

## **Efectos de las intervenciones nutricionales tempranas sobre el desarrollo de la enfermedad atópica en los lactantes y los niños: papel de la restricción dietética materna, la lactancia materna, la cronología de la introducción de los alimentos complementarios y las fórmulas hidrolizadas**

Frank R. Greer, MD, Scott H. Sicherer, MD, A. Wesley Burks, MD, y el Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology

Este informe clínico revisa las opciones nutricionales durante el embarazo, la lactancia y el primer año de vida que pueden afectar al desarrollo de la enfermedad atópica (dermatitis atópica, asma, alergia alimentaria) al inicio de la vida. Sustituye al anterior informe de política de la American Academy of Pediatrics que abordó el empleo de fórmulas infantiles hipoalergénicas e incluyó recomendaciones provisionales para el tratamiento dietético en la prevención de la enfermedad atópica. Los beneficios demostrados de la intervención nutricional que pueden prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad atópica están limitados, en gran medida, a los lactantes en alto riesgo de desarrollar alergia, es decir, los lactantes con al menos un familiar en primer grado (padres o hermanos) con enfermedad alérgica. Las pruebas actuales no apoyan un papel importante de las restricciones dietéticas maternas durante el embarazo o la lactancia. Hay pruebas de que la lactancia materna durante al menos 4 meses, comparada con la fórmula alimenticia elaborada con proteína intacta de leche de vaca, evita o retrasa la aparición de la dermatitis atópica, la alergia a la leche de vaca y las sibilancias en la primera infancia. Los estudios de lactantes en alto riesgo de atopia que no reciben lactancia materna exclusiva durante 4 a 6 meses ofrecen indicios modestos de que la aparición de la enfermedad atópica puede retrasarse o evitarse mediante el empleo de fórmulas hidrolizadas, comparado con la fórmula elaborada con proteína intacta de leche de vaca, especialmente respecto a la dermatitis atópica. Los estudios comparativos de las diver-

sas fórmulas hidrolizadas también indican que no todas las fórmulas ejercen el mismo beneficio protector. También hay pocas pruebas de que retrasar la cronología de la introducción de los alimentos complementarios pasados los 4 a 6 meses de edad previene la aparición de la enfermedad atópica. En la actualidad no hay datos suficientes para documentar un efecto protector de cualquier intervención dietética pasados los 4 a 6 meses de edad respecto al desarrollo de la enfermedad atópica.

### **INTRODUCCIÓN**

Durante las últimas décadas ha aumentado espectacularmente la incidencia de enfermedades atópicas, como el asma, la dermatitis atópica y las alergias alimentarias. Entre los niños de hasta 4 años de edad, la incidencia de asma ha aumentado en un 160%, y la de dermatitis atópica, del doble al triple<sup>1</sup>. La incidencia de alergia al cacahuete también se ha duplicado en la última década<sup>2</sup>. Así pues, las enfermedades atópicas constituyen un problema creciente para los clínicos que asisten a los niños.

Se acepta que los acontecimientos de la primera infancia, incluyendo la dieta, probablemente tengan importancia en el desarrollo de las enfermedades, tanto infantiles como del adulto. Este informe clínico revisará las opciones nutricionales durante el embarazo, la lactancia y el primer año de vida que pueden afectar o no al desarrollo de la enfermedad atópica. Aunque las enfermedades atópicas tienen una clara base genética, los factores ambientales, incluyendo la nutrición temprana del lactante, pueden tener una importante influencia sobre su desarrollo y, por ello, brindar una oportunidad para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad. Este informe clínico sustituye a un informe anterior de política<sup>3</sup> de la American Academy of Pediatrics (AAP) que abordó el empleo de fórmulas infantiles hipoalergénicas e incluyó recomendaciones provisionales para el tratamiento dietético para la prevención de la enfermedad atópica. Este informe no se dirige al tratamiento de la

Todas las declaraciones apoyadas por la American Academy of Pediatrics expiran automáticamente 5 años después de su publicación a menos que sean confirmadas, revisadas o retiradas antes o en este momento.

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o del procedimiento a seguir. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales pueden estar indicadas las variaciones.

enfermedad atópica una vez que el lactante o el niño han desarrollado síntomas atópicos específicos.

## DEFINICIONES

Este informe clínico utiliza las siguientes definiciones (adaptadas de Muraro et al<sup>4</sup>):

**Alergia:** Reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos.

**Alergia a la leche de vaca:** Reacción de hipersensibilidad de mediación inmunológica a la leche de vaca, incluyendo las reacciones alérgicas mediadas o no mediadas por la IgE.

**Alergia alimentaria:** Reacción de hipersensibilidad de mediación inmunológica a cualquier alimento, incluyendo las reacciones alérgicas mediadas o no mediadas por la IgE.

**Asma:** Respuesta mediada por la alergia en las vías respiratorias bronquiales que se verifica por la variación de la función pulmonar (medida por espirometría), bien espontáneamente, bien tras los fármacos broncodilatadores.

**Atopia:** Tendencia personal o familiar a producir anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) como respuesta a dosis bajas de alérgenos, confirmada por un resultado positivo en la prueba cutánea.

**Dermatitis atópica (eccema):** Enfermedad inflamatoria pruriginosa crónica de la piel que por lo general aparece en la primera infancia y suele asociarse con antecedentes personales o familiares de otras enfermedades atópicas.

**Enfermedad atópica:** Enfermedad clínica caracterizada por atopia. Se refiere típicamente a la dermatitis atópica, el asma, la rinitis alérgica y la alergia alimentaria. Este informe se limitará a analizar las alteraciones con información sustancial en la bibliografía.

**Hipoalergénico:** Disminución de la alergenidad o de la capacidad de estimular una respuesta IgE y de inducir reacciones mediadas por IgE.

