



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Efecto de la lactancia materna para el
desarrollo de síntomas de asma en
escolares con atopia familiar

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Alejandra Jazmín Mercado Dorantes

TUTORES:

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Dra. Blanca del Rio Navarro



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO

Hospital infantil de México "Federico Gómez"

TUTORES:



Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Medico adscrita al servicio de alergia e inmunología pediátrica

Hospital infantil de México "Federico Gómez"



M. en C. Dra. Blanca del Rio Navarro

Jefa de servicio de alergia e inmunología pediátrica

Hospital infantil de México "Federico Gómez"



Scanned with
MOBILE SCANNER

Dedicatoria

A mis padres y hermano porque sin su esfuerzo nada de esto sería posible, por siempre impulsarme a seguir soñando, por déjame volar. Porque me ha mostrado que con amor todo se puede lograr, que el dar es la mejor forma de agradecer, por su cariño incondicional. Este y todos mis logros son también suyos.

A ti, amor que compartes mis batallas, que celebra mis logros, que compartes mi locura y que me hace sonreír cuando me es difícil.

A mi hospital por esta oportunidad, a mi tutora y maestros por compartir su tiempo y conocimiento.

A los amigos que hacen grandiosa esta travesía.

A los niños por tanto aprendizaje y alegría.

¡A todos, GRACIAS!

En pediatría, tenemos milagros y magia.

En pediatría, cualquier cosa es posible.

INDICE:

HOJA DE FIRMAS	¡Error! Marcador no definido.
DEDICATORIA	1
Marco teórico	4
Asma	4
Prevalencia de asma	4
Factores de riesgo para asma	7
Antecedentes familiares de asma	7
Factores de riesgo perinatales asociados a asma	8
Alimentación al seno materno y asma	10
Microbioma	12
Epigenética	13
Inmunidad e inflamación	14
Crecimiento y función pulmonares	15
Antecedentes	15
Lactancia.....	16
Planteamiento del problema	18
Pregunta de investigación	19
Justificación	19
Hipótesis	19
Objetivos	20
Objetivo General:	20
Objetivos Específicos:	20
Metodología	21
Diseño de estudio	21
Método de muestreo	21
Población	22
Tamaño de la muestra	22
Herramientas	22
Preguntas sobre asma	23
Entrada de datos	24
Agrupación de datos	24

Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Consideraciones éticas	24
Análisis Estadístico	25
Definición de variables	25
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
CONCLUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
Cronograma	¡Error! Marcador no definido.
Limitaciones del estudio	35
Referencias bibliográficas	37

Marco teórico

Asma

La primera descripción escrita de un ataque de asma fue por el médico griego Areteo de Capadocia en el siglo II. La palabra "asma" proviene de una palabra griega "aazein" que significa "jadeo", pero egipcio antiguo, hebreo, indio y otros los escritos médicos también se refieren al asma. (Global Asthma Network, 2018)

De acuerdo a las guías de la Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021) el asma se describe como “ El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Está definido por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad, junto con limitación variable del flujo de aire espiratorio.”. Esta descripción captura las características esenciales para fines clínicos.

El diagnóstico de asma es clínico y se corrobora con un estudio de función pulmonar (espirometría con reversibilidad >12% y 200%), sin embargo para estudios poblacionales, donde el diagnóstico médico no es factible, los cuestionarios son la herramienta preferida.

Prevalencia de asma

El Estudio internacional sobre asma y alergias en la infancia, (ISAAC) es un programa de investigación epidemiológica único en todo el mundo establecido en 1991 para investigar el asma, la rinitis y la dermatitis atópica en niños debido a la considerable preocupación de que estas afecciones estuvieran aumentando en los países occidentales y en desarrollo. ISAAC se convirtió en el proyecto de investigación colaborativa más grande jamás emprendido, involucrando a más de 100 países y casi 2 millones de niños y su objetivo es fue desarrollar medidas ambientales y monitoreo de enfermedades con el fin de formar la base de futuras intervenciones para reducir la carga de estos padecimientos. (Global Asthma Network, 2018)

De acuerdo con un estudio multicéntrico realizado en base a los estudios ISAAC fase 3 la prevalencia global media de las sibilancias actuales fue 11,5%, que van desde el 6,8% en el subcontinente indio hasta el 21,7% en Oceanía. Había un 4,9% de los niños en todo el mundo con síntomas de asma grave, que variaban del 3,2% en Asia Pacífico y Europa del Norte y del Este al 9,5% en Oceanía. Los centros con alta prevalencia (> 7.5%) se encuentran principalmente en América Latina y países de habla inglesa, mientras que la mayoría de los centros de baja prevalencia (<2,5%) eran del Subcontinente indio, Asia-Pacífico y Europa septentrional y oriental. (Lai et al., 2009)

Siendo esta la enfermedad crónica más común entre los niños en todo el mundo, con un estimado de 300 millones de niños que viven con asma en todo el mundo. (Dooley & Pillai, 2021)

Imagen 1. Prevalencia de síntomas de asma en el mundo. Global Asthma Network. (2018). The Global Asthma Report 2018. <http://globalasthmareport.org/burden/burden.php>



Figure 1: Prevalence of asthma symptoms among 13-14 year olds (ISAAC).

Source: Lai CKW, et al. Thorax 2009.

Estos estudios sugieren que la prevalencia de los síntomas del asma se encuentra en aumento de manera global del 11,1 al 11,6% en niños y del 13,2 al 13,7% en adolescentes de la Fase uno a la Fase Tres. (Zhang et al., 2018)

Como podemos observar esos estudios revelaron marcadas variaciones geográficas en la prevalencia del asma, síntomas, incluso dentro de grupos genéticamente similares. Estos hallazgos sugirieron fuertemente que era probable que los factores ambientales fueran responsables de las variaciones observadas.

