



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“PAPEL DE LAS INFECCIONES EN EL DESARROLLO Y LA
EXACERBACION DEL ASMA EN LOS NIÑOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. AGUEDA AGUILAR PIZAÑA

TUTOR:

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÒPEZ

CIUDAD DE MÉXICO
Noviembre 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

Índice General	2
1 Resumen	3
1.1 Objetivo General	4
1.2 Objetivos Específicos	4
2 Introducción	5
2.1 Patogénesis	7
2.2 Virus Respiratorios Asociados con Asma	9
2.2.1 Rinovirus	9
2.2.2 Virus Sincicial Respiratorio	13
2.2.3 Bocavirus Humano	17
2.3 Similitudes y Diferencias entre Rinovirus y Virus Sincicial Respiratorio . .	19
2.3.1 Características Clínicas	19
2.3.2 Fisiopatología	20
2.3.3 Factores Ambientales	22
3 Justificación	23
4 Conclusiones	24
Referencias Bibliográficas	25

PAPEL DE LAS INFECCIONES EN EL DESARROLLO Y LA EXACERBACION DEL ASMA EN LOS NIÑOS

*Agueda Aguilar Pizaña, ** José Guadalupe Huerta López

1 RESUMEN

Las infecciones virales están estrechamente relacionadas con enfermedades sibilantes en niños de todas las edades. El virus sincicial respiratorio (VRS) es el principal agente causal de la bronquiolitis y se ha considerado como el virus que causa más sibilancias en los lactantes, los Rinovirus (RV) y los coronavirus, en contraste, son causas bien conocidas de infecciones del tracto respiratorio superior en todas las edades. La enfermedad respiratoria grave inducida por cualquiera de estos virus está asociada con el desarrollo posterior de asma, y el riesgo es mayor para los niños pequeños que tienen sibilancias con infecciones del Rinovirus. Si las enfermedades respiratorias realmente causan asma es el tema de un intenso debate. Las enfermedades de sibilancias inducidas por el virus Sincicial Respiratorio durante la infancia influyen en la salud respiratoria durante años. ¹

Hay pruebas definitivas de que la bronquiolitis inducida por el virus sincicial respiratorio puede dañar las vías respiratorias y promover la obstrucción de las vías respiratorias y las sibilancias recurrentes. El Rinovirus (RV) probablemente cause menos daño estructural y, sin embargo, es un contribuyente significativo a las enfermedades sibilantes en niños pequeños y en el contexto del asma. Para estos virus, las interacciones entre factores de virulencia virales, factores de riesgo personales (genética) y exposiciones ambientales (Microbioma de las Vías Respiratorias) promueven enfermedades respiratorias y promueven enfermedades sibilantes más graves y el riesgo de progresión del asma.

Además, la Alergia y el Asma son los principales factores de riesgo para las enfermedades más frecuentes y graves relacionadas con el Rinovirus, los tratamientos que inhiben la inflamación tienen eficacia para las sibilancias inducidas por rinovirus, mientras que el mAb anti-VRS palivizumab disminuye el riesgo de enfermedad grave inducida por el VRS y las subsecuentes sibilancias recurrentes. Desarrollar una mayor comprensión de los factores personales y ambientales que promueven enfermedades virales más graves podría conducir a nuevas estrategias para la prevención de enfermedades virales sibilantes y quizás reducir el riesgo posterior de asma. ²

Palabras clave : Asma, Rinovirus, Virus Sincicial Respiratorio, coronavirus.

1.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer los principales virus responsables de las exacerbaciones del Asma en los niños.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer el mecanismo de acción de los principales virus responsables de las exacerbaciones del Asma.

2 INTRODUCCION

Las infecciones virales del tracto respiratorio se asocian con el inicio del asma en los primeros años de vida y con las exacerbaciones del asma en niños mayores y adultos. Aunque la forma en que los virus influyen en el inicio del asma es poco conocida, muchas investigaciones se han centrado en la respuesta del huésped a los virus respiratorios y cómo los virus pueden promover; o cómo la respuesta del huésped se ve afectada por la posterior sensibilización y exposición a alérgenos. ³ Los virus respiratorios asociados con asma incluyen mismos virus que causan el resfriado común, sibilancias y bronquiolitis en niños, los virus son los principales factores desencadenantes de las enfermedades respiratorias en adultos y en edad escolar que representan alrededor del 85% . ⁴

Los virus respiratorios asociados con el asma incluyen virus sincicial respiratorio (VSR), influenza y rinovirus, Coronavirus, Virus parainfluenza, Adenovirus, los neumovirus y los bocavirus también están involucrados; sin embargo, son menos comunes. ^{5,6} Tanto el (VSR) como los Rinovirus (RV) han sido asociados con el inicio del asma y están fuertemente asociados con sibilancias en bebés; Sin embargo, los mecanismos exactos se mantienen esquivos. Existe algún argumento sobre si los Rinovirus y VSR causan asma o pueden ser marcadores de susceptibilidad al asma, tampoco está claro si ambos actúan de la misma manera o son sutilmente diferentes.

El Virus Sincicial Respiratorio (VSR) se ha considerado como el virus que causa más sibilancias en los lactantes. ⁷

Los Rinovirus y coronavirus en contraste, son causas bien conocidas de infecciones del tracto respiratorio superior en todas las edades.

Cada vez hay más pruebas de que los Rinovirus también causan infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños, ^{8,9} y pueden precipitar síntomas de sibilancias. ^{10,11}

En los niños mayores los RV parecen ser los virus más importantes en la producción de exacerbación de asma. ¹²

Asimismo, hay evidencia reciente de que los enterovirus pueden ser más comunes de lo esperado en las infecciones respiratorias.

El aislamiento viral, los ensayos de anticuerpos y las pruebas de detección de antígenos están disponibles para los virus respiratorios comunes, como el VRS. ¹³

Para las RV, en contraste, el aislamiento hasta ahora ha sido el único método de diagnóstico disponible. Hay más de 100 serotipos actualmente conocidos, un hecho que ha obstaculizado el desarrollo de ensayos de antígenos y anticuerpos. ¹⁴

El reciente desarrollo de PCR para RV y enterovirus¹⁵ y coronavirus ¹⁶ ha permitido la reevaluación del papel de estos virus en las infecciones respiratorias de niños pequeños.

Para estos virus, las interacciones entre factores de virulencia virales, factores de riesgo personales (genética) y exposiciones ambientales (Microbioma de las Vías Respiratorias) promueven enfermedades respiratorias y promueven enfermedades sibilantes más graves y el riesgo de progresión del asma.