**Lactantes en alto riesgo de desarrollar alergia:** Lactantes con al menos un familiar de primer grado (padres o hermanos) con enfermedad alérgica documentada.

Las siguientes definiciones provienen de varias fuentes de la industria:

**Fórmula parcialmente hidrolizada (PH):** Contiene oligopéptidos reducidos de un peso molecular por lo general inferior a 5.000 daltones (tabla 1).

**Fórmula ampliamente hidrolizada (EH):** Sólo contiene péptidos de peso molecular inferior a 3.000 daltones (tabla 1).

**Fórmula basada en aminoácidos libres:** Fórmula con aminoácidos libres que contiene mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales (tabla 1).

## RESTRICCIONES DIETÉTICAS EN LAS MUJERES EMBARAZADAS Y DURANTE LA LACTANCIA

La influencia nutricional más temprana posible sobre la enfermedad atópica en los lactantes es la dieta de la mujer embarazada. Sin embargo, los estudios no suelen apoyar el efecto protector de la dieta materna de exclusión (incluyendo la exclusión de la leche de vaca y los huevos) durante el embarazo sobre el desarrollo de la enfermedad atópica en los lactantes, como resume la revisión Cochrane de 2006<sup>5-10</sup>. Aunque las publicaciones anteriores de la AAP han sugerido que las mujeres embarazadas debieran evitar los cacahuets<sup>1,11</sup>, un estudio más reciente ha informado de la ausencia de asociación entre el consumo materno de cacahuets durante el embarazo y la alergia infantil a los cacahuets<sup>12</sup>. Las publicaciones anteriores de la AAP aconsejaron a las madres lactantes con hijos en alto riesgo de desarrollar alergia que evitasen los cacahuets y las nueces, y considerasen la eliminación de los huevos, la leche de vaca y el pescado de su dieta mientras dieran el pecho<sup>1,11</sup>. Los alérgenos dietéticos de los alimentos pueden ser detectados en la leche de madre, incluyendo los de cacahuets, proteína de leche de vaca y huevos<sup>13-15</sup>. Dos estudios encontraron un efecto preventivo de la dieta materna de exclusión de leche, huevo y pescado durante el período de lactancia materna sobre el desarrollo de una dermatitis atópica en el lactante<sup>16,17</sup>. Otros estudios no encontraron asociación entre el desarrollo de enfermedades atópicas y la dieta materna de exclusión<sup>8,18,19</sup>. Un estudio de 2003 no encontró asociación entre la lactancia materna y la alergia al cacahuete, y no hubo diferencia en la ingestión de cacahuete durante el período de lactancia entre madres con y sin hijos con alergia al cacahuete<sup>12</sup>. Los alérgenos dietéticos de los alimentos en la leche materna pueden interactuar con el sistema inmunitario de la mucosa<sup>20</sup> e inducir reacciones alérgicas en los lactantes que son clínicamente alérgicos al antígeno. Se han descrito casos raros de anafilaxia a la proteína de leche de vaca en la leche materna, incluso en lactantes con lactancia materna exclusiva<sup>21</sup>.

El análisis de un gran número de estudios sobre la dieta materna, no todos aleatorizados o consistentes en una restricción dietética durante el período de la lactancia, no demostró impacto sobre diversos resultados en la mayoría de los estudios, especialmente cuando el seguimiento superó los 4 años, y llevó a un reciente grupo de revisores a concluir que no existen pruebas convincentes del efecto preventivo a largo plazo de la dieta materna durante el período de la lactancia sobre la enfermedad atópica en la infancia<sup>22</sup>. Una revisión Cochrane de 2006 también concluyó que no había pruebas suficientes de que evitar el antígeno durante la lactancia fuese beneficioso para prevenir la enfermedad atópica en el lactante alimentado con leche materna, excepto para la dermatitis atópica<sup>5</sup>. Como los ensayos publicados tenían deficiencias metodológicas, es ne-

**TABLA 1. Ejemplos de fórmulas infantiles basadas en proteínas hidrolizadas o en aminoácidos disponibles en Estados Unidos**

Caseína ampliamente hidrolizada (proteína de leche de vaca)
Enfamil Nutramigen Lipil (Mead Johnson Nutritionals, Evansville, IN)
Enfamil Pregestimil (Mead Johnson Nutritionals)
Similar Alimentum Advance (Ross Products, Columbus, OH)
Suero parcialmente hidrolizado* (proteína de leche de vaca)
Good Start Supreme (Nestlé USA, Glendale, CA)
Suero/caseína parcialmente hidrolizados* (proteína de leche de vaca)
Enfamil Gentlease Lipil (Mead Johnson Nutritionals)
Soja parcialmente hidrolizada (proteína de soja)
Good Start Supreme Soy (Nestlé USA)
Basada en aminoácidos libres
Neocate (y Neocat 1+ para niños > 12 meses)
(Nutricia North America, Gaithersburg, MD)
EleCare (Ross Pediatrics)

\*Para los lactantes con alergia conocida a la leche de vaca, los péptidos de proteína de leche residuales en estas fórmulas pueden causar una reacción alérgica.

cesario contar con más datos para concluir que evitar los antígenos durante la lactancia previene la dermatitis atópica en los lactantes<sup>5</sup>.

#### **PAPEL DE LA LECHE HUMANA Y DE LA LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD ATÓPICA**

Desde los años treinta, muchos estudios han examinado los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo de la enfermedad atópica. En general, tuvieron un diseño no aleatorizado, retrospectivo o de observación, por lo que no fueron concluyentes<sup>22,23</sup>. Desde luego, no es posible aleatorizar realmente la lactancia materna, que siempre es una variable de confusión en estos estudios. Tras reconocer esta dificultad, Kramer<sup>23</sup> propuso 12 criterios a aplicar a los estudios diseñados para valorar la relación entre la enfermedad atópica y la lactancia materna. Incluyen no confiar en el recuerdo materno a largo plazo de la lactancia materna, la suficiente duración de la lactancia materna exclusiva, los criterios diagnósticos estrictos de los resultados de la atopia, la valoración de los efectos de los niños en alto riesgo de resultados atópicos y una potencia estadística adecuada. Por desgracia, hasta ahora ningún estudio ha cumplido totalmente estos criterios.

#### **Dermatitis atópica**

Un metaanálisis de 18 estudios prospectivos, realizado en 2001, comparó la incidencia de la dermatitis atópica en lactantes alimentados con lactancia materna frente a los que recibieron fórmula de leche de vaca<sup>24</sup>. En conjunto, se produjo un efecto protector de la lactancia materna exclusiva durante 3 meses (proporción de posibilidades [OR], 0,68; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,52-0,88), con un efecto más potente en los lactantes con antecedente familiar de alergia (OR, 0,58; IC 95%, 0,4-0,92). No se observó un efecto protector de la lactancia materna en los niños que no corrían riesgo de desarrollar alergia<sup>24</sup> (OR, 1,43; IC 95%, 0,72-2,86). Un estudio sueco<sup>25</sup>, publicado en 2005, no encontró efecto de la lactancia materna exclusiva durante  $\geq 4$  meses sobre la incidencia de dermatitis atópica en el primer año de vida con o sin antecedente familiar de la enfermedad atópica. Por otra parte, otro estudio sueco<sup>26</sup> de 2005 encontró que la lactancia materna exclusiva durante más de 4 meses redujo el riesgo de dermatitis atópica a los 4 años de edad (OR 0,78; IC 95%, 0,63-0,96), con o sin antecedente familiar de alergia. En su revisión, Kramer y Kakuma<sup>27</sup> tampoco encontraron beneficio de la lactancia materna exclusiva durante más de 3 meses sobre la incidencia de dermatitis atópica en los estudios en que los padres no estuvieron seleccionados según el riesgo de alergia.

Una serie de informes recientes del German Infant Nutritional Intervention Program<sup>28-30</sup> también observó que la lactancia materna disminuye la incidencia de dermatitis atópica, lo que apoya los resultados del metaanálisis<sup>24</sup>. En el brazo de intervención de este estudio, 1.834 neonatos considerados en riesgo de desarrollar enfermedad atópica fueron incluidos en un estudio prospectivo, longitudinal, de 3 años de duración. Los lactantes alimentados con lactancia materna en riesgo de enfermedad atópica fueron incluidos en el estudio pasados

los 14 días de vida, cuando se alimentaban con lactancia materna exclusiva y no tenían antecedentes de suplemento con fórmula. En el momento de la inclusión, los lactantes fueron aleatorizados a recibir suplementos de 1 de 3 fórmulas hidrolizadas (2 ampliamente hidrolizadas y 1 parcialmente hidrolizada) o una fórmula de leche de vaca, si ya se había iniciado el suplemento con fórmula. Ochocientos ochenta y nueve madres alimentaron a sus hijos con lactancia materna exclusiva durante 4 meses y no utilizaron ninguno de los suplementos de fórmula a cuyo empleo habían sido asignadas aleatoriamente. Novecientos cuarenta y cinco lactantes recibieron la fórmula aleatoriamente asignada antes de los 4 meses, por lo que no recibieron lactancia materna exclusiva. De ellos, 689 lactantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una de las fórmulas hidrolizadas y 256 a recibir fórmula de leche de vaca. La incidencia de dermatitis atópica en los lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva, con lactancia mixta con fórmula hidrolizada y con lactancia mixta con fórmula de leche de vaca fue del 9,5%, 9,8% y 14,8%, respectivamente, al año de seguimiento<sup>28-30</sup>. Así pues, la lactancia materna exclusiva durante 4 meses mostró un efecto positivo, comparado con la lactancia mixta con fórmula de leche de vaca, en estos lactantes en alto riesgo de desarrollar alergia. La lactancia mixta con fórmula hidrolizada (tanto parcial como ampliamente) también mostró un efecto positivo comparada con la lactancia mixta con fórmula de leche de vaca, aunque no mostró ventaja comparada con la lactancia materna exclusiva. Ambos grupos mostraron una disminución a la tercera parte del riesgo de dermatitis atópica comparado con el riesgo de la lactancia mixta con fórmula de leche de vaca. Así, la lactancia materna exclusiva o la lactancia mixta con fórmula hidrolizada no son suficientes para prevenir la mayor parte de los casos de dermatitis atópica.

Las ventajas de la lactancia materna son menos claras en los lactantes no seleccionados por el alto riesgo de desarrollar una enfermedad atópica, como demuestra el brazo sin intervención del German Infant Nutritional Intervention Program<sup>28</sup>. En este brazo, madres no seleccionadas por el antecedente de atopia que alimentaron a su hijo con lactancia mixta o artificial pudieron escoger fórmulas basadas en leche de vaca o hidrolizadas. No hubo diferencia en la incidencia de dermatitis atópica entre los 3 grupos de lactantes (lactancia materna exclusiva durante 4 meses, lactancia artificial o mixta con fórmula de leche de vaca y lactancia artificial o mixta con fórmula hidrolizada). Esta falta de efecto se ha atribuido a la causalidad inversa; así, las madres que sabían que sus hijos estaban en riesgo de desarrollar alergia tuvieron más probabilidades no sólo de ofrecer lactancia materna, sino de hacerlo durante un mayor período de tiempo. A la inversa, las madres que no iban a dar de mamar o que iban a suplementar con fórmula tuvieron más probabilidades de optar por una fórmula hidrolizada si creían que sus hijos corrían riesgo de desarrollar atopia. Esta causalidad inversa podría explicar por qué algunos estudios han encontrado una mayor incidencia de dermatitis atópica en los lactantes alimentados con lactancia materna<sup>31-33</sup>.

