

Prevalencia y factores asociados de sibilancias, volumen espiratorio forzado en un segundo y broncoconstricción en niños pequeños de La Habana, Cohorte HINASIC

Ramon Suárez-Medina¹, Silvia Josefina Venero-Fernández², Andrew W Fogarty³

1 Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología; ramonsm@infomed.sld.cu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5311-5237>

2 Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología; silviavf@infomed.sld.cu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5661-9043>

3 Nottingham Biomedical Research Unit, Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham; andre.fogarty@nottingham.ac.uk. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9426-977X>

Resumen

Introducción: El asma no ha sido ampliamente estudiada en países de ingresos bajos y medianos, donde los factores de riesgo y el acceso al tratamiento pueden diferir de otros países. **Objetivos** Identificar la prevalencia de asma y factores de riesgo locales en La Habana. **Método:** Cohorte basada en la población de niños de 6 a 7 años que viven en La Habana, Cuba, reclutados a los 12 a 15 meses de edad. Datos de sibilancias en los últimos 12 meses, tratamiento del asma y exposiciones ambientales recogidos periódicamente hasta los 6 años y espirometría con test de reversibilidad. **Resultados:** 1106 niños de 6 años proporcionaron datos. La prevalencia de sibilancias en los 12 meses anteriores fue de 422 (38 %) y 294 (33 %) de la población del estudio tenían broncodilatación del 12 % o más en el FEV₁ después del broncodilatador. En los 12 meses anteriores, 182 (16%) de los niños habían recibido corticosteroides inhalados, 416 (38%) inhaladores de salbutamol y 283 (26%) un ciclo de esteroides sistémicos. Las sibilancias en el primer año y el antecedente familiar de asma se asociaron con broncodilatación al salbutamol inhalado (1,94% y 1,85, respectivamente), el uso de paracetamol en el primer año se asoció con sibilancias a los 6 años (OR 1,64). Hubo grandes diferencias en FEV₁, broncodilatación y riesgo de sibilancias en diferentes áreas geográficas. **Conclusiones:** El asma es común en los niños pequeños que viven en La Habana, la alta prevalencia de esteroides sistémicos administrados debe reflejar la infrautilización de los corticoides inhalados regulares.

Palabra claves: asma, dengue, IgG, niños, Cuba, función pulmonar.

INTRODUCCION

El asma es una enfermedad mundial que afecta aproximadamente al 11 % de los niños de 6 años¹, pero con marcadas diferencias regionales en la prevalencia¹. La etiología del asma es compleja e implica una variedad de exposiciones ambientales que probablemente tengan impactos variables a diferentes edades durante la vida.²⁻⁷

Los primeros años de la infancia son un período particularmente importante, ya que es cuando los pulmones y el sistema inmunitario se desarrollan rápidamente, y la función pulmonar en los niños es un determinante clave de la salud en la edad adulta.⁸ El papel de la infección en los primeros años de vida en el desarrollo de alergias la enfermedad sigue sin estar clara.⁹

La principal hipótesis de interés fue que la infección por parásitos,¹⁰ *Helicobacter pylori*,¹¹ dengue¹² o la inflamación sistémica¹³ pueden estar asociadas a sibilancias o broncoconstricción. Se había observado previamente que la exposición al humo de tabaco ambiental y al paracetamol se asociaba positivamente con síntomas de sibilancias¹⁴ o dermatitis atópica¹⁵, respectivamente, por lo que también se estudió la asociación de estas exposiciones con sibilancias y broncoconstricción. Finalmente, como el crecimiento intrauterino también puede estar relacionado con el desarrollo de asma y el crecimiento de los pulmones¹⁶, también se consideraron las medidas antropométricas desde el nacimiento. El diseño del estudio es un estudio prospectivo basado en la población de una cohorte existente de niños seguidos desde aproximadamente 1 año de edad durante 5 años.

El objetivo es determinar la prevalencia de sibilancias en niños pequeños que viven en Cuba e identificar factores asociados modificables para sibilancias, función pulmonar reducida y broncoconstricción reversible.