El Rinovirus se encontró comúnmente en niños pequeños que necesitan hospitalización por sibilancias. Desde la edad de 6 meses en adelante, Las RV fueron las más frecuentes de los virus respiratorios identificados, mientras que antes de los 6 meses el hallazgo viral más frecuente como era de esperar era el RSV. Curiosamente, la hospitalización por sibilancias inducidas por RV se asoció significativamente con el asma en edad escolar: el riesgo de asma fue 4 veces mayor que el de otros niños con sibilancias sin RV identificadas. ¹⁷

La hospitalización por sibilancias en la infancia es un factor de riesgo bien conocido para el asma tardío. ¹⁸

De acuerdo con los hallazgos iniciales se encontró que la infección por VSR estaba asociada con un riesgo relativamente bajo de asma infantil tardía entre niños hospitalizados por sibilancias.

Los enterovirus fueron tan comunes como los virus parainfluenza en los bebés con sibilancias. Proporciones similares del 5% al 10%, se han sugerido en estudios anteriores de infecciones respiratorias en niños con sibilancias. ¹⁹

Los RV se consideran los agentes causales más comunes en las infecciones respiratorias superiores en todas las edades. ²⁰

Existe evidencia de que los RV también pueden causar infecciones respiratorias bajas en niños pequeños. ²¹ Johnson et al ²² encontraron que en los niños de 9 a 11 años los RV eran los virus más comunes para desencadenar las exacerbaciones del asma. Sin embargo, son pocos los informes previos sobre sibilancias inducidas por el VD en la infancia. ¹⁰

El nuevo hallazgo, hasta ahora inédito, de importancia clínica es el riesgo sustancialmente mayor de asma después de sibilancias inducidas por RV en la infancia temprana. ¹⁷

2.1 PATOGENESIS

Se propuso un modelo para la etiología del asma en los primeros años de vida, donde la ocurrencia contemporánea de ciclos de inflamación inducida por virus e inducida por alérgenos, en las vías respiratorias durante el período de rápido crecimiento pulmonar y la remodelación en la infancia interactúa sinérgicamente para interrumpir los programas de diferenciación de tejidos subyacentes. ²⁰

Esta interacción da como resultado cambios perjudiciales en las funciones respiratorias posteriores, que luego pueden manifestarse como sibilancias y/o asma persistente.

Los virus respiratorios son capaces de infectar el epitelio bronquial de las vías respiratorias inferiores, dando como resultado una reacción inflamatoria local caracterizada por neutrofilia de las vías respiratorias, atracción de linfocitos T, activación de macrófagos y daño a la integridad del epitelio bronquial. En un esfuerzo por evitar la propagación viral, las células hospedadoras también montan una respuesta de interferón tipo I (IFN- α/β) y tipo III (IFN- λ).

Los interferones son citoquinas antivirales producidas por una amplia gama de células en respuesta a la infección viral y la ligación de varios receptores de reconocimiento de patrones (PRR). La IFN- α tipo I y la señal IFN- β a través de receptor de IFN- α (IFNAR) 1 y el complejo IFNAR2, mientras que los IFN- λ de tipo III actúan a través de la cadena b del receptor IL-10 y el receptor IFN- λ 1 una cadena.

Los interferones son la defensa de primera línea contra las infecciones virales e induce la expresión de genes distintos denominados genes estimulados por interferón (ISG) a través de señalización a través de los complejos de receptores de interferón tipo I y tipo III.

Los ISG pueden ser proteínas extracelulares, como las quimioquinas atrayentes de TH1 CXCL10, u otros interferones, con IFN- β que induce IFN- α en sentido descendente.

La mayoría de los ISG son proteínas intracelulares que interfieren y, por lo tanto, intentan contener el tráfico viral de proteínas, la síntesis de ácidos nucleicos o el ensamblaje y liberación del virión.

Actualmente, se cree que la cantidad de ISG conocidos supera los 38,023; sin embargo, existe la posibilidad de ISG específicos del tipo de célula que aún no se han identificado. Interferones innatos deterioradas en pacientes asmáticos. ²¹

La infección viral actúa de manera aditiva con la exposición de alérgenos para promover eventos adversos. La evidencia de la sinergia entre las infecciones virales, la sensibilización y exposición de alérgenos se identificó por primera vez en estudios epidemiológicos. ²¹

El descubrimiento de importantes factores pro-TH2 (IL-33, IL-25 y linfopoyetina del estroma tímico) producido a partir del epitelio que induce células linfoides innatas de tipo (ILC2) ahora permite una comprensión más precisa de cómo los virus respiratorios pueden promover las vías TH2 debido a que los mediadores son inducidos por una infección viral y su expresión es consistente con las manifestaciones clínicas del asma, gravedad del asma o características de los patógenos AE. ^{22,23}

Como los virus inducen factores pro-TH2 del epitelio y cómo esto se refiere al establecimiento de la inmunidad TH2.

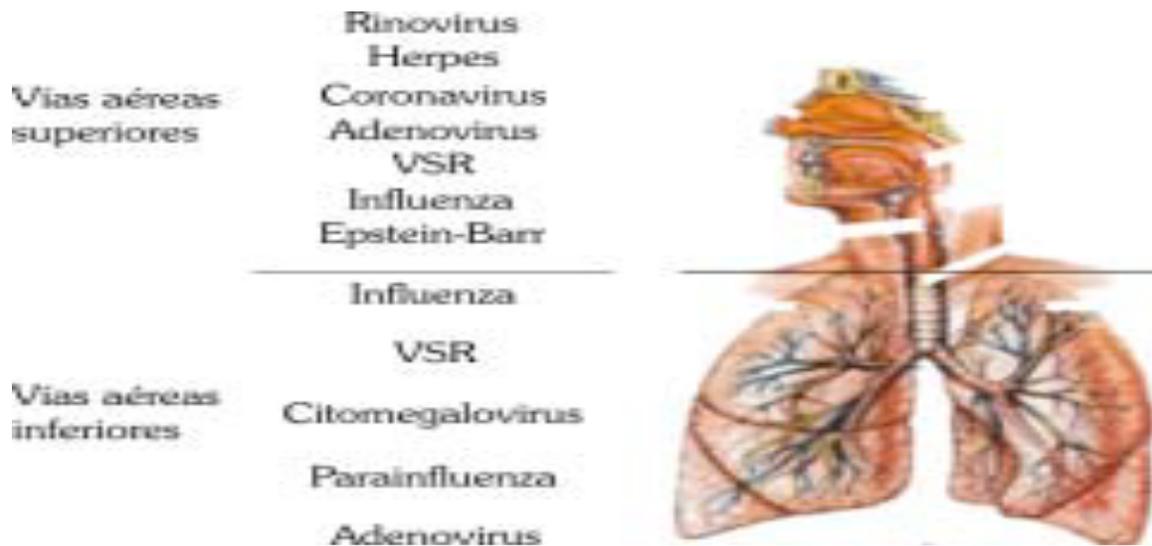


Figura 2. Distribución de los agentes virales en infecciones respiratorias. Algunos de los virus que infectan vías respiratorias altas, también pueden llegar a vías bajas causando problemas mucho más serios.

