

## Original

# Incorporación de los primeros alimentos y presencia de enfermedades atópicas en niños de la ciudad de Pérez, Argentina

Jorge Molinas<sup>1</sup>, Cecilia Torrent<sup>1</sup>, Evangelina Gabriele<sup>1</sup>, Paula Arias<sup>1</sup>, Marianela Tous<sup>1</sup>, Ledit Arduso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación de la Licenciatura en Nutrición. Facultad de Química. Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. Rosario. Argentina. <sup>2</sup>Servicio de Alergia. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina.

### Resumen

**Fundamento:** Se valoró la asociación entre el tiempo de introducción de alimentos y la prevalencia de enfermedades atópicas en niños de entre 3 y 8 años.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal en 89 padres de niños de la ciudad de Pérez, Santa Fe, Argentina.

**Resultados:** Se encontró una prevalencia significativamente mayor de síntomas de rinitis en los niños que consumieron leche maternizada (37,9% vs. 12,9%;  $p < 0,01$ ). La edad de comienzo de utilización de leche maternizada fue significativamente menor en niños que actualmente poseen algún síntoma de enfermedad atópica que en quienes no los poseen ( $3,40 \pm 2,87$  vs.  $5,48 \pm 4,50$  meses;  $p < 0,05$ ). Niños que manifestaron síntomas de alguna enfermedad atópica durante el último año de vida mostraron períodos de tiempo (en meses) significativamente ( $p < 0,05$ ) más tardíos en la introducción a su dieta habitual de papas ( $6,11 \pm 0,88$  vs.  $5,58 \pm 1,02$ ), frutos secos ( $35,00 \pm 17,70$  vs.  $26,08 \pm 14,56$ ), golosinas ( $26,50 \pm 12,36$  vs.  $21,19 \pm 11,59$ ), yogurt ( $9,40 \pm 9,76$  vs.  $6,87 \pm 2,28$ ), pescado ( $16,06 \pm 11,34$  vs.  $12,60 \pm 5,6$ ), cereales ( $8,97 \pm 3,30$  vs.  $8,02 \pm 4,92$ ) y yema de huevo ( $10,66 \pm 8,39$  vs.  $11,17 \pm 4,39$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados plantean, al igual que trabajos de mayor envergadura, dudas sobre el beneficio, en atopía, de retrasar la introducción de alimentos sólidos más allá de los 4 a 6 meses de edad.

Palabras clave: Alimentos. Introducción. Atopia. Lactantes.

### Introducción

Las enfermedades atópicas tales como asma bronquial (AB), rinoconjuntivitis alérgica (RA), síndrome eczema dermatitis atópica (SEDA), urticaria (URT) y angioedema (ANG), asociadas a una reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE<sup>1</sup>, son el resultado

Correspondencia: Jorge Molinas.  
Departamento de Investigación de la Licenciatura en Nutrición.  
Facultad de Química. Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.  
C/ Corrientes 1641.  
2000 Rosario (Argentina).  
E-mail: jorge\_molinas@yahoo.com.ar

Fecha Recibido: 17-XII-2014.  
Fecha Aceptado: 17-II-2015.

### FOOD INCORPORATION AND PRESENCE OF ATOPIC DISEASES IN CHILDREN OF PEREZ CITY, ARGENTINA

#### Abstract

**Background:** This study looked at the association between time of introduction of foods and prevalence of atopic diseases in children aged 3–8 years.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted in 89 parents of children living in Perez, Santa Fe, Argentina.

**Results:** A significantly higher prevalence of rhinitis symptoms in children who consumed infant formula (37.9% vs. 12.9%;  $p < 0.01$ ) was found. The age of first use of infant formula was significantly lower in children who currently have any symptoms of atopic disease than those who do not have ( $3.40 \pm 2.87$  vs.  $5.48 \pm 4.50$  months;  $p < 0.05$ ). Children who reported experiencing symptoms of atopic disease during the last year of life showed periods of time (in months) significantly ( $p < 0.05$ ) late in the introduction to his usual diet of potatoes ( $6.11 \pm 0.88$  vs.  $5.58 \pm 1.02$ ), nuts ( $35.00 \pm 17.70$  vs.  $26.08 \pm 14.56$ ), candy ( $26.50 \pm 12.36$  vs.  $21.19 \pm 11.59$ ), yogurt ( $9.40 \pm 9.76$  vs.  $6.87 \pm 2.28$ ), fish ( $16.06 \pm 11.34$  vs.  $12.60 \pm 5.6$ ), cereals ( $8.97 \pm 3.30$  vs.  $8.02 \pm 4.92$ ) and egg yolk ( $10.66 \pm 8.39$  vs.  $11.17 \pm 4.39$ ).

**Conclusions:** Our results show as other investigations, doubts about the benefit atopy to delay the introduction of solid foods beyond 4–6 months.

Key words: Food. Introduction. Atopy. Infants.

de una compleja interacción de genes entre sí y de éstos con factores medioambientales<sup>2</sup>.

Los individuos con atopía tienen una predisposición heredada a producir IgE contra bajas dosis de alérgenos comunes y pueden manifestarse en uno o varios órganos de choque a la vez<sup>3,4</sup>.

El Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC), demostró que existe una marcada variación en la prevalencia global de las enfermedades atópicas, no solo entre países sino también regionalmente dentro de los mismos, donde los países occidentales industrializados son los que presentan los mayores porcentajes. En éstos últimos, la prevalencia de enfermedades atópicas viene en aumento desde las últimas décadas del siglo XX<sup>5</sup>. Éste fenómeno no puede explicarse por cambios



genéticos ya que ello demandaría mucho mayor tiempo<sup>6</sup>, sino a la exposición persistente a alérgenos en relación a un medioambiente que si se ha modificado sustancialmente en los últimos años. Esto desempeñaría un papel trascendental en una mayor sensibilización de individuos genéticamente predispuestos, provocando en consecuencia, el desarrollo de síntomas agudos y crónicos en un mayor número de individuos<sup>7</sup>.

Los factores ambientales específicos que predisponen a las enfermedades atópicas no se encuentran en la actualidad claramente definidos. La "hipótesis higiénica" plantea que el estilo de vida occidental confortable, limpieza excesiva, ausencia de infecciones y contaminación ambiental de las comunidades urbanizadas, entre otros factores, predispondría a la aparición de enfermedades por hipersensibilidad, no sólo las atópicas<sup>8-11</sup>. La baja exposición a gérmenes podría estimular o "desviar" la respuesta inmune contra moléculas inocuas para el organismo. Además, la contaminación ambiental (emisiones industriales, automotrices y humo de cigarrillo), facilitaría por diversos mecanismos el ingreso de los mismos a las mucosas<sup>12-14</sup>.

Estudios epidemiológicos han aportado pruebas de ello, sugiriendo la existencia de factores ambientales postnatales protectores tales como higiene inadecuada, infecciones crónicas, infecciones recurrentes, colonización con determinados microbios en intestino, vida en ambiente rural, presencia de hermanos mayores, exposición materna precoz a aeroalérgenos, y ambiente sin tabaco, entre otros<sup>15,16,17</sup>.

Numerosos estudios han explorado la relación entre la dieta y enfermedades alérgicas, reconociendo el efecto protector de los antioxidantes<sup>18,19</sup>, los efectos nocivos de los ácidos grasos *trans*<sup>20</sup>, los beneficios del consumo de pescado<sup>21,22</sup> y el papel de la microflora intestinal en relación con el desarrollo de inmunidad infantil y las posibles consecuencias para las enfermedades alérgicas en el transcurso de la vida<sup>23</sup>.

En el análisis de prevalencia de síntomas de asma, rinitis y eczema atópico de los datos provenientes de la Fase I de ISAAC, se demostró una fuerte asociación entre el consumo elevado de calorías provenientes de cereales, arroz y de proteínas de cereales y frutos secos y una disminución de la prevalencia de síntomas de las tres condiciones, así como un potencial efecto protector con el aumento del consumo de frutas<sup>24</sup>. Resultados provenientes de la Fase II de ISAAC, demostraron una menor prevalencia de asma a lo largo de toda la vida con el consumo frecuente de frutas, verduras y pescado<sup>25</sup>, mientras que el consumo elevado de hamburguesas y comidas rápidas se asoció con una mayor prevalencia de asma en cualquier grupo etario analizado<sup>26</sup>.

La selección de alimentos durante el embarazo, lactancia y el primer año de vida pueden afectar al desarrollo de las enfermedades alérgicas en los primeros años. Sin embargo, los beneficios de la intervención nutricional para prevenir o retrasar la aparición de enfermedad atópica están limitados a los niños de alto riesgo (aquellos que tienen al menos un familiar de primer grado como el padre, la madre o hermanos con enfermedades alérgicas)<sup>27</sup>.

La dieta durante el embarazo tiene potencial influencia sobre el desarrollo inmunológico y de las vías respiratorias fetales<sup>28,29</sup>. La información actualizada disponible sobre la dieta prenatal y vitaminas, minerales<sup>30</sup> y antioxidantes<sup>31</sup> muestra las relaciones entre los bajos niveles de vitaminas A y C y aumento de los síntomas de asma; y los efectos beneficiosos del consumo de una dieta mediterránea caracterizada por un mayor consumo de cereales integrales, pescados, vino, frutas, frutos secos, legumbres y aceite de oliva que demuestra menos evidencia de RA, SEDA y sibilancias<sup>32-34</sup>. Un estudio que utilizó datos de la Fase III de ISAAC, encontró asociación entre el consumo de azúcar en el período perinatal y síntomas de asma grave en niños de 6-7 años de edad<sup>35</sup>.

La protección de la lactancia materna contra el desarrollo de alergia ha sido intensamente estudiada y debatida por más de 70 años<sup>36</sup>. Algunas proteínas como la caseína, ovoalbumina,  $\beta$ -lactoglobulina y alérgenos alimentarios (maní, huevo y pescado) están presentes en la leche materna y pueden detectarse muy precozmente después de su ingestión y hasta 4 días después<sup>37-39</sup>. Sin embargo, la dieta materna durante el embarazo, lactancia o ambos, demostraron efectos contradictorios sobre la enfermedad atópica en niños de alto riesgo. Un estudio aleatorizado por grupos<sup>36</sup> no informó evidencias sobre el efecto protector de la lactancia materna; mientras que dos estudios informaron una incidencia significativamente menor de SEDA en niños cuyas madres tuvieron una dieta restringida (libre de leche de vaca, huevos y pescados), durante la lactancia hasta 3 meses después del parto, en un estudio comparativo no aleatorizado sobre 115 pacientes evaluados a los 10 meses y a los 4 años<sup>40,41</sup>.

Los resultados de numerosos trabajos de investigación indican que el efecto protector es más consistente para SEDA durante la infancia, pero la evidencia sobre el asma y otras enfermedades atópicas (RA, alergia alimentaria y pruebas cutáneas de lectura inmediata positivas) es contradictoria. Algunos estudios han reportado el mayor grado de protección con la lactancia materna exclusiva y prolongada<sup>42-45</sup>, y varios han demostrado un mayor efecto protector en niños predispuestos a atopía<sup>46,47</sup>, mientras que otros estudios no demostraron reducción del riesgo o incluso sugieren un aumento del mismo<sup>36,48-55</sup> indicando que sus efectos podrían depender de la presencia de otros factores de riesgo<sup>52</sup>.

El estudio GINI (*German Infant Nutritional Intervention*), un estudio de intervención nutricional realizado en 2.252 niños alemanes con antecedentes familiares de atopía, informó una reducción en la incidencia de SEDA a los tres años de edad en los niños que recibieron lactancia materna exclusiva, comparada con el grupo alimentado con leche de vaca<sup>56</sup>. Adicionalmente, se observó un efecto protector en el 30% de los niños del grupo alimentado con fórmulas hidrolizadas. Las ventajas de la leche materna son menos claras en poblaciones de bajo riesgo; por ejemplo, en el citado estudio GINI, no se encontró efecto protector en hijos de madres sin factores predisponentes aparentes<sup>57</sup>.





Después de 10 años de seguimiento, los resultados de ese mismo estudio demostró un efecto preventivo sobre la incidencia de enfermedades alérgicas, especialmente para dermatitis atópica, que persistió hasta 10 años, con fórmulas de suero de leche parcialmente hidrolizada y caseína hidrolizada, mientras que las fórmulas de leche completamente hidrolizada no mostraron una reducción significativa del riesgo, indicando que el contacto temprano con los alérgenos alimentarios puede ayudar a desarrollar tolerancia y sensibilización antigénica<sup>58,59</sup>.

Por otra parte, las fórmulas a base de soja han sido utilizadas para tratar la alergia e intolerancia alimentaria en niños. En un meta-análisis realizado sobre 5 estudios aleatorizados, los autores concluyeron que la alimentación con fórmulas a base de soja no debe ser recomendada para la prevención de la atopía en los lactantes en alto riesgo<sup>60</sup>.

Varios estudios han valorado el momento de la introducción de alimentos complementarios como un factor de riesgo independiente para enfermedad atópica en los lactantes alimentados con leche materna o con fórmulas. Si bien los expertos del grupo de trabajo de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica<sup>61</sup> y de la Asociación Americana de Pediatría<sup>27</sup>, han recomendado la introducción de alimentos sólidos después de los 4 a 6 meses de edad, no hay evidencia significativa sobre el efecto protector para el desarrollo de las enfermedades atópicas independientemente de la lactancia materna o la alimentación con fórmulas de leche de vaca. Sin embargo, recomiendan, al igual que el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología<sup>62</sup>, retrasar la introducción de alimentos considerados altamente alergénicos como huevos, alimentos que contienen maní, pescados y mariscos. Estas directrices, se basan en evidencia limitada y contradictoria provenientes de algunos estudios<sup>63-67</sup>.

Mientras que los resultados de un estudio prospectivo de cohortes señalan que la sensibilización a los alérgenos alimentarios comunes y aeroalérgenos en particular, durante el primer año de vida, es un fuerte predictor para el desarrollo de enfermedad atópica a la edad de 6 años en niños con antecedentes familiares de atopía<sup>68</sup>; el estudio LISA (*Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood*), estudio de cohortes de nacimiento de 2073 niños, mostró que la introducción de alimentos sólidos después de los seis meses de edad no evitaba el SEDA a los 2 años de edad y que una introducción tardía después de los 4 a 6 meses de edad, no evitaba el AB a los 6 años<sup>69,70</sup>. A la vez, los lactantes expuestos a la proteína de maní antes de los 4 meses de edad, tuvieron una probabilidad 5 veces menor de desarrollar alergia que una misma cohorte de nacimiento de otra ciudad norteamericana. Sin embargo, esto sólo fue estadísticamente significativo para los niños con antecedentes familiares de alergia o AB y la exposición temprana a la leche o al huevo no proporcionó protección significativa<sup>71</sup>.

En el estudio *Generation R*<sup>72</sup>, estudio de cohortes demográficas realizado en la ciudad de Rotterdam que siguió en forma prospectiva a 6905 participantes desde la vida fetal hasta la edad adulta joven, se estudió el momento de intro-

ducción de los alimentos alergénicos. Después del ajuste por posibles factores de confusión, el inicio de la alimentación con leche de vaca, huevos, maní, frutos secos, soja y gluten antes de los tres meses de edad no se relacionó en grado significativo con SEDA o AB a cualquier edad.