MÉTODO

I. Población de estudio

La población de estudio es una cohorte de 1956 niños de 12 a 15 meses que fueron seleccionados aleatoriamente de la población general de cuatro municipios de La Habana en 2010 y 2011.^{14, 15, 17}

La tasa de respuesta de aquellos que fueron elegibles para participar inicialmente fue del 96%.¹⁴

II. Recolección de datos

Los datos se recopilaron mediante un cuestionario estandarizado que fue administrado por un miembro del equipo de estudio al inicio, 2, 3 y 5 años después. Se incluyeron preguntas sobre salud y estilo de vida que fueron respondidas por el padre o tutor y se prestó especial atención a las sibilancias informadas en los últimos 12 meses usando la metodología desarrollada para los estudios ISAAC sobre asma,¹⁸ uso de medicamentos para el asma en los últimos 12 meses y exposición a humo de tabaco ambiental. En cada visita del estudio se recogieron el peso, la altura y la circunferencia del brazo medio del niño en ambos brazos. Los datos históricos de referencia, incluidos el peso y la altura al nacer, se recopilaron de los registros del centro de atención primaria. En cada seguimiento anual se preguntó si el niño

había recibido un diagnóstico médico de infección por dengue en el año anterior y se tomó una muestra de sangre de los niños para medir los niveles de eosinófilos circulantes. Esta muestra se almacenó a -20°C y posteriormente se descongeló y analizó para serología IgG contra dengue para generar un índice de anticuerpos, ¹⁹ IgE sérica, ¹⁷ proteína C reactiva ultra sensible (PCRus, SpinReact, España), ²⁰ anticuerpos IgG contra toxoplasmosis ²¹ y anticuerpos IgG contra toxocariasis (DRG Instruments, Alemania). También se recogió una muestra fecal en cada revisión y se almacenó a -20°C , y posteriormente se examinó para *H. pylori* mediante la prueba de antígeno fecal (SpinReact, España) y parásitos intestinales mediante la prueba de Kato-Katz (Campañas Medical, Brasil).

Función pulmonar

El volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) y la capacidad vital forzada se midieron de acuerdo con los criterios de la American Thoracic Society/European Respiratory Society ²² utilizando espirómetros (CareFusion Micro I) calibrados cada día. Se utilizó como valor final el mejor valor de FEV_1 dentro de un umbral de repetibilidad de 200 mL. Luego se administró salbutamol en aerosol (300 μg) a través de un espaciador y, después de 15 minutos, se midió nuevamente la función pulmonar para cuantificar la reversibilidad de las vías respiratorias. En los niños en quienes se obtuvo un FEV_1 postbroncodilatador por debajo del valor basal, se consideró que no tenían reversibilidad al broncodilatador, ya que era probable que esto se debió a la fatiga.

Prueba cutánea por punción

Se utilizó la prueba de punción cutánea para determinar la alergia a ácaros, gatos, pastos, cucarachas, hongos, mosquitos, trigo y soja (alérgenos de Diater, Argentina, excepto alérgeno de ácaros de Biocen, Cuba). Para cada prueba, se colocó una gota de solución de alérgeno sobre la piel y se usó una lanceta para romper la piel. Después de 15 min, la roncha de la piel se midió en su diámetro máximo, y también perpendicularmente, y se generó un valor medio. El resultado final de la prueba de punción cutánea se calculó restando el resultado de solución salina del alérgeno. Se utilizó un valor de ≥ 3 mm para definir un resultado atópico positivo para cada alérgeno, y la atopia se definió como cualquier prueba cutánea positiva.

III. Análisis estadístico

Las principales variables de resultado fueron el FEV_1 , el aumento porcentual del FEV_1 después de la inhalación de salbutamol y las sibilancias en los últimos 12 meses. Las principales variables de exposición se agruparon en tres categorías:

1. Exposiciones previas: sibilancias en el primer año de vida, antecedentes familiares de asma, asistencia a la guardería, peso al nacer, altura al nacer, duración de la lactancia materna, IgE en sangre y eosinófilos al año de edad; antígeno en heces de *H. pylori* a los 2 y 3 años; PCRus en sangre, serología dengue IgG, eosinófilos, serología de toxoplasmosis, IgE a los 3 años y cualquier diagnóstico médico previo de infección por dengue.
2. Exposiciones transversales: número de fumadores que viven en el hogar, peso actual, talla actual, perímetro braquial medio, municipio de residencia.