La prevalencia de síntomas de asma en diferentes poblaciones latinoamericanas en los niños de 13 a 14 años, que presentaron síntomas en alguna vez en la vida es de 15.8 % y oscilando entre el 5,5 y el 28%, y la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses es del 6,6 al 27%. En niños de 6 a 7 años, la prevalencia de asma alguna vez es de 17.3% y osciló entre 4,1% y 26,9%, y en los últimos 12 meses osciló entre el 8,6% y el 32,1%. (Mallol et al., 2000)

Existen pocos estudios que nos aporten datos acerca de la prevalencia de asma o síntomas de asma en México. Dentro de las cuales se encuentra una encuesta transversal la cual siguió el protocolo de la fase IIIb del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia. La población de estudio incluyó a niños de 6 a 7 años y adolescentes de 13 a 14 años de primaria y escuelas secundarias del norte de la ciudad de México incluyendo 4 centros en diferentes alcaldías con un total de 1629 niños y 1582 niñas en el grupo de niños de 6 a 7 años y 2039 niños y 1860 niñas en el grupo de 13 a 14 años. En las cuales se encontró "Sibilancias o silbidos en el pecho en cualquier momento en el pasado" estaba presente en el 19,2% de los niños y en el 17,0% de los adolescentes; "Sibilancias o silbidos en el pecho en los últimos 12 meses" se informó en el 6,8% de los niños y el 9,9% de los adolescentes; "Asma alguna vez" se afirmó en el 4,5% de los niños y el 8,0% de los adolescentes. Estas prevalencias fueron bajas en comparación con otras encuestas latinoamericanas de ISAAC e intermedias en comparación con prevalencias regionales en todo el mundo informadas por las encuestas de ISAAC. (Del-Rio-Navarro et al., 2006)

	Prevalencia en escolares		Prevalencia en adolescente	
	Alguna vez	Últimos 12 meses	Alguna vez	Últimos 12 meses
Global	9.4%	11.5%	12.6%	14.1%
Latinoamérica	11.2%	17.3%	13.6%	15.9%
México	19.2%	6.8%	17%	9.9%

Tabla 1. Prevalencia síntomas de asma en escolares y adolescentes.

Los factores que pueden influir en la prevalencia del asma en el norte de la Ciudad de México con respecto a las encuestas en otras partes de la Ciudad de México, otras ciudades y regiones incluyeron diferentes edades, etnias, diferentes niveles de educación entre las ciudades, la metodología utilizada para la encuesta, diferentes altitudes, así como diferentes tipos y niveles de educación contaminación. Aunque la prevalencia de síntomas de asma en la Ciudad de México es menor que en otros países regiones, incluidas otras ciudades de América Latina, el número potencial de pacientes que padecen asma es alto y por lo tanto el asma sigue siendo un problema importante para los programas de salud pública. (Del-Rio-Navarro et al., 2006)

Funcionando sobre los principios de ISAAC de colaboración y aplicación sistemática de estándares metodologías adecuadas para su uso en todos los entornos en el mundo. Se funda la red mundial del asma (GAN por sus siglas en inglés) tiene como objetivo reducir de manera global el asma previniendo el asma y mejorar la atención del asma centrándose en los países ingresos bajos y

medios. Establecida en 2012, GAN juega un papel crucial en la recopilación de datos estandarizados sobre el asma en adultos y niños a nivel mundial y se basa en parte en el trabajo de la Internacional Estudio del asma y las alergias en Infancia (ISAAC). (Global Asthma Network, 2018)

La última encuesta GAN comenzó en 2017 y en junio de 2018, había 353 centros en 135 países involucrados en algunos caminos en GAN, con 127 centros en 53 países. Fase I GAN Evaluó las tendencias en la prevalencia y la gravedad del asma, así como los factores de riesgo en los centros que participaron. Estos centros fueron partícipes del reclutamiento el cual se realizó en las escuelas, donde se seleccionan los sujetos de manera aleatoria dentro de un área geográfica específica. Se estudiaron dos grupos de edad de niños en edad escolar están involucrados (13-14 años y 6-7 años), así como padres / cuidadores de cada grupo de edad estos últimos de manera opcional. Los participantes se les realizaron cuestionarios escritos completos, desarrollados a partir del cuestionario de la Fase Tres de ISAAC con preguntas sobre el manejo del asma y la ambiente. (Global Asthma Network, 2018).

Factores de riesgo para asma.

Existen múltiples factores asociados a la aparición de asma. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, mientras que los factores ambientales son muy variables y pueden actuar a diferentes edades del paciente. Los factores genéticos están adquiriendo cada vez mayor relevancia a medida que avanza la investigación. Los estudios actuales señalan su protagonismo en la aparición de asma, la expresión fenotípica de la enfermedad, la respuesta individual a los factores desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma y, muy especialmente, en la respuesta a las nuevas terapias en los casos de asma grave. Dentro de todos estos factores la presencia de atopia personal y familiar es el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de asma. Otros factores importantes la edad de presentación, gravedad y frecuencia de los episodios, sexo masculino, bronquiolitis grave (VRS, rinovirus). (GEMA5.0, 2020), así como se han estudiado la exposición prenatal y posnatal temprana a antibióticos, moho, humo de tabaco y contaminación del aire se han asociado con el desarrollo del asma. Además, las infecciones frecuentes de las vías respiratorias inferiores se asocian con sibilancias durante el primer año de vida y asma más tarde en la niñez. (Miliku & Azad, 2018)

Antecedentes familiares de asma.

Los antecedentes parentales de enfermedad atópica son factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de resultados alérgicos en la descendencia. (Venter et al., 2021)

De acuerdo a una revisión sistemática reciente se encontró después de revisar toda la evidencia, que los factores de riesgo mejor establecidos para el asma infantil son : antecedente del asma de los padres, el humo de tabaco ambiental prenatal y la prematuridad (particularmente el parto muy prematuro) .(Castro-Rodríguez et al., 2016)

El asma materna (como asma auto informada y diagnosticada por un médico o como asma auto informada alguna vez) tenía aproximadamente 3 veces más probabilidades de padecer asma que aquellos sin asma materna, además, los niños con asma paterna tenían 2, 4 veces más

probabilidades de asma que aquellos sin asma paterna, sin heterogeneidad significativa. (Castro-Rodriguez et al., 2016)

Sin embargo, la historia materna de alergia es de particular importancia relevancia, ya que puede inferir un mayor riesgo de alergia en la descendencia por riesgo genético, factores intrauterinos, y la dieta materna La historia materna de asma es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de asma y sibilancias en la descendencia. Sin embargo, no está claro si la historia de asma materna de confiere riesgo a la descendencia de otras alergias.(Venter et al., 2021)

Factores de riesgo perinatales asociados a asma.

