

**INFLUENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA Y LA ALIMENTACIÓN EN EL
DESARROLLO DE ALERGIAS EN NIÑOS**

OSCAR JAVIER GARZA ACOSTA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
BUCARAMANGA
2008**

**INFLUENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA Y LA ALIMENTACIÓN EN EL
DESARROLLO DE ALERGIAS EN NIÑOS**

OSCAR JAVIER GARZA ACOSTA

Proyecto de grado para optar el título de Especialista en Pediatría

Director

Doctora Claudia Paola Acevedo

Director Epidemiológico

Doctor José Fidel Latorre

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

BUCARAMANGA

2008

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	10
1. OBJETIVOS	12
1.1 OBJETIVOS GENERALES	12
1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
2. MATERIALES Y METODOS	13
3. RESULTADOS	17
4. DISCUSIÓN	25
5. CONCLUSIÓN	33
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características básicas de la población estudiada	19
Tabla 2. Variables asociadas con presencia de alergias	20
Tabla 3. Resultados ajuste modelo logístico multivariado	21

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Distribución de la población por asma, rinitis, dermatitis atópica y otras manifestaciones alérgicas	18
Figura 2. Incidencia de alergia por tres meses de lactancia	22
Figura 3. Incidencia de alergia por antecedentes de atopia materna	22
Figura 4. Incidencia de alergia por antecedentes de atopia paterna	23
Figura 5. Incidencia de alergia por contaminación ambiental	23
Figura 6. Incidencia de alergia por consumo de cítricos en el primer año	23
Figura 7. Incidencia de alergia por consumo de gluten en el primer año	24
Figura 8. Incidencia de alergia por estrato (uno o mayor)	24

RESUMEN

TITULO: INFLUENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA Y LA ALIMENTACIÓN EN EL DESARROLLO DE ALERGIA EN LOS NIÑOS.*

AUTOR: GARZA ACOSTA OSCAR JAVIER**

PALABRAS CLAVE: Lactancia materna, rinitis, dermatitis atópica, asma

Las enfermedades atópicas son secundarias a interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales, dietarios, inmunización, lactancia materna; su incremento en la prevalencia crea la necesidad de desarrollar estrategias preventivas; la manipulación de factores de riesgo ambientales conocidos permanece siendo la mejor opción para reducir su incidencia y severidad. Hay ciertas incongruencias en cuanto a la lactancia y el desarrollo de enfermedades alérgicas. Uno de los objetivos de este estudio es evaluar el papel que dicha práctica tiene en cuanto al desarrollo de enfermedades alérgicas en los niños de nuestra población.

En este estudio observacional de casos y controles anidado a una cohorte, con recolección prospectiva de la información, se encontró un significativo impacto preventivo del tiempo de duración de la lactancia materna en el desarrollo de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, de niños entre los 3 y 7 años de vida. La administración de leche materna por más de 3 meses es un factor favorable de protección para el desarrollo de alergias.

Asimismo, no se encontró relación entre el tiempo de inicio de alimentación complementaria y desarrollo de alergia. Los antecedentes familiares de atopia tanto paternos como maternos son factores desfavorables para el desarrollo de alergia y los efectos benéficos de la lactancia materna son vistos más pronunciados en niños con herencia de enfermedades atópicas, al parecer por diferente composición de la leche materna de madres atópicas y no atópicas, con respecto a la relación de los ácidos grasos poliinsaturados. Igualmente, se encontraron otros factores asociados desfavorablemente al desarrollo de alergias entre los cuales se encuentran pertenecer a un estrato socioeconómico diferente al uno, vivir en área de contaminación ambiental, consumir alimentos considerados alergénicos antes del año de edad, especialmente el gluten y los cítricos y tener pájaros como mascota.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Especialización en Pediatría. ACEVEDO VILLAFANE, Claudia Paola

SUMMARY:

TITLE: THE INFLUENCE OF BREAST FEEDING AND FOOD IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGY IN CHILDREN*

AUTHOR: GARZA ACOSTA OSCAR JAVIER**

KEYWORDS: BREAST FEEDING, RHINITIS, ATOPICAL DERMATITIS, ASTHMA.

DESCRIPTION:

Atopic diseases are caused by complex interactions between genetic, environmental, dietary, immunization, breastfeeding, the increase in the prevalence creates the need to develop preventive strategies and the manipulation of known environmental risk factors remains the best option to reduce its incidence and severity. There are some inconsistencies in terms of breastfeeding and the development of allergic diseases. One objective of this study is to assess the role that such practice is in the development of allergic diseases in children of our people.

In this observational study of case-control nested in a cohort, with prospective collection of information, we found a significant preventive impact of the duration of breastfeeding in the development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis, children between the 3 and 7 years of life. The administration of breast milk for more than 3 months is a protective factor for the development of allergies.

Also, no relationship was found between the time of onset and development of complementary food allergy. Family history of atopy both paternal and maternal factors are unfavorable for the development of allergy and the beneficial effects of breastfeeding are seen more pronounced in children with a legacy of atopic diseases, apparently because of the different composition of breast milk of mothers atopic and non-atopic, with respect to the ratio of polyunsaturated fatty acids. Similarly, they found other factors adversely associated with the development of allergies among them belong to a socioeconomic stratum at a different, live in areas of environmental pollution, considered allergenic foods consumed by the year of age, especially the gluten and citrus and have birds as pets. The belong to a socioeconomic stratum is a factor that positively affects the development of allergies.

* Graduation work

** Faculty of Health Specialization Degree in Pediatrics. ACEVEDO VILLAFANE, Claudia Paola.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son una causa importante de morbilidad infantil a escala mundial siendo el asma y la rinitis alérgica desde el punto de vista respiratorio, las enfermedades crónicas más frecuentes en salud pública. Numerosos estudios han demostrado el aumento vertiginoso en la prevalencia de enfermedades alérgicas en los últimos 50 años, particularmente durante las dos últimas décadas, periodo en el cual se ha duplicado la tasa de prevalencia global, representando un costo estimado de cerca de 6 billones de dólares anuales para su tratamiento en EEUU [1].

El incremento en la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas ha creado la necesidad de desarrollar estrategias preventivas efectivas. Aunque la predisposición genética de estos desórdenes está comenzando a ser investigada, la manipulación de factores de riesgo ambientales conocidos, tales como el humo del cigarrillo, alérgenos de la piel de animales, ácaros, humedad, introducción temprana de la leche de vaca y a otras proteínas de comidas, entre otros; permanece siendo la mejor opción disponible para este problema [2]. Con la excepción de la exposición al humo del cigarrillo, las anteriores recomendaciones han sido cuestionadas, sobre todo el rol de la lactancia materna en la génesis de las enfermedades alérgicas.

Como es conocido, la leche materna contiene gran cantidad de componentes benéficos y multifuncionales, entre los que se incluyen agentes antimicrobianos, inmunomoduladores y moléculas bioactivas. Además es fuente de ácidos grasos omega 3, los cuáles tienen efecto antiinflamatorio, además es rica en citocinas con acciones establecidas en el sistema inmune. (3) Todas estas consideraciones, dan soporte a la hipótesis que la lactancia materna protege contra el desarrollo del asma y síntomas alérgicos como lo demuestran algunos estudios, sin embargo

otras publicaciones no han demostrado dicho efecto protector, sobre todo si hay antecedentes maternos de asma [4,5,6,7,8].

Teniendo en cuenta que se ha encontrado un aumento en la prevalencia de asma y enfermedades atópicas en las últimas décadas, al parecer relacionadas con los cambios en la dieta, (9) en el ambiente en el que viven, al encontrar como dichas alergias son 2-3 veces más frecuentes en la zona urbana que en la rural, (10) y puesto que estas enfermedades afectan adversamente la calidad de vida de millones de niños en el mundo, se plantea la urgente necesidad de formular estrategias que lleven a una reducción en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades alérgicas, lo cual puede lograrse con una intervención adecuada a través de la prevención primaria o secundaria, lo cual llevaría a la disminución de los costos financieros y sociales que dichas patologías crónicas acarrearán, así como a mejorar la calidad de vida.