3. Biomarcadores de infección e inflamación actual: antígeno en heces de *H. pylori*, serología IgG toxoplasmosis, serología IgG dengue, PCRus en sangre, eosinófilos, IgE, serología toxocariasis y atopia. Menos del 2% de los niños tiene una infección por parásitos gastrointestinales actual y estos datos no se analizaron más.

El análisis estadístico utilizó regresión lineal y logística ajustando por sexo y edad en meses como factores de confusión a priori, y también ajustado por conglomerados según municipio de residencia. Como la altura se asoció con FEV₁, todos los análisis de esta medida de resultado también se ajustaron para la altura para garantizar que los análisis no se confundieran con el crecimiento somático. Se utilizaron pruebas de χ^2 para explorar las diferencias en las exposiciones categóricas para las medidas de resultado binarias. Para todos los análisis se utilizó el software estadístico Stata V.14.

RESULTADOS

Los datos estaban disponibles para 1106 niños, de los cuales 422 (38%) habían informado sibilancias en el año anterior. Se informó sibilancias en el primer año de vida en 514 (46%) participantes actuales, mientras que hubo una prevalencia de sibilancias en el primer año de vida del 42% (358 niños) para aquellos que no participaron en el estudio a la edad de 6 años ($p=0,055$). 930 (83%) niños proporcionaron datos de la función pulmonar, y de estos en 903 (99%) se midió su reversibilidad al salbutamol. El FEV₁ medio fue de 1,13 L (DE 0,31) y 294 (33 %) tuvieron un aumento del FEV₁ de más del 12 % tras la administración de salbutamol en aerosol. Se informó que 883 (26 %) de la población del estudio actual recibieron esteroides sistémicos en los 12 meses anteriores (tabla 1).

Tabla 1. Descripción de la población en estudio

	Total (N=1106) No (%)	Proveyeron FEV ₁ (N=913) No (%)
Sexo masculino (%)	575 (52)	473 (52)
Edad media, meses (rango)	74 (63 a 83)	74 (64-83)
Media FEV ₁ , L, (DE)	-	1.13 (0.31)
Media de broncodilatación después de salbutamol, % (de)	-	13.4 (20.1) N=903
Sibilancia en últimos 12 meses (%)	422 (38)	356 (39)
Recibió esteroides inhalados en últimos 12 meses (%):	89 (8)	68 (7)
Año 1	176 (17)	153 (18)
Año 2	203 (18)	163 (18)
Año 3	182 (16)	150 (16)
Año 5		
Recibió salbutamol inhalado en los últimos 12 meses (%):	416 (38)	345 (38)
Año 5		
Recibió esteroides intravenosos u orales en últimos 12 meses (%):	295 (27)	244 (27)
Año 1	418 (40) N=1052	345 (38) N=870
Año 2	407 (37)	333 (36)
Año 3	283 (26)	240 (26)
Año 5		

Factores asociados a la sibilancia en últimos 12 meses a la edad de 6 años

Tanto sibilancias (OR 1,89; IC 95% 1,65 a 2,16) como uso de paracetamol (OR 1,64; IC 95% 1,14 a 2,35) en el primer año de vida junto con antecedentes familiares de asma (OR 1,66; IC

95% 1,40 a 1,97) se asociaron con sibilancias a los 6 años. Una prueba positiva de antígeno fecal para *H. pylori* a los 2 años se asoció negativamente con sibilancias en los últimos 12 meses (OR 0,57; IC del 95 %: 0,40 a 0,82), pero esta asociación no se observó para *H. pylori* a los 3 años o 6 años. El número de fumadores en el hogar fue un fuerte factor de riesgo de sibilancias en los últimos 12 meses ($p < 0,001$ para la tendencia), y los niños de los hogares con dos o más fumadores tenían un OR 2,08 (IC del 95%: 1,71 a 2,54) en comparación con los de hogares sin fumadores. El municipio de residencia se asoció con sibilancias en los últimos 12 meses ($p = 0,04$, prueba de χ^2), siendo los niños que viven en el municipio Cerro los que tienen mayor riesgo de sibilancias (OR 1,72; IC 95% 1,61 a 1,84) en comparación con Arroyo Naranjo. Estas diferencias no se modificaron sustancialmente al ajustar por el número de fumadores en el hogar. (Tabla 2).