La evidencia de que los eventos durante la vida fetal pueden influir en el desarrollo de enfermedades crónicas fue sugerida desde los años 90s, donde se observó una asociación inversa entre el peso al nacer y la mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los parámetros antropométricos al nacer, específicamente el peso al nacer, reflejan el crecimiento fetal y, en cierta medida, el estado nutricional durante el embarazo. Se planteó la hipótesis de que las condiciones intrauterinas que causan un aumento de peso fetal retardado podrían limitar irreversiblemente el desarrollo de las vías respiratorias e influir en la maduración del sistema inmunológico. (Matheson et al., 2018)

Factores de riesgo	Evidencia	Asociación	Tipo de estudio	Referencia
FACTORES PERINATALES				
Edad de la madre	C	OR 0,85 (0,79-0,92) 1,4	b	Gómez 2018 ²⁰
Preeclampsia	C	OR 4,01 (1,11-14,43)	b	Stokholm 2017 ²¹
Prematuridad	B	OR 2,81 (2,52-3,12) 2	a	Been 2014 ²²
	B	OR 1,37 (1,17-1,62) 3	a	Been 2014 ²²
	C	OR 4,30 (2,33-7,91)	b	Leps 2018 ²³
Cesárea	C	HR 1,52 (1,42-1,62)	b	Tollánes 2008 ²⁴
Ictericia neonatal	C	OR 1,64 (1,36-1,98)	b	Ku 2012 ²⁵
Lactancia	C	OR 0,88 (0,82-0,95) 4	b	Silvers 2012 ²⁶
	B	OR 0,70 (0,60-0,81) 4	a	Gdalevich 2001 ²⁷
Consumo de tabaco durante la gestación	C	OR 1,72 (1,11-2,67)	b	Strachan 1996 ²⁸
	A	OR 1,85 (1,35-2,53)	a	Burke 2012 ²⁹
	C	OR 2,70 (1,13-6,45)	b	Cunningham 1996 ³⁰
	C	OR 1,65 (1,18-2,31)	b	Neuman 2012 ³¹
Dieta de la madre	C	OR 0,49 (0,27-0,90) 2,4	b	Litonjua 2006 ³²
	A	OR 0,54 (0,33-0,88) 5,4	a	Wolks 2017 ³³
	C	OR 0,33 (0,11-0,98) 4	b	Devereux 2007 ³⁴
	A	OR 0,86 (0,78-0,95) 6,4	a	García-Marcos 2013 ³⁵
Dieta del lactante	A	RR 0,66 (0,47-0,94) 7,4	d	Hibbs 2018 ³⁶
Función pulmonar del neonato	C	OR 2,10 (1,12-3,93)	b	Håland 2006 ³⁷

HR: hazard ratio; OR: odds ratio. Tipo de estudio: a metanálisis-revisión sistemática, b estudio epidemiológico prospectivo, c estudio epidemiológico retrospectivo, d ensayo clínico.

Comentarios: 1 en sexo femenino, 2 muy prematuros, 3 moderadamente prematuros, 4 factor protector, 5 nivel de vitamina D al comienzo de la gestación, 6 dieta mediterránea, 7 suplemento de vitamina D, 8 exposición a perro, 9 exposición a gato, 10 vivir en granja, 11 infección viral no respiratoria, 12 tabaquismo pasivo, 13 no asociación, 14 exposición prenatal, 15 exposición postnatal, 16 sólo con estrógenos.

Tabla 2. Factores asociados a la aparición de asma. (GEMA5.0. (2020). Guía española para el manejo del asma).

Durante las últimas décadas se ha presentado un aumento de los nacimientos prematuros y en la prevalencia del asma en adultos y niños ha llevado a un debate sobre los posibles vínculos entre las dos enfermedades. (Zhang et al., 2018). Un posible mecanismo para explicar esta asociación es que el parto prematuro está relacionado con un déficit en la estructura y función del pulmón, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollo posterior del asma. Estimaciones del efecto de un metaanálisis de estudios sobre la asociación entre el parto prematuro y el riesgo de asma mostró que recién nacidos prematuros (definidos como <37 semanas de gestación) podría tener hasta un 36% más de riesgo de asma que los bebés nacido a término. (Zhang et al., 2018)

El peso bajo al nacer (BPN, <2500 g) puede estar relacionado con el asma a través de procesos adaptativos en el útero que conducen al crecimiento pulmonar deficiente con vías respiratorias más pequeñas. Muchos estudios, sin embargo, no han considerado la edad gestacional del bebé; BPN

puede ser más bien por un reflejo de la prematuridad, que también se ha vinculado a la enfermedad pulmonar en la infancia (Carter 2018)

El estudio realizado por Matheson et al. (2018) valoró tanto el bajo peso, como el antecedente de prematuridad de manera independiente así como su relación de acuerdo al peso para la edad gestacional en control que tanto BPN como el parto prematuro se asocian de forma independiente con el desarrollo del asma actual a lo largo de la vida hasta la mediana edad.

Algunos estudios se han planteado la asociación del bajo peso al nacimiento con una causa tercera externa como por ejemplo el tabaquismo materno, se ha descrito una asociación entre pequeño para edad gestación o BPN y asma; dos metaanálisis han informado OR agrupados de 1,16 y 1,34, respectivamente, para el asma tardía en lactantes de BPN en comparación con los lactantes de peso normal al nacer (2500-4000 g). Carter et al. (2019) Se cuestiona la asociación entre bajo peso al nacimiento como consecuencia del tabaquismo materno como un factor de confusión o modificador del efecto y, por lo tanto, puede haber sobrestimado el efecto del bajo peso al nacer. Este autor encontró que el peso bajo para edad gestacional en los recién nacidos a término no se asoció con el riesgo de asma en ausencia de tabaquismo.

La leche materna es ampliamente conocida por ser la fuente óptima de nutrición infantil. La importancia de la lactancia materna es bien reconocida para la salud a corto plazo de los bebés con respecto al crecimiento, la función inmunológica y la salud gastrointestinal. Además de estos beneficios clínicos inmediatos, existen posibles ventajas a largo plazo que se obtienen después del periodo de lactancia. Un extenso cuerpo de literatura sugiere que la lactancia materna puede contribuir a la protección contra enfermedades autoinmunes, malignas enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades alérgicas y asma. (Klopp et al., 2017)

Se ha propuesto que la lactancia materna puede reducir el riesgo de sibilancias al prevenir infecciones respiratorias, promover el crecimiento y desarrollo de los pulmones y apoyar la maduración del sistema inmunológico. Algunos estudios informan asociaciones protectoras de la lactancia materna y las sibilancias o el asma en la vida temprana mientras que otros informan que no hay asociación o incluso un mayor riesgo, particularmente cuando la madre lactante es atópica o asmática. (Azad et al., 2017)

Alimentación al seno materno y asma.