2.2 VIRUS RESPIRATORIOS ASOCIADOS CON ASMA

2.2.1 Rinovirus (RVS)

Los Rinovirus son virus de cadena positiva de la familia Picornaviridae y del género enterovirus, se clasifica en 3 especies (RV-A, RV-B y RV-C figura 1), hay más de 160 genotipos diferentes, incluyendo 80 RV-A y 32 RV-B serotipos y 65 RV-C serotipos nuevos identificados. ²⁴

Una de sus principales características es la habilidad de replicarse a gran velocidad por lo que provocan alto grado de mutación y alta diversidad genética. ²⁵

La variabilidad estructural y genética de los RV han inhibido los esfuerzos para desarrollar antivirales. Por ejemplo, la pequeña molécula (agentes de unión a cápside) que inhiben la unión y la replicación de RV-A y RV-B no son eficaces contra RV-C debido a las diferencias en la estructura de la cápside. Los inhibidores de la proteasa #C son efectivos in vitro, pero los resultados en ensayos clínicos fueron decepcionantes, la gran cantidad de tipos de RV antigénicamente distintos ha sido una barrera para el desarrollo de la vacuna, aunque nuevos enfoques han identificado cierto grado de resistencia cruzada entre tipos de VD y un alto la vacuna de RV multiplexada es inmunogénica en modelos animales. ^{26,27}

En los últimos años, desde la introducción de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cuando se ha empezado a conocer la importancia de las infecciones por Rinovirus como causante de infecciones de vías respiratorias bajas en lactantes, o como desencadenante de exacerbaciones de asma en escolares, ^{28,29} en adultos ^{30,31} o en pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ³²

La mayor incidencia de infección se ha descrito de septiembre a noviembre y de abril a mayo, y el periodo más importante de transmisión es en primavera.

El receptor para el virus en las células respiratorias epiteliales es la molécula de adhesión 1 (ICAM-1) o el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) para la mayoría de los serotipos del RV-A y RV-B. El receptor para el RV-C aún no se conoce.

La capacidad del virus para infectar el tracto respiratorio depende de la densidad de receptores virales en la membrana celular.

No está completamente establecido como los RV provocan sibilancias en personas susceptibles, pero se han propuesto varios mecanismos, las células epiteliales respiratorias son las células anfitrionas para la replicación del VD, y la capacidad de las VR para infectar el epitelio respiratorio parece depender de la densidad de los receptores virales en la membrana celular. ³³

La mayoría (90%) de los serotipos RV utilizan el receptor 1 de la molécula de adhesión intercelular, ²⁴ que está altamente expresado en el epitelio bronquial. Por consiguiente, la alta expresión de la molécula de adhesión intercelular en las células epiteliales bronquiales haría que las personas asmáticas fueran más susceptibles a infecciones respiratorias inferiores por el RV. ³⁵

Además, los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la infección por RV promueve la secreción de varias citoquinas, como IL-6, IL-8, IL-11 y GM-CSF de células epiteliales. ^{36,37}

La IL-11 podría tener efectos directos sobre la hiperreactividad bronquial ³⁸ y la otra tener efectos profundos sobre las células inflamatorias que pueden potenciar el asma. ³³

La evidencia reciente ha demostrado que la infección viral de células epiteliales puede producir citoquinas, como IL-25 e IL-33, que interactúan con la inflamación alérgica, induciendo rutas TH2 (que incluyen tanto TH2 innato como específico de antígeno vías relacionadas con células y que resulta en un aumento de la inflamación relacionada con TH2, eosinofilia y ST e Interferon-beta para la terapia antiviral de enfermedades respiratorias.

Además, las células o tejidos de pacientes asmáticos pueden responder a la infección con una respuesta antiviral tardía y no óptima, ejemplificada por la producción retardada y deficiente de los interferones innatos.

Aunque ambos procesos son indudablemente importantes para determinar los resultados de la enfermedad, una idea es que estos 2 resultados están vinculados y que los biológicos actuales anti-TH2 pueden funcionar no solo reduciendo la dañina inflamación relacionada con TH2 sino también restaurando una respuesta antiviral deteriorada. ²⁰

El virus provoca citotoxicidad en las células y un efecto citopático asociado que provoca la liberación de los mediadores proinflamatorios IL-6, IL-8, IL-16, TNF-1 B, así como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y del regulador de la activación de expresión y secreción de linfocitos T normales (RANTES).

La producción de citoquinas por las células epiteliales en respuesta a la infección por rinovirus, estimula el reclutamiento de células inflamatorias, fundamentalmente

neutrófilos, linfocitos y eosinófilos que provocan hiperreactividad bronquial y remodelación de la vía aérea. ²⁹

La mayoría de los rinovirus crecen mejor a bajas temperaturas (33-35°C) por lo que la nariz y la vía aérea superior son ideales para su crecimiento. Pero tres tipos del RV-C (C2, C15 y C41) tienen la capacidad de crecer a temperaturas más elevadas y afectar a la pequeña vía aérea y al parénquima pulmonar pudiendo incrementar el riesgo de sibilancias.

En un estudio experimental donde se inoculó al virus en la vía aérea superior de voluntarios sanos, el rinovirus tuvo un pico máximo de replicación a los 2-4 días, pero en la vía aérea inferior se detectó también a los dos días. ³⁹

Es aquí donde se produce un incremento de las secreciones, edema y aumento de las células inflamatorias que contribuyen a la obstrucción bronquial.

RV-C se asocia a procesos patológicos más graves, por lo que es el serotipo detectado con más frecuencia en las exacerbaciones agudas de asma, y el que más ingresos hospitalarios provoca. Esto parece deberse a su adaptabilidad innata a las altas temperaturas de la vía respiratoria baja gracias a su menor contenido genético de Guanina y Citosina con otros Enterovirus.

Toda la población puede verse afectada por la infección con una incidencia inversamente proporcional a la edad: a los dos años de edad el 1% tienen anticuerpos contra el RV4.