Tabla 2 Asociación de exposiciones con sibilancia en los últimos 12 meses

	Total (N=1106) No (% , DE)	OR de sibilancia (IC 95%)
Exposiciones previas		
Alguna sibilancia durante el primer año de vida	514 (46)	1.89 (1.65-2.16)
Historia familiar de asma	614 (56)	1.66 (1.40-1.97)
Uso de paracetamol en el primer año de vida	256 (23)	1.64 (1.14-2.35)
Peso al nacer, N, kg (DE), n=1104	3.31 (0.51)*	0.87 (0.75-1.01)
Talla al nacer, cm (DE)	50.2 (2.4)*	0.95 (0.89-1.00)
<i>Edad = 1 año</i>		
Log IgE, n=885	3.38 (1.47)*	1.06 (0.88-1.27)
Log eosinofilos, n=856	-2.11 (1.05)*	0.93 (0.77-1.13)
<i>Edad = 2 años</i>		
Prueba <i>Helicobacter</i> positiva, n=1067	40 (4)	0.57 (0.40-0.82)
<i>Edad = 3 años</i>		
Log PCRus, (DE), n=986	-2.07 (2.70)*	1.01 (0.95-1.07)
Log IgG dengue, n=865	-0.44 (2.00)*	0.99 (0.96-1.02)
Prueba <i>Helicobacter</i> positiva, n=951	58 (6)	1.01 (0.64-1.60)
Log eosinofilos, n=1039	-1.77 (1.23)*	0.91 (0.86-0.96)
Serología <i>T. gondii</i> positiva, n=966	565 (58)	1.15 (0.82-1.64)
Log IgE, n=986	3.70 (1.53)*	1.14 (0.98-1.31)
Diagnóstico médico de dengue	93 (8)	1.40 (0.91-2.14)
Exposiciones actuales		
Sexo masculino	575 (52)	1.35 (1.00-1.82)
Edad (meses), (rango)	74 (63-83)	0.97 (0.96-0.99)
<i>Número de fumadores actuales en vivienda</i>		
0 fumadores	546 (49)	1
1	322 (29)	1.61 (1.22-2.12)

≥2	238 (22)	2.08 (1.71-2.54)
<i>Municipio de residencia</i>		p tendencia <0.001
Arroyo Naranjo	455 (41)	1
Cerro	139 (13)	1.72 (1.61-1.84)
Habana del Este	307 (28)	0.86 (0.84-0.88)
La Lisa	205 (19)	1.24 (1.21-1.27)
		p=0.04
Infección actual y pruebas de sangre		
Antígeno <i>H pylori</i> en heces positivo,, n=756	11 (1)	1.45 (0.63-3.33)
Ag <i>Toxoplasma gondii</i> positivo, n=759	487 (64)	0.97 (0.70-1.34)
Media de log serología IgG dengue, n=758	1.67 (1.53)	0.95 (0.90-1.01)
Log PCRus, n=757	-0.83 (1.41)*	0.99 (0.86-1.15)
Log eosinofilos, n=868	-1.62 (1.45)*	1.02 (0.90-1.15)
Log IgE, n=759	4.51 (0.97)*	1.27 (1.15-1.41)
Ag <i>Toxocara canis</i> positivo, n=673	64 (9)	0.96 (0.70-1.33)
Atopía (n=857)	52 (6)	0.81 (0.43-1.53)

Resultados en negritas tienen probabilidad <0.05. PCRus, Proteína C reactiva ultrasensible.