Se ha propuesto que la lactancia materna puede reducir el riesgo de sibilancias al prevenir infecciones respiratorias, promover el crecimiento y desarrollo de los pulmones y apoyar la maduración del sistema inmunológico. Algunos estudios informan asociaciones protectoras de la lactancia materna y las sibilancias o el asma en la vida temprana mientras que otros informan que no hay asociación o incluso un mayor riesgo, particularmente cuando la madre lactante es atópica o asmática. (Azad et al., 2017)

Se ha reportado en la literatura que la prevalencia de sibilancias, entre los 9 meses y los 5 años, tendió a disminuir a medida que aumentaba la duración de la lactancia materna (cualquiera o exclusiva). Obteniéndose que las probabilidades de sibilancias transitorias tempranas se redujeron

a medida que aumentó la duración de la lactancia: en comparación con los niños que nunca fueron amamantados, hubo una reducción del 22% en las probabilidades en aquellos amamantados durante 3-6 meses y una reducción del 31% en las probabilidades en aquellos amamantados durante 6-9 meses. Lo cual representa una disminución del 4% en las probabilidades de sibilancias transitorias tempranas por mes de lactancia materna. (Quigley et al., 2018)

Güngör et al.(2019) realizo una revisión sistemática en la cual se encontraron que nueve estudios de los cuales se informaron asociaciones estadísticamente significativas en 11 artículos . Los estudios proporcionaron evidencia consistente de una asociación entre alguna vez o nunca haber sido alimentados con leche materna y un mayor riesgo de asma y sugirieron que la diferencia predominante entre las asociaciones estadísticamente significativas y no significativas fue el poder estadístico.

En cuanto a la relación con la duración de la lactancia, en una revisión sistemática en la cual se investigó la relación de la lactancia materna para el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas se encontró que en 7 de 8 estudios las asociaciones fueron estadísticamente significativas y tuvieron hallazgos que sugirieron que la duración más corta versus la más larga de alimentación con leche materna se asocia con un mayor riesgo relativo de asma en la niñez y la adolescencia. (Güngör et al., 2019).

Sin embargo, algunos autores sugieren que esta protección puede ir disminuyendo a lo largo del tiempo Quigley et al menciona “la lactancia materna tiende a proteger contra las sibilancias transitorias tempranas en niños atópicos y no atópicos, sin embargo, la lactancia materna no tiene una asociación fuerte con las sibilancias de inicio tardío y la evidencia débil de que la lactancia materna protege contra las sibilancias persistentes”. En un estudio estadounidense sobre sibilancias a la edad de 2 a 13 años, la lactancia materna se asoció con un menor riesgo de sibilancias solo hasta los 3 años; y en niños atópicos con madres asmáticas, la lactancia materna se asoció con un mayor riesgo de sibilancias a partir de los 6 años. (Quigley et al., 2018).Sin embargo esta asociación a mayor riesgo se ha evidenciado únicamente en estudios con bajo peso estadístico y no hay muchos estudios que comparen esta asociación.

Los nutrientes específicos y los anticuerpos maternos que se encuentran en la leche materna humana pueden explicar algunos de estos efectos protectores, en particular sus efectos a corto plazo. Sin embargo, los mecanismos subyacentes al impacto de la lactancia materna en la salud durante la infancia y su extensión hasta la edad adulta siguen siendo en gran parte desconocidos. (Sherwood et al., 2020)

Hay varias explicaciones plausibles para una asociación causal entre la lactancia materna y asma, que implica efectos epigenéticos, modulación de la microbiota intestinal y estimulación del crecimiento pulmonar y desarrollo inmunológico. Los cuales se describen a continuación.

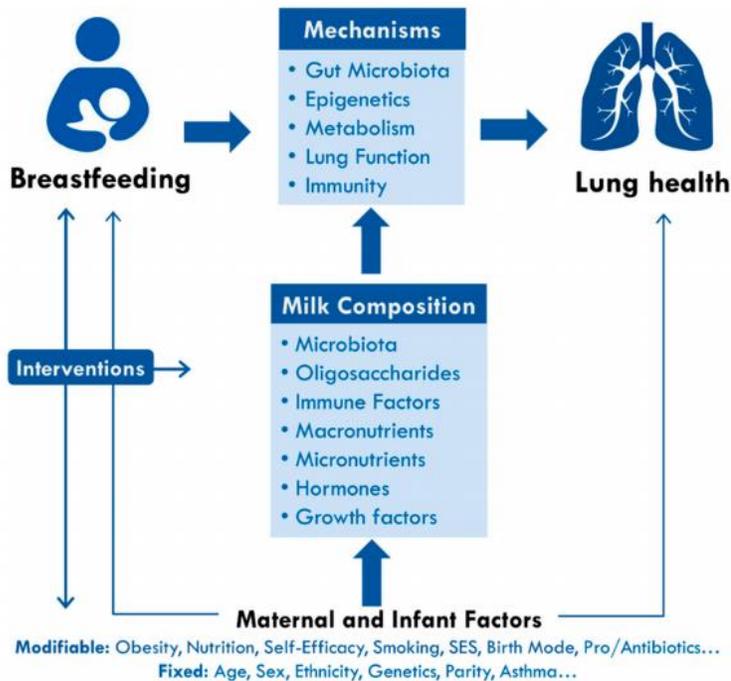


Imagen 2. Lactancia materna y los orígenes del desarrollo pulmonar y el asma infantil. Miliku, K., & Azad, M. B. (2018). Breastfeeding and the Developmental Origins of Asthma: Current Evidence, Possible Mechanisms, and Future Research Priorities

El sistema inmunológico infantil. La leche humana contiene microbios vivos que ayudan a sembrar el intestino del lactante, así como oligosacáridos de la leche humana (HMO) que proporcionan un sustrato selectivo para el microbiota intestinal. A su vez el contacto directo de piel con piel durante la lactancia puede proporcionar una fuente adicional de microbios maternos protectores para el lactante. Las fórmulas comerciales para bebés no contienen los componentes prebióticos y probióticos diversos y personalizados que se encuentran en la leche materna y, por lo tanto, no pueden respaldar de manera óptima el ensamblaje y el desarrollo natural de la microbiota intestinal humana, lo que puede provocar un desarrollo inmunológico alterado y una mayor susceptibilidad al asma en la edad adulta .(Miliku & Azad, 2018)

Los HMO son el factor clave que determina el desarrollo de la inmunidad y el microbiota temprano después del nacimiento. La colonización del intestino comienza durante el nacimiento y las bacterias comensales juegan un papel clave en la programación del sistema inmunológico neonatal [387,396], y los lactantes que finalmente desarrollan una enfermedad alérgica albergan un microbioma intestinal distinto. (Acevedo et al., 2021)

Oligosacáridos de la leche materna y ácidos graso de cadena corta son el factor clave que determina el desarrollo de la inmunidad temprana y el microbiota después del nacimiento. La colonización del intestino comienza durante el nacimiento y las bacterias comensales juegan un papel clave en la programación del sistema inmunológico neonatal, y los lactantes que finalmente desarrollan una enfermedad alérgica albergan un microbioma intestinal distinto. (van den Elsen et al., 2019)

Microbioma.