Estudios prospectivos que utilizan la proteína C reactiva (PCR) indican que hasta el 85% de las exacerbaciones agudas en niños y cerca del 60% en adultos están asociadas a la presencia de infecciones en las vías respiratorias altas. Las infecciones de las vías respiratorias bajas son significativamente más severas y más duraderas en los pacientes asmáticos que en los pacientes sanos con una detección similar del RV entre ellos (10% y 8.5% respectivamente. ⁴⁰

No hay método diagnóstico fiable para detectar la infección de RV utilizando pruebas serológicas específicas por lo que el cultivo es el método convencional para su detección. Este, sin embargo, requiere unas condiciones especiales y el crecimiento es demasiado lento. Actualmente la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es el método de elección para la detección del RV. Es fácil de realizar, más sensible que el cultivo viral y detecta al serotipo C. Sin embargo, un resultado de PCR positivo no refleja necesariamente la replicación activa del virus como lo hace el cultivo viral positivo. En cuanto al tratamiento, no hay fármaco antiviral específico para uso clínico en estas afecciones. Un inhibidor oral del rinovirus por su unión a la cápside.

El interferón -B inhalado cuando se inician los síntomas del resfriado común podría ser útil como terapia complementaria en los pacientes con asma.

Las diversidades antigénicas del RV hacen que el desarrollo de vacunas eficaces sea difícil.

El tratamiento anti IgE, Omalizumab, previene el pico viral en la época invernal previniendo las exacerbaciones. ⁴¹

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios sobre sibilancias recurrentes y asma después de la bronquiolitis se han centrado casi exclusivamente en VRS, pero las pruebas indican que otros virus, principalmente el Rinovirus (RV), juega un papel igualmente importante. ^{42,43}

En una cohorte bien caracterizada de lactantes de 12 meses con bronquiolitis aguda, ya hemos demostrado que, aunque el principal patógeno responsable de la bronquiolitis sigue siendo el RSV, la infección también puede ser causada por RV y bocavirus humano (hBoV). ⁴⁴

2.2.2 Virus Sincitial Respiratorio (VSR)

El virus sincitial Respiratorio es un mixovirus RNA, del género Pneumovirus, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae.

Existe evidencia de que algunas cepas son más propensas a causar una enfermedad de las vías respiratorias inferiores y se han identificado factores de virulencia. Los anticuerpos monoclonales contra la proteína de fusión del VRS inhiben la unión viral y la gravedad de la enfermedad clínica. Una vacuna contra el VRS ha sido difícil de alcanzar, varios candidatos se encuentran en desarrollo clínico.

El VRS, es un virus altamente contagioso, que puede sobrevivir hasta 7 hrs. en superficies no porosas. Se difunde con las secreciones nasofaríngeas de los individuos infectados por contacto directo o a través de gotas de saliva. El VRS es un patógeno ubicuo capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis y neumonías, que afectan a todas las edades, especialmente a los niños pequeños en todo el mundo, tanto en países en desarrollo como en los desarrollados.

La máxima morbilidad y gravedad se presenta en los niños menores de dos años. Se calcula que en los EE.UU el VRS es responsable anualmente 90,000 hospitalizaciones pediátricas y de 4,500 muertes infantiles.

La posibilidad de que un niño menor de 2 años haya sido infectado por VRS es mayor del 95% y el riesgo de que un niño de un año haya sido hospitalizado en EE.UU por una infección debida al VRS es del 2%.

En España se estima que las infecciones se originan anualmente entre 15,000 y 20,000 visitas pediátricas de urgencia y de 7,000 a 14,000 hospitalizaciones. El número de niños fallecidos se cifra en nuestro país entre 70 y 250 al año. ⁴⁵

Los VRS son virus RNA relativamente grandes (150-300nm), con envoltura de doble capa muy frágil. Tiene dos proteínas de superficie denominadas F y G de especial interés, ya que confieren al VRS sus características antigénicas induciendo la síntesis de anticuerpos neutralizantes.

La proteína F (fusión) es responsable de la penetración del VRS en las células huésped y de la formación de sincicios.

La proteína G es una glicoproteína de gran tamaño responsable de la adhesión de virus a la célula que va a infectar y tiene capacidad de interactuar con la hemaglutinina (H) y con la neuraminidasa (N), aunque su receptor es todavía desconocido.

Los paramixovirus penetran por el aparato respiratorio y producen infecciones agudas que afectan sobre todo la población infantil. Según su mecanismo patogénico se dividen en dos grupos perfectamente diferenciados: los que producen infecciones localizadas en las vías respiratorias (virus parainfluenza y VRS) y los que producen infecciones generalizadas (virus de sarampión y de la parotiditis). ⁴⁵

Los paramixovirus que producen infecciones localizadas son los virus que más precozmente infectan al recién nacido. La inmunidad frente a estos virus depende de la existencia de anticuerpos en la mucosa respiratoria (IgA) y, en general, es poco intensa y de corta duración, por lo que las reinfecciones son frecuentes y la preparación de vacunas difícil.

En base a sus diferencias antigénicas se identifican dos grupos principales de VRS: A y B que se diferencian sobre todo en la glicoproteína G. Las diferentes secuencias de la proteína G dan lugar a 6 subgrupos en el grupo A y a tres subgrupos en el B.

No se han demostrado diferencias clínicas ni epidemiológicas entre ambos grupos, aunque es posible que haya unas cepas más virulentas que otras.

Los subgrupos predominantes pueden cambiar de un año a otro y esto explica la posibilidad de reinfección por distintos subgrupos.

Muchos estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo han demostrado que la bronquiolitis inducida por el VSR está asociada con el desarrollo posterior de asma, por ejemplo, el estudio respiratorio de Tucson relacionó la bronquiolitis inducida por el VSR con el asma hasta los 11 años, y un estudio final relacionó la bronquiolitis inducida por el VSR y la posterior sensibilización alérgica, pero este hallazgo no se ha reproducido en estudios de cohortes de nacimiento, si esta asociación es casual ha sido objeto de considerable debate. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó más de 95,000 bebés mostró que los bebés nacidos 3 meses antes de la temporada de VRS tenían mayor riesgo de hospitalización debido a enfermedad del tracto respiratorio inferior y el mayor riesgo de tener asma entre las edades de 4 y 5 años, sugiriendo causalidad. Un estudio Danés que incluyó a más de 18,000 gemelos daneses llegó a una conclusión diferente: las enfermedades graves inducidas por el VRS se asociaron con sibilancias recurrentes durante la primera infancia, pero esto es atribuible a la predisposición genética. ⁴⁶

Las situaciones de riesgo para el desarrollo de formas graves de infección por VRS son: prematuridad, enfermedades congénitas (cardiopatías, neumopatías, inmunopatías etc.), niños menores de 6 meses y niños con factores de riesgo social.