* Media (DE) ,DE = Desviación estándar

Factores asociados a FEV₁ reducida a la edad de 6 años

Tabla 3 Asociación of exposiciones con FEV₁

	Total (N=903) No (% , DE)	FEV₁, mL (IC 95 %)**
Exposiciones previas		
Talla al nacer, cm (DE)	50 (2)*	11 (5-18)
<i>Edad = 1 año</i>		
Log IgE, n=456	3.44 (1.39)*	-19 (-50-12)
Log eosinófilos, n=451	-2.14 (1.04)*	-13 (-56-30)
<i>Edad = 2 años</i>		
Prueba <i>H pylori</i> positiva, n=589	29 (5)	-78 (-270-115)
<i>Edad = 3 años</i>		
Log PCRus, DE, n=614	-2.16 (2.71)*	2 (-9- 12)
Log IgG dengue, n=545	-0.43 (2.00)*	7 (-10- 25)
Prueba <i>H pylori</i> positiva, n=775	51 (7)	-39 (-132-54)
Log eosinófilos, n=652	-1.78 (1.26)*	22 (-5- 49)
Serología <i>T. gondii</i> positiva, n=606	362 (60)	48 (-46- 143)
Log IgE, n=614	3.68 (1.57)*	8 (-21- 37)
Diagnóstico médico de dengue	78 (9)	-27 (-59-5)
Exposiciones actuales		
Sexo masculino	468 (52)	36 (-23- 96)
Sibilancia en últimos 12 meses	353 (39)	-62 (-160-35)
Peso actual, kg, n=902 (rango)	23.5 (11 -51)*	11 (3- 18)
Talla actual, cm, n=903 (range)	119 (90 -175)*	8 (2- 14)
Circunferencia media de brazos, cm ,n=901	18.4 (2.4)*	12 (1- 24)
<i>Municipio de residencia</i>		
Arroyo Naranjo	371 (41)	0
Cerro	119 (13)	74 (31- 117)
Habana del Este	247 (27)	048 (39-57)
La Lisa	166 (18)	-95 (-126--64)
		p<0.001
Infección actual y pruebas de sangre		
Antígeno <i>H pylori</i> en heces positivo, n=685	10 (1)	-10 (-228-207)
<i>T. gondii</i> positiva, n=688	437 (64)	8 (-49- 65)
Log IgG dengue en suero, n=687	1.63 (1.56)*	-5 (-24- 14)
Log PCRus, n=686	-0.87 (1.38)*	-9 (-37- 20)
Log eosinófilos, n=785	-1.61 (1.47)*	-5 (-41- 31)
Log IgE, n=688	4.52 (0.97)*	-12 (-87-63)
Serología <i>T. gondii</i> positiva, n=667	57 (9)	-15 (-125-95)

Atopía* (n=818)

52 (6)

-54 (-182-74)

Resultados en negritas tienen una probabilidad <0.05.

* Media (DE), DE = Desviación estándar

** Ajustado por sexo, edad, talla actual y municipio de residencia

PCRus, Proteína C-reactiva ultrasensible; FEV₁, volumen espiratorio forzado a 1 segundo.

Varias medidas de crecimiento somático se asociaron positivamente con FEV₁ a los 6 años. Estos fueron talla al nacer (14 ml/cm de talla al nacer; IC 95% 6 a 23), talla actual (11 ml/cm; IC 95% 5 a 18), peso actual (11 ml/kg; IC 95% 3 a 18) y perímetro braquial medio actual (12 ml/cm; IC del 95%: 1 a 24). El municipio de residencia se asoció fuertemente con el FEV₁ (p<0,001), siendo los niños que vivían en La Lisa los que tenían la función pulmonar más baja (-95 ml, IC del 95 %: -126 a -64) en comparación con Arroyo Naranjo. Estas diferencias no se modificaron sustancialmente al ajustar por el número de fumadores en el hogar. Ninguna medida de infección o inflamación se asoció con la función pulmonar (Table 3)

Table 4 Asociación de exposiciones con broncodilatación luego de inhalación de salbutamol.