Puesto que hay ciertas incongruencias en cuanto a la lactancia y el desarrollo de enfermedades alérgicas, uno de los objetivos de este estudio es evaluar el papel que dicha práctica tiene en cuanto al desarrollo de enfermedades alérgicas en los niños de nuestra población, como también se quiere observar si hay alguna influencia entre la duración de la lactancia materna y el tipo de alimentación complementaria que se describe como inductora de alergia, con respecto al desarrollo de alergias en los niños de Bucaramanga, con el fin de establecer recomendaciones al respecto, para disminuir la morbilidad, costos financieros y sociales que dichas patologías crónicas acarrearán y así mejorar la calidad y prospecto de vida.

La realización de este trabajo de investigación hace parte de la formación académica en el postgrado en pediatría, como producción intelectual para los docentes y la actualización del conocimiento en beneficio de los niños enfermos.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la relación entre lactancia materna y alimentación complementaria alergénica con el desarrollo de alergia.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la relación entre lactancia materna y la incidencia de rinitis alérgica.
- Determinar la relación entre lactancia materna y la incidencia de asma.
- Evaluar asociación entre lactancia materna y la presencia de dermatitis atópica.
- Valorar la influencia del tiempo de inicio de la alimentación complementaria en la presentación de alergia.
- Determinar los factores confusores que tengan relevancia en el desarrollo de enfermedades alérgicas
- Determinar la prevalencia de lactancia materna predominante.

2. MATERIALES Y METODOS

Diseño

Estudio observacional analítico de casos y controles. Los menores con diagnóstico clínico de asma, rinitis y dermatitis atópica fueron considerados como “casos”. Los “controles” fueron chicos, de la misma edad, que asistieron a la consulta a los que se les hicieron otros diagnósticos

Población y muestra:

En la ciudad de Bucaramanga se captaron infantes entre tres y siete años, asistentes a la consulta externa del Hospital Universitario de Santander (HUS) y a la consulta ambulatoria de pediatría general de los investigadores participantes. Se seleccionó un control por cada caso. Se excluyeron niños con enfermedades oncológicas, menores con lesiones en la boca o el tubo digestivo que les hubiese impedido la succión, la deglución o el tránsito esofágico normal, hijos cuyas madres no hubiesen podido lactacar normalmente, hijos de madres con HIV, hepatitis B, o de madres que hubiesen recibido medicamentos que les contraindiquen la lactancia.

Procedimiento de enrolamiento:

El infante fue evaluado por el pediatra ó el residente de pediatría. Cuando se hizo el diagnóstico de alergia, se encuestó a los padres sobre las variables de interés del estudio. El mismo procedimiento se efectuó para los controles.

Tamaño de la muestra:

Con base en que la alimentación exclusiva al seno ha sido mencionada por diferentes autores como un variable protectora en el desarrollo de alergia ^[8]; esta fue escogida como predictor.

En América Latina no se encontraron estudios analíticos que exploraran la

importancia de la lactancia materna exclusiva (LME) en la producción de atopia; por ello el calculo muestral se realizó con base en un estudio Sueco^[5], en el cual el riesgo relativo indirecto (OR) estimado de la LME para alergia es de 0.7.

Considerando una prevalencia de atopia alrededor del 30% en Bucaramanga; asumiendo un error tipo I del 0,05 y poder del 80%, con tasas de asignación entre los dos grupos iguales, mediante la fórmula de Hahai y Khurshid A., 1996: se calculó, a dos colas reclutar 1460 (730 casos y 730 controles)

$$n = n_1(k + 1)$$

$$n_1 = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta} \right)^2}{\left\{ \frac{4k}{k+1} \right\} \left\{ \arcsen(\sqrt{P_c}) - \arcsen(\sqrt{P_n}) \right\}^2}$$

$$P_n = \frac{(OR)P_c}{1 - P_c(1 - OR)}$$

Definiciones

Rinitis: Trastorno inflamatorio de la mucosa nasal, manifestado por obstrucción nasal, rinorrea hialina de predominio matutino que mejora en el transcurso de! día asociado a prurito nasal y estornudos en salvas, mediada por Inmunoglobulina E, el cual es inducido por exposición a alérgenos, ^{[11],[12],[24]}, definido a criterio por un médico pediatra ó residente de pediatría.

Asma: Obstrucción crónica de la vía respiratoria que causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, tos, y sensación de ahogo, de predominio nocturno y en la madrugada como respuesta a estímulos que ocasionan una excesiva reacción de la vía aérea con frecuencia asociado a episodios previos, parcialmente reversibles y con historia familiar o personal de rinitis y/o dermatitis atópica ^{[14],[15],[22]}. Definida por criterios clínicos y a criterio del médico pediatra ó residente de pediatría.

Dermatitis atópica: Trastorno cutáneo de causas desconocidas crónicamente

recidivante de la lactancia, infancia y adolescencia, que se caracteriza por piel seca con intenso prurito; frecuentemente asociado con niveles séricos elevados de IgE y antecedentes personales y familiares de dermatitis atópica, rinitis alérgica y/o asma en un 70% de los casos ^{[25],[29]}. Definida por médico pediatra ó residente de pediatría aplicando los criterios del reino Unido de Williams – Burney ^[27].

Lactancia materna exclusiva: Denota el periodo que el infante fue únicamente alimentado con leche materna y que no recibió leche de fórmula, ni leche de vaca u otros alimentos sólidos ó líquidos. Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses en la cuál recibe únicamente leche materna sin ninguna otra comida ó bebida adicional incluyendo agua. Child and adolescent Health and development. World Health organization ^{[9],[5]}.

Ablactación: Significa dar alimentos diferentes a la leche "", se define como la transición gradual de la alimentación exclusivamente láctea, ya sea con leche materna ó fórmula láctea, a cualquier otro tipo de alimentos ^[36].

Lactancia predominante: Es la sumatoria de lactancia materna mas agua ó jugos ^[10].

Potenciales confusores

Fumador pasivo ^[8], estatus socioeconómico ^[8], exposición dieta alergénica (baja ingesta de frutas, baja ingesta de pescado, baja ingesta de vegetales, comidas grasas, baja ingesta de antioxidantes, pan, mantequilla, margarina, comidas rápidas, cítricos, huevo, maní, nueces, bebidas endulzantes y saborizantes. (3 – 4 – 7 – 15 - 28), atopia paterna ó materna., mascotas (perros, gatos, pájaros) ^[8], tipo y tiempo de aglactación ^[8], factores ambientales de contaminación (polvo-ácaros caseros- fumigantes – polución ambiental) ^{[13],[28]}, medicamentos inductores de alergias: AINES, anticonvulsivantes. Sulfas.

Calidad del dato

Se construyeron, por separado a partir de los formularios originales, dos bases de datos en EpiInfo 6.04 d (1993). Se realizará una validación, de las mismas para corregir los errores. El análisis de la información se realizará en el programa StataCorp. 2003 *Stata Statistical Software: Release 8.0*. Collage Station, TX: Stata Corporation.

Análisis estadístico

Las variables fueron descritas en términos de porcentajes, con IC del 95%; y promedios y desviaciones estándar (DE), según la escala de medición del factor.

Se estableció la relación de cada variable con la presencia de atopia y se obtuvo un OR bruto. Dichas asociaciones se establecieron mediante Chi cuadrado, en el caso de variables cualitativas, y t de *student* en el caso de variables cuantitativas.

Finalmente se hizo análisis de regresión logística y se planteó un modelo ajustado I administración de lactancia materna.

Se estableció la densidad de incidencia de la aparición de alergia por cada una de las variables incluidas en el modelo multivariado.

Se realizaran pruebas que permitan evaluar el ajuste del modelo explicativo.

Aspectos éticos

La presente investigación se concibió como una investigación con riesgo mínimo, en el marco de la resolución 8430 de 1993 para investigación con seres humanos. Los investigadores garantizaron la privacidad de los encuestados y guardaron la confidencialidad de los mismos. La información de cada individuo se manejó bajo códigos numéricos y solo los investigadores tuvieron acceso a los formularios originales. Los participantes consintieron verbalmente su participación. Y el estudio fue aprobado por el comité de ética de la facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

3. RESULTADOS

Entre marzo del 2006 y diciembre del 2007 se recolectó prospectivamente la información de 1460 menores; 730 casos de niños alérgicos y 730 controles anidados en una cohorte.