En los niños menores de un año la primoinfección suele producir infecciones graves de las vías aéreas inferiores. Es responsable del 50% de la bronquiolitis y del 25% de las neumonías, cuadros no siempre fáciles de diferenciar.

El pronóstico es especialmente grave en niños con antecedentes alérgicos familiares.

El VRS se ha relacionado con algunos casos de muerte súbita del lactante.

Según algunos estudios, los niños que han padecido cuadros de bronquiolitis durante la época del lactante presentan tres veces más disposición a padecer asma en edades posteriores que el resto de los niños. Otros estudios no corroboran estos resultados.

Excepcionalmente en lactantes y con mucha mayor frecuencia en niños mayores de tres años pueden producirse cuadros benignos de rinofaringitis y bronquitis. En los adultos el VRS pueden dar sinusitis afebril con las manifestaciones clínicas de un catarro común; sin embargo, en bronquitis crónicas y asmáticas puede ser causa de reactivaciones de sus patologías básicas.

Desde el punto de vista etiológico el único tratamiento que se ha ensayado ha sido la ribavirina en aerosol con resultados discordante. Los mejores resultados se han obtenido cuando este tratamiento se ha instaurado muy precozmente, lo cual es posible sólo en casos excepcionales dada la inespecificidad de los síntomas iniciales.

Por otra parte, es una medicación muy cara y no está exenta de efectos secundarios. Mucha más importancia tiene el tratamiento de soporte a base de administración suplementaria de oxígeno y ventilación mecánica cuando sea necesario. No se ha demostrado ningún beneficio con el tratamiento corticoideo ni con antibióticos.

A pesar de los numerosos intentos realizados, hasta el momento no disponemos de una vacuna eficaz frente a las infecciones por el VRS. Uno de los inconvenientes que tiene la preparación de una vacuna anti-VRS es que ha de ser eficaz en los niños menores de tres meses, que es cuando la infección tiene más alta incidencia y mayor gravedad. Sin embargo, a estas edades pueden persistir algunos anticuerpos transmitidos desde la madre que neutralizan la acción de la vacuna.⁴⁷

Otro inconveniente sería la muy probable necesidad de administrar varias dosis de vacuna, dada la facilidad con que se presentan las reinfecciones.

Los primeros intentos de vacuna anti-VRS se hicieron a base de inactivar el virus con formalina. Los resultados fueron muy negativos, ya que los niños vacunados que se infectaron padecieron unas formas de enfermedad más graves que los no vacunados.

La explicación de tan negativos resultados no está clara, pero parece relacionada con la liberación de mediadores inflamatorios en el pulmón con el consiguiente daño pulmonar.

En la actualidad se están haciendo tres líneas de investigación para conseguir una vacuna eficaz.

1. Vacunas con virus vivos atenuados por pases a baja temperatura y mutagénesis química.
2. Vacunas de subunidades preparadas con la glicoproteína F o proteína de fusión Purificada
3. Vacunas preparadas por ingeniería genética y asociadas a vectores.

En espera de una vacuna eficaz y segura, la medida preventiva más oportuna frente a las infecciones por el VRS es la aplicación del anticuerpo monoclonal murino humanizado específico frente a la proteína F Palivizumab.

Se administra una vez al mes a dosis de 15mg/kg por vía intramuscular y tiene unos efectos similares a los de la gammaglobulina policlonal sin muchos de sus inconvenientes. Su principal indicación son los niños con riesgo de padecer la infección por VSR: grandes prematuros, displasias broncopulmonares y cardiopatías congénitas.

El Palivizumab previene la infección al impedir al VRS penetrar en la célula y pasar de una célula a otra, dando lugar a la formación de sincicios.

Respecto a la gammaglobulina tiene la ventaja de la administración intramuscular una sola vez al mes con lo que se evita la sobrecarga de líquidos y los riesgos inherentes al uso de hemoderivados humanos.

Según las más prestigiosas Sociedades Científicas de Pediatría, en este momento la profilaxis con Palivizumab estaría altamente recomendada en lactantes y niños con broncodisplasia hasta los dos años y en los prematuros con edad gestacional inferior a 28 semanas hasta 1 año de edad. También estaría recomendada en los prematuros con edad gestacional de 29 a 32 semanas en presencia de factores de riesgo (padres fumadores, hacinamiento, familias numerosas, etc.) hasta 1 año de edad y, a juicio del Pediatra, en los prematuros con edad gestacional de 33-36 semanas hasta los 6 meses de edad. ^{48,49}

2.2.3 Bocavirus Humano (HBoV)

Las infecciones respiratorias virales en niños a menudo se deben a rinovirus, virus sincial respiratorio (VRS) y virus parainfluenza, que se identifican con mayor frecuencia por cultivo o detección de antígeno. En la práctica clínica, a menudo no se identifica un agente específico, debido a la falta de pruebas sensibles o a la presencia de un patógeno aún desconocido.

Jennings et al.⁵⁰ utilizaron una variedad de técnicas para detectar 7 virus respiratorios diferentes y pudieron detectar un patógeno en el 87% de los niños con infecciones respiratorias agudas, aunque permanecieron algunos casos que carecían de un diagnóstico microbiológico.

Los métodos moleculares para identificar organismos existentes han ampliado nuestro conocimiento sobre agentes infecciosos. Metapneumovirus humano y varios nuevos coronavirus se descubrieron utilizando la amplificación por PCR con cebadores específicos seguido de una comparación genética con virus conocidos,⁵¹ o por amplificación con cebadores que ampliamente cruzan la hibridación con la secuencia de un agente patógeno conocido.⁵²

Mediante el uso de la técnica anterior, Allander et al.⁵³ identificó recientemente un virus denominado “bocavirus humano” (HBoV) sobre la base de su homología con los virus de la familia Parvoviridae. La detección adicional reveló una prevalencia de transporte del 3.1% entre los niños con infecciones del tracto respiratorio inferior. Con el uso de los datos de PCR, describimos la prevalencia de infección por HBoV entre los niños hospitalizados o atendidos en el servicio de urgencias de un gran hospital infantil y describimos la enfermedad clínica asociada con la infección por HBoV en los niños.