	Total (N=903) No (%), SD)	% change in FEV ₁ (95% CI)**
Exposiciones previas		
Sibilancia en primer año de vida	417 (46)	1.94 (0.81 to 3.08)
Historia familiar de asma	510 (56)	1.85 (0.14 to 3.57)
<i>Edad = 1 year</i>		
Log IgE, n=455	3.42 (1.39)*	1.68 (0.54 to 2.82)
Log eosinófilos, n=449	-2.13 (1.04)*	-0.16 (-2.54 to 2.21)
<i>Edad =2 años</i>		
Prueba H pylori positiva, n=586	28 (5)	-6.41 (-14.94 to 2.10)
<i>Edad =3 años</i>		
Log PCRus, DE, n=615	-2.12 (2.71)*	-0.28 (-0.88 to 0.32)
Log IgG dengue, n=550	-0.43 (2.01)*	-0.38 (-1.50 to 0.74)
Prueba H pylori positiva, n=776	51 (6)	-1.40 (-7.30 to 4.51)
Log eosinófilos, n=653	-1.78 (1.26)*	-0.39 (-4.45 to 3.68)
Serología T gondii positiva, n=607	362 (60)	-0.45 (-7.06 to 6.16)
Log IgE, n=615	3.68 (1.57)*	0.23 (-1.81 to 2.27)
Diagnóstico médico de dengue	78 (9)	-0.58 (-8.55 to 7.38)
Exposiciones actuales		
Sexo masculino	466 (52)	2.22 (-0.28 to 4.71)
Edad (meses), (rango)	74 (64– 83)	-0.13 (-0.47 to 0.20)
Sibilancia en últimos 12 meses	353 (39)	3.61 (-5.80 to 13.02)
Peso actual, kg, n=893 (rango)	24 (11 –51)*	-0.23 (-0.54 to 0.08)
Talla actual, cm, n=893	119 (90– 175)*	-0.08 (-0.50 to 0.34)

Media de circunferencia de brazos, cm, n=893	18.4 (2.4) *	-0.14 (-0.81 to 0.54)
<i>Municipio de residencia</i>		
Arroyo Naranjo	368 (41)	0
Cerro	119 (13)	-1.34 (-2.56 to -0.11)
Habana del Este	249 (28)	-0.07 (-0.46 to 0.31)
La Lisa	167 (18)	6.24 (5.56 to 6.91)
		P=0.002
Infección actual y pruebas de sangre		
Antígeno de H pylori en heces positivo, n=684	10 (1)	8.89 (-9.17 to 26.96)
Antígeno T gondii positive, n=687	438 (64)	-0.47 (-3.34 to 2.39)
Log IgG dengue (serología), n=686	1.64 (1.56) *	0.30 (-1.44 to 2.03)
Log PCRus, n=685	-0.87 (1.40) *	0.37 (-1.64 to 2.38)
Log eosinófilos, n=782	-161 1.47) *	0.99 (-0.48 to 2.46)
Log IgE, n=686	4.52 (0.98) *	0.64 (-0.18 to 1.45)
Serología <i>T. gondii</i> positiva, n=666	58 (9)	-1.03 (-5.29 to 3.23)
Atopía (n=816)	52 (6)	-2.75 (-10.15 to 4.60)

Resultados en negritas tienen probabilidad de < 0.05.

* Media (DE), DE = Desviación estándar.

**Ajustado por sexo, edad en meses y conglomerado por municipio.

Factores asociados para broncodilatación luego de salbutamol inhalado a los 6 años de edad.

Sibilancia en el primer año de vida se asoció positivamente con la broncodilatación (1.94%; IC 95% 0.81 a 3.08) al igual que un historial familiar de asma (1.85; IC del 95% 0.14 a 3.57), pero no había relación con sibilancia en los últimos 12 meses (3.61; IC del 95% -5.80 a 13.02). Los niños con un mayor peso al nacer tenían un menor riesgo de broncodilatación (-2.67%; IC 95% -4.49 a -0.84). La IgE a la edad de 1 año se asoció positivamente con un mayor riesgo de broncodilatación (1.68%; IC 95% 0.54 a 2.82), pero no la IgE a la edad de 3 años o 6 años. El número de fumadores que viven en la casa del niño no se asoció con la broncodilatación, pero el municipio de la residencia fue nuevamente un fuerte determinante de la broncodilatación actual (p = 0.002), con los niños que viven en La Lisa con el mayor aumento en FEV₁ después de la administración de salbutamol a los 6 años de edad (6.24%; IC del 95% 5.56 a 6.91) en comparación con Arroyo Naranjo. Estas diferencias no se modificaron sustancialmente ajustando el número de fumadores en el hogar (Tabla 4).