La edad mínima de los participantes fue de 36 meses y la máxima de 84 (promedio 50.7, DE 6.9 meses); seiscientos setenta y cuatro (46.1%, IC95% 45.0-52.7) fueron mujeres. Trescientos ocho (21,1%) pertenecían al nivel uno del estrato socioeconómico, 347 (23, 8%) al dos, 394 (27,0%) al tres, 317 (21,7%) al cuatro y 74 (5,1%) al cinco.

El tiempo de lactancia osciló entre cero y 72 meses; 70 (4.8%) de los participantes no recibieron lactancia materna, 153 (10.5%) entre 1 y 3 meses, 280 (19.2%) entre 4 y 6 meses, 338 (23.2%) entre 7 y 12 meses, mientras que 619 (42.4%) más de un año.

El porcentaje de participantes que utilizaron la lactancia materna exclusiva fue de 41.58%. La proporción de madres que suministraron lactancia materna no exclusiva fue de 44.4% correspondiente a 643 pacientes. El 44.8% de ellos tenían alergia, p 0,000. El resto de pacientes utilizaron las fórmulas de iniciación y de continuación en reemplazo de la leche materna.

El promedio del tiempo de lactancia materna (13,2 meses, DE 0,41) fue significativamente menor entre los niños alérgicos que entre los controles (15,5 meses, DE 0,43), p de 0,000. Las características de la población se detallan en la tabla 1.

Entre quienes presentaron alergia 508 (34,8% IC95% 32,4 – 37,3) referían rinitis, 406 (27,8% IC95% 25,6 – 30,2.) asma y 169 (11,6% IC 95% 10,0 – 13,4) dermatitis atópica. Cincuenta y uno (7% IC 95% 5,1 – 9,3) presentaban los tres cuadros patológicos. Figura 1

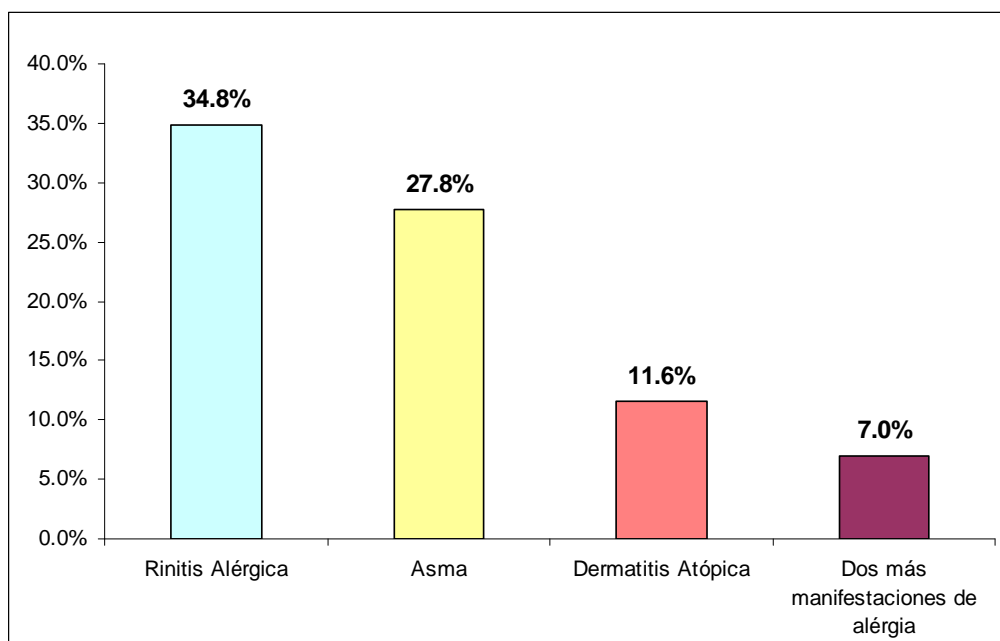


Figura 1. Distribución de la población por asma, rinitis, dermatitis atópica y otras manifestaciones alérgicas

La edad de inicio de lo síntomas varió entre uno y 72 meses, promedio de 22, DE 14.97.

Tabla 1. Características básicas de la población estudiada

Variable	N=1460	Alérgicos	No alérgicos	p
Lactancia materna < de 3 meses‡	279 [38,2](34.7-41.9)		328 [44.9] (41.3-48.6)	0,009
Lactancia predominante‡	355 [48,6](45.0-52.3)		288 [39,5] (35.9-43.1)	0,000
Género Femenino‡	329 [48,8](45.0-52.7)		345 [51.2] (47.3-55.0)	0,401
Estrato Socioeconómico1‡	96 [13.2](10.8-15.9)		212 [29.0] (25.8-32.5)	0,000
Fumador pasivo‡	218 [29.9](26.6-33.4)		231 [31.6] (28.3-35.2)	0,461
Atopia paterna‡	185 [25.1](22.0-28.4)		59 [8.1] (6.3-10.4)	0,000
Atopia materna‡	231 [31.6](28.3-35.2)		63 [8.6] (6.7-11.0)	0,000
Mascotas				
Perros‡	260 [64.4](60.1-67.1)		253 [34.7] (31.2-38.3)	0,701
Gatos‡	85 [11.6](9.5-14.2)		102 [14.0] (11.6-16.8)	0,183
Pájaros‡	159 [21.8](18.9-25.0)		122 [16.7] (14.1-19.71)	0,014
Contaminación ambiental‡	203 [27.8](24.6-31.2)		142 [19.5] (16.7-22.6)	0,000
Alimentos alérgicos‡	370 [51.0](47.0-54.4)		282 [38.6] (35.1-42.3)	0,000
Huevo‡	422 [57.8](54.1-61.4)		445 [61.0] (57.3-64.5)	0,220
Pescado‡	215 [29.5](26.2-32.9)		263 [36.0] (32.6-39.6)	0,007
Cítricos‡	390 [53.4](49.7-57.1)		359 [49.2] (45.5-52.9)	0,105
Leche entera‡	92 [12.6](10.3-15.3)		60 [8.2] (6.4-10.5)	0,006
Maní, nueces‡	28 [3.8](2.6-5.6)		39 [5.3] (3.9-7.3)	0,169
Gluten‡	447 [61.2](57.6-64.8)		482 [66.0] (62.4-69.4)	0,056
BCG‡	694 [95.1](93.2-96.5)		693 [94.9] (93.0-96.4)	0,904
Tiempo lactancia §	13.19 (11.26)		15.48 (11.765)	0,000
Edad §	57.74 (16.74)		59.51 (17.25)	0,034
Ablactación §	6.11 (2.23)		6.20 (1.89)	0,417

‡: n [%] (IC), §: (Promedio) (DE)

Se encontró asociación en el periodo de suministro de leche materna entre quienes sufrían rinitis alérgica (promedio de 12.78 meses, DE 11.25) y quienes no la padecían (promedio 15.16 meses, DE 11.65), *p* de 0, 000. Se registró asociación en el tiempo de suministro de leche materna entre quienes tenían asma (promedio de 13.14 meses, DE 10.91) y quienes no la tenían (promedio 14.8 meses, DE 11.78), *p* de 0, 006 y, también se halló asociación en el tiempo de suministro de leche materna entre quienes referían rinitis alérgica (promedio de 12.78 meses, DE 11.9) y quienes no la informaban (promedio 14.53, DE 11.5), *p* de 0, 003.

En los participantes sin antecedentes de atopia la lactancia materna predominante esta asociada como factor de riesgo (OR 1,39, IC 95% 1,09 – 1.77, *p* 0,005) a la presencia de alergia.

En la tabla 2 se encuentra las variables asociadas con presencia de alergias según las características sociodemográficas, su historia de lactancia materna y sus antecedentes familiares de atopia y personales de exposición a diversos alérgenos. Se encuentra que son factores asociados pertenecer a los estratos socioeconómicos medio y alto, haber recibido lactancia materna en forma predominante, la historia tanto materna como paterna de atopia, tener pájaros, vivir en un ambiente de contaminación ambiental y, en general, consumir alimentos considerados alergénicos, como el pescado o gluten.