En un estudio se observó una distribución estacional, con ausencia de HBoV detectable en agosto y septiembre de 2004 y 2005. El 10% de todas las muestras analizadas en Marzo del 2004 y el 14% de todas las muestras analizadas en Mayo del 2005 fueron positivas para HBoV. Aunque durante el invierno de 2003 -2004 -2005 se produjo una disminución y disminución simétrica de las infecciones por HBoV, el invierno de 2004-2005 tuvo una actividad más esporádica.

El síntoma más común fue la tos, que ocurrió en 85% de los pacientes de este estudio, de los pacientes con tos, 19% fueron descritos con “tos paroxística”. Otros síntomas comunes incluyeron dificultad para respirar, congestión nasal o rinorrea, fiebre, diarrea y, con menos frecuencia, conjuntivitis y salpullido. En conclusión, de este estudio se reforzó el hallazgo de que el HBoV es una causa relativamente común de Infección del tracto respiratorio inferior en niños y que puede asociarse a una enfermedad sintomática, además sugiere que el HBoV puede causar una enfermedad que puede confundirse con la infección por B. pertussis al inducir una tos paroxística.

Finalmente proponen que el HBoV puede manifestarse ocasionalmente con hallazgos gastrointestinales y dermatológicos.⁵⁴

2.3 SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE RV Y RSV

2.3.1 Características Clínicas

Hay varias diferencias entre Rinovirus (RV) y Virus Sincicial Respiratorio (VRS) que inducen enfermedades con respecto a las poblaciones en riesgo. ⁵⁵

Los niños hospitalizados por sibilancias inducidas por Rinovirus tienden a ser mayores y tienen más probabilidades de tener sibilancias previas, más a menudo tienen sensibilización alérgica en comparación con aquellos con sibilancias inducidas por el virus sincicial respiratorio ^{56,57}, y también muestran una respuesta favorable al tratamiento con corticoesteroides orales, mientras que aquellos con sibilancias inducidas por VSR no lo hacen. ⁵⁸

Aunque el VRS generalmente puede causar infecciones más graves en los niños que el RV, el inicio de las sibilancias podría ser más rápido y de duración más corta con RV en comparación con la infección por VRS.

Estas observaciones se apoyan en el análisis de conglomerados, que incluyó a 2,615 niños con bronquiolitis e identificó 4 perfiles clínicos distintos. ⁵⁹

2.3.2 Fisiopatología

RV y VRS se transmiten principalmente a través de contactos directos y partículas de aerosol. Ambos virus se replican en las células ciliadas epiteliales de las vías respiratorias superiores y en las vías respiratorias de tamaño medio y grande calibre. Las infecciones por RSV pueden extenderse a las pequeñas vías y también pueden infectar neumocitos tipo I. Estos virus se unen a receptores celulares únicos: molécula de adhesión intercelular 1 utilizada por RV-B y la mayoría de RV-As, receptor de lipoproteína de baja densidad utilizado por algunos RV-As, miembro familiar relacionado con cadherina 3 (CDHR3) utilizado por RV-C y CX3CR1 utilizado por RSV.⁶⁰ VRS induce apoptosis y necrosis de células epiteliales y generalmente causa más daño al epitelio de la vía aérea en comparación con RV. Las proteínas surfactantes han demostrado efectos protectores contra la infección por RSV regulando la inmunidad innata y adaptativa y participando en las vías de defensa del huésped, tales como la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias, la quimiotaxis o la reparación de tejidos.⁶⁰

Después de la unión de RV, las células infectadas reconocen patrones moleculares asociados a RV patógeno a través de la interacción con dos familias diferentes de receptores de reconocimiento de patrones. Receptor Toll (TLR)2, TLR3, TLR7, TLR8 y receptores 1 retinoico de genes ácido- inducible. TLR4 es un regulador clave de las respuestas inmunitarias innatas a adaptativa en la infección por VRS.

Estos receptores activan factores de transcripción que promueven la expresión de tipo I y Tipo III interferones. Ambos virus inducen citoquinas (IL-1, TNF, IL-6, IL-12, IL-18, e IFN- γ), quimiocinas (CCL3, CCL5, CXCL8 y CXCL10), y factores de crecimiento que activan y atraen granulocitos, células dendríticas y monocitos en el sitio de infección.

Hallazgos recientes de estudios de cohortes transversales y nacimiento indican que las exposiciones ambientales modifican la respuesta del huésped a los virus respiratorios en la primera infancia. Por ejemplo, los niños en granjas lecheras europeas son menos propensos a tener enfermedades con sibilancias transitorias que son en su mayoría de origen viral. Del mismo modo, los niños de familias de granjas lecheras de Wisconsin han asistido a menos visitas a médico por enfermedades respiratorias que los niños de familias no agrícolas.⁶¹ *Lactobacillus Johnson*, un microbio ambiental asociado al animal doméstico, puede proteger contra enfermedades inducidas por VRS en un modelo de ratón.⁶²

En las zonas urbanas la exposición temprana a altos niveles de alérgenos en interiores (cucarachas, ratones y gatos) y diversos microbios del polvo de la casa están relacionados con sibilancias recurrentes.⁶³

Por último, hay evidencia de que los virus y las bacterias interactúan en pacientes con enfermedades respiratorias. Las infecciones virales están asociadas con la detección de patógenos bacterianos (*Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Haemophilus influenzae*).⁶⁴

Por último, la hospitalización por bronquiolitis inducida por VRS está asociada con microbiomas de las vías respiratorias dominadas por *H. Influenzae* o especies de *Streptococo* que fueron a su vez asociada con activación de la respuesta inmune innata.

2.3.3 Factores Ambientales

Varios factores ambientales pueden influir en la gravedad de la enfermedad durante las infecciones del VD y aumentar la probabilidad de exacerbación inducida por VD en niños con asma. Estudios observacionales demostraron que la exposición a contaminantes, como NO₂, pueden aumentar la gravedad de los síntomas del tracto respiratorio inferior inducidos por virus y la reducción de la función pulmonar en niños con asma. ⁶⁵

Además, aumenta el riesgo de exacerbaciones inducidas por la exposición a alérgenos en niños con asma alérgica.⁶⁶

El estrés y la depresión materna se han asociado con enfermedades sibilante agudas (predominantemente virales) en niños pequeños; se desconoce el mecanismo de esa asociación, pero no se debió a respuesta TH2 mejoradas o respuestas antivirales alteradas. ⁶⁷

