente el 70-80% de todas ellas, seguido por rinovirus, adenovirus, metapneumovirus (HMPV) y bocavirus (HBoV)^{11,12}. En la **tabla 1** se resume la clasificación de los virus respiratorios más comunes.

En los estudios en los que se han analizado de forma global todos los pacientes con antecedente de bronquiolitis independientemente del virus causal, la prevalencia de sibilancias recurrentes es del 75% en los primeros 2 años de vida, del 47-59% a los 2-4 años y del 25-43% a los 4-6 años¹³⁻¹⁶, mostrando una clara disminución de la frecuencia de sibilancias con la edad. Sin embargo, los 2 únicos estudios de seguimiento prospectivo a largo plazo de niños hospitalizados por bronquiolitis sin considerar el virus causal han mostrado una prevalencia de asma a los 17-20 años del 41-43% en los pacientes con antecedente de bronquiolitis comparado con el 11-15% de los controles, y del 35% a los 25-30 años, con un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud^{17,18}. Estos datos indican que no solo es frecuente la aparición de sibilancias recurrentes en los niños tras un episodio de bronquiolitis, sino que además es frecuente la reaparición de síntomas respiratorios en

adultos jóvenes después de un largo periodo asintomáticos durante la edad escolar y la adolescencia. Ello cambia el concepto previo del relativo buen pronóstico de las sibilancias infantiles tempranas, demostrando que el riesgo de asma y las alteraciones de la función pulmonar pueden persistir hasta la edad adulta^{19,20}.

El VRS fue el primero en ser relacionado con el desarrollo de asma en los niños, aunque en los últimos años otros virus, como rinovirus o los recientemente descritos HMPV y HBoV, están siendo también motivo de estudio en este sentido.

Virus respiratorio sincitial

El VRS es un virus ARN perteneciente a la familia *Paramyxoviridae* que con frecuencia causa infecciones respiratorias de vías aéreas inferiores en lactantes y niños pequeños²¹.

Ya en 1959, Wittig y Glaser²² describieron la existencia de una asociación epidemiológica entre la bronquiolitis vírica en la infancia y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma. Desde entonces se han publicado numerosos estudios que han evaluado esta relación, aunque la diferente metodología empleada ha dificultado la obtención de conclusiones que inequívocamente demostraran esta asociación. No obstante, en los últimos años varios estudios prospectivos ya clásicos²³⁻²⁷ han mostrado que el antecedente de bronquiolitis por VRS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma diagnosticado por un médico. De ellos, el estudio de Sigurs et al.²⁷ es el que ha realizado hasta ahora un seguimiento más prolongado, llegando en el último corte a los 18 años de edad. En él se incluyeron 47 lactantes menores de un año con bronquiolitis grave (hospitalizados) por VRS y 93 controles emparejados por edad y sexo. Los niños ingresados por bronquiolitis tuvieron una mayor prevalencia de asma/sibilancias recurrentes y de sensibilización alérgica a los 3, 7 y 13 años comparados con el grupo control. A los 18 años el grupo de bronquiolitis mantenía una prevalencia significativamente más elevada de asma (39% vs 9%), de rinoconjuntivitis alérgica (43% vs 17%) y de sensibilización a alérgenos perennes (41% vs 14%). Además, los pacientes con antecedente de bronquiolitis tenían a los 18 años peor función pulmonar (FEV₁, FEV₁/FVC) que el grupo control, independientemente de si presentaban o no asma actual. También fue más frecuente en ellos el hallazgo de hiperrespuesta bronquial y de respuesta broncodilatadora. Por último, los 2 únicos factores de riesgo relacionados en este estudio de forma independiente con el diagnóstico de asma a los 18 años fueron la bronquiolitis grave por VRS y la presencia de rinoconjuntivitis alérgica. Estos resultados muestran que la bronquiolitis grave por VRS en los primeros meses de vida se asocia con el desarrollo de asma, hiperrespuesta bronquial y sensibilización alérgica, y sugieren que esta asociación se mantiene hasta la edad adulta.