La maduración del microbioma intestinal por los componentes bioactivos de la leche (es decir, oligosacáridos de la leche, IgA) se considera un factor importante en los beneficios para la salud de la lactancia materna. (Acevedo et al., 2021).

Múltiples estudios han demostrado que la lactancia materna influye profundamente en el desarrollo de la microbiota oral e intestinal del lactante. El microbiota intestinal, en particular, juega un papel importante en el entrenamiento del

Epigenética

El papel de la lactancia materna en el establecimiento del microbioma intestinal del lactante puede ser un mecanismo importante. Sin embargo, se ha demostrado que las exposiciones nutricionales en adultos provocan cambios epigenéticos, lo que genera la hipótesis de que la nutrición en las primeras etapas de la vida podría causar efectos a largo plazo sobre la salud a través de la programación epigenética. Se ha demostrado que los cambios duraderos en los perfiles de metilación del ADN humano (ADNm) se asocian con exposiciones nutricionales tempranas. (Sherwood et al., 2020)

Las exposiciones ambientales tempranas influyen en la expresión génica de los bebés y en las vías de desarrollo durante los períodos críticos del desarrollo pre y posnatal. Se cree que estos cambios inducen cambios permanentes en la susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad. Se ha demostrado que las exposiciones nutricionales regulan la expresión génica en adultos mediante procesos epigenéticos y han llevado a la hipótesis de que los efectos beneficiosos de la nutrición en la vida temprana son inducidos al menos en parte por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas o los miARN. (Acevedo et al., 2021)

Las alteraciones epigenéticas en la expresión génica son un mecanismo comúnmente sugerido para programación del desarrollo, en la cual las exposiciones en las primeras etapas de la vida tienen un impacto duradero en los resultados de salud posteriores. La epigenética también se ha relacionado específicamente con las alergias y el asma. La evidencia emergente sugiere que la lactancia materna puede afectar la programación epigenética en los bebés amamantados al influir en la metilación del ADN (Hartwig et al., 2017), aunque relativamente pocos estudios han explorado esta hipótesis. La lactancia materna se ha asociado inversamente con la metilación del promotor del gen LEP regulador del apetito y el gen supresor de tumores CDKN2A. Además, la lactancia materna se ha asociado con patrones generales de metilación del ADN. Además, la lactancia materna puede tener efectos epigenéticos más allá de la metilación del ADN, ya que la leche materna contiene ARN no codificantes que regulan la expresión génica. Juntos, estos estudios sugieren que la lactancia materna puede influir en la epigenética, pero se necesitan más investigaciones para confirmar estos efectos y determinar su relevancia para la asociación de la lactancia materna y el asma. (Miliku & Azad, 2018)

Un artículo reciente de Sherwood et al. Estudio la asociación entre la duración de la lactancia materna y la metilación del ADN en los niños. En particular, la hipermetilación del gen que codifica la clasificación de la nexina 25 (SNX25) siendo esta importante en la enfermedad alérgica ya que se ha visto que este promotor regula negativamente el factor de crecimiento transformante β (TGF β).

El TGF β está presente en la leche materna humana y es una citoquina reguladora conectada a la regulación inmunológica y la inflamación. Se ha observado que el TGF β está implicado en la fisiopatología de la enfermedad alérgica. Cumple una función reguladora clave importante al ser promotor de la síntesis de IgA, a su vez que influye positivamente en el microbioma intestinal. Un aumento en la metilación de este promotor conduce a una disminución de la expresión génica y, en consecuencia, a una regulación a la baja de ambos factores. (Sherwood et al., 2020)

La leche materna es una de las fuentes más ricas de microRNAs (miRNAs), que se mencionan como uno de los mecanismos epigenéticos que subyacen a los efectos beneficiosos de la leche materna en el lactante. Un solo miARN puede unirse y regular múltiples genes y afecta el sistema

inmunológico regulando el desarrollo de las células T y B, la diferenciación de las células dendríticas y la liberación de citocinas inflamatorias. los miARN presentes en la leche materna durante los primeros 6 meses de lactancia, miR-155, miR-181a, miR-17, miR-150 y miR-223. Sin embargo, la evidencia del modo de acción protector de alergia de la leche para los miARN es aún limitada. (Acevedo et al., 2021)

La lactoferrina es una proteína la cual cuenta con propiedades antimicrobianas, también hay indicios de sus efectos inmunomoduladores en las enfermedades alérgicas. Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias como el Factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e Interleucina -1 β al unirse a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como lipopolisacárido (LPS) y al ADN en "sitios CpG". Los sitios CpG son secuencias de ADN en las que un nucleótido de citosina (C) es seguido directamente por un nucleótido de guanina (G). Los sitios CpG pueden tender a agruparse, formando así las llamadas "islas CpG", que normalmente se ubican en los elementos que regulan la transcripción de genes, como promotores o potenciadores La unión al ADN que contiene CpG llevó a la hipótesis de que la lactoferrina puede actuar como factor pre-transcripcional a través de la regulación de la activación de factor de necrosis κ B (NF- κ B) en el intestino. (Acevedo et al., 2021)

Los factores dietéticos pueden influir en la regulación epigenética de la expresión génica a través de un mecanismo indirecto mediado por la modulación del microbiota intestinal. Los principales metabolitos producidos por el microbiota intestinales son los Ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, que tienen múltiples efectos beneficiosos a nivel intestinal y extra-intestinal. Varios estudios han implicado al butirato, propionato y acetato como potentes moduladores del sistema inmunológico de las mucosas y los AGCC se consideran modificadores epigenéticos de la inmunidad en la vida temprana, especialmente en relación con el desarrollo del asma. Estos datos implican que la exposición reducida a ácidos grasos de cadena corta (SCFA), directa o indirectamente a través de la fermentación de HMO por el microbioma intestinal, puede programar una enfermedad alérgica. Estos datos implican que la exposición reducida a SCFA, directa o indirectamente a través de la fermentación de HMO por el microbioma intestinal, puede programar una enfermedad alérgica. (Acevedo et al., 2021)