Por lo tanto, la evidencia disponible no permite concluir respecto a la asociación entre el momento de la introducción de alimentos complementarios y el desarrollo de la enfermedad atópica, planteando dudas sobre el beneficio de retrasar la introducción de alimentos sólidos reconocidos como alergénicos más allá de los 4 a 6 meses de edad.

El objetivo del presente trabajo fue valorar la asociación entre la introducción precoz de alimentos y la prevalencia de enfermedades atópicas en niños de entre 3 y 8 años.

## Métodos

### Diseño metodológico

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, donde la población estudiada estuvo conformada por niños con edades entre 3 y 8 años que concurren a escuelas primarias de la ciudad de Pérez, provincia de Santa Fe. El cuestionario estuvo dirigido a los padres de los niños y fue entregado en forma aleatoria, afuera de los colegios, mientras aguardaban la salida de sus hijos, solicitando se complete y devuelva al día siguiente.

### Instrumentos de recolección de datos

Para conocer la presencia de síntomas actuales (durante el último año) de enfermedades atópicas o manifestados alguna vez en la vida de los niños, así como la utilización y tiempo de lactancia materna, la utilización y momento de introducción de leche maternizada y de alimentos sólidos, se utilizaron dos cuestionarios auto administrados cerrados. Uno contenía preguntas validadas en español para la valoración de síntomas de AB, RA, SEDA<sup>73</sup>, URT y ANG<sup>74</sup> y otro fue diseñado para este estudio a fin de recoger datos sobre la utilización y tiempo de lactancia materna, la utilización y momento de introducción de leche maternizada y de alimentos sólidos (tabla I).

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con EPI-INFO versión 6.4d. Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el módulo STATCALC, el ingreso de datos se realizó a doble entrada con el módulo ENTERX y el análisis estadístico de la información se efectuó con el módulo ANÁLISIS. Se realizó análisis de frecuencia en porcentajes (%), promedio ( $\bar{x}$ ) y desvío estándar (SD). Para comparar medidas aritméticas se aplicó el test de Anova para datos distribuidos normalmente. Para el análisis de las asociaciones entre las distintas variables se calculó el Odds Ratio (OR) con límites de confianza de Cornfield al 95% (IC 95%).





**Tabla I**  
*Cuestionario de alimentación durante el primer año de vida del niño*

¿Recibió su hijo leche materna (pecho)?    Sí  NO   
 Si su respuesta es Sí, indique por cuántos meses la usó con exclusividad \_\_\_\_\_

¿Recibió su hijo durante el primer año de vida leche maternizada en mamadera?    Sí  NO   
 Si su respuesta es Sí, indique a partir de qué mes de vida comenzó: \_\_\_\_\_

¿Recibió su hijo durante el primer año de vida otra leche en mamadera (Sachet, en polvo, etc.)?    Sí  NO   
 Si su respuesta es Sí, indique a partir de qué mes de vida comenzó: \_\_\_\_\_

Si recuerda a qué edad comenzó a ingerir los siguientes alimentos, indíquelo:

<i>Alimento</i>	<i>Mes de vida en que comenzó a usarlo</i>
Puré de manzana y/o banana	
Puré de papas, zapallo, zanahoria y/o calabaza	
Otras frutas en puré o jugos naturales	
Carne de pollo o vaca hervida o a la plancha	
Vegetales de hoja verde	
Cereales (arroz, polenta, Nestum, fideos u otros)	
Yogurt y/o postres de leche	
Quesos	
Pescado y/o mariscos	
Clara de huevo	
Yema de huevo	
Flan	
Torta	
Galletitas	
Pan	
Gaseosas	
Jugos de caja o botella o polvo para diluir	
Jugos de Soja (Ej. Ades) u otros alimentos a base de soja	
Chocolates	
Otras golosinas (caramelos, turrone, etc.)	
Frutos secos (maní, almendras, nueces, avellanas)	

### *Consideraciones éticas*

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética de la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. Se respetó el código Argentino vigente de Habeas Data en lo referido a la conservación de datos privado, reservando identidad y datos reservados de los individuos encuestados.

### **Resultados**

#### *Perfil demográfico de la muestra*

La muestra estuvo conformada por 49 niñas (56,3%) y 38 niños (43,7%) de entre 3 y 8 años de edad ( $x = 5,95 \pm SD 1,78$ ).

### *Prevalencia de síntomas de enfermedades cutáneas y respiratorias*

La figura 1 muestra la prevalencia de síntomas presentados en alguna oportunidad durante la vida del niño o síntomas actuales.

### *Utilización de lactancia materna exclusiva, alimentación complementaria e introducción de alimentos*

El 93,3% de los padres manifestó que sus hijos habían recibido lactancia materna, siendo en promedio, administrada en forma exclusiva hasta los 5,13 ( $\pm 4,16$ ) meses; mientras que la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad se realizó en el 89,9% de los niños.