Sin embargo, los resultados de otro estudio de seguimiento clásico (*Tucson Children's Respiratory Study*) muestran que la bronquiolitis por VRS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma hasta los 11 años de edad, pero deja de serlo a la edad de 13 años²⁴. Esta diferencia en el pronóstico a largo

Tabla 1
Clasificación de los virus respiratorios

Especie	Familia	Género	Tipo	Subgrupos
Virus respiratorio sincitial	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Pneumovirus</i>	ARN	A, B
Parainfluenza 1, 3	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Respirovirus</i>	ARN	1, 3
Parainfluenza 2, 4	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Rubulavirus</i>	ARN	2, 4
Metapneumovirus	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Metapneumovirus</i>	ARN	1-4
Influenza	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Ortomixovirus</i>	ARN	A, B, C
Rinovirus	<i>Picornaviridae</i>	<i>Rhinovirus</i>	ARN	A, B, C
Adenovirus	<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	ADN	A a F
Bocavirus humano	<i>Parvoviridae</i>	<i>Bocavirus</i>	ADN	1, 2, 3
Coronavirus	<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirus</i>	ARN	I, II

plazo puede estar relacionada con la diferente gravedad del episodio agudo, ya que mientras que en el estudio de Sigurs todos los pacientes habían requerido ingreso, en la cohorte de Tucson se incluyeron pacientes mayoritariamente ambulatorios. En este sentido, otros autores han observado también un mayor riesgo de asma en los niños con mayor utilización de recursos sanitarios durante el episodio agudo de bronquiolitis²⁸.

En el estudio *RSV Bronchiolitis in Early Life* (RBEL), en el que se incluyeron 206 lactantes ingresados por bronquiolitis por VRS, se observó que aproximadamente el 50% de ellos habían sido diagnosticados de asma a los 7 años, apoyando también la asociación entre bronquiolitis grave por VRS y desarrollo posterior de asma²⁹.

Rinovirus

Aunque el VRS es indiscutiblemente el virus más frecuente en la etiología de la bronquiolitis aguda del lactante, el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular —fundamentalmente la reacción de la polimerasa en cadena (PCR)— ha permitido conocer que otros virus respiratorios, como rinovirus, también se asocian con bronquiolitis y probablemente con el desarrollo de asma^{30,31}. De hecho, varios estudios recientes han mostrado que el riesgo de presentar asma a los 6 y 11 años, entre los niños hospitalizados por bronquiolitis, es mayor en los niños VRS-negativo en comparación con los VRS-positivo^{32,33}.

El rinovirus es un virus ARN de la familia *Picornaviridae* aislado por primera vez en 1950. Incluye a una gran familia de virus ARN con más de 100 serotipos, previamente clasificados en 2 especies, A y B, a las que se ha añadido recientemente la tipo C³⁴.

Los resultados de los estudios publicados en los últimos años sugieren que las infecciones por rinovirus suponen un riesgo mayor para el desarrollo de asma que las asociadas a VRS. En el estudio *Childhood Origins of Asthma* (COAST), en el que se ha seguido a una cohorte de 289 recién nacidos con alto riesgo de desarrollar asma, se ha observado que la infección de vías aéreas inferiores asociada a rinovirus es el principal factor de riesgo para presentar sibilancias recurrentes a los 3 y 6 años de vida, con una odds ratio de 10 para la bronquiolitis por rinovirus frente a 2,6 para la bronquiolitis por VRS^{35,36}. Además, los niños que presentaron sibilancias asociadas a rinovirus en los primeros 3 años de vida tenían peores valores de función pulmonar (FEV₁, FEV_{0,5}, FEF₂₅₋₇₅) en comparación con otros virus o con los que nunca presentaron sibilancias³⁷. El estudio de Midulla et al.³⁸ ha confirmado el papel de la bronquiolitis por rinovirus como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma a los 6 años de vida.

El estudio COAST muestra también que, en el caso del rinovirus, no solo las infecciones graves se asocian con mayor riesgo de desarrollar asma. De hecho, solo el 1% de los niños con bronquiolitis por rinovirus incluidos en el estudio precisaron ingreso hospitalario, mostrando así que incluso las infecciones leves por rinovirus se asocian con mayor riesgo de asma a largo plazo.

Por último, otro estudio de cohorte con seguimiento hasta los 15-18 años ha mostrado que el riesgo de presentar asma en la adolescencia es mayor en los niños hospitalizados por bronquiolitis asociada a rinovirus en comparación con la asociada a VRS. Los resultados de este estudio muestran también que el riesgo de asma es mayor en los niños que presentan su primer episodio de bronquiolitis fuera de los meses de invierno, cuando el virus predominante no es el VRS³⁹.

Metapneumovirus humano

El HMPV es un paramyxovirus descubierto en el año 2001 e identificado en todo el mundo como una causa frecuente de infección respiratoria aguda, sobre todo en lactantes y niños pequeños⁴⁰. Las infecciones agudas por HMPV son clínicamente similares a las

producidas por VRS, pudiendo manifestarse como infecciones leves de vías altas, neumonía o bronquiolitis grave con necesidad de ingreso hospitalario. Dada la similitud clínica con VRS, se ha especulado que las infecciones por HMPV también podrían asociarse con el desarrollo de asma a largo plazo. Hasta la fecha solo un estudio ha evaluado la evolución a medio plazo de los niños ingresados por bronquiolitis por HMPV, encontrando una frecuencia de sibilancias recurrentes similar a la de los niños ingresados por bronquiolitis por VRS, siendo en ambos casos 5 veces superior a la del grupo control⁴¹.

Bocavirus humano

El HBoV es un virus ADN, perteneciente a la familia *Parvoviridae*, que fue identificado por primera vez en 2005 en muestras respiratorias de niños con infecciones respiratorias de vías inferiores⁴². Desde entonces numerosos estudios han investigado su prevalencia y su papel en las infecciones respiratorias, pero hasta la fecha solo uno de ellos ha evaluado su posible papel en el desarrollo de asma, observando que el 50% de los niños ingresados por bronquiolitis por HBoV presentaban asma a los 5-7 años⁴³.

La elevada frecuencia de coinfecciones de HBoV con otros virus respiratorios y su tendencia a infectar a niños de mayor edad dificulta la investigación del verdadero papel de las infecciones precoces por HBoV en el desarrollo de asma.

Asociación bronquiolitis-asma: ¿causalidad o casualidad?

Como se ha descrito previamente, son muchas las evidencias que relacionan las infecciones respiratorias virales precoces con el desarrollo posterior de asma, pero aún no está suficientemente aclarado si la bronquiolitis grave es realmente una causa de asma o si es un marcador de susceptibilidad que señala a los niños con mayor predisposición para desarrollar asma.

Un reciente estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en Europa, Estados Unidos y Canadá⁴⁴ parece apoyar el papel causal de VRS al observar una reducción de las sibilancias recurrentes del 80% a medio plazo, en niños prematuros con historia familiar de asma y/o atopia, que habían recibido profilaxis con palivizumab, un anticuerpo monoclonal empleado para la profilaxis de la infección por VRS. Curiosamente, este efecto protector no se observó en los niños sin antecedente de atopia, sugiriendo que el VRS puede tener un papel causal en la patogenia de las sibilancias recurrentes, solo en ausencia de predisposición genética para la atopia.

En contra de este posible papel causal de la bronquiolitis vírica, un estudio epidemiológico realizado en gemelos monocigotos, discordantes para el antecedente de bronquiolitis grave por VRS, no encontró diferencias en la frecuencia de asma, en la función pulmonar o en los niveles de óxido nítrico a los 7 años entre los hermanos con y sin antecedente de ingreso por bronquiolitis⁴⁵.

Por último, otros 2 estudios recientes apoyan la hipótesis de que las infecciones virales precoces son un marcador de predisposición atópica y no la causa del desarrollo de asma. Uno de ellos es el estudio danés *Copenhagen Prospective Study of Asthma in Childhood*, en el que se ha seguido a una cohorte de recién nacidos hijos de madres asmáticas. Los investigadores midieron la función pulmonar y la respuesta a metacolina al mes de vida, antes de presentar ningún síntoma respiratorio, observando que los niños que posteriormente desarrollaron bronquiolitis grave tenían ya a la edad de un mes hiperrespuesta bronquial, que precedía a la bronquiolitis⁴⁶. En la misma línea apuntan los resultados de una publicación reciente del estudio COAST, en la que los autores observaron que la sensibilización alérgica en el primer año de vida es un factor de riesgo significativo para presentar sibilancias asociadas a virus, mientras que el hecho de presentar sibilancias con las infecciones respiratorias no aumenta el riesgo de desarrollar sensibilización alérgica⁴⁷.

Es probable que ambas hipótesis —bronquiolitis como causa o bien como marcador de asma— no sean mutuamente excluyentes y que las infecciones por rinovirus y VRS tengan mecanismos patogénicos diferentes. El VRS se caracteriza por producir un efecto citopático en la vía aérea, por afectar fundamentalmente a niños menores de 3 meses, con frecuente necesidad de ingreso hospitalario, en brotes epidémicos durante los meses de invierno⁴⁸. En cambio, las infecciones por rinovirus ocurren a lo largo de todo el año, afectan a niños de mayor edad, habitualmente atendidos de forma ambulatoria, que con frecuencia tienen antecedentes familiares de asma o atopia^{7,49}. Debido a estas diferencias, se especula que pueden existir 2 mecanismos distintos: las bronquiolitis asociadas a rinovirus podrían ser más un marcador de predisposición para el asma y la atopia, mientras que las bronquiolitis por VRS podrían tener un mayor papel causal, especialmente en los casos graves con necesidad de ingreso hospitalario^{50,51}.