En resumen, hay pruebas de que la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses o la lactancia mixta con fórmulas infantiles hidrolizadas disminuyen el ries-

go de dermatitis atópica en los lactantes en alto riesgo de desarrollar atopia, comparado con la lactancia mixta con fórmulas estándar basadas en leche de vaca. Según las pruebas actualmente disponibles, es menos probable que esto sea cierto también en los lactantes sin riesgo de desarrollar atopia, y la lactancia materna exclusiva durante más de 3 o 4 meses no parece conducir a beneficio alguno en la incidencia de eccema atópico<sup>27</sup>.

## **Asma**

Las pruebas de los efectos protectores de la leche materna respecto al desarrollo del asma son más controvertidas. Un metaanálisis de 12 estudios prospectivos, realizado en 2001, que cumplió los criterios antes fijados, encontró que la lactancia materna exclusiva durante al menos 3 meses protegió contra el desarrollo del asma entre los 2 y 5 años de edad<sup>34</sup> (OR 0,70; IC 95%, 0,60-0,81). El efecto de la lactancia materna fue incluso mayor al limitar el análisis a los niños de familias con antecedente de enfermedad atópica (OR, 0,52; IC 95%, 0,35-0,79). No se encontró beneficio en los niños de familias sin antecedente de enfermedad atópica<sup>34</sup> (OR 0,99; IC 95%, 0,48-2,03). Otros dos estudios<sup>35,36</sup> no incluidos en este metaanálisis apoyan estos resultados. Por otra parte, una revisión Cochrane de 2002 no encontró beneficio de la lactancia materna exclusiva durante más de 3 meses sobre la incidencia de asma en familias no preseleccionadas por el antecedente de enfermedad atópica<sup>27</sup>.

Otros dos informes de la bibliografía con una definición más exacta del asma<sup>37,38</sup> distinguen entre la bronquitis disneizante asociada con las infecciones virales en los niños pequeños y la de la enfermedad alérgica observada en los niños mayores en asociación con alteraciones espirométricas. El primero de estos estudios siguió a una cohorte de 1.246 niños de Tucson, Arizona, desde el nacimiento hasta los 13 años de edad<sup>37</sup>. Este estudio observó que la asociación entre la lactancia materna y el asma a los 13 años de edad dependía de la presencia de asma materna en los niños con enfermedad atópica. Los hijos de madre con asma tuvieron mayor riesgo de desarrollar asma a los 13 años de edad si habían recibido lactancia materna exclusiva durante  $\geq 4$  meses (OR, 8,7; IC 95%, 3,4-22,2). Cuando los lactantes con enfermedad atópica, hijos de madre con asma, recibieron lactancia materna exclusiva durante cualquier período de tiempo (más o menos de 4 meses), el riesgo de desarrollar asma entre los 6 y 13 años de edad también aumentó (OR, 5,7; IC 95%, 2,3-14,1). No se encontró aumento del riesgo de desarrollar asma en los hijos de madre sin asma que recibieron lactancia materna. Sin embargo, en el mismo estudio y durante los 2 primeros años de vida, la lactancia materna exclusiva se asoció con unas tasas significativamente menores de sibilancias recurrentes durante la lactancia (OR, 0,40; IC 95%, 0,2-0,9), resultado similar al de un estudio reciente de Perth, Australia<sup>35</sup>.

El segundo de estos estudios, un estudio longitudinal a largo plazo en Nueva Zelanda<sup>38</sup>, siguió a 1.037 niños de una población general (no seleccionados por el riesgo de enfermedad alérgica) entre los 3 y los 26 años de edad. Quinientos cuatro lactantes recibieron lactancia materna durante 4 semanas o más, y 533 recibieron fór-

mula desde el nacimiento o lactancia materna durante menos de 4 semanas. La lactancia materna durante más de 4 semanas aumentó significativamente el riesgo de desarrollar asma a los 9 (OR, 2,40; IC 95%, 1,36-4,6) y a los 21 años de edad (OR, 1,83; IC 95%, 1,35-2,47). Esto no estuvo relacionado con la presencia de enfermedad atópica materna, al contrario que en el estudio de Tucson. Este estudio ha sido criticado por la determinación retrospectiva de la lactancia materna y las definiciones oscuras de la herencia atópica<sup>22</sup>. Tampoco hubo evidencia de un efecto de "respuesta a la dosis" de la lactancia materna sobre la incidencia de atopia o asma.

En resumen, actualmente no es posible concluir que la lactancia materna exclusiva protege a los lactantes pequeños en riesgo de enfermedad atópica del desarrollo a largo plazo de asma ( $> 6$  años de edad), e incluso puede ejercer un efecto nocivo<sup>37,38</sup>. Por otra parte, la lactancia materna parece hacer disminuir los episodios de sibilancias en los niños pequeños ( $< 4$  años de edad) asociados a menudo con las infecciones respiratorias<sup>35,36</sup>.