Inmunidad e inflamación

La lactancia materna modula el desarrollo de los sistemas inmunológico sistémico y mucoso del lactante. La leche materna contiene numerosos inmunomoduladores (a-tocoferol, b-caso morfina, prolactina, receptor soluble tipo peaje 4) y agentes antiinflamatorios (lactoferrina, lisozima, antioxidantes, citocinas, IgA secretora). Los bebés amamantados parecen tener una función inmunológica superior en comparación a los bebés alimentados con fórmula, con una capacidad mejorada para montar una respuesta dirigida a los posibles patógenos. De acuerdo con esta evidencia, los niños amamantados tienen menos tracto respiratorio infecciones en la vida temprana; esto puede contribuir al efecto protector de la lactancia materna contra el asma desarrollo ya que las infecciones del tracto respiratorio inferior son un factor de riesgo establecido para el asma. Además, la lactancia materna promueve el apego materno-infantil, lo que impacta positivamente en la regulación del cortisol en lactantes amamantados y posteriormente puede prevenir la inflamación crónica y el riesgo de asma. (Miliku & Azad, 2018)

Crecimiento y función pulmonares

Se ha demostrado que la lactancia materna favorece el crecimiento pulmonar y mejora la función pulmonar, lo que sugiere un efecto protector sobre el riesgo de asma. Ogbuanu y colaboradores (2009). mostró que los niños amamantados tienen un aumento de pulmón volúmenes a la edad de 10 años, y atribuyó esta ventaja al estímulo mecánico asociado con la succión del pecho en los primeros años de vida. En su revisión sistemática proporcionan más evidencia de que la lactancia materna es beneficiosa para la función pulmonar y proponen que los efectos pueden estar mediada por una reducción de las infecciones y una mayor altura en los niños amamantados. (Miliku & Azad, 2018)

Antecedentes.

Los antecedentes parentales de enfermedad atópica son factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de resultados alérgicos en la descendencia. (Venter et al., 2021) En las múltiples guías de diagnóstico sobre asma se menciona como factor de riesgo.

La historia de los padres de asma diagnosticada por un médico fue uno de los dos criterios principales en el Índice Predictivo De Asma. Modificaciones de la primera API que resultaron en la Índice predictivo de asma modificado (mAPI), de la Universidad de Cincinnati (ucAPI), donde también se incluyen los padres historia tal de asma diagnosticada por un médico como criterio principal. (Rodríguez-Martínez et al., 2017)

Mirzakhani et al. (2019) examinó los efectos de el antecedente de asma de los padres sobre el riesgo de asma infantil / sibilancias recurrentes a la edad de 3 años. El riesgo más alto se observó entre los niños con ambos padres asmáticos en comparación con los padres no asmáticos (aHR = 2,30, IC del 95%: 1,35-3,84;). Este riesgo fue relativamente menor si solo la madre era asmática (aHR = 1,70, IC del 95%: 1,17-2,40).

Venter et al.(2021) ajusto los posible factores de confusión prenatales y encontró que los antecedentes maternos de asma se asociaron significativamente con un mayor riesgo de desarrollo infantil de dermatitis atópica / eccema (HR = 1,45; IC del 95%: 1,13, 1,86; p <0,01), asma (HR= 1,77; IC 95%: 1,30, 2,40; p <0,01) y sibilancias (HR = 1,65; IC 95%: 1,24, 2,19; p <0,01;).

A su vez un estudio reciente estudio la relación entre el asma materno controlado y el no controlado encontrado que los niños nacidos de madres asmáticas con falta de control del asma (al menos con un mes sin control) durante el embarazo demostraron un mayor riesgo de asma / sibilancias recurrentes en comparación con los niños nacidos de madres asmáticas con asma controlada. En comparación con los niños nacidos de madres sin asma, el riesgo en los niños nacidos de madres cuya asma se controló durante el embarazo el cual fue menor pero seguía siendo elevado (aHR = 1,70, IC del 95%: 1,17-2,40). Este riesgo fue mayor entre los niños nacidos de madres asmáticas que tuvieron al menos 1 mes de asma no controlada durante el embarazo (aHR = 2,40, IC del 95%: 1,50-3,50, (Mirzakhani et al., 2019)

Este factor también se consideró como pronóstico para la persistencia de los síntomas de asma como se demostró en el Tucson Children's Respiratory Study (TCRS), un gran estudio longitudinal en el cual seleccionaron 1246 bebés sanos inscritos al nacer, se informó que el asma materna estaba asociada con la persistencia de sibilancias a la edad de 6 años.7 ([OR] = 4.1; 95% de confianza intervalo [CI] [2.1-7.9]) (Rodríguez-Martínez et al., 2017)

autor y año	tipo de estudio	n	Resultados
Owora 2020	revisión sistemática y metaanálisis		El asma materna se asoció con mayores probabilidades de sibilancias de tipo Transitorio (OR combinado: 1,74; IC del 95%: 1,37, 2,21; I2 = 60,4%, P = 0,027), Persistente temprano (2,95; IC del 95%: 2,46, 3,52), Inicio intermedio (1,80; IC del 95% : 1,26, 2,56) y de inicio tardío (1,97; IC del 95%: 1,56, 2,48) pertenencia al grupo
Venter et all 2021	cohorte	1261	Historia materna de asma riesgo de asma(HR : 1,77; IC del 95%: 1,30, 2,40; p <0,01; y sibilancias (HR : 1,65; IC del 95%: 1,24, 2,19; p <0,01
Mirzakhani 2018	cohorte	806 grupos de estudio(mujeres, sus parejas y sus hijos)	Riesgo más alto en niños con ambos padres asmáticos en comparación con los padres no asmáticos (aHR = 2,30, IC del 95%: 1,35-3,84), y solo la madre era asmática (aHR = 1,70, IC del 95%: 1,17-2,40).

Lactancia

La mayoría de la bibliografía apunta a una asociación inversa con la lactancia materna y el riesgo de asma , (Güngör et al., 2019) en una última revisión sistemática sugiere que existe un mayor riesgo de asma en pacientes que nunca fueron alimentado con leche materna o con corta duración de la lactancia ;. pero esta protección disminuye a la edad de 7 y 11 años.