CONCLUSIONES

El asma es común en los niños pequeños que viven en La Habana, la alta prevalencia del uso de esteroides sistémicos probablemente refleja la infrautilización de los tratamientos regulares de profilaxis de corticosteroides inhalados, que son requisito de tratamiento de rescate para la sibilancia, y posiblemente relacionado con la frecuencia de broncodilatación positiva detectada.

REFERENCIAS

1. Pearce N, Ait- Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac). *Thorax* 2007;62:758–66. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/62/9/758.full.pdf>
2. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:895–906. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.004>
3. Edwards MR, Strong K, Cameron A, et al. Viral infections in allergy and immunology: how allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:909–20. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025
4. Prescott SL. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:3–10. doi: 10.1016/j.prrv.2007.11.004
5. Lewis SA, Antoniak M, Venn AJ, et al. Secondhand smoke, dietary fruit intake, road traffic exposures, and the prevalence of asthma: a cross- sectional study in young children. *Am J Epidemiol* 2005;161:406–11. doi: 10.1093/aje/kwi059.
6. Litonjua A, Gold D. Early- Life exposures and later lung function. *Am J Resp Crit Care Med* 2016;193:110–1. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1963ED>
7. Schultz ES, Hallberg J, Bellander T, et al. Early- Life exposure to traffic- related air pollution and lung function in adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:171–7. doi: 10.1164/rccm.201505-0928OC
8. Sly PD, Bush A. From the cradle to the grave: the early- life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1–2. doi: 10.1164/rccm.201509-1801ED
9. Postma DS, Weiss ST, van den Berge M, et al. Revisiting the Dutch hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:521–9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.018
10. Feary J, Britton J, Leonardi- Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta- analysis. *Allergy* 2011;66:569–78. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-331OC>
11. Amberbir A, Medhin G, Abegaz WE, et al. Exposure to *Helicobacter pylori* infection in early childhood and the risk of allergic disease and atopic sensitization: a longitudinal birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2014;44:563–71. doi: 10.1111/cea.12289.
12. Mabalirajan U, Kadiravan T, Sharma SK, et al. Th(2) immune response in patients with dengue during defervescence: preliminary evidence. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:783–5.

13. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, et al. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007;62:515–20. doi: 10.1136/thx.2006.066969.
14. Venero- Fernández SJ, Suárez- Medina R, Mora- Faife EC, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM* 2013;106:1023–9. doi: 10.1093/qjmed/hct143
15. Suarez- Medina R, Venero- Fernandez S, Mora Faife E, et al. Risk factors for eczema in infants born in Cuba. *BMC Dermatology* 2014;14:6. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-14-6>
16. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54:396–402. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.5.396>
17. Fundora- Hernández H, Venero- Fernández SJ, Suárez- Medina R, et al. What are the main environmental exposures associated with elevated IgE in Cuban infants? a population- based study. *Trop Med Int Health* 2014;19:545–54. doi: 10.1111/tmi.12293.
18. TISoAaAiCIS C. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac) Steering Committee. *Eur Resp J* 1998;12:315–35. doi: 10.1183/09031936.98.12020315.
19. Vircell dengue ELISA IgG. Available: http://www.peramedcom/peramed/docs/G1018_ENpdf [Accessed 14 Apr 2016].
20. Josefina Venero- Fernández S, Fundora- Hernández H, Batista-Gutierrez L, et al. The association of low birth weight with serum C reactive protein in 3- year- old children living in Cuba: a population-based prospective study. *Am. J. Hum. Biol.* 2017;29:e22936. doi: 10.1002/ajhb.22936.
21. Garcia F, Venero Fernandez S, Fundora Hernández H, et al. Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-Toxoplasma gondii en infantes de la habana. *Parasitaria.* 2015:73.
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805

Financiamiento:

Welcome Trust, Nottingham Biomedical Respiratory Research Unit, Nottingham University Hospital Charity, British Medical Association James Trust Award