Tabla 2. Variables asociadas con presencia de alergias

Variable	OR	IC	P
Lactancia predominante	1.45	1.2-1.8	0,000
Estrato socioeconómico 1	0.36	0.3-0.5	0,000
Atopia paterna	3.80	2.8-5.3	0,000
Atopia materna	4.90	3.6-6.7	0,000
Contaminación ambiental	1.51	1.2-2.1	0.000
Alimentos alergénicos	1.63	1.3-2.0	0,000
Gluten	0,81	0.6-1.0	0,056
Lactancia Materna Exclusiva	0.76	0.6-0.9	0.009
Pájaros	1.38	1.1-1.8	0.014
Pescado	0.74	0.6-0.9	0.007

Al tomar como referencia del periodo de lactancia, que el suministro hubiese sido hecho por más de 18 meses, el riesgo de presentar alergia fue mayor cuando el tiempo no alcanzó los tres meses (OR 2,05 IC 95% 1,47 – 2,86). A partir de ese momento el riesgo disminuye y permanece más o menos constante, con un OR que varía entre 1.15 y 1.49 y apenas alcanza significancia en algunos periodos. Por este motivo se decidió evaluar la variable de forma dicotómica, dejando en un grupo los que recibieron menos de tres meses lactancia y en el otro los que recibieron tres o más.

Igualmente, cuando se evaluó el nivel socioeconómico, el estrato que mostró menor asociación con la probabilidad de presentar alergia fue el estrato uno (OR

0,30 IC95% 0,11 – 0,76), por este motivo, este factor también se analizó como dicotómico, separando en un grupo los participante que pertenecían al estrato uno y en el otro a los demás. De esta forma, en el estrato uno se ubicaron 96 pacientes alérgicos (13.2% IC 95%10,8 – 15,9) y 212 no alérgicos (29.0% IC 95% 25,8 – 32,5), p de 0,000

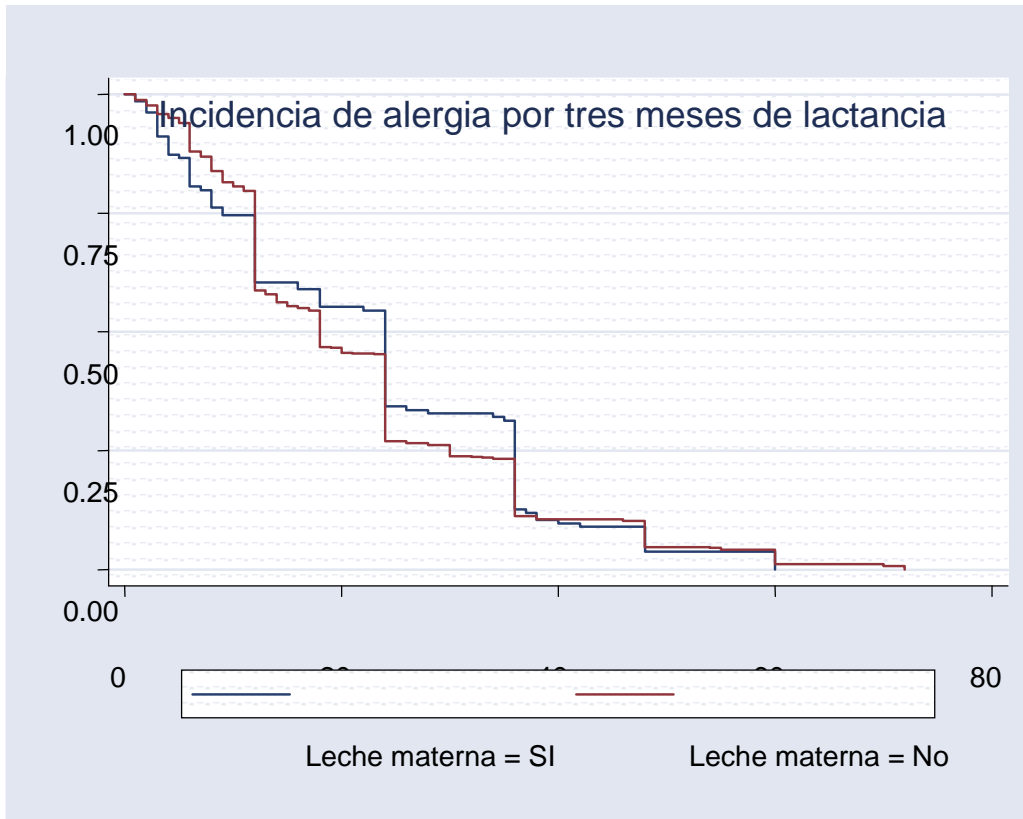
Lactancia materna fue utilizada como variable predictora en el modelo final. Esta variable se evaluó como continua y en intervalos de tres meses. Se evidenció un comportamiento estable del riesgo después de los tres meses, con niveles de significancia mínimos, por lo que en el modelo se introdujo como dicotómica (menor o mayor de tres meses de duración).

En la tabla 3 se muestran los resultados del ajuste en un modelo logístico multivariado, en el cual tienen valores significativos: haber recibido lactancia por menos de tres meses, la presencia de atopía en los padres, la contaminación ambiental, el consumo de cítricos, la ingesta de gluten y el pertenecer al estrato uno.

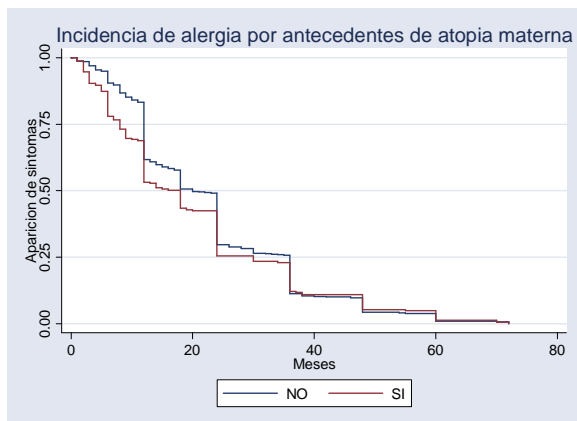
Tabla 3. Resultados ajuste modelo logístico multivariado

Variable	OR	IC	P
Leche materna <3 meses	1.42	0.97-2.067	0.065
Atopia maternal	4.68	3.41-6.42	0.000
Atopia paterna	3.17	2.28-4.42	0.000
Contaminación	1.47	1.12-1.93	0.005
Cítricos	1.52	1.21-1.98	0.000
Gluten	0.65	0.50-0.84	0.001
Estrato	0.41	031-0.55	0.000

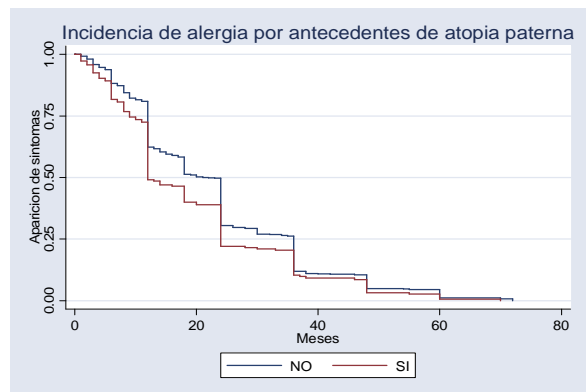
Los gráficos 2 -7 muestran la incidencia de alergia según el ajusté del modelo logístico multivariado.



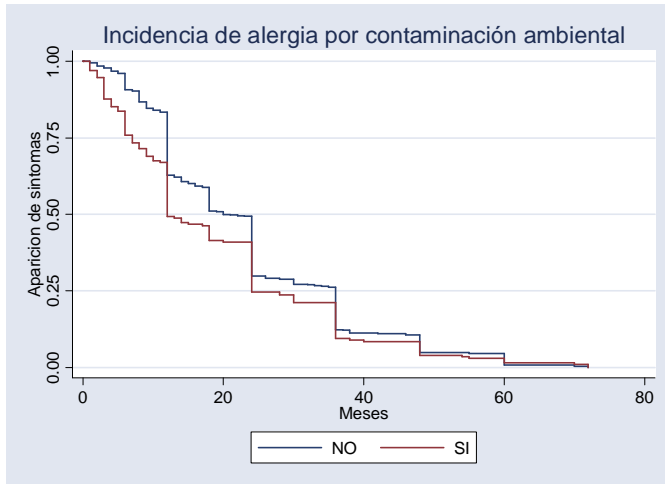
Gráfica 2.



Gráfica 3.

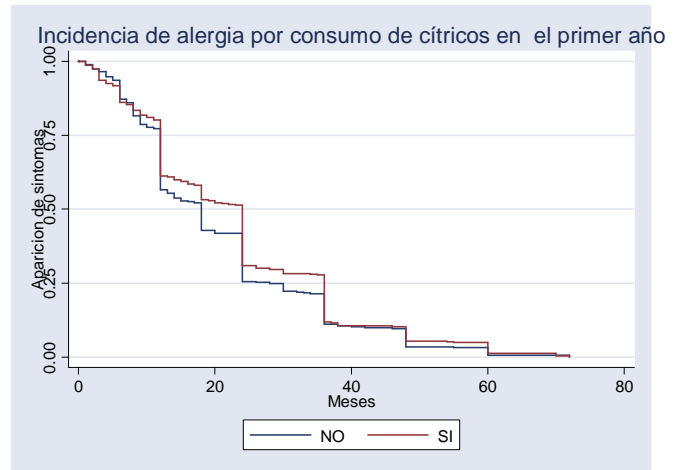


Gráfica 4.

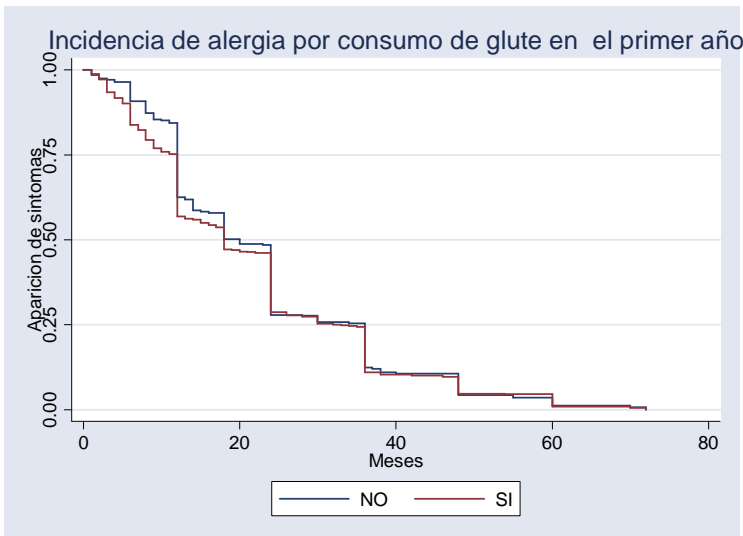


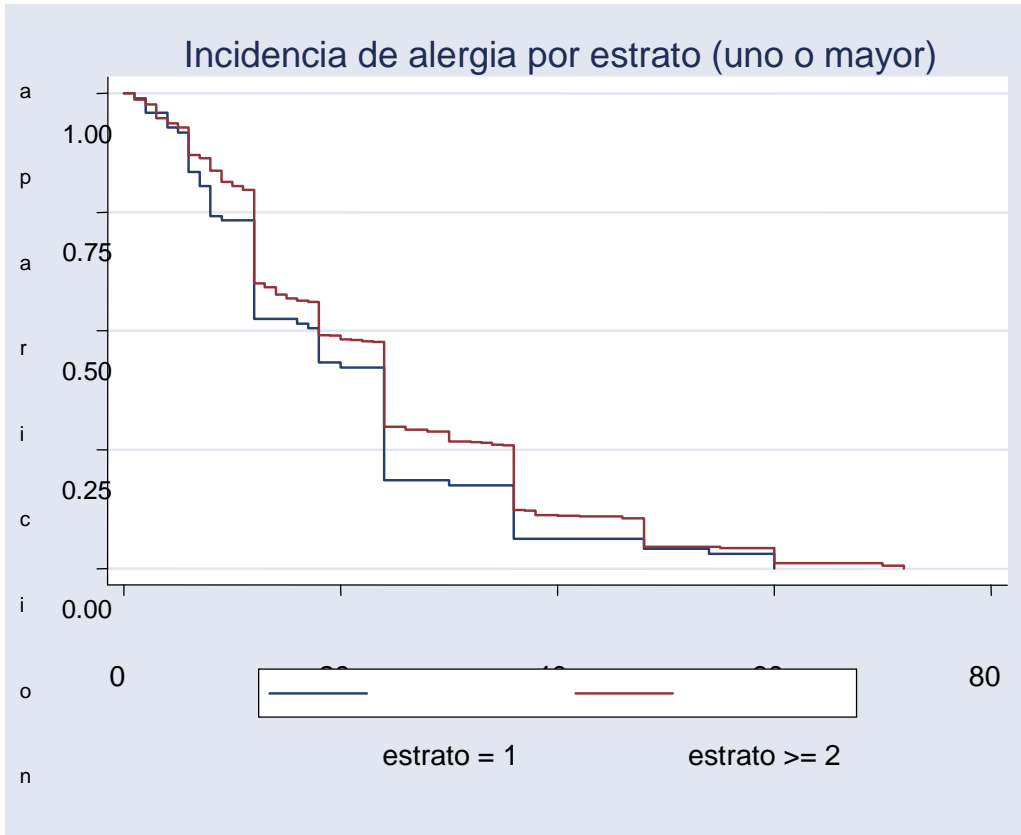
Gráfica 5

Gráfica 6.



Gráfica 7





Gráfica 8.

4. DISCUSIÓN

El impacto de la leche materna en el desarrollo de alergias ha sido investigado continuamente [37], sin embargo, la evidencia no ha sido exitosa en proveer asociación favorable con la lactancia materna; por lo tanto ese tema permanece todavía controversial. Hay estudios que sugieren que la leche materna disminuye el riesgo de asma y enfermedades alérgicas (38 – 42) sin embargo, otros estudios han fallado en confirmar esto [43] ó, aún sugieren aumento en riesgo de asma y eccema asociado con lactancia materna particularmente si la madre tiene asma o eccema (7, 44 - 47). Hay muchas explicaciones posibles para estas inconsistencias, factores confusores de herencia y estilos de vida y variación en duración y patrón de la lactancia materna. El efecto beneficioso de la leche materna en la salud de los niños no ha sido cuestionado, pero un reporte informó aumento del riesgo de asma y atopia en niños neozelandeses alimentados con leche materna; nacidos en los años 70 [8]. En este estudio se siguió una cohorte de 1037 pacientes, evaluándolos cada 2-5 años con función pulmonar, cuestionarios respiratorios, pruebas cutáneas de alergia y teniendo en cuenta el antecedente de lactancia materna, encontró que más niños de los que fueron alimentados con leche materna fueron atópicos, sin que los resultados se afectaran por la historia parental [8].

La prevalencia de lactancia materna exclusiva encontrada en el presente estudio fue de 41.58%, la cuál varía con el dato de lactancia exclusiva reportado por la ENDS que para Colombia es del 26.1% [48] y por el reporte del observatorio de salud pública de Santander que para el departamento es del 58,3% [49]. Según la UNICEF para Colombia 1995-2005 el porcentaje de niños que recibe lactancia materna exclusiva a los 6 meses es del 47% [50].

Según la encuesta nacional de demografía y salud 2005, la lactancia predominante –definida como la administración de lactancia materna concomitante con agua o jugos- tiene una prevalencia de 49.3%, mientras en este estudio la prevalencia encontrada fue de 44.04%. No se cuestiona el que la leche materna sea el método preferido de nutrición infantil por numerosas razones: por sus beneficios nutricionales, inmunológicos y psicológicos, sin embargo, este papel en prevención de enfermedades alérgicas permanece controversial. Razones para esta discusión incluyen diferencias metodológicas en los estudios, la propia complejidad inmunológica de la leche materna y posiblemente diferencias genéticas entre los pacientes.

En este estudio, se encontró una relación estadísticamente significativa en la cual a mayor tiempo de duración de la lactancia materna (más de 3 meses), menor es la posibilidad de desarrollar alguna manifestación alérgica (rinitis, dermatitis atópica, asma); sin embargo, la exclusividad de la lactancia materna no mostró asociación con el desarrollo de atopia.

En la literatura se encuentran reportes de estudios de cohortes, prospectivos, como el de Laubereau y colaboradores en el que tomaron 3903 niños nacidos en los años 90 y los dividieron en 2 grupos; un grupo alimentado con leche de fórmula y otro grupo con leche materna exclusiva, este trabajo no encontró evidencia de que la lactancia materna exclusiva aumente el riesgo de desarrollo de dermatitis atópica durante los primeros 3 años de vida, pero sí un efecto protector de la lactancia materna exclusiva comparada con la leche de fórmula independientemente de la historia familiar de dermatitis atópica. [37].

En otro estudio, una cohorte prospectiva de 4089 niños seguidos al año, a los 2 y 4 años con Inmunoglobulina E y pruebas de función pulmonar, encontrando que la lactancia materna por 4 meses ó más reduce el riesgo de asma en los primeros 4 años comparado con aquellos que recibieron lactancia materna por un periodo

menor [51]. Similares resultados se encontraron en un estudio de seguimiento prospectivo a 17 años, en donde se demostró una clara relación profiláctica entre leche materna y enfermedades atópicas. A mayor duración de la lactancia materna, menor incidencia de alergias, relación no modificada por la historia familiar de enfermedades atópicas [3,52]. Asimismo, en un estudio de cohorte prospectiva realizado en 1989 con 843 niños a los cuales se les realizó seguimiento a los 4 años, se encontró que, aquellos niños que fueron alimentados con leche de fórmula tenían mayor incidencia de asma, eccema y rinitis a los 4 años, a diferencia de aquellos alimentados con leche materna [53].

El presente estudio se realizó basados en criterios solamente clínicos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas y su relación con la administración de leche materna, estas características coinciden con el estudio realizado por Kull, Wickman, Lilja y col., en Suecia. En dicho estudio de cohorte prospectiva, se incluyeron 4089 niños suecos; los niños alimentados con lactancia materna exclusiva durante 4 meses ó más, tenían a la edad de 2 años menor incidencia de asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, dichas variables definidas por criterios exclusivamente clínicos, con respecto a los niños alimentados por un periodo menor. Además, los niños con historia parental de atopia tuvieron el mayor beneficio de la leche materna [2]. Lo cual coincide con lo encontrado en el estudio realizado por Wrigth y col., quienes encontraron efecto protector de la lactancia materna si el niño era menor de 2 años independiente del antecedente materno de atopía, no encontrándose igual efecto en los niños mayores de 6 años, puesto que en ellos se encontró un aumento del riesgo independiente del antecedente atópico materno. (44)

En el presente estudio, de todos los pacientes alérgicos se encontró mayor prevalencia de rinitis alérgica (34.80%), seguido de asma (27.50%) y por último de dermatitis atópica (11.60%); comparado con un estudio realizado en Cali, en el

cual se encontró mayor prevalencia de asma en los estratos bajos y de rinitis en estratos altos [1]. Pero se obtuvieron resultados similares a un estudio llevado a cabo en 6 ciudades de Colombia, que encontró, en su informe preliminar de 320 sujetos, de un total de 2000, que la prevalencia de rinitis fue de 40,6%, de asma 28,1% y de dermatitis atópica 2.5% [18]. Otros tipos de alergia como urticaria, angioedema, alergia alimentaria, a pesar de que ésta última es frecuente, no fueron evaluados, ya que no hay una definición operativa clara.

En el presente estudio, se encontraron otros factores asociados desfavorablemente con el desarrollo de alergias en dichos pacientes, entre los cuales se encuentran pertenecer a estrato social diferente a uno, vivir en área de contaminación ambiental, consumir alimentos alergénicos antes del año de edad, especialmente gluten y cítricos y tener pájaros como mascota.

En este estudio, los antecedentes atópicos tanto paternos como maternos tienen importante significancia y constituyen factores asociados desfavorablemente para el desarrollo de alergia. Algunos trabajos sugieren que los efectos benéficos de la lactancia materna son vistos más pronunciados en niños cuyos padres no tienen enfermedades atópicas que en aquellos con herencia para enfermedades atópicas [28],[51]; una explicación posible es por la diferencia de composición en la leche materna entre madres alérgicas y no alérgicas, basados en la relación de ácidos grasos en niños susceptibles (hijos de madres alérgicas) mas no en niños no susceptibles. Los ácidos grasos omega 3 suprimen la prostaglandina E2 derivada del ácido araquidónico y así suprimen la respuesta TH2 a los alergenos. La alta relación en leche materna de ácidos grasos omega 3 / omega 6 puede proteger contra el desarrollo de síntomas alérgicos, esta hipótesis de los ácidos grasos propone que un cambio en el balance dietético de ácidos omega 3 a ácidos grasos poliinsaturados omega 6, incrementa la susceptibilidad a alergias, al promover la síntesis de prostenoides e influenciar la diferenciación de linfocitos T ayudadores a TH2 [10]. Igualmente estos datos fueron corroborados en un estudio realizado por

Wijga y cols [28]., en el que estudiaron el contenido de ácidos grasos en la leche materna de madres alérgicas y no alérgicas, evaluando la presencia de alergia en sus hijos a la edad de 1-4 años y encontraron que en niños de madres con alergia el OR (95%IC) para el ácido linolénico (18:3n-3) fue de 0.70 (0.30-1.63), para el ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) 0.56 (0.26-1.22) y para la relación ácido linolénico/ácido linoleico (18:3n-3/18:2n-6) fue de 0.23 (0.06-0.85), mientras que en niños de madres sin alergia los valores de OR fueron ácido linolénico (18:3n-3) 2.43 (1.01-5.88), ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) 1.13 (0.90-1.43) y para la relación ácido linolénico/ácido linoleico (18:3n-3/18:2n-6) fue de 2.29 (1.01-5.20). En niños de madres con alergia los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 y la relación omega 3 : Omega 6 fue inversamente asociada con asma y eccema pero no hubo asociación entre lactancia materna y sensibilización.

La prevalencia de enfermedades atópicas varía entre países y regiones debido a factores genéticos, ambientales, socioeconómicos, culturales, a criterios diagnósticos y según los instrumentos utilizados para su evaluación. En muchos estudios epidemiológicos se han identificado factores de riesgo potenciales para el desarrollo de alergias, tales como sensibilización a aeroalergenos (contaminación ambiental), historia parental de alergias, hábitos dietéticos, fumador in útero y residir en área urbana [54]. La relación de lactancia materna y atopia en niños con historia familiar de alergias es controversial. En 1987 un estudio Británico de 97 niños con historia parental de alergia no mostró evidencia significativa de la protección provista por la leche materna cuando se medían pruebas alérgicas cutáneas a la edad de 5 años [3].

En este estudio se encontró que el estrato socioeconómico bajo constituye un factor protector para el desarrollo de alergia, lo cuál podría explicarse por la mayor incidencia de lactancia materna en dichos estratos. Los datos reportados por la encuesta nacional de demografía y salud, muestran que en los estratos altos, el promedio de lactancia materna es de 11 meses mientras en los estratos

bajos es de 16 meses [48].; también se podría explicar por la hipótesis de la higiene, en la cuál se sugiere que una exposición en la vida temprana a microbios, patógenos medioambientales y sus productos promueve una respuesta inmune innata que suprime la atopia, lo que se explica por una disminución en la reactividad a todos los alérgenos con la exposición a las diferentes endotoxinas producidas posterior a la exposición de mascotas, infecciones virales y bacterianas, desencadenando una respuesta del tipo TH1 [26],[13],[54 - 55).

Además, se encontró que la tenencia de pájaros constituye un factor asociado desfavorablemente para el desarrollo de alergias y ni los perros ni los gatos constituyen factor de riesgo para dicha patología. En el pasado se recomendaba evitar el contacto con animales especialmente en familias con alto riesgo de desencadenar alergias, Ownby y colaboradores [57] en un estudio prospectivo de 474 niños encontraron que la presencia de animales durante el primer año de vida reduce dramáticamente el riesgo del niño de desencadenar alergias, niños con exposición a dos ó más mascotas tuvieron 77% menos probabilidad de presentar pruebas cutáneas positivas a la edad de 6–7 años, que niños sin exposición a mascotas durante su primer año de vida.

En el presente estudio se encontró que el consumo de alimentos alergénicos como gluten y cítricos antes del primer año de edad tiene asociación como factor desfavorable para desencadenar alergia. Además no se encontró ninguna relación en cuanto al tiempo de inicio de la alimentación complementaria y el desarrollo de alergia. El efecto de factores dietéticos en asma y enfermedades alérgicas es discutido. El huevo, la leche de vaca, pescado, maní, nueces, trigo, soya, son las comidas que más probablemente inducen sensibilización IgE específica para alimentos [65]. Un estudio prospectivo de 4104 niños [9] con base en el cuestionario del estudio internacional de asma y alergia en la infancia (ISAAC) [62] encontró que los antioxidantes presentes en los vegetales pueden

reducir el síndrome sibilante en la infancia mientras que el pan y la margarina pueden incrementarlos.

Igualmente, en el estudio se encontró que el hecho de habitar en un medio con contaminación ambiental es un factor asociado desfavorablemente para desencadenar alergias. Muchos estudios epidemiológicos en adultos y niños [59] han confirmado la asociación de polución ambiental y varias alteraciones respiratorias tales como exacerbaciones de asma, alteración en función pulmonar, hospitalizaciones y aumento en el uso de medicamentos para asma.

Como conclusión, en este informe final de casos y controles se muestra un significativo impacto preventivo del tiempo de duración de la lactancia materna en el desarrollo de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica de niños entre los 3 y 7 años de vida. Encontrándose además, que la lactancia materna predominante constituye un factor asociado desfavorablemente para desencadenar alergia. Asimismo, no se encontró relación entre el tiempo de inicio de alimentación complementaria y el desarrollo de alergia. Además, los antecedentes familiares de atopia tanto paternos como maternos son factores desfavorables para el desarrollo de alergia en dichos niños y los efectos benéficos de la lactancia materna son vistos más pronunciados en niños con herencia de enfermedades atópicas, (45) al parecer por la diferente composición de la leche materna de madres atópicas y no atópicas, con respecto a la relación de los ácidos grasos poliinsaturados.

De la misma manera, se encontraron en el presente estudio, otros factores asociados desfavorablemente con el desarrollo de alergias en dichos pacientes, entre los cuales se encuentran lactancia materna predominante, pertenecer a estrato social alto, vivir en área de contaminación ambiental, consumir alimentos alergénicos antes del año de edad, especialmente gluten y cítricos y tener pájaros como mascota. El pertenecer a estrato socioeconómico uno es un factor que afecta favorablemente el desarrollo de alergias.

Entre las fortalezas que se encuentran en el presente estudio está el número de pacientes recogidos (1.460), además, de la realización del análisis intentando ajustar por las diferentes variables. Asimismo, en América Latina no encontramos un estudio tan amplio como este.

Algunas debilidades se presentaron como la no utilización de pruebas funcionales o inmunológicas, y también, el sesgo de memoria al responder el cuestionario, en el sentido de que la formulación de la pregunta se realizaba años después, ya que los niños ingresaron al estudio entre los 3 y 7 años y se interrogaba a la madre sobre el periodo de lactante menor (comprendido desde recién nacido a los 12 meses de edad).

Los autores recomendamos la realización de estudios prospectivos que incluyan la realización de pruebas de función pulmonar así como la toma de muestras para análisis inmunológicos, además de la valoración clínica de los participantes, con el fin objetivizar y tener una mejor correlación de los hallazgos.

5. CONCLUSIONES

1. La administración de lactancia materna por más de 3 meses es un factor de protección para el desarrollo de alergias.
2. El inicio de alimentación complementaria que incluya alimentos alergénicos como, gluten y cítricos antes del año de edad es un factor predisponente para el desarrollo de alergias.
3. A mayor tiempo de administración de lactancia materna menor incidencia de rinitis alérgica
4. La incidencia de asma aumenta al disminuir el tiempo de administración de lactancia materna
5. A menor tiempo de administración de lactancia materna mayor incidencia de dermatitis atópica
6. El tiempo de inicio de la alimentación complementaria no tiene relación con el desarrollo posterior de alergias
7. El antecedente de atopia parental (madre y/o padre), la tenencia de pájaros, el inicio antes del primer año de alimentos alergénicos, la presencia de contaminación ambiental y el pertenecer a estrato socioeconómico diferente al uno, son posible factores asociados a la presencia de alergia.
8. La prevalencia de lactancia materna predominante fue de 48.6% en pacientes alérgicos y de 39.5% en pacientes no alérgicos

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. AREVALO HERRERA Myriam PhD, REYES Marco A. MD, VICTORIA Leonardo MD, VILLEGAS Adriana, BADIEL Marisol MD, HERRERA Sócrates MD. Asma y rinitis alérgica en pre-escolares en Cali. *Colombia Médica*. Vol. 34 N^o. 2003.
- [2]. Kull, I; Wickman, M; Lilja, G; Nordwail, SL; Pershagen, G. Breastfeeding and allergic diseases in infants -a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002, 87. Pág. 478-481.
- [3]. Oddy, WH; Pea, JK. Breastfeeding, Asthma, and Atopic Disease: An epidemiological review of the literature. *J Hum Lact* 2003, 19(3). Pág. 250-261
- [4]. Cogswell, JJ; Mitchell EB; Alexander, J. Parental smoking, breastfeeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. *Arch Dis Child*. 1987, 62. Pág. 338-344.
- [5]. Van Odijk, J.; KULL I.; BORRES M. P.; Brandtzaeg P.; Edberg U.; Hanson L. Å; Høst A.; Kuitunen M.; Olsen S. F.; Skerfving S.; Sundell J.; Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* Vol. 58 Pag. 833 - 2003. Vol. 58 Issue 9.
- [6] Strachan, DP; Taylor, EM. Carpenter, RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child*. 1996, 74. Pág. 422–426.
- [7]. Kramer, Michael S. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988, 112. Pág. 81–90.
- [8]. Sears, MR; Greene, JM; Willan, AR; et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901–7.
- [9]. Farchi S; Forastiere, F; Agabiti, N; Corbo, G; Pistelli, R ; et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J* 2003, 22. Pág. 772-780.

- [10] Hijazi N; Abalkhail B; Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000, 55. Pág. 775-779
- [11] Pearce N; Douwes J; Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma?. *Thorax* 2000, 55. Pág. 424-431
- [12]. Syed Hasan Arshad. Primary prevention of asthma and allergy *J. Allergy clin Immunol.* Volume 116, Number 1. 2005.
- [13] FERGUSON B. J. New Horizons in the management of allergy. *Otolaryngol Clin N Am* 36. Pág 771 – 779. 2003.
- [14]. Hay, William; Levin, W; Myron, J; Sondheimer, Judith; Deterding, M; Robin, R. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. *Allergic disorders*, Cap 34 Pág. 1081 – 1110. The Department of Pediatrics at the University of Colorado School of Medicine; The Children's Hospital of Denver, Colorado. McGraw-Hill, 2005.
- [15]. Berger, William E; Pediatric Allergic Rhinitis: Antihistamine Selection. Allergy/Asthma Associates Mission. Viejo, California. *Clin Pediatr* 2005, 44. Pág. 655-664.
- [16]. Egea Bermejo, E; Reyes, AJ; García Gómez, E; Peñaranda Sanjuán, A; Córdoba Mejía, H; y col. Consenso Colombiano sobre rinitis alérgica. Ediciones médicas latinoamericanas S.A. Bogotá. 2000. Pág. 7-32.
- [17]. Dennis, R; Caraballo, L; García, E; Caballero, A; Aristizabal, G; Córdoba, H; Rodríguez, MN. Estudio nacional de prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica en 6 ciudades de Colombia. 2000 – 2001.
<<http://www.encolombia.com/medicina/neumologia/neumo11199-prevalencia.htm>>
- [18]. AL Wright, CJ Holberg, FD Martinez, M Halonen, W Morgan and LM Taussig Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. . *Pediatrics* Volume 94, Issue 6, pp. 895-901, 1994.
- [19]. Eid, Nemr S. MD. Update on National Asthma Education and Prevention Program Pediatric Asthma Treatment Recommendations. *Clinical Pediatrics*. 43(9). 2004. Pág. 793-802.
- [20]. Stone, Kelly D. Advances in pediatric allergy. *Current Opinion in Pediatrics*. 16(5). 2004. Pág. 571-578.