Se encontró que en niños alimentados con lactancia materna exclusiva el riesgo de síntomas de asma fue de OR 0.89 (0.84---0.95) (95%CI) P < 0.001. comparado con nunca alimentados con leche materna OR 0.95 (0.93-0.98) (95%CI) P < 0.001.) (Verduci et al., 2017)

En el estudio Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD), hemos observado que la lactancia materna se asocia con tasas más bajas de sibilancias en el primer año de vida y menores probabilidades de asma posible o probable a los tres años, coherente con otras cohortes. Sin embargo, no todos los estudios han confirmado esta asociación .(Miliku & Azad, 2018)

En un metaanálisis reciente, Dogaru et al. informó una asociación protectora en la primera infancia, con efectos que disminuyen con el tiempo; sin embargo, las evaluaciones agrupadas se vieron limitadas por cuestiones de metodología y calidad de los estudios individuales, lo que dio lugar a una heterogeneidad considerable (Miliku & Azad, 2018)

El impacto de la lactancia materna en la función pulmonar y el desarrollo del asma es controvertido. Algunos estudios informan evidencia o tendencias de los efectos beneficiosos de la lactancia materna, pero otros no han encontrado asociación o incluso un mayor riesgo de asma en niños amamantados. Se han realizado varias revisiones sistemáticas para sintetizar la evidencia existente sobre este tema. (Miliku & Azad, 2018)

encontró una reducción del riesgo del 10% (OR combinado 0,90; IC del 95%: 0,84; 0,97), con asociaciones más sólidas en países de ingresos bajos y medios. (Lodge et al., 2015)

Una publicación reciente valoró la duración de la lactancia con los diversos fenotipos en pacientes con síntomas de asma encontrando que una mayor duración de la lactancia materna se asoció con menores probabilidades de sibilancias transitorias tempranas (OR combinado: 0,86; IC del 95%: 0,77, 0,95; I² = 72,2%, P = 0,001) pero este efecto protector no se observó para las otras sibilancias

Y se observaron asociaciones menos definitivas en otros fenotipos de sibilancias con edades más avanzadas de aparición de sibilancias. (Owora & Zhang, 2021)

autor y año	tipo de estudio	n	Resultados
quigley 2018	cohorte	10,126	Asociado con menores probabilidades de sibilancias a los 9 meses, 3 y 5 años, pero menos a los 7 y 11 años (odds ratios ajustados 0,73, 0,78, 0,79, 0,84, 1,06 respectivamente)
Rosas-Salazar, 2015	Casos y controles	1,127	Asma a los 6-14 años: OR: 0,7 (IC del 95%: 0,5, 1,0), P = 0,04 Ninguno asociado (Asma a los 6-14 años: OR: 1,5 (IC del 95%: 1,0, 2,4), P = 0,06) Asma entre los 6 y los 14 años: OR: 0,6 (IC del 95%: 0,5; 0,9)
Gungor 2019	revisión sistemática		La lactancia materna durante 6-9 meses se asoció con una menor probabilidad de sibilancias a los 9 meses, 3 y 5 años, incluso en modelos completamente ajustados (odds ratios ajustados 0,73, 0,78 y 0,79 respectivamente)
verduci et al 2017	estudio de cohorte prospectivo longitudinal	1632 parejas madre-hijo	niños alimentados con lactancia materna exclusiva el riesgo de síntomas de asma fue de OR 0.89 (0.84--0.95) (95%CI) P < 0.001. comparado con nunca alimentados con leche materna OR 0.95 (0.93-0.98) (95%CI) P < 0.001.)
venter et al 2021	cohorte	1261	Una mayor duración de la lactancia materna se asoció con un menor riesgo de asma infantil (HR = 0,95; IC del 95%: 0,93, 0,98; p <0,01) y sibilancias (HR = 0,96; IC del 95%: 0,93, 0,98; p <0,01). Materno
Kloop 2017	cohorte	2534	Extraídas de leche materna: ORa, 1,43, IC del 95%, 1,04-1,97; mama leche y fórmula: aOR, 1.56, 95% CI, 1.12-2.18; solo fórmula: aOR, 1.79, 95% CI, 1.23-2.61)
Azad 2017	cohorte	2773 rn	Entre las madres con asma, la lactancia materna se asoció inversamente con las sibilancias del lactante, (razón de tasas ajustadas (aRR) 0,52; IC del 95% 0,35-0,77 para ≥12 frente a <6 meses de lactancia). En comparación con no amamantar a los 6 meses, se redujo en un 62% con la lactancia materna exclusiva (aRR 0,38; IC del 95%:

			0,20-0,71) y en un 37% con lactancia materna complementada con alimentos complementarios (aRR 0,63; IC del 95%: 0,43 a 0,93)
Leung 2016		8301	No encontramos asociación de lactancia materna exclusiva durante 3 meses o más, en comparación con nunca recibir lactancia, en hospitalización por asma, bronquitis y bronquiolitis hasta los 12 años (riesgo relación [HR], 0,89; Intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,63e1,25) ni para la lactancia materna parcial o lactancia materna exclusiva durante menos de 3 meses (HR, 1.02; IC del 95%, 0.86e1.21)

Planteamiento del problema

El asma es la enfermedad crónica más común entre los niños en todo el mundo y una de las principales causas de discapacidad infantil. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud y el Foro Internacional de Sociedades Respiratorias, hay entre 235 y 300 millones de personas en todo el mundo que sufren de asma (Lai et al., 2009)

En la Ciudad de México, se encontró una prevalencia de 6.8% en niños entre 6 y 7 años y de 9.9% en niños entre 13 y 14 años. (Del-Rio-Navarro et al., 2006)

Se ha observado un aumento en la prevalencia de asma de ingresos bajos y medios, especialmente en el este Europa y América Latina.

Datos de International estudio de asma y alergias en la infancia (ISAAC) sugiere que existe un aumento global del 11,1 al 11,6% en niños y del 13,2 al 13,7% en adolescentes de la Fase uno a la Fase Tres. (Ferrante & La Grutta, 2018)

Sin embargo, la causa de este aumento aún no está clara. Existe evidencia en la cual las enfermedades respiratorias tienen en parte un origen en el inicio de la vida.

Se ha planteado la hipótesis de que los factores y circunstancias en la etapa perinatal puede influir en el crecimiento y desarrollo de los pulmones, así como la función inmunológica lo cual podría intervenir en al desarrollo de vías respiratorias y al deterioro de la función pulmonar. Estas adaptaciones del desarrollo pueden predisponer al desarrollo de asma y otras enfermedades pulmonares. (den Dekker et al., 2016)

De igual manera existen muy pocos estudios que analicen la asociación acerca de si el riesgo aumentado que genera el antecedente familiar de asma pueda verse disminuido por algún factor externo, como previamente se mencionó, la lactancia materna se ha relacionado con cambios en el desarrollo del sistema inmunológico, el microbiota e incluso epigenéticos que pueden llegar a contrarrestar la carga genética para algunas enfermedades.