Virus respiratorios como desencadenantes de exacerbaciones asmáticas

El papel de los virus respiratorios como desencadenantes de crisis asmáticas en adultos y niños se conoce desde hace más de 3 décadas. En los estudios iniciales, en los que el diagnóstico viral no estaba basado en métodos moleculares, se detectaba algún virus respiratorio entre el 10 y el 25% de las crisis de asma⁵². En cambio, en los últimos años el empleo de técnicas basadas en la PCR ha permitido conocer que la proporción de exacerbaciones asmáticas asociadas a virus es mucho mayor, llegando al 63% en la serie de Khetsuriani et al.⁵³, al 80% en la serie de Johnston et al.³ o incluso al 95% en el estudio de Allander et al.⁵⁴. En niños españoles hospitalizados por una exacerbación asmática se identificó al menos un virus respiratorio en el 71% de los pacientes incluidos⁵.

Aunque prácticamente todos los virus respiratorios, incluyendo los nuevos HMPV y HBoV, se han asociado con crisis asmáticas, los más frecuentemente detectados en lactantes y escolares con asma son rinovirus y VRS^{5,55}. De hecho, los resultados de un reciente estudio de cohorte realizado en 263 lactantes sugieren que el rinovirus es el patógeno más frecuente en el primer año de vida y el más importante desencadenante de sibilancias en el lactante⁵⁶.

Con respecto a los niños en edad escolar, Johnston et al.³, en un estudio realizado en niños de 9 a 11 años con asma, observó que en el 80% de las exacerbaciones asmáticas se detectaba una infección respiratoria viral, de las que dos tercios se correspondían con rinovirus. Por otro lado, las exacerbaciones de asma en los niños preescolares y escolares suelen seguir un patrón estacional, y en los climas templados se producen picos de máxima incidencia en el mes de septiembre, coincidiendo con el comienzo del curso escolar, y en primavera⁵⁷. Este patrón coincide casi exactamente con los picos de máxima circulación de rinovirus en la comunidad, sugiriendo una relación causal de este virus en las crisis asmáticas.

En adultos con crisis asmáticas la frecuencia de detección de algún virus respiratorio oscila, según los resultados de un reciente metaanálisis, entre el 41 y el 78%⁵⁸. Aunque rinovirus es también el más frecuente en este grupo de edad⁵⁹, otros virus, como VRS, HMPV o el virus de la gripe parecen jugar un papel importante en las exacerbaciones asmáticas en adultos en la práctica clínica⁶⁰.

Además, las infecciones virales pueden actuar sinérgicamente con otros estímulos, como la exposición a alérgenos en sujetos alérgicos^{61,62} o la exposición a niveles elevados de contaminantes ambientales⁶³, aumentando el riesgo de exacerbaciones asmáticas.

Mecanismo patogénico de la asociación infección respiratoria viral-exacerbación asmática

Las infecciones respiratorias virales ejercen múltiples efectos en el pulmón, actuando sobre las células epiteliales y las células

presentadoras de antígeno. Tras el reconocimiento de la infección viral por el sistema inmune, se estimula la producción de citoquinas como las interleucinas (IL) IL-25, IL-33 y *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) por parte de las células epiteliales de la vía aérea. Estas citoquinas favorecen la respuesta inmune de tipo TH2 frente a los aeroalérgenos que se encuentran en el pulmón. A su vez, la producción de determinadas citoquinas, como IL4, IL5 e IL13, por parte de las células TH2 aumenta el reclutamiento de eosinófilos y mastocitos e induce inflamación de la vía aérea, metaplasia celular y broncoconstricción⁶⁴.

Sin embargo, como no todos los sujetos que padecen una infección por virus respiratorios presentan una exacerbación asmática, se ha propuesto que deben existir determinados factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad de presentar sibilancias tras una infección viral. Los estudios llevados a cabo por Wark et al.⁶⁵ y Contoli et al.⁶⁶ sugieren que la ausencia de una respuesta inmune innata eficiente, evidenciada por menores niveles de interferón en las células epiteliales de los pacientes asmáticos, puede favorecer la replicación viral, dando lugar a una respuesta asmática exagerada.