[21]. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. July 1997.

<<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>>

[22]. Wijga, AH; Smith, HA; de Jongste, JC; Gerritsen, J; Neijens, HJ; et al. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2003, 58. Pág. 567-572.

[23]. Reyes, MA; Aristizabal Duque, G. Neumología pediátrica Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño. Soto Quiroz, Manuel E; Acuña, Victoria. Cap. 64. Pág 636 – 641.

[24]. Halpert, E; UCros, S; Caicedo, A; Llano, G. Dermatitis atópica - Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia. Editorial Médica Panamericana. Bogotá. 2003. Pág. 319 – 321.

[25]. Kristal L., Klein P. Atopic Dermatitis in Infants and Children. An Update. *Pediatr Clin North Am.* 47 (4): 877-895. 2000.

[26]. SCHAUB Bianca MD, LAUENER Roger MD, VON MUTIUS Erika. The many faces of the hygiene hypothesis: Current reviews of allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006.

[27]. Prescott, Susan; TANG Mimi. The Australasian Society of clinical immunology and allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *AMJ* 2005, 182. Pág. 464-67.

[28]. Hanifin, JM. Atopic dermatitis. In: Moschella SL, Hurley HJ (eds.) *Dermatology* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.

[28]. WIJGA Alert H PhD, VAN HOUWELINGEN Adriana C. MD PhD, KERKHOF Marjan MD PhD. Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* Volume 117 Number 2. 2006.

[29]. FRIEDMAN Noah J MD, ZEIGER Robert S MD PhD. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* Volume 115 Number 6. 14, 2005.

[30]. Khakoo, G A; Lack G. Introduction of solids to the infant diet. *Arch Dis Child* 2004; Pág. 89 - 295.

[31]. Fergusson, DM; Horwood, LJ; Shannon, FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study *Pediatrics*, 86. Pág. 541 - 546. 1990.

[32]. Antova, T; Pattenden, S; Nikiforov, B; Colaboradores. Nutrition and respiratory health in children in six Central and Eastern European countries. *Thorax* 2003, 58. Pág. 231-236.

[33]. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, Bjorkstén B, Melbye M. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol.* 2004;160(3):217-23.

[28]. Williams, HC; Burney, PGJ; Hay, RJ; Archer, CB; Shipley, MJ; Hunter, Colaboradores The UK Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis III: Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994,131. Pág. 406-416.

[35]. Isil Barlan MD, Nerin N. Bahceculer MD, Mubeccel Akdis MD, Cezmi A. Akdis MD. Bacillus Calmette-Guerin Mycobacterium bovis as an Immunomodulator in atopic diseases. *Inmunol Allergy Clin N Am.* 26 pág 365-377, 2006.

[36]. Guy B. Marks PhDa, Kitty Ng MPH, Jie Zhou MMedb, Colaboradores. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; pág 111: 541-9.

[37]. Leena C. von Hertzen, PhD Tari Haahtela, MD, PhD. Immunization and atopy: Possible implications of ethnicity. *J J Allergy Clin Immunol.* Volume 113, Number 3, 2004.

[38]. Ojeda, Gabriel; Ordoñez, Myriam; Ochoa, Luis Hernando. Encuesta Salud Sexual y Reproductiva en Colombia - Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) 2005, Capitulo I: Lactancia y Estado nutricional. *Profamilia* Bogotá 2005. Pág. 247-286.

[39]. Observatorio de Salud Pública de Santander. Tabla de indicadores de Morbilidad 2004.

<<http://www.saludsantander.gov.co/observatorio/contenido.php?codigo=100204#arriba>>

[40]. UNICEF Colombia. Panorama: Colombia - Tabla de estadísticas. <http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia_statistics.html>

- [41]. Kramer, MS; Kakuma, R. The optimal duration of exclusive breastfeeding. A systematic review. World Health Organization. 2002.
- [42]. Montenegro, Carlos Rojas. Alimentación complementaria. Nutrición clínica y gastroenterología pediátrica, Guerrero R. Editorial Panamericana. Cap 6. Pág 74-89.1999
- [43]. Wong, Gary W K; Leung, Ting F. The Effects of Air Pollution on Asthma in Children. *Clinical Pulmonary Medicine*. Vol. 12, Number 1, 2005.
- [44]. Taïeb, A; Hypothesis: From epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis*. 1999, 41. Pág. 177-180.
- [45]. LAUBEREAU Birgt MD MPH, BROCKOW Inken MD MPH, ZINGEL Angelika MSc, Colaboradores. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life-results from the gini-birth cohort study. *The journal pediatrics*. 2004.
- [46] ODDY WH, PEAT JK, DE KLERK NH. Maternal Asthma infant feeding and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 110:65-7. 2002.
- [47] KERKHOF M, KOOPMAN LP, VAN STRIEN RT, WIJGA A, SMITH HA, AALBERSE RC. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy*. 33:1336-41. 2003.
- [48] RUST SG, THOMPSON C, MINOR P, DAVIS-MITCHELL W, HOLLOWAY K, MURRAY V. Does breastfeeding protect children from asthma? Analysis of NHANES III survey data. *J Nail Med Assoc*. 93:139-47. 2001
- [49]. WRIGHT AL, HOLBERG CJ, TAUSSING LM. Factors influencing the relation of infant to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 56:192-7. 2001.
- [50]. KULL Inger RN, ALMQVIST Catarina MD PhD, LILJA Gunnar MD PhD. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004.
- [51]. SAARINEN UM, KAJOSAARI M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*. 346:1065-1069. 1995.
- [52]. TARIQ SM, MATTHEWS SM, HAKIM EA, STEVENS M, ARSHAD SH, HIDE DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 101: 587-593. 1998.
- [53] OSMAN M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 88:587-590. 2003.

- [54]. CELEDON Juan C MD MPH FCCP, SOTO QUIROS Manuel E MD PhD, SILVERMAN Edwin K MD PhD, HANSON Lars A MD, WEISS Scott T MD MS. Risk Factors For Childhood Asthma in Costa Rica. *Chest*. 120:785-790. 2001.
- [55] KLINEJoel N. MD MSc, RACILA Doina M MD. Perspectives in asthma: molecular use of microbial products in asthma prevention and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* Volume 116 Number 6. 2005
- [56]. RUBIN RN, NAVON L, CASSARO PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalences in youth. *Am J Respir Crit Care Med*. 169:393-398. 2004.
- [57]. OWNBY DR Johnson CC, PETERSON EL. Exposure to dogs in cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 and 7 years of age. 288 963-72. *JAMA* 2002.
- [58]. GEHRING U, BISCHOF W, FAHLBUSH B, WICHMANN HE, HEINRICH J. House dust endo-toxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 166 (7) 939 44. 2002.
- [59]. SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275:77-9. 1997.
- [60]. TOWNLEY RG, BARLAN IB, PATINO C. The effect of BCG vaccine at birth on the development of atopy or allergic disease in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 92:350-5. 2004.
- [61]. International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 351: 1225-1232. 1998.
- [62] Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G. Strannegård Ö Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy*, 53:249-54, 1998.
- [63] AABY P, SHAHEEN SO, HEYES CB, GOUDIABY A, HALL AJ, SHIELL AW. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy*. 20:644-50. 2000
- [64]. Zeiger, Robert S. MD. PhD. Food Allergen Avoidance in the Prevention of Food Allergy in Infants and 2003, *Pediatrics* 111; Pág. 1662-1671.
- [65]. BJORKSTEN B. Does breast-feeding prevent the development of allergy?. *Immunol Today*. 4:215-17. 1983.