La lactancia materna exclusiva durante los primeros 3 meses de vida se asoció con una reducción del 30% en las probabilidades de padecer asma infantil (edad media 4,1 años), con una heterogeneidad mínima entre los estudios. El efecto protector estimado de la lactancia materna sobre el asma fue mayor en los estudios de niños con antecedentes familiares de atopia (OR = 0,73 [0,62-0,86]). en comparación a los estudios que solo incluían niños sin atopia Después del análisis

se encontró un (OR= 0,52 [0,35-0,79]) que en los estudios de la población general (OR $\frac{1}{4}$ 0.73 [0.62-0.86]). A diferencia de lo obtenido en estudios que únicamente incluyen a pacientes sin antecedentes de asma, en los cuales no hubo una asociación. (Castro-Rodriguez et al., 2016)

Actualmente contamos con poca evidencia acerca del impacto de esta medida en pacientes con asma y antecedentes familiares de la misma patología.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la lactancia materna para el desarrollo de síntomas de asma en escolares con atopia familiar?

Justificación

La identificación de factores de riesgo modificables y estrategias de prevención para reducir las sibilancias temprana es una importante prioridad de salud pública con importantes implicaciones económicas. (Azad et al., 2017) Ya que incluso pequeñas disminuciones en el riesgo del asma tienen el potencial de ser de importancia para la salud pública.

No existen datos contundentes ni homogéneos que valoren el efecto de la lactancia materna para disminuir el riesgo de síntomas de asma en población mexicana. Ya que ningún estudio a valorado de manera específica a nuestra población. El contar con datos actualizados nos puede ayudar a caracterizar el fenotipo y respuesta a algunos factores tempranos para la prevención de síntomas de asma y proporcionar una ventana de oportunidad para la modificación de la prevalencia y el aumento de esta enfermedad.

Incluso existen resultados contradictorios con respecto a la relación de protección que pueda ejercer la lactancia en pacientes con antecedentes de padres asmáticos, por lo cual esta investigación podría aportar datos que proporcionen información valiosa para dilucidar los mecanismos implicados. Conocer el efecto de la lactancia materna en esta población nos permitiría realizar recomendaciones tempranas a madres asmáticas, para la prevención de esta enfermedad en su descendencia.

El conocer los factores de riesgo tempranos implicados en el desarrollo de asma, nos permitirá realizar medidas de prevención, así como implementar medidas de salud pública en respuesta a estos resultados.

Hipótesis

H1: La lactancia materna es un factor protector (OR 0.8) para el desarrollo de síntomas de asma en escolares con atopia familiar

H0: La alimentación al seno materno actúa como un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas de asma en escolares con antecedentes familiares de asma.

La hipótesis se realizó con base en los siguientes antecedentes. En su artículo Quigley 2018 quien examina la asociación entre la lactancia materna y la duración de las sibilancias en el grupo de 5 años de edad encontró un OR 0.79, Rosas-Salazar , 2015 al examinar la relación entre la duración recomendada actualmente de la lactancia materna y el asma en niños puertorriqueños en edad escolar , mexicana ellos encontraron un efecto protector para síntomas de asma a los 6-14 años (OR: 0,7 (IC del 95%: 0,5, 1,0)) al ser este de los pocos artículos realizados en población de Latinoamérica , se podría considerar que nuestra población en México comparte algunas características semejantes a pesar de la heterogeneidad de la población.

Gungor 2019 al realizar una revisión sistemática donde se incluyeron 21 artículos se encontró que la lactancia materna durante 6-9 meses se asoció con una menor probabilidad de sibilancias a los 9 meses, 3 y 5 años se asoció con una menor probabilidad de sibilancias a los 9 meses, 3 y 5 años, incluso en modelos completamente ajustados (OR ajustados 0,73, 0,78 y 0,79) respectivamente.

Con base a las conclusiones obtenidas por estos autores en estudios con sujetos de edad semejante a la de nuestro estudio, realizamos un promedio de los resultados en nuestra población edad semejante al de nuestro estudio.

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar el efecto de la lactancia materna exclusiva por 6 meses para el desarrollo de síntomas de asma en escolares de 6 y 7 años con antecedentes de padre y/o madre con asma diagnosticado por médico

Objetivos Específicos:

Evaluar el efecto de la lactancia materna exclusiva por 6 meses para el desarrollo de síntomas de asma en escolares de 6 y 7 años con antecedentes de padre y/o madre con asma diagnosticado por médico

Objetivos secundarios

- Evaluar el efecto de la lactancia materna exclusiva por 12 y más de 12 meses para el desarrollo de síntomas de asma en escolares de 6 y 7 años con antecedentes de padre y/o madre con asma diagnosticado por médico
- Evaluar el efecto de la lactancia materna mixta por 12 y más de 12 meses para el desarrollo de síntomas de asma en escolares de 6 y 7 años con antecedentes de padre y/o madre con asma diagnosticado por médico.

- Identificar si la **alimentación al seno materno** (presencia o ausencia) es un factor de riesgo o protección para el desarrollo de asma en escolares mexicanos
- Identificar si existe alguna diferencia entre el riesgo para desarrollar asma en escolares, al contar con antecedentes de asma en únicamente madre, únicamente padre o ambos padres.

Metodología

El presente estudio se llevó a cabo conforme a la última encuesta GAN la cual comenzó en 2017 y en junio de 2018, había 353 centros en 135 países involucrados en algunos caminos en GAN, con 127 centros en 53 países.

Fase I GAN Evaluó las tendencias en la prevalencia y la gravedad del asma, así como los factores de riesgo en los centros que participaron de manera conjunta. Estos centros fueron partícipes del reclutamiento el cual se realizó en las escuelas, donde se seleccionan los sujetos de manera aleatoria dentro de un área geográfica específica. Se estudiaron dos grupos de edad de niños en edad escolar están involucrados (13-14 años y 6-7 años), así como padres / cuidadores de cada grupo de edad estos últimos de manera opcional. Los participantes se les realizaron cuestionarios escritos completos, desarrollados a partir del cuestionario de la Fase Tres de ISAAC con preguntas sobre el manejo del asma y la ambiente.(Global Asthma Network, 2018)

Diseño de estudio.

- **Por temporalidad: transversal**
- **Por objetivo: Analítico**
- **Por maniobra: Observacional**
- **Por recolección de datos: Retro lectivo**

Método de muestreo.

La población de interés fueron los niños en edad escolar y sus padres / tutores dentro de México cada centro con un área geográfica definida. