

## Original

# Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro

LUIS GARCÍA-MARCOS<sup>1,2</sup>, FERNANDO D. MARTÍNEZ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Arizona Respiratory Center and the BIO5 Institute, University of Arizona, Tucson, AZ, USA. <sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. <sup>3</sup>Department of Pediatrics, University of Arizona, Tucson AZ, USA.

### INTRODUCCIÓN

El estudio de la cohorte de Tucson, conocido como el "Tucson Children Respiratory Study" se puso en marcha en 1980 con la idea de determinar los factores de riesgo de asma en los tres primeros años de la vida. Posteriormente se ha ido alargando en el tiempo, en la medida que la financiación ha sido posible, y en la actualidad se está estudiando de nuevo a los entonces niños, hoy ya adultos de alrededor de 25 años.

La idea era reclutar un gran número de recién nacidos de manera que la cohorte tuviera la suficiente potencia estadística para poder establecer determinados factores de riesgo que hasta entonces habían podido quedar en la sombra debido precisamente a un número de la muestra más reducido.

De acuerdo con una revisión sobre la historia y logros de esta cohorte publicada hace unos años<sup>(1)</sup>, la fortaleza del estudio radica en: 1) Un volumen considerable de datos previos a la primera infección respiratoria baja en los lactantes, incluyendo diversos parámetros inmunológicos y alérgicos; y, también, función pulmonar en una parte importante de los niños; 2) Reclutamiento de un gran número de niños y de sus familias (1.246); 3) Una población reclutada entre la población general, lo que evita una gran número de sesgos encontrados en las poblaciones de base exclusivamente hospitalaria; 4) Recogida exhaustiva de un gran número de factores de riesgo; 5) Determinación microbiológica y virológica (con los métodos disponibles entonces) de las infecciones respiratorias bajas en los primeros años de la vida; y 6) Una tasa de seguimiento y permanencia del estudio realmente excelente.

Los niños se reclutaron durante un período de cuatro años y medio, entre 1980 y 1984, y se han recogido datos tanto de los niños como de sus familiares en diferentes momentos. En el caso de los niños, se recogieron datos de algún tipo a los pocos días del nacimiento, a los 2, 4, 6, 9, 12 y 15 meses y, posteriormente, a los 2, 3, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 22 y 25 años. La mayoría de los datos se recogieron por medio de cuestionarios realizados a los padres (hasta los 16 años de los niños) o a los mismo niños (a partir de los 16 años). En determinados cortes de algunas edades se hizo un estudio más en profundidad, incluyendo pruebas objetivas, como pruebas cutáneas de alergia a los alérgenos más prevalentes de la zona, pruebas de función pulmonar y de provocación bronquial con metacolina, o medición de la variabilidad del flujo espiratorio máximo. También se realizaron análisis de sangre en esos cortes más en profundidad, que se produjeron alrededor del nacimiento y luego a los 6, 11, 16 y 22 años.

Alrededor de 900 individuos siguen aún en el estudio, lo que supone una tasa de retención verdaderamente alta. Siguiendo de nuevo el artículo resumen publicado en 2003<sup>(1)</sup>, esta tasa de retención se debe a una serie de factores, entre los que se encuentran los siguientes:

1. Uso de un seguro médico común para todos los participantes y de una alta cobertura, lo que ha facilitado el seguimiento, e hizo que los cargos a las familias por visitas de atención al niño sano, o por infecciones respiratorias inferiores fueran mínimos.
2. Compromiso de un gran número de pediatras que se interesaron por el estudio y que se mantuvieron activos, especialmente durante el período de reclutamiento y se

seguimiento de las infecciones respiratorias. De hecho fueron los pediatras los que hicieron la primera aproximación a las madres, mientras éstas se encontraban aún en el hospital tras dar a luz.

3. Espacio disponible en las instalaciones del seguro médico para las enfermeras del estudio. La mayoría de los exámenes del seguimiento de los primeros cinco años se realizó en las consultas de los pediatras.
4. Enfermeras con dedicación al estudio durante mucho tiempo; algunas más de 20 años. Esto ha permitido que se creara un vínculo de amistad entre ellas y las familias
5. Extracciones de sangre extras realizadas sólo en contadas ocasiones. Se aprovechó al máximo otras extracciones rutinarias para hacer análisis relacionados con el estudio, como la prueba de fenilcetonuria para la determinación de IgE en sangre de cordón; o la determinación de cotinina o algunas pruebas inmunológicas a la vez que se realizaba un hematocrito de rutina para el seguimiento del niño sano.
6. Existencia de pruebas de función pulmonar aplicables a los lactantes pequeños
7. Funcionamiento de un laboratorio de virología previamente al estudio, que fue capaz de aislar virus en más del 60% de las muestras.

A lo largo de esta revisión se hará un resumen somero de los hallazgos más interesantes que este estudio ha permitido. No se hará una descripción exhaustiva de los mismos, pero se ofrece la bibliografía adecuada para profundizar en los temas que se puedan considerar de más interés.

#### INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE LA VIDA

Las infecciones respiratorias agudas del tracto inferior son muy frecuentes en la lactancia. Al animar a los padres que acudieran al pediatra ante cualquier signo de infección respiratoria, se pudo disponer tanto de la prevalencia de estas infecciones (32%, 17,3% y 12% durante los tres primeros años de la vida, respectivamente) como de la etiología de las mismas en muchos casos. La mayoría de ellos debidas al virus sincitial respiratorio, aunque hubo también un considerable número de casos con múltiples agentes etiológicos (24%)<sup>(2,3)</sup>.

La lactancia materna durante al menos 4 meses es un factor de protección para este tipo de infecciones, siendo esta protección especialmente importante en aquellos con otros factores de riesgo<sup>(4,5)</sup>.

La edad de la madre en el momento del parto también se asocia al posterior sufrimiento de infecciones respiratorias bajas con sibilancias durante el primer año de la vida: a menor edad de la madre, mayor probabilidad de padecer sibilancias; algo que se dio con mayor claridad entre los varones<sup>(6)</sup>.

Las infecciones de este tipo en los lactantes se dan con más frecuencia en las casas que utilizan aparatos de humidificación para refrescar los hogares<sup>(7)</sup>. Así mismo, la asistencia a guardería es un factor de riesgo, como también lo es –y de manera muy clara– el hábito de fumar de la madre o de los cuidadores de los niños<sup>(8-10)</sup>.

Un hallazgo que no se esperaba fue la ausencia de diferencia en los niveles de IgE entre los niños que tuvieron infecciones respiratorias inferiores sin sibilancias y aquellos que no las tuvieron<sup>(11)</sup> en la sangre de cordón. Sin embargo, producen menos IgE a los 9 meses y a los 6 años. El hecho de que estos niños también tienen niveles elevados de interferón gamma a los 9 meses<sup>(12)</sup> hace pensar que la ausencia de sibilancias pueda ser debida a una maduración más rápida del sistema inmunológico hacia el extremo Th1 en estos niños.

#### ESTUDIOS SOBRE FISIOLÓGÍA PULMONAR

El hecho de que la cohorte de Tucson sea prospectiva, desde el nacimiento y a lo largo de una considerable cantidad de años, facilita el seguimiento de la evolución de un parámetro tan cardinal en el asma como es la función pulmonar, sin sufrir el sesgo de los estudios retrospectivos.

El primer momento en que se pudo medir la función pulmonar en los niños de la cohorte de Tucson fue cuando tenían entre 0,5 y 25 meses de vida<sup>(13,14)</sup>. En estas mediciones se pudo poner de manifiesto que la niñas tenían una función pulmonar estandarizada (VmaxFRC) más alta que los varones. Este hecho explica que los varones tengan infecciones más graves e incluso más prevalentes que las niñas en los primeros años de la vida. La medición de la función pulmonar en la época de la lactancia pudo realizarse sólo en un subgrupo de niños, debido a que la técnica no estaba totalmente desarrollada en el momento del comienzo del estudio. Con todo, se pudo medir la función pulmonar a 124 lactantes antes de que sufrieran ninguna infección respiratoria baja. Los niños que tuvieron sibilancias posteriormente tenían una función pulmonar peor antes de la primera infección respiratoria inferior. Se pudo concluir que la función pulmonar alterada, que se exhibe en algunos niños mayores que sufren sibilancias podría no ser una consecuencia

de los episodios repetidos de esta condición, sino que podría darse una situación inversa y que podrían ser las sibilancias recurrentes la consecuencia de la función pulmonar alterada previamente<sup>(15,16)</sup>.

En la edad escolar (a los 6 años) se midió la reactividad de la vía aérea al aire frío<sup>(17)</sup>, y se vio que el incremento de ésta se asocia a asma posterior, entre los 6 y 11 años, aunque esta asociación parece depender de la atopía y de la existencia previa de sibilancias leves a la edad de la realización de la prueba, ya que al ajustar para estos factores, la asociación desaparece. No parece, por tanto, que la hiperreactividad sea “per se” un factor de riesgo de asma sino un marcador de inflamación alérgica que ya está en marcha. A los 11 años se realizó a los niños del estudio una espirometría y una prueba de provocación con metacolina; y también se siguió durante dos semanas la evolución de su flujo espiratorio máximo, en casa. Ninguno de los dos parámetros se asocia a las sibilancias de los tres primeros años de la vida, aunque sí están alterados en aquellos niños que tenían síntomas de asma a los 6 y a los 11 años<sup>(18)</sup>.

La evolución de la función pulmonar desde los primeros meses de la vida hasta los 6 años, permitió caracterizar mejor los fenotipos clínicos de sibilancias que se comentan en el siguiente apartado. Pero no sólo eso, el estudio de la función pulmonar a lo largo de los primeros 22 años ha permitido establecer algunos de los factores que determinan la existencia de asma a esa edad. Por ejemplo, la hiperreactividad bronquial y una función pulmonar disminuida a los 6 años; así como los fenotipos tardío y persistente de sibilancias (ver siguiente apartado) se asocian a asma diagnosticada por vez primera a los 22 años<sup>(19)</sup>.

## FENOTIPOS CLÍNICOS DE SIBILANCIAS

Uno de los mayores impactos del estudio de la cohorte de Tucson ha sido, sin duda, la definición de distintos fenotipos de sibilantes durante los primeros años de la vida. El documento de consenso para el tratamiento del asma en pediatría puesto en marcha por todas las sociedades científicas españolas que tienen alguna relación con esta enfermedad en la infancia, basó en buena medida sus recomendaciones de tratamiento en estos fenotipos, y los resumió al principio del documento, como sigue<sup>(20)</sup>, en base a las publicaciones de la mencionada cohorte<sup>(10,18,21)</sup>:

### Sibilancias precoces transitorias

- El primer episodio se inicia generalmente antes de primer año y tiende a desaparecer a los 3 años. Supone entre

el 40 y 60% de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.

- No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).
- Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del PEF a los 11 años negativos.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

### Sibilancias persistentes no atópicas

- Comienzan antes de los 3 años de vida –generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio– y siguen persistiendo a los 6 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.
- La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. Existe una buena respuesta al broncodilatador. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad. Suelen desaparecer a los 13 años.

### Sibilancias atópicas

- Suponen alrededor del 20% y el primer episodio suele aparecer después del año.
- Predominio en varones.
- IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperreactividad bronquial.
- Suelen persistir a los 13 años.

## ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA

Una aportación muy interesante desde el punto de vista clínico del día a día del pediatra es la elaboración de un índice predictivo de asma<sup>(22)</sup>. Aunque realizado de forma retrospectiva, es una buena aproximación al desarrollo futuro de asma en lactantes con sibilancias durante los primeros meses

o años de la vida. Este índice predictivo fue usado también en el consenso para el tratamiento del asma en pediatría<sup>(20)</sup>, anteriormente citado, y se resume de la siguiente manera:

Los niños que presentan sibilancias recurrentes frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres menores indicados abajo, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un asma persistente atópica basándose en los siguientes criterios:

- Criterios mayores:
  - Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
  - Diagnóstico médico de eccema atópico.
- Criterios menores:
  - Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).
  - Sibilancias no relacionadas con resfriados.
  - Eosinofilia en sangre periférica  $\geq 4\%$ .

Los niños que cumplen esos criterios, al llegar a los 6-13 años, tienen un riesgo de 4,3 a 9,8 veces superior de tener asma activo que los que presentan un índice negativo. A la edad de 6 años estos criterios tiene un valor predictivo positivo del 47% (probabilidad de los niños con IPA positivo de tener asma en la edad escolar) y un valor predictivo negativo del 91% (probabilidad de que los niños con IPA negativo no tengan asma en la edad escolar).

## ESTUDIOS AMBIENTALES

Una de las aportaciones más importantes del estudio de Tucson ha sido su consistente insistencia en que los acontecimientos ocurridos en las primeras etapas de la vida pueden tener una influencia permanente en el asma posterior, que se mantenga durante muchos años. Por ejemplo, aunque la cantidad de IgE en sangre de cordón no parece tener relación con la aparición de asma posterior, los niveles altos de esta inmunoglobulina al final del primer año de la vida sí se asocia a sibilancias persistentes y asma posterior<sup>(10)</sup>.

En concordancia con la teoría higiénica del origen del asma, el Estudio de Tucson ha puesto de manifiesto algunos hechos que apoyan esta teoría. Por ejemplo, la asistencia a guardería durante los primeros años de la vida y tener hermanos mayores, aunque asociado a sibilancias en los primeros años, parece ser un factor de protección de asma entre los 6 y los 13 años<sup>(23)</sup>.

La existencia de mascotas en la casa del niño tiene una influencia diferente, dependiendo del tipo de mascota. Por ejemplo, la existencia de al menos un perro es un factor asociado a una menor prevalencia de asma, aunque esta protección está relegada exclusivamente a aquellos niños cuyos

padres no tienen asma. La presencia de gatos no se relacionó con la existencia de sibilancias frecuentes. Por otro lado, ni la convivencia con perros ni con gatos tiene relación con la positividad de las pruebas cutáneas de alergia<sup>(24)</sup>.

La lactancia materna parece ser un arma de doble filo en cuanto a la prevención del asma se refiere. Los resultados del estudio de Tucson pusieron de manifiesto que la lactancia materna se asocia a un menor nivel de IgE entre los niños cuyas madres tienen un nivel bajo de IgE; sin embargo, entre los niños de madres con niveles altos de esta inmunoglobulina, la lactancia materna se asoció a un mayor nivel de IgE<sup>(25)</sup>. Congruentemente con este hallazgo, los niños de madres asmáticas tienen más riesgo de padecer asma si lactaron al pecho<sup>(26)</sup>.

La diferente prevalencia de sibilancias y asma entre niños y niñas evoluciona con el tiempo y cambia: mientras que los varones tienden a tener asma más frecuentemente que las niñas en los primeros años, la diferencia entre sexos desaparece en la adolescencia. En este mismo contexto fue muy interesante descubrir que las niñas con sobrepeso (pero no los niños) a los 11 años tienen más riesgo de padecer sibilancias a esta edad y a los 16 años, pero no anteriormente<sup>(27)</sup>.

## ESTUDIOS INMUNO-ALERGOLÓGICOS

En el momento de poner en marcha el estudio de la Cohorte de Tucson, la IgE era un factor de enorme importancia en la génesis de la enfermedad asmática. Era, por tanto, una diana importante a tener en cuenta, y se pudo demostrar que los mecanismos reguladores de esta inmunoglobulina están ya presentes en el momento del nacimiento, por mucho que sus niveles son muy bajos en la sangre de cordón<sup>(28)</sup>. Esta inmunoglobulina es un factor predictivo de la aparición de dermatitis atópica durante el primer año de vida: asimismo, la IgE tiene una relación inversa con las infecciones respiratorias inferiores en el primer año y directa en el tercer año de la vida<sup>(29)</sup>.

La IgE en sangre de cordón no tiene relación con la aparición de asma, aunque sí es cierto que los niveles de esta inmunoglobulina aumentan en la primera infección respiratoria baja en aquellos niños que sufrirán sibilancias persistentes, a diferencia de aquellos en los que las sibilancias son transitorias<sup>(30)</sup>, lo que sugiere que los niños en los que las sibilancias son resistentes están "programados" antes de la primera infección respiratoria baja. Un argumento adicional que apoya esta hipótesis es que la eosinopenia que habitualmente se socia durante las infecciones virales, no se

da entre los niños que acabarán teniendo sibilancias persistentes<sup>(30)</sup>.

En el contexto de la hipótesis higiénica, que propugna una desviación del sistema inmunológico hacia el extremo Th2, la Cohorte de Tucson también ha ofrecido algunos hallazgos que apoyan la mencionada hipótesis. Por ejemplo, se puso de manifiesto que existe una relación directa entre los niveles de IgE y de interleuquina 4, una citoquina característica de los linfocitos Th2<sup>(31)</sup>; así como una relación inversa entre el interferón gamma (citoquina producida por linfocitos Th1) y la sensibilización posterior de acuerdo con el prick test<sup>(32)</sup>.

Desde un punto de vista más clínico, el estudio de Tucson ha puesto de manifiesto la importancia de la sensibilización a la *Alternaria alternata* en un entorno tan hostil con los ácaros del polvo que éstos no cuentan desde el punto de vista alergológico. De hecho, la *Alternaria* parece jugar el mismo papel que los ácaros en relación al asma en el desierto de Arizona-Sonora<sup>(33)</sup>. Por otro lado, aunque la sensibilización al polen de hierba timotea es bastante frecuente entre los participantes en el estudio, esta sensibilización no se relaciona con asma<sup>(33)</sup>. De hecho, la sensibilización a *Alternaria* parece determinar un fenotipo específico de asma, diagnosticado precozmente y que se adentra, al menos, hasta la pubertad<sup>(34)</sup>.

## ESTUDIOS GENÉTICOS

Aunque la cohorte de Tucson no se diseñó para hacer estudios genéticos (la epidemiología genética estaba dando sus primeros pasos en 1980), el hecho de disponer de muestras de sangre de una considerable cantidad de familias permitió hacer algunos estudios y llegar a algunas conclusiones.

Las primeras fueron derivadas de la aplicación de la epidemiología convencional a los antecedentes familiares, y así pudo verse que la historia de problemas respiratorios en los padres se relaciona con infecciones respiratorias inferiores en los hijos: cuando la historia en los padres se describe como asma o bronquiolitis, las enfermedades en los hijos (durante los tres primeros años de la vida) fue sibilante; mientras que cuando la enfermedad en los padres se describe como croup o bronquitis, las infecciones en los hijos no son sibilantes<sup>(35)</sup>.

El primer estudio con epidemiología genética propiamente dicho se realizó usando como fenotipo los niveles de IgE total en suero, e indicó que para esta inmunoglobulina existía un modelo de herencia Mendeliana codominante de un gen autónomo<sup>(36)</sup>. Este éxito inicial de ligar una heren-

cia clara a un fenotipo concreto no fue posible con otros fenotipos, tales como el diagnóstico de asma, el FEV1 y el nivel de eosinófilos circulantes, y aunque sí existían correlaciones con los padres y con los hermanos, se pudo rechazar la hipótesis de un locus simple bialélico<sup>(37-39)</sup>.

Además de estos estudios de segregación, se han realizado en la Cohorte algunos estudios de ligamiento, por los que –entre otras cosas– se pudo ligar una mejor o peor respuesta a los broncodilatadores a un polimorfismo previamente descrito<sup>(40)</sup>. Este polimorfismo se encuentra en el aminoácido 16 de la región codificante 5q31-32<sup>(41)</sup>.

Otros hallazgos genéticos incluyen la asociación del número de eosinófilos circulantes al marcador D5S658<sup>(42)</sup>; así como la asociación de asma atópico con marcadores en la región 5q31-33; aunque al quitar la atopia, la asociación con asma desaparece<sup>(43)</sup>.

Por último, también se pudo asociar la región del gen del CD14 a los niveles circulantes de CD14 y de niveles de IgE total en suero<sup>(44)</sup>, y se varos polimorfismos nuevos relacionados con la interleuquina 13<sup>(45)</sup>.

## UNA MIRADA AL FUTURO

Los recién nacidos que entraron en la Cohorte de Tucson son ya adultos acercándose a los 30 años. De hecho el estudio de esta cohorte es el único que dispone de datos desde el nacimiento hasta la edad adulta. La buena participación de las familias a lo largo de estos 25 años permitirá, sin duda, seguir ahondando en la epidemiología y fisiopatología del asma. En concreto, algunas investigaciones que muy probablemente se podrán llevar a cabo con los datos del estudio son:

1. Repercusión de factores ambientales, pre y postnatales en la evolución del asma a lo largo de la vida.
2. Determinantes del declive de la función pulmonar a lo largo de los años
3. Papel de los genes en la persistencia del asma a lo largo de la vida
4. Factores que pueden ser importantes para la aparición de nuevos casos de asma en etapas posteriores a la pubertad y adolescencia
5. Relación de la enfermedad asmática con otras enfermedades inflamatorias crónicas o con enfermedades cardiovasculares, de habitual aparición a partir de la tercera o cuarta década de la vida

Sin duda, el estudio de la Cohorte de Tucson ha marcado –y seguirá marcando– un hito dentro del estudio del asma, no ya en los niños, sino también en los adultos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 661-675.
2. Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 10-14.
3. Ray CG, Minnich LL, Holberg CJ, Shehab ZM, Wright AL, Barton LL et al. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses: possible influence of other agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 15-19.
4. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Group Health Medical Associates. *BMJ.* 1989; 299: 946-949.
5. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1135-1151.
6. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 1258-1268.
7. Aldous MB, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Evaporative cooling and other home factors and lower respiratory tract illness during the first year of life. Group Health Medical Associates. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 423-430.
8. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. Group Health Medical Associates. *Pediatrics.* 1993; 91: 885-892.
9. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. Group Health Medical Associates. *J Pediatr.* 1991; 118: 207-214.
10. 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: 133-138.
11. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. Group Health Medical Associates. *Thorax.* 1995; 50: 1067-1072.
12. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 652-660.
13. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. Group Health Medical Associates. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 312-316.
14. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 513-519.
15. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol.* 1982; 53: 1220-1227.
16. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1112-1117.
17. Lombardi E, Morgan WJ, Wright AL, Stein RT, Holberg CJ, Martinez FD. Cold air challenge at age 6 and subsequent incidence of asthma. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1863-1869.
18. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997; 52: 946-952.
19. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008; 372: 1058-1064.
20. Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernandez BM, Garcia dIR, Garde GJ et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008; 36: 31-52.
21. 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: 541-545.
22. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1403-1406.
23. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000; 343: 538-543.
24. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 509-515.
25. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 589-594.
26. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001; 56: 192-197.
27. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1344-1349.
28. Halonen M, Stern D, Lyle S, Wright A, Taussig L, Martinez FD. Relationship of total serum IgE levels in cord and 9-month sera of infants. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21: 235-241.

29. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 866-870.
30. Martinez FD, 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: 915-920.
31. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 652-660.
32. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 564-570.
33. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1356-1361.
34. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 564-570.
35. Camilli AE, Holberg CJ, Wright AL, Taussig LM. Parental childhood respiratory illness and respiratory illness in their infants. *Group Health Medical Associates. Pediatr Pulmonol.* 1993; 16: 275-280.
36. Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am J Hum Genet.* 1994; 55: 555-565.
37. Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, Wright AL, Taussig LM, Morgan WJ et al. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. A recessive component? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 144-150.
38. Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Differences in familial segregation of FEV1 between asthmatic and nonasthmatic families. Role of a maternal component. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 162-169.
39. Holberg CJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Familial aggregation and segregation analysis of eosinophil levels. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1604-1610.
40. Liggett SB. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S156-S162.
41. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest.* 1997; 100: 3184-3188.
42. Martinez FD, Solomon S, Holberg CJ, Graves PE, Baldini M, Erickson RP. Linkage of circulating eosinophils to markers on chromosome 5q. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1739-1744.
43. Holberg CJ, Halonen M, Solomon S, Graves PE, Baldini M, Erickson RP et al. Factor analysis of asthma and atopy traits shows 2 major components, one of which is linked to markers on chromosome 5q. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 772-780.
44. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism\* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20: 976-983.
45. Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritzsche C et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 506-513.