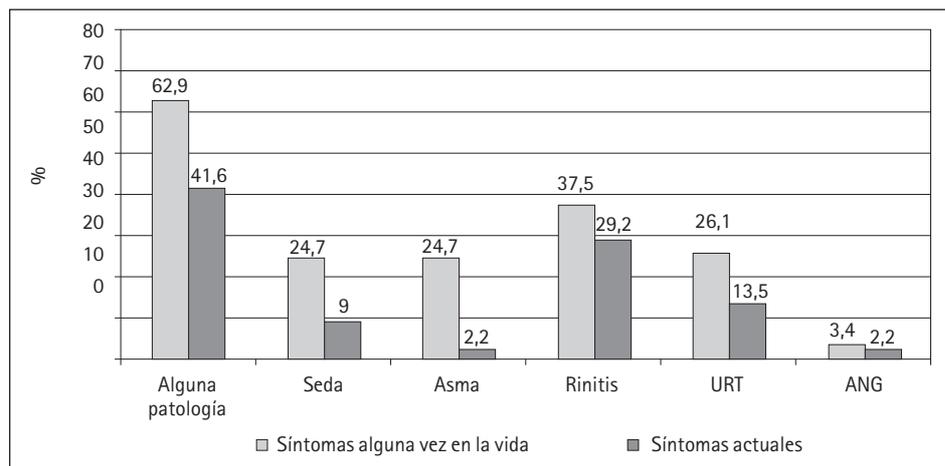


Fig. 1.—Prevalencia (%) de síntomas de enfermedades cutáneas y respiratorias (n = 89).

Alimento	Edad media (meses)	DS (meses)
Papas	5,81	1,00
Manzana	5,59	0,84
Otras frutas	7,01	1,71
Pollo	8,45	6,76
Vegetales verdes	9,43	4,52
Cereales	8,42	4,32
Yogurt	7,88	6,52
Queso	10,05	3,49
Pescado	14,20	8,83
Clara	10,41	3,95
Yema	10,97	6,25
Flan	9,26	4,08
Torta	11,57	4,30
Galletitas	10,62	5,22
Pan	11,40	7,99
Gaseosas	21,36	10,69
Jugos	22,62	12,24
Soja	21,27	12,95
Chocolate	23,77	12,68
Golosinas	23,31	12,11
Frutos secos	29,41	16,27

El 66,7% de los padres informó que sus hijos habían recibido leche maternizada, en promedio, desde los 4,55 ( $\pm 3,97$ ) meses de edad, mientras que el 44,7%, manifestó que sus hijos habían recibido leche no maternizada, siendo utilizada, en promedio, desde los 9,76 ( $\pm 10,67$ ) meses. En la tabla II pueden observarse la media en meses de la introducción de los diferentes alimentos sólidos.

#### Enfermedades atópicas y alimentación

No se hallaron diferencias significativas entre la presencia de enfermedad atópica alguna vez o actual con el uso de lactancia exclusiva o con su duración en meses.

La prevalencia de síntomas de RA durante la vida de los niños que consumieron leche maternizada, fue mayor (OR = 3,48; IC 95% 1,12-11,32;  $p < 0,01$ ; figura 2). Similares resultados se observaron en relación a la prevalencia de RA en la actualidad (último año) y consumo de leche maternizada (OR = 4,13; IC 95%: 1,14-16,26;  $p < 0,01$ ; figura 3).

Cuando se analizó el grupo de niños que utilizaron leche maternizada, se encontró una edad promedio de comienzo menor ( $3,40 \pm 2,87$  meses) entre los que actualmente poseen algún síntoma de enfermedad atópica analizado que entre quienes no los poseen ( $5,48 \pm 4,50$  meses) ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias significativas con el uso o duración del consumo de otros tipos de leche.

Se observó que entre los niños que manifestaron síntomas de alguna enfermedad atópica durante el último año de vida, la introducción de algunos alimentos como papa, frutos secos, golosinas, yogurt, pescado, cereales y yema de huevo, fue significativamente más tardía que entre quienes no lo presentaron. En la tabla III puede observarse el momento de introducción de estos alimentos en forma comparativa entre quienes padecen en la actualidad síntomas atópicos y quienes no.

#### Discusión

Coincidiendo con los principales trabajos de investigación realizados en el mundo<sup>5,75</sup>, la frecuencia de enfermedades atópicas encontrada fue elevada, ya que 4 de cada 10 individuos manifestó presentar algún síntoma de enfermedades atópicas en la actualidad y el 60% alguna vez en la vida.

También fue elevado el número de sujetos que recibieron lactancia materna (> 90%), así como el de los que la cumplieron en forma exclusiva hasta los 6 meses de edad, coincidiendo con las recomendaciones de organismos nacionales e internacionales. Este retraso en la introducción de la alimentación complementaria tiene, entre otros objetivos, prevenir las enfermedades alérgicas<sup>27,61,62,76</sup>. No obstante, los estudios científicos publicados hasta la fecha muestran resultados dispares sobre el tema<sup>77</sup>.