Las infecciones virales son generalmente reconocidas como importantes contribuyentes a las exacerbaciones agudas de asma. Sin embargo, la monitorización prospectiva de las secreciones nasales durante la temporada alta para las infecciones del VD y las exacerbaciones del asma proporciona evidencia de una estrecha relación entre los síntomas virales, bacterianos y respiratorios. Las infecciones de RV aumentan la frecuencia y la cantidad de *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, y *H. influenzae* detectado en las secreciones de las vías respiratorias. ⁶⁸ además, las infecciones virales asociadas con la detección de éstos patógenos bacterianos comunes tienen más probabilidades de ser sintomáticas, y en los niños con asma, es más probable que estén asociadas con las exacerbaciones del asma. ⁶⁸

Se realizaron estudios adicionales para identificar las diferencias en la composición del microbioma de las infecciones virales asintomáticas en comparación con las asociadas con las exacerbaciones del asma. ⁶⁹

En comparación con las muestras iniciales antes de la infección por VD habían aumentado la detección de especies de *Moraxella*. Por el contrario, las infecciones asintomáticas se asociaron con aumentos en las especies de *Corynebacterium* en comparación con las muestras de referencia. Estos hallazgos sugieren que las infecciones del VD modifican el microbioma de la vía aérea superior y que los cambios cuantitativos y cualitativos en el microbioma de la vía aérea modifican la probabilidad de que la infección del VD conduzca a una exacerbación del Asma. ⁶⁹

3 JUSTIFICACIÓN

En base a que las infecciones virales están estrechamente relacionadas con enfermedades sibilantes en niños de todas las edades, y que de los agentes virales causales el virus sincicial respiratorio es el principal agente causal de la bronquiolitis y se le ha considerado como el virus que causa más sibilancias en los lactantes, así como el Rinovirus y Coronavirus, en contraste, son causas bien conocidas de infecciones del tracto respiratorio superior en todas las edades. La enfermedad respiratoria grave inducida por cualquiera de estos virus esta asociada con el desarrollo posterior de asma y con las exacerbaciones del asma en niños mayores y adultos. Aunque la forma en que los virus influyen en el inicio del asma es poco conocida, muchas investigaciones se han centrado en la respuesta del huésped a los virus respiratorios y cómo los virus pueden promover; o cómo la respuesta del huésped se ve afectada por la posterior sensibilización y exposición a alérgenos. Por lo que si las enfermedades respiratorias virales realmente causan asma es el tema de un intenso debate.

CONCLUSIONES

Los virus respiratorios interactúan con el huésped y los factores ambientales aumentan el riesgo de enfermedades sibilantes en los bebés y aumentan el riesgo de exacerbaciones en niños asmáticos. Estos hallazgos sugieren que hay una serie de oportunidades terapéuticas para reducir la frecuencia y la gravedad de las enfermedades respiratorias virales y, con suerte, los efectos secundarios sobre la incidencia y la exacerbación del asma. Continúa la búsqueda de antivirales y vacunas efectivas para RV y VSR, y varios candidatos se encuentran actualmente en ensayos clínicos (revisados por Edwards et al.)⁷⁰

Los enfoques antivirales también incluyen estrategias para mejorar la resistencia a múltiples virus respiratorios a través de la administración de interferones u otras moléculas inmunoestimulantes. Además, se busca identificar las exposiciones biológicas.

(p. Ej., Microbios y proteínas) que podrían ayudar a promover el desarrollo de respuestas inmunitarias sanas de la mucosa que resisten la infección viral. La investigación sobre el microbioma de las vías respiratorias ha identificado una serie de asociaciones intrigantes con bacterias que podrían proteger contra enfermedades virales o agravar el problema.

Estos hallazgos sugieren posibilidades para 2 nuevos enfoques terapéuticos: (1) Identificar una nueva clase de prebióticos seleccionados para promover la resistencia a enfermedades virales y (2) desarrollar estrategias para inhibir bacterias patógenas que sinergizan con virus y aumentan la gravedad de la enfermedad. El último enfoque podría involucrar vacunas antibacterianas o prebióticos.

También se podría considerar la terapia antimicrobiana dirigida, aunque se debe sopesar los beneficios potenciales contra una mayor selección de organismos resistentes a los antimicrobianos y posibles efectos perjudiciales a corto y largo plazo sobre las bacterias comensales o beneficiosas de las vías respiratorias o del intestino. Finalmente, los tratamientos que pueden prevenir la alergia o moderar su gravedad podrían reforzar de forma secundaria las respuestas antivirales y también reducir las respuestas inflamatorias que conducen a la obstrucción y remodelación de las vías respiratorias.

Colectivamente, estos nuevos enfoques brindan la esperanza de que los nuevos conocimientos sobre los factores de riesgos personales (genética, alergia e inmunidad antiviral), ambientales (granjas, urbanas y microbios) y la virulencia viral pueden aprovecharse para reducir la morbilidad de las enfermedades respiratorias virales y asma infantil.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jartti, T., Soderlund-Venermo, M., Hedman, K., Ruuskanen, O., Makela, M.J. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Respir Rev.* 2013; 14: 38-45.
2. Turunen, R., Koistinen, A., Vuorinen, T., Arku, B., Söderlund- Venermo, M., et al. The wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25: 796-803.
3. Anne Kotaniemi- Syrjänen, MD, a Raija Vainionpää, PhD, b Tiina M. Reijonen, MD a Matti Korppi, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy- the first sign of childhood asthma? *Allergy Clin Immunol.* Vol 111.
4. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:132-8.
5. 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.
6. Arden KE, Chang AB, Lambert SB, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. New identified respiratory viruses in children with asthma exacerbation not requiring admission to hospital. *J Med Virol* 2010;82:1458-61.
7. 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.
8. Kellner G, Popow-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Kunz C. Clinical manifestations of respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus and rhinoviruses in hospitalized children. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:390-4.
9. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.

10. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-40.
11. Johnston SL, Xie P, Johnson W. Comparison of standard virology and PCR in diagnosis of rhinovirus and respiratory syncytial virus infections in nasal aspirates from children hospitalized with wheezing illness and bronchiolitis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A503.
12. Johnston SL, Pattemore 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.
13. McIntosh K, Halonen, Ruuskanen O. Report of a workshop on respiratory viral infections: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 1993;16:151-64.
14. Hyypiä T, Puhakka T, Ruuskanen O, Mäkelä M, Arola A, Arstila P. Molecular diagnosis of human rhinovirus infections: comparison with virus isolation. *J Clin Microbiol* 1998;36:2081-3.
15. Lönnrot M, Sjöroos M, Salminen K, Maaronen M, Hyypiä T, Hyöty H. Diagnosis of enterovirus and rhinovirus infections by RT-PCR and time-resolved fluorometry with lanthanide chelate labeled probes. *J Med Virol* 1999;59:378-84.
16. Myint S, Johnston S, Sanderson G, Simpson H. Evaluation of nested polymerase chain methods for the detection of human coronaviruses 229E and OC43. *Mol Cell Probes* 1994;8:357-64.
17. Anne Kotaniemi-Syrjänen, MD, a Raija Vainionpää, PhD, b Tiina M. Reijonen, MD, a Matti Waris, PhD, b Kaj Korhonen, MD, a and Matti Korppi MD a Kuopio and Turku, Finland Kotaniemi-Syrjänen et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy- the first sign of childhood asthma?. *J Allergy Clin Immunology*, 11, 123-132.
18. 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.
19. Johnston SL, Xie P, Johnson W. Comparison of standard virology and PCR in diagnosis of rhinovirus and respiratory syncytial virus infections in nasal