Muy probablemente, las alteraciones en la respuesta inmune frente a las infecciones virales en sujetos genéticamente predisuestos sean los principales factores implicados en la asociación virus-asma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Redd SC. Asthma in the United States: Burden and current theories. *Environ Health Perspect*. 2002;110:557–60.
2. Croissant S. Epidemiology of asthma: Prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol*. 2014;795:17–29.
3. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225–9.
4. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol*. 2006;78:1232–40.
5. García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, de Cea JM, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:585–91.
6. Miller EK, Linder J, Kraft D, Johnson M, Lu P, Saville BR, et al. Hospitalizations and outpatient visits for rhinovirus-associated acute respiratory illness in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.017> [Epub ahead of print].
7. Jackson DJ, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:513–22.
8. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest*. 2012;122:2741–8.
9. McConochie KM. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;173:11–3.
10. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: Trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-308723> [Epub ahead of print].
11. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: The virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:S119–26.
12. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, de Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatric Pulmonol*. 2006;41:863–71.
13. Korppi M, Reijonen T, Pöysä L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1993;147:628–31.
14. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106:1406–12.
15. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:482–7.
16. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brolin I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr*. 1992;81:40–5.
17. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:318–25.

18. Goksör E, Alm B, Åmark M, Ekerljung L, Lundbäck B, Wennergren G. High risk of adult asthma following severe wheeze in early life. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:789–99.
19. Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? *Acta Paediatr*. 2006;95:471–8.
20. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Early predictors for adult asthma and lung function abnormalities in infants hospitalized for bronchiolitis: A prospective 18- to 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:341–9.
21. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588–98.
22. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma: A follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy*. 1959;30:19–23.
23. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133–8.
24. 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.
25. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501–7.
26. Sigurs N, Gustafsson P, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137–41.
27. Sigurs N, Aljassim 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.
28. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The severity dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1055–61.
29. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:91–100.
30. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Frías ME, Casas I, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:904–8.
31. O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Díez-Padriza N, Morais L, Machevo S, Nhampossa T, et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e69370.
32. Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2012;39:76–80.
33. Mikalsen IB, Halvorsen T, Oymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:391–8.
34. Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:98–104.
35. Lemanske RF Jr, 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.
36. 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.
37. Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, Evans MD, Jackson DJ, Burton R, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:532–8.
38. 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.
39. Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:633–9.
40. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719–24.
41. 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.
42. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:12891–6.
43. Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, Gozalo F, Pozo F, Casas I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.07.004> [Epub ahead of print].
44. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:256–62.
45. Poorisrisak P, Halljaer LB, Thomsen SF, Stensballe LG, Kyvik KO, Skytthe A, et al. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest*. 2010;138:338–44.
46. Chawes BL, Poorisrisak P, Johnston SL, Bisgaard H. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:354–61.
47. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:281–5.
48. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: A three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883–7.
49. Carroll K, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller E, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1236–42.
50. Beigelman A, Bacharier LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:211–6.
51. Saglani S. Viral infections and the development of asthma in children. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1:139–50.
52. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin BG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. *Epidemiology Clin Exp Allergy*. 1992;22:325–36.
53. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:314–21.
54. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Österback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44:904–10.
55. Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, Minton P, Peebles RS Jr, Hamilton RG, et al. Human metapneumovirus infection plays etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis*. 2005;192:1149–53.
56. Kusel MM, De Klerk NH, Holt PG, Kebabdz T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: A birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680–6.
57. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: School children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:557–62.
58. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA2 LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66:458–68.
59. Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, Evans MD, Wolff MJ, Mathur SK, et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1007–14.
60. Iikura M, Hojo M, Koketsu R, Watanabe S, Sato A, Chino H, et al. The importance of bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. *PLoS One*. 2015;22:e0123584.
61. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, Hunt JF, Erdman DD, Carper H, et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1499–505.
62. Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: Virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006;61:376–82.
63. Spannhake EW, Reddy SP, Jacoby DB, Yu XY, Saatian B, Tian J. Synergism between rhinovirus infection and oxidant pollutant exposure enhances airway epithelial cell cytokine production. *Environ Health Perspect*. 2002;110:665–70.
64. Mackenzie KJ, Anderton SM, Schwarze J. Viral respiratory tract infections and asthma in early life: Cause and effect? *Clin Exp Allergy*. 2013;44:9–19.
65. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201:937–47.
66. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med*. 2006;12:1023–6.