## **Alergia alimentaria**

La alergia alimentaria, como la dermatitis atópica y el asma, tiene más probabilidades de aparecer en los lactantes con antecedente familiar de enfermedad atópica. En un estudio prospectivo de hijos de familias con antecedente de enfermedad atópica se determinó que el 25% desarrollará alergia alimentaria antes de los 7 años de edad<sup>39</sup>. Dado que la dermatitis atópica y el asma están estrechamente asociadas con el desarrollo de la alergia alimentaria, es difícil explicar el efecto de la lactancia materna sobre el desarrollo de la alergia alimentaria. Como hemos revisado anteriormente, no es probable que la exposición dietética materna durante el embarazo y la lactancia contribuya significativamente al desarrollo de la alergia alimentaria en el lactante, aunque en la leche materna se puede encontrar muchos antígenos alimentarios. En teoría, la leche materna debería inhibir la absorción de antígenos alimentarios; sin embargo, los estudios prospectivos no muestran un efecto protector de los anticuerpos a la leche de vaca específicos de la leche materna sobre la sensibilización del lactante<sup>40</sup>. Las investigaciones sobre el papel de la lactancia materna en los resultados de las alergias a determinados alimentos son escasas, y los resultados pueden estar influidos por otras variables dietéticas, como la duración y el grado de la lactancia materna exclusiva. Al revisar los estudios disponibles, Muraro et al<sup>22</sup> concluyeron que la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses en los lactantes en riesgo de desarrollar enfermedades atópicas se asocia con una menor incidencia acumulativa de alergia a la leche de vaca hasta los 18 meses de edad. Una revisión Cochrane sólo incluyó un estudio con una provocación a ciegas, y concluyó que la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses no protegió contra la alergia alimentaria al año de edad aplicando la técnica de provocación alimentaria con doble ocultación, controlada con placebo<sup>27</sup>. En conjunto, actualmente no es posible extraer conclusiones firmes acerca del papel de la lactancia materna tanto en la prevención como en el retraso de la aparición de alergias alimentarias específicas.

## **PAPEL DE LA FÓRMULA HIDROLIZADA EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD ATÓPICA**

El papel de las fórmulas parcial y extensamente hidrolizadas en la prevención de la enfermedad atópica ha sido objeto de numerosos estudios sobre lactantes alimentados con fórmula y alimentados con lactancia materna en los últimos 15 años. La mayoría de los estudios publicados fueron realizados en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia.

Unos 100 estudios han examinado el papel de las fórmulas hidrolizadas en el desarrollo de la enfermedad atópica. Sin embargo, al aplicar los criterios de una revisión Cochrane en 2006<sup>41</sup>, sólo 14 ensayos aleatorizados o semialeatorizados (p. ej., utilizando la alternancia) en los neonatos a término compararon el empleo de una fórmula parcial o ampliamente hidrolizada con el empleo de leche materna o de fórmula de leche de vaca adaptada<sup>42-55</sup>. Todos estos ensayos siguieron al menos al 80% de los participantes en el estudio. Es importante señalar que ninguno de estos estudios informó de efectos adversos, ni siquiera sobre el crecimiento del lactante. Ningún estudio a largo plazo ha comparado la fórmula parcial o ampliamente hidrolizada con la lactancia materna exclusiva. No hay pruebas de que el empleo de estas fórmulas sea mejor que el de la leche materna en la prevención de la enfermedad atópica.

Tres estudios sobre 251 lactantes examinaron el efecto de una fórmula parcialmente hidrolizada sobre la disminución de la aparición de cualquier alergia, comparado con la fórmula de leche de vaca, en lactantes en alto riesgo de desarrollar alergia<sup>49,51,52</sup>. Dos de estos estudios no encontraron un efecto significativo<sup>51,52</sup>, y otro encontró una proporción de posibilidades de 0,45 (IC 95%, 0,22-0,94) para la fórmula parcialmente hidrolizada frente a la fórmula de leche de vaca<sup>49</sup>. Otros tres estudios<sup>53-55</sup> examinaron la alimentación prolongada con una fórmula ampliamente hidrolizada, comparada con una fórmula parcialmente hidrolizada, en 411 lactantes en alto riesgo de desarrollar alergia. Ninguno de estos estudios encontró una diferencia significativa en la incidencia de dermatitis atópica entre los 2 grupos de alimentación. Dos de estos estudios<sup>53,55</sup> sobre 352 lactantes también buscaron otras manifestaciones de la enfermedad atópica, y no encontraron una diferencia significativa en la aparición de alergia alimentaria, alergia a la leche de vaca o asma entre los grupos alimentados con fórmula amplia o parcialmente hidrolizada.

Un estudio muy grande, publicado por el German Infant Nutritional Intervention Program<sup>30</sup>, plantea temas adicionales. En el brazo de intervención de este estudio, 945 neonatos identificados por estar en alto riesgo de desarrollar enfermedad atópica fueron incluidos en un estudio prospectivo longitudinal hasta los 12 meses de edad. Aunque la mayoría de los lactantes recibió inicialmente lactancia materna, la fórmula se empezó a administrar antes de las 4 semanas de edad en la mayoría de ellos. Los lactantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una de 3 fórmulas hidrolizadas (n = 689) o la fórmula de leche de vaca (n = 256). Las 3 fórmulas hidrolizadas fueron una fórmula parcialmente hidrolizada basada en suero, una fórmula ampliamente hidrolizada basada en suero y una fórmula ampliamente hidrolizada basada en caseína. La incidencia de dermatitis atópica

disminuyó significativamente con la fórmula ampliamente hidrolizada basada en caseína (OR, 0,42; IC 95%, 0,22-0,79; p < 0,007) y la fórmula ampliamente hidrolizada basada en suero (OR, 0,56; IC 95%, 0,32-0,99; p < 0,046), pero no en la fórmula ampliamente hidrolizada basada en suero (OR, 0,81; IC 95%, 0,48-1,4; p < 0,44), comparado con el grupo de fórmula de leche de vaca. Sin embargo, los resultados globales para la prevención de la enfermedad alérgica (dermatitis atópica, urticaria y alergia alimentaria) de las 3 fórmulas hidrolizadas comparadas con la fórmula de leche de vaca fueron menos impresionantes (ampliamente hidrolizada basada en suero: OR, 0,86; IC 95%, 0,52-1,4; parcialmente hidrolizada basada en suero: OR, 0,65; IC 95%, 0,38-1,1; ampliamente hidrolizada basada en caseína: OR, 0,51; IC 95%, 0,28-0,92; p < 0,025). Así pues, este estudio indica que los distintos hidrolizados ejercen distintos efectos sobre la enfermedad atópica, y puede existir una ventaja para la fórmula ampliamente hidrolizada basada en caseína. Sin embargo, como indica este estudio, es difícil demostrar que las fórmulas parcialmente hidrolizadas ejercen un efecto muy grande sobre la disminución de la enfermedad atópica en los lactantes que se alimentan con fórmula o una mezcla de leche materna y fórmula, aunque esté en alto riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica. Si se ha desarrollado la enfermedad atópica asociada con la alergia a la leche de vaca, no se recomienda la fórmula parcialmente hidrolizada, porque contiene péptidos de leche de vaca posiblemente alérgicos.

Es necesario realizar más estudios para determinar si alguna de las fórmulas hidrolizadas ejerce algún efecto sobre la incidencia de enfermedad atópica más adelantada la infancia y en la adolescencia, y si los modestos efectos del empleo de fórmulas amplia o parcialmente hidrolizadas en la infancia temprana pueden ser confirmados y son sostenidos. Estos estudios también deberían incluir un análisis de la rentabilidad del empleo de las más caras fórmulas hidrolizadas. Cabe señalar que el posible beneficio de estas fórmulas sólo se ha demostrado en los lactantes en riesgo de desarrollar una enfermedad atópica. Es necesario realizar estudios adicionales en lactantes no seleccionados o de bajo riesgo.

No se ha estudiado el empleo de fórmulas basadas en aminoácidos para la prevención de la enfermedad atópica. Por otra parte, las fórmulas de soja tienen una prolongada historia de empleo en la enfermedad atópica en los lactantes. En un reciente metaanálisis de 5 estudios aleatorizados o semialeatorizados, los autores concluyeron que no se debe recomendar la alimentación con fórmula de soja para la prevención de la atopía en los lactantes en alto riesgo de desarrollar alergia<sup>56</sup>.

## **PAPEL DE LA INTRODUCCIÓN DE ALIMENTOS COMPLEMENTARIOS SOBRE LA ENFERMEDAD ATÓPICA**

Muchos estudios han examinado la duración de la lactancia materna y su efecto sobre la enfermedad atópica. Sin embargo, pocos estudios han examinado la cronología de la introducción de los alimentos complementarios como factor independiente de riesgo de enfermedad atópica en los lactantes alimentados con lactancia materna o con fórmula. Un consejo de expertos de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology ha

recomendado retrasar hasta los 4 a 6 meses la introducción de los alimentos sólidos en los lactantes alimentados con lactancia materna o con fórmula<sup>22</sup>. La AAP también ha recomendado el retraso de los alimentos sólidos hasta los 4 a 6 meses de edad y que se retrase la leche entera de vaca hasta los 12 meses de edad<sup>11</sup>. Antes de la publicación de este informe clínico, las recomendaciones de la AAP para los lactantes en riesgo de desarrollar una enfermedad atópica eran evitar los huevos hasta los 2 años de edad y los cacahuets, las nueces y el pescado hasta los 3 años de edad<sup>11</sup>. Estas pautas para la introducción de los alimentos sólidos y evitar determinados alérgenos se basaron en las pruebas de unos pocos estudios con varias limitaciones<sup>39,57-59</sup>. Tres estudios más modernos han notificado los resultados mixtos acerca de la cronología de la introducción de los alimentos sólidos y del desarrollo de una enfermedad atópica infantil<sup>60-62</sup>.

En el estudio prospectivo (no aleatorizado) de lactantes en riesgo de desarrollar enfermedad atópica, realizado por Kajosaari, la dermatitis atópica y el antecedente de alergia alimentaria disminuyeron al año de edad si se retrasaba la introducción de los alimentos sólidos hasta los 6 meses de edad, comparados con la introducción a los 3 meses<sup>57</sup>. Sin embargo, un estudio de seguimiento durante 5 años no encontró diferencia en la incidencia de dermatitis atópica o síntomas de alergia alimentaria<sup>57</sup>. En un segundo estudio prospectivo, sobre una cohorte de nacimientos de 1.210 niños no seleccionados entre los 2 y 4 años de edad, hubo más casos de dermatitis atópica, pero no de asma, en los lactantes que recibieron 4 o más alimentos sólidos, comparados con los que no los recibieron antes de los 4 meses de edad<sup>58</sup>. Esta diferencia se mantuvo en un estudio de seguimiento durante 10 años sobre el 85% de los lactantes<sup>59</sup>.

En un estudio sobre 257 recién nacidos pretérmino (34,4 semanas de edad gestacional; peso al nacimiento, 2,3-2,4 kg), la introducción de 4 o más, comparado con menos de 4, alimentos sólidos antes de las 17 semanas postérmino se asoció con un mayor riesgo de dermatitis atópica (no confirmada por el estudio de las pruebas cutáneas) a los 12 meses postérmino<sup>60</sup> (OR, 3,49; IC 95%, 1,51-8,05). También en este estudio, la introducción de alimentos sólidos antes de las 10 semanas de edad o la enfermedad atópica en cualquiera de los padres aumentó el riesgo de dermatitis atópica en los lactantes (OR, 2,94; IC 95%, 1,57-5,52). Un estudio prospectivo, longitudinal, de cohorte, más reciente, en el que la dermatitis atópica fue confirmada por el estudio cutáneo, siguió a 642 lactantes hasta los 5,5 años de edad<sup>61</sup>. La historia de la introducción de los alimentos sólidos fue meticulosamente registrada durante el primer año de vida. La mayoría de los niños tenía al menos a uno de los progenitores con una prueba cutánea positiva. El arroz se inició a una mediana de 3 meses de edad, la leche a una mediana de 6 meses de edad y el huevo a una mediana de 8 meses de edad. Sin embargo, el inicio posterior de los sólidos careció de efecto sobre la prevalencia de asma o de dermatitis atópica (confirmada por la prueba cutánea), pese al mayor riesgo de dermatitis atópica en relación con el inicio tardío (6-8 meses) frente al anterior del huevo (OR, 1,6; IC 95%, 1,1-2,4) o la leche<sup>61</sup> (OR, 1,7; IC 95%, 1,1-2,5).

Finalmente, en un estudio de cohorte prospectivo en realización<sup>62</sup> sobre 2.612 lactantes (sin riesgo de desarrollar enfermedad atópica), no se encontró evidencia en

apoyo del inicio tardío de los alimentos sólidos hasta después de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad atópica. No obstante, en el mismo estudio, el efecto del inicio tardío de los alimentos sólidos durante los 4 primeros meses de vida fue menos claro. Otro estudio ha llegado a sugerir que los niños expuestos a cereales antes de los 6 meses de edad (en contraposición a después de esta edad) están protegidos frente al desarrollo de la IgE específica de trigo<sup>63</sup>.

En resumen, las pruebas de estos estudios contradictorios no permiten, en conjunto, concluir que existe una potente relación entre la cronología de la introducción de los alimentos complementarios y el desarrollo de la enfermedad atópica. Esto plantea graves dudas acerca del beneficio de retrasar el inicio de los alimentos sólidos considerados como intensamente alergénicos (leche de vaca, pescado, huevos y alimentos que contienen cacahuete) hasta los 4 a 6 meses de edad hasta que finalicen los estudios adicionales.

## RESUMEN

Es evidente que el inadecuado diseño del estudio, la escasez de datos, o ambas circunstancias, limitan en la actualidad la capacidad de extraer conclusiones firmes sobre determinados aspectos de la prevención de la atopia mediante intervenciones dietéticas. En algunas circunstancias, en las que hay pocos estudios (dietas de evitación durante el embarazo y la lactancia, cronología de la introducción de los alimentos complementarios específicos), la falta de eficacia demostrada no indica que el abordaje quede refutado. Antes bien, sería necesario realizar más estudios para aclarar la existencia de un efecto positivo o negativo sobre los resultados de la atopia. Las siguientes afirmaciones resumen la evidencia actual en el contexto de estas limitaciones:

1. En la actualidad no hay pruebas suficientes de que las restricciones dietéticas maternas durante el embarazo desempeñan un papel significativo en la prevención de la enfermedad atópica en el lactante. De forma similar, evitar el antígeno durante el período de la lactancia no previene la enfermedad atópica, con la posible excepción del eccema atópico, aunque son necesarios más datos para sustanciar esta conclusión.
2. En los lactantes en alto riesgo de desarrollar una enfermedad atópica hay pruebas de que la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses, comparada con la alimentación con fórmula con proteína intacta de leche de vaca, disminuye la incidencia acumulativa de la dermatitis atópica y de alergia a la leche de vaca en los 2 primeros años de vida.
3. Hay pruebas de que la lactancia materna exclusiva durante al menos 3 meses protege frente a las sibilancias en los inicios de la vida. Sin embargo, en los lactantes en riesgo de desarrollar enfermedad atópica, las pruebas de que la lactancia materna exclusiva protege contra el asma alérgica aparecida antes de los 6 años de edad no son convincentes.
4. En los estudios de lactantes en alto riesgo de desarrollar una enfermedad atópica que no recibieron lactancia materna exclusiva durante 4 a 6 meses o que recibieron fórmula, hubo una modesta prueba de que se puede retrasar o prevenir la dermatitis atópica mediante el em-

pleo de fórmulas amplia o parcialmente hidrolizadas al inicio de la infancia, comparado con la fórmula de leche de vaca. Los estudios comparativos de las diversas fórmulas hidrolizadas también indican que no todas las fórmulas ofrecen el mismo beneficio protector. Las fórmulas ampliamente hidrolizadas pueden ser más eficaces que las parcialmente hidrolizadas en la prevención de la enfermedad atópica. Además, es necesario realizar más investigaciones para ver si estos beneficios se extienden a la segunda infancia y la adolescencia. Todo proceso de decisión acerca de su empleo debe tener en cuenta el mayor coste de las fórmulas hidrolizadas. No se ha estudiado el empleo de las fórmulas basadas en aminoácidos para la prevención de la atopia.

5. No hay pruebas convincentes del empleo de una fórmula infantil basada en soja con el objetivo de prevenir la alergia.

6. Aunque no se debe introducir los alimentos sólidos antes de los 4 a 6 meses de edad, no hay pruebas convincentes de que el retraso de su inicio hasta después de este período tenga un significativo efecto protector sobre el desarrollo de una enfermedad atópica, tanto si los lactantes reciben fórmula con proteína de leche de vaca como si reciben leche materna. Esto incluye el retraso del inicio de los alimentos considerados muy alergénicos, como el pescado, los huevos y los alimentos que contienen proteína de cacahuete.

7. Pasados los 4 a 6 meses de edad, no hay datos suficientes en apoyo de un efecto protector de cualquier intervención dietética respecto al desarrollo de una enfermedad atópica.

8. Son necesarios más estudios para documentar el efecto a largo plazo de las intervenciones dietéticas en la infancia para prevenir la enfermedad atópica, especialmente en los niños de más de 4 años de edad y en los adultos.

9. Este documento describe medios para prevenir o retrasar las enfermedades atópicas mediante cambios en la dieta. En un niño que haya desarrollado una enfermedad atópica que puede ser precipitada o exacerbada por las proteínas ingeridas (mediante la leche materna, la fórmula para lactantes o los alimentos complementarios específicos), el tratamiento puede obligar a una identificación y restricción específica de las proteínas alimentarias causantes. Este tema no fue revisado en este documento.

#### **COMMITTEE ON NUTRITION, 2006-2007**

Frank R. Greer, MD, Presidente  
Robert D. Baker, Jr, MD, PhD  
Jatinder J.S. Bhatia, MD  
Stephen Robert Daniels, MD, PhD  
Marcie B. Schneider, MD  
Janet Silverstein, MD  
Dan W. Thomas, MD

#### **COORDINADORES**

Sue Ann Anderson, PhD, RD  
Food and Drug Administration  
Donna Blum-Kemelor, MS, RD  
US Department of Agriculture  
Margaret P. Boland, MD  
Canadian Paediatric Society  
Laurence Grummer-Strawn, PhD  
Centers for Disease Control  
Capt van S. Hubbard, MD, PhD  
National Institutes of Health  
Benson M. Silverman, MD  
Food and Drug Administration

#### **PERSONAL**

Debra Burrowes

#### **SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY, 2006-2007**

Paul V. Williams, Presidente  
Michael J. Welch, MD, Presidente inmediatamente anterior  
Sami L. Bahna, MD  
Bradley E. Chipps, MD  
Mary Beth Fasano, MD  
Mitchell R. Lester, MD  
Scott H. Sicherer, MD  
Frank S. Virant, MD

#### **COORDINADORES**

Todd A. Mahr, MD  
American College of Allergy, Asthma, and Immunology  
Dennis R. Ownby, MD  
National Conference and Exhibition Planning Group Liaison  
Gary S. Rachelefsky, MD  
American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology

#### **PERSONAL**

Debra Burrowes

#### **CONSULTORES**

A. Wesley Burks, MD

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111:608-16.
2. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1203-7.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346-9.
4. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II: evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:196-205.
5. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD000133.
6. Fälth-Magnusson K, Kjellman NI. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:868-75.
7. Fälth-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy: a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:709-13.
8. Lilja G, Dannaeus A, Fälth-Magnusson K, et al Immune response of the atopic woman and fetus: effects of high- and low-dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin Allergy*. 1988;18:131-42.
9. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age: in-vivo results. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:473-9.
10. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milkspecific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:195-202.
11. American Academy of Pediatrics. Food sensitivity. En: Kleinman RE, editor. *Pediatric nutrition handbook*. 5.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2004:593-607.

12. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977-85.
13. Sorva R, Mäkinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:787-92.
14. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA*. 2001;285:1746-8.
15. Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cows' milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:932-5.
16. Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Cantani A, Perlini R. Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy*. 1983;51:296-9.
17. Lovegrove JA, Hampton SM, Morgan JB. The immunologic and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during pregnancy and lactation: a pilot study. *Br J Nutr*. 1994;71:223-38.
18. Sigurs N, Hattveig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics*. 1992;89 (4 pt 2):735-9.
19. Hattveig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr*. 1999;88:7-12.
20. Järvinen KM, Mäkinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;135:506-12.
21. Lifschitz CH, Hawkins HK, Guerra C, Byrd N. Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:141-4.
22. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:291-307.
23. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and golden jubilee of controversy. *J Pediatr*. 1988;112:181-90.
24. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:520-7.
25. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:201-8.
26. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:657-61.
27. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003517.
28. Laubereau B, Brockow I, Zirnigbl A, et al Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr*. 2004;144:602-7.
29. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Koletzko S, et al Effect of exclusive breastfeeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:234-42.
30. Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:533-40.
31. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:205-9.
32. Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:312-6.
33. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, et al Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol*. 2005;152:742-9.
34. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001;139:261-6.
35. Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev*. 2000;8(1):5-11.
36. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breastfeeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:755-60.
37. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001;56:192-7.
38. 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.
39. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1179-90.
40. Duchon K, Casas R, Fageras-Bottcher M, Yu G, Björksen B. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:29-39.
41. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003664.
42. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, De Amici M, Colombo A, Rondini G. Immunogenicity and antigenicity of a partially hydrolyzed cow's milk infant formula. *Allergy*. 1997;52:82-8.
43. Juvonen P, Mansson M, Andersson C, Jakobsson I. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life: a three-year prospective follow-up. *Acta Paediatr*. 1996;85:1047-52.
44. Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr*. 1992;121:S95-100.
45. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' followup. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;414:1-21.
46. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol*. 2000;478:121-30.
47. Szajewska H, Albrecht P, Stoitiska B, Prochowska A, Gawęcka A, Laskowska-Klita T. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas: the effect on growth rate, protein metabolism indices, and plasma amino acid concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:303-9.
48. Tsai YT, Chou CC, Hsieh KH. The effect of hypoallergenic formula on the occurrence of allergic diseases in high-risk infants. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1991;32:137-44.
49. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy*. 1992;68:419-24.
50. Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U, et al The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey predominant formula in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17:92-6.
51. Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G. Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of early allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy*. 1993;71:147-50.
52. De Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimadomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hy-



- poaller- genic formula: a follow-up at 24 months – the preliminary results [en italiano]. *Pediatr Med Chir.* 1994; 16:251-4.
53. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:149-61.
  54. Nentwich I, Michkova E, Nevoral J, Urbanek R, Szepfalusi Z. Cow's milk-specific cellular and humoral immune responses and atopy skin symptoms in infants from atopic families fed a partially (pHF) or extensively (eFH) hydrolyzed infant formula. *Allergy.* 2001;56:1144-56.
  55. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1997;77:4-10.
  56. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD003741.
  57. Kajosaari M. Atopy prophylaxis in high-risk infants: prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Adv Exp Med Biol.* 1991;310:453-8.
  58. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child.* 1983;58:48-51.
  59. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 1990;86:541-6.
  60. Morgan J, Williams P, Norris F, Williams CM, Larkin M, Hampton S. Eczema and early solid feeding in preterm infants. *Arch Dis Child.* 2004;89:309-14.
  61. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child.* 2004;89:303-8.
  62. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics.* 2006;117:401-11.
  63. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics.* 2006;117:2175-82.