- aspirates from children hospitalized with wheezing illness and bronchiolitis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A503.
20. Mäkela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-42.
 21. Kellner G, Popow-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Kunz C. Clinical manifestations of respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus and rhinoviruses in hospitalized children. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:390-4.
 22. Johnson SL, Sanderson G, Pattemore PK, Smith S, Bardin PG, Bruce CB, et al. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993;31:111-7.
 23. Gern JE, Busse WW. Association of rhinovirus infections with asthma. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:9-18.
 24. Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, Barton R, Marlin SD, Springer TA. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989;56:849-53
 25. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J Clin Invest* 1995;96:549-57.
 26. Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, Landry M, Elias JA. Interleukin-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airway hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1996;97:915-24.
 27. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2226-31.
 28. 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.
 29. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. H. Kusel, MBBS, PhD, a Nicholas H.

de Klerk, MSc, PhD,^a Tatiana Kebabdz, MD,^b Vaik Vohma, BSc(Hons),^a Patrick G. Holt, DSc,^a Sebastian L. Johnston, MD, PhD, FRCP,^b and Peter D. Sly, MD, *J Allergy Clin Immunol* 2007;119;5: 1106-1110.

30. Martinez F, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:915-20.
31. Openshaw PM, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:541-55.
32. Culley F, Pennycook AM, Tregoning JS, Hussell T, Openshaw PJ. Differential chemokine expression following respiratory virus infection reflects Th1- or Th2-biased immunopathology. *J Virol* 2006;80:4521-7.
33. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:899-905.
34. McIntyre CL, Knowles NJ, Simmonds P. Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically assigned types, *J Gen Virol* 2013; 94:1791-806.
35. Basta HA, Ashraf S, Sgro JY, Bochkov YA, Gern JE, Palmenberg AC. Modeling of the human rhinovirus C capsid suggest possible causes for antiviral drug resistance. *Virology* 2014; 448:82-90.
36. Hao W, Bernard K, Patel N, Ulbrandt N, Feng H, Svabek C, et al. Infection and propagation of human rhinovirus C in human airway epithelial cells. *J Virol* 2012;86:13524-32.
37. Hayden FG, Turner RB, Gwalney JM, Chi-Burris K, Gersten M, Hsyu P, et al. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of rupintrivir nasal spray 2-percent suspension for prevention and treatment of experimentally induced rhinovirus colds in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3907-16.
38. Glanville N, McLean GR, Guy B, Lecouturier V, Berry C, Girerd Y, et al. Cross-serotype immunity induced by immunization with a conserved rhinovirus capsid protein. *PLoS Pathog* 2013, 9:e1003669.

39. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*, 310(1995), pp. 1225-9.
40. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbation in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis*, 187 (2003), pp. 1314-8
41. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*, 307 (1993), pp. 982-6.
42. Teichtah H, Buckmaster N, Petrinkovs E. The incident of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest*, 112 (1997), pp. 591-6.
43. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (2001), pp. 1618-23.
44. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infant. *Arch Dis Child* 2010; 95:35-41.
45. Kusel NM, Keadze T, et al. Early -life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1105-1110.
46. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care, IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:785-90.
47. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat rev Microbiol* 2012; 10:459-71.
48. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1373-82.
49. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, Macintyre JD, Edwards MR, Walton RP, et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Trans Med* 2014; 6: 256ra 134.

50. Nikolaos G. Papadopoulos, MD, PhD, Spyridon Megremis, Nikolaos A. Kitsioulis, MD, et Al. Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses, *J Allergy Clin Immunol* , October 2017.921-932.
51. He W, Tan GS, Mullarkey CE, Lee AJ, Lam MM, Krammer F, et al. Epitope specificity plays a critical role in regulating antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity against influenza A virus. *Proc Natl AcadSci U S A* 2016;113:11931-6.
52. Yang K, Varga SM. Mucosal vaccines against respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2014;6: 78-84.
53. Glanville N, Johnson SL. Challenges in developing a cross-serotype rhinovirus vaccine. *Curr Opin Virol* 2015; 11:83-8.
54. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, F, De Angelis D, et al. Respiratory Syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95:35-41
55. Rossi GA, colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing: *Eur Respir J* 2015;45:774-89.
56. Lee WV, Lemanske RF Jr, Evans MD, VangF, Pappas T, Gangnon R, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:886-91.
57. 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; 172:202-4.e1.
58. Jartti T, Nieminen R, Vuorinen T, Lehtinen P, Vahlberg T, Gern J, et al. Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:691-8.e9.
59. 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: 712-8.
60. Johnson SM, McNally BA, Ioannidis I, Flano E, Teng MN, Oomens AG, et al. Respiratory syncytial virus uses CX3CR1 as a receptor on primary human airway epithelial cultures. *PLoS Pathog* 2015;11: e1005318.

61. Ludka-Gaulke T, Ghera P, Waring SC, Keifer M, Seroogy C, Gern JE, et al. Farm exposure in early childhood is associated with a lower risk of severe respiratory illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2017 [Epub ahead of print].
62. Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, et al. House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc Natl AcadSci U S A* 2014; 111:805-10.
63. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:593-601.e12.
64. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015; 17:704-15.
65. Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, Smith S, Schreiber J, Johnston SL, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet* 2003; 361:1939-44.
66. Murray CS, Poletti G, Kebabdzee 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.
67. RamratnamSK, Visness CM, Jaffee KF, Bloomberg GR, Kattan M, Sandel MT, et al. Relationships among maternal stress and depression, type 2 responses, and recurrent wheezing at age 3 years in low-income urban families. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:674-81.
68. Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1301-7.e3.
69. Kloepfer KM, Sarsani VK, Poroyko V, Lee WM, Pappas TE, Kang T, et al. Community acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:312-5.e8.
70. Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, Feleszko W, Skevaki C, Jartti T, et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. *Allergy* 2017 [Epub ahead of print].