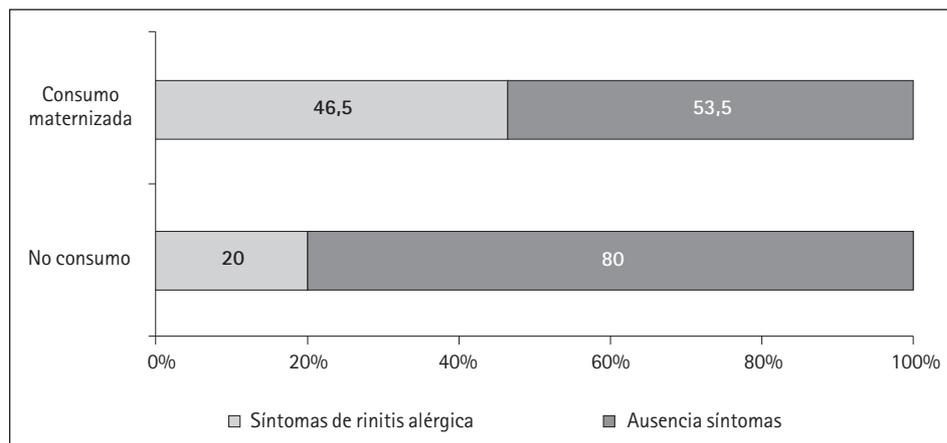


Fig. 2.—Asociación entre la prevalencia (%) de síntomas de rinitis alguna vez y consumo de leche maternizada ( $p = 0,01$ ).

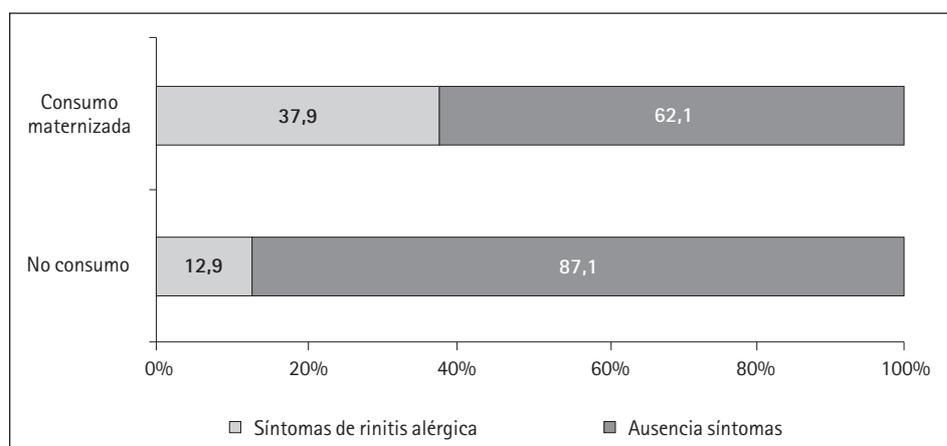


Fig. 3.—Asociación entre la prevalencia (%) de síntomas de rinitis durante el último año y consumo de leche maternizada ( $p < 0,01$ ).

**Tabla III**  
Diferencia en los meses en los que se introdujeron los alimentos y síntomas de enfermedad atópica en la actualidad

Alimentos	Introducción del alimento (meses)	Síntomas de alguna enfermedad atópica actual ( $x \pm SD$ )		Significado estadístico ( $p$ )
		SÍ	NO	
Papas	6	6,11 $\pm$ 0,88	5,58 $\pm$ 1,02	0,01
Yogur	8	9,40 $\pm$ 9,76	6,87 $\pm$ 2,28	0,05
Cereales	8½	8,97 $\pm$ 3,30	8,02 $\pm$ 4,92	0,01
Yema huevo	11	10,66 $\pm$ 8,39	11,17 $\pm$ 4,39	0,03
Pescado	14	16,06 $\pm$ 11,34	12,60 $\pm$ 5,61	0,05
Golosinas	23	26,50 $\pm$ 12,36	21,19 $\pm$ 11,59	0,01
Frutos secos	30	35,00 $\pm$ 17,70	26,08 $\pm$ 14,56	0,04

No se observaron diferencias significativas entre la presencia de enfermedad atópica alguna vez o actual con la práctica de lactancia materna exclusiva o con su duración en meses, siendo muy amplia y contradictoria la información disponible al respecto<sup>77-79</sup>. Según lo informado por los padres, 6 de cada 10 niños recibieron leche maternizada y 4 de cada 10, leches no maternizadas durante el primer año de vida. Se halló una prevalencia significativamente mayor de síntomas de RA en la actualidad y durante la vida de los niños que consumieron leche maternizada. Se necesitan más estudios para

determinar si alguna de las fórmulas hidrolizadas tiene algún efecto sobre la incidencia de enfermedad atópica en la niñez y adolescencia y si los efectos modestos de la utilización de fórmulas completamente y parcialmente hidrolizadas en la primera infancia pueden ser confirmados y sostenidos. Cabe señalar que el beneficio potencial de estas fórmulas sólo ha sido documentado en lactantes en riesgo de desarrollar la enfermedad atópica<sup>80</sup>.

En el mismo sentido, la edad de comienzo de la utilización de leche maternizada fue significativamente menor en los niños que actualmente poseen algún sín-





toma de enfermedad atópica que en quienes no los poseen. No hemos encontrado publicaciones que avalen o contradigan este hallazgo.

Según lo informado, los alimentos sólidos se introdujeron en el siguiente orden desde los 6 a los 30 meses: manzana y papa; otras frutas; yogur; pollo y cereales; flan; vegetales verdes; queso; clara de huevo y gelatina; yema de huevo; pan y torta; gaseosas y soja; jugos; golosinas; chocolate; y finalmente frutos secos.

En la actualidad no se dispone de evidencia suficiente que documente el efecto protector sobre el desarrollo de enfermedad atópica de cualquier intervención dietética más allá de 4 a 6 meses de edad. Los resultados del presente estudio muestran que los niños que manifestaron síntomas de alguna enfermedad atópica durante el último año, presentaron períodos de tiempo de introducción significativamente más tardíos de algunos alimentos (papas, frutos secos, golosinas, yogurt, pescado, cereales y yema de huevo).

La introducción tardía de alimentos sólidos se asoció con un mayor riesgo de sensibilización alérgica a los alérgenos alimentarios e inhalantes. La introducción tardía de papa (> 4 meses), trigo (> 6 meses), pescado (> 8,2 meses) y huevo (> 10,5 meses), se asoció significativamente con la sensibilización a los alérgenos alimentarios, mientras que la introducción tardía de papa y pescado con la sensibilización a alérgenos inhalantes<sup>81</sup>. De forma similar, se demostró asociación con AB, RA o sensibilización a alérgenos alimentarios o inhalatorios a los 6 años de edad con alimentos la introducción de alimentos sólidos después de los 4 o 6 meses. Si bien no fue significativa, la introducción tardía de cereales, productos cárnicos, frutas y vegetales mostró una asociación cercana a la significancia estadística con la sensibilización a alérgenos alimentarios. El momento de introducción de bacalao, huevos y leche no influyó sobre la sensibilización a alérgenos alimentarios<sup>82</sup>.

La introducción de pescado entre los 6 y 12 meses, se asoció con menor riesgo de sensibilización a los 48 meses de edad, mientras que la introducción del mismo entre 0 y 6 meses o después del año se asoció con mayor riesgo a la misma edad, en una investigación incluida en el estudio Generation R<sup>83</sup>. Coincidentemente, el consumo regular de pescado antes del año, se asoció con menor riesgo de enfermedad alérgica y de sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios durante los primeros 4 años de vida<sup>84</sup>.

En cuanto a los cereales, un estudio demostró que la introducción de alimentos a base de trigo después de 6 meses puede aumentar el riesgo de desarrollar alergia al mismo. Los niños cuya exposición a los mismos fue después de los 6 meses de edad, presentaron mayor riesgo de alergia al trigo en comparación con los niños cuya primera exposición se produjo después de esa edad<sup>85</sup>.

La introducción de yogurt y diversos alimentos complementarios en el primer año se asoció con una reducción en el riesgo de padecer dermatitis atópica después del primer año de vida<sup>86</sup>.

Los resultados del presente trabajo, aportan una descripción fenomenológica regional que alienta a conti-

nuar investigando el tema con mayor rigurosidad, incrementando el tamaño muestral e intentando utilizar herramientas más sofisticadas para evitar errores al apelear a la memoria de los padres. Sería de interés contar con una encuesta de consumo de alimentos validada para tal fin.

## Conclusiones

Los resultados del presente estudio muestran una elevada prevalencia de síntomas atópicos en niños de 3 a 8 años de edad dentro de la población estudiada y una elevada utilización de lactancia materna exclusiva. No se encontró diferencia significativa entre la presencia de enfermedad atópica alguna vez o actual con el uso de lactancia exclusiva o con su duración en meses.

Se halló una prevalencia significativamente mayor de síntomas de rinitis en la actualidad y/o alguna vez en la vida, en los niños que consumieron leche maternizada. En el mismo sentido, la edad de comienzo de la utilización de leche maternizada fue significativamente menor en los niños que actualmente poseen algún síntoma de enfermedad atópica que en quienes no los poseen.

Los niños que manifestaron síntomas de alguna enfermedad atópica durante el último año de vida mostraron períodos de tiempo significativamente más tardíos en la introducción a su dieta habitual de papas, frutos secos, golosinas, yogurt, pescado, cereales y yema de huevo.

Los resultados del presente trabajo, aportan una descripción fenomenológica regional que alienta a continuar investigando el tema con mayor rigurosidad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación del proyecto a la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

## Referencias

1. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol* 2003; 24: 376-9.
2. Bartlett NW, McLean GR, Chang YS, Johnston SL. Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 395-400.
3. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 30-7.
4. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R 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. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The Interna-





- tional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
6. Arshad SH. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 49-55.
  7. Govaere E, Van Gysel D, Verhamme KMC, Doli E, De Baets F. The association of allergic symptoms with sensitization to inhalant allergens in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 448-57.
  8. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl. 1): S2-S10.
  9. Baccarelli A, Bollati V: Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 243-51.
  10. Ponsoby AL, Dwyer T, Kemp A, Couper D, Cochrane J, Carmichael A. A prospective study of the association between home gas appliance use during infancy and subsequent dust mite sensitization and lung function in childhood. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1544-52
  11. Liu J, Ballaney M, Al-alem U, Quan C, Jin X, Perera F et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci* 2008; 102: 76-81.
  12. Liu A, Murphy JR. Hygiene hypothesis: Fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 471-8.
  13. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003; 58: 1053-8.
  14. Check E. Link from hygiene to allergies gains support. *Nature* 2004; 428: 354.
  15. Litonjua AA, Milton DK, Celedon JD, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 736-42.
  16. Xepapadaki P, Manio Y, Liarigkovinos T, Grammatikaki E, Douladiris N, Kortsalioudaki C, Papadopoulos NG. Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 423-9.
  17. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49: 171-4.
  18. Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2009; 64: 1766-72.
  19. Bodner C, Godden D, Brown K, Little J, Ross S, Seaton A. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. Aberdeen WHEASE Study Group. *Eur Respir J* 1999; 13: 22-30.
  20. Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee. *Lancet* 1999; 353: 2040-1.
  21. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 840-8.
  22. Molinas JL, Torrent C, Burgos J. Frecuencia de consumo de alimentos fuentes de ácidos grasos omega 3 y su relación con síntomas de asma y rinitis alérgica en adolescentes de la ciudad de Rosario. *Invenio* 2007; 19: 115-28.
  23. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-6.
  24. Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001; 17: 436-43.
  25. Robertson CF. The association between fast food outlets and the prevalence of symptoms of asthma from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12 (Suppl. 28): 244s.
  26. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A et al. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study of Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010; 65: 516-22.
  27. Greer FR, Sicherer SH, Wesley Burks A, Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.
  28. Devereux G. Session 1: Allergic disease—nutrition as a potential determinant of asthma. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 1-10.
  29. Kim JH, Ellwood P, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res* 2009; 10: 49.
  30. Litonjua AA. Dietary factors and the development of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 603-29.
  31. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 258-68.
  32. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela AI, Garcia-Hernandez G, Guillen Grima F. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007; 62: 503-8.
  33. Grigoropoulou D, Priftis KN, Yannakoulia M, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB, Yfanti K et al. Urban environment adherence to the Mediterranean diet and prevalence of asthma symptoms among 10- to 12-year-old children: the physical activity, nutrition, and allergies in children examined in Athens study. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 351-8.
  34. Bloomberg GR. The influence of environment, as represented by diet and air pollution, upon incidence and prevalence of wheezing illnesses in young children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 144-9.
  35. Thornley S, Stewart A, Marshall R, Jackson R. Per capita sugar consumption is associated with severe childhood asthma: an ecological study of 53 countries. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 75-8.
  36. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335 (7624): 815.
  37. 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.
  38. Sorva R, Makinen-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.
  39. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001; 285: 1746-8.
  40. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman NI. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
  41. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation. *Pediatrics* 1992; 89: 735-9.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-9.
  45. Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1261-5.
  46. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 755-60.
  47. Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, Brenner H. Breast-feeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1014-21.
  48. Ståbell Benn C, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 217-23.





49. Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics* 2006; 117: 787-92.
50. Taylor B, Wadsworth M, Wadsworth J, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet* 1984; 2: 1255-7.
51. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M et al. Relation between breastfeeding and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 115-9.
52. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO 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.
53. Purvis DJ, Thompson JMD, Clark PM, Robinson E, Black PN, Wild CJ et al. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152: 742-9.
54. Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, Keoki Williams L, Cole Johnson C. Breastfeeding history and childhood allergic status in a prospective birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 78-83.
55. 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.
56. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A et al. Effect of breastfeeding 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.
57. von Berg A, Koletzko S, Gröbl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP 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.
58. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Gröbl A, Wichmann HE et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718-25.
59. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1565-73.
60. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD003741
61. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R 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.
62. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S; Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (1): 10-20.
63. 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.
64. 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.
65. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983; 58: 48-51.
66. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86: 541-6.
67. 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.
68. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Gröbl A, von Berg A, Koletzko S et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 180-7.
69. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89: 303-8.
70. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U 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.
71. Joseph CLM, Ownby DR, Havstad SL, Woodcroft KJ, Wegienka G, MacKechnie H et al. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1203-10.
72. Tromp II, Kieft-de Jong JC, Lebon A, Renders CM, Jaddoe VW, Hofman A et al. The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and eczema in childhood: the Generation R study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 933-8.
73. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998; 5: 52-6.
74. Molinas J, Agüero R. Urticaria y angioedema: Validación de una pregunta guía para cuestionarios de prevalencia en español. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2010; 41 (3): 104-5.
75. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, and the ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 1251-8.
76. Organización Panamericana de la Salud. La importancia de la alimentación del lactante y del niño pequeño y las prácticas recomendadas. En: La alimentación del lactante y del niño pequeño. Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C.: 2010 (pp. 3-8).
77. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160 (5): 502-7.
78. Al-Makoshi A, Al-Frayh A, Turner S, Devereux G. Breastfeeding practice and its association with respiratory symptoms and atopic disease in 1-3-year-old children in the city of Riyadh, central Saudi Arabia. *Breastfeed Med* 2013; 8: 127-33.
79. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 49-54.
80. Mihrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37 (5): 671-9.
81. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippilä C et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics* 2010; 125: 50-9.
82. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008; 121: e44-52.
83. Kieft-de Jong JC, de Vries JH, Franco OH, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H et al. Fish consumption in infancy and asthma-like symptoms at preschool age. *Pediatrics* 2012; 130: 1060-8.
84. Kull I, Bergström A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006; 61: 1009-15.
85. 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.
86. Rodoit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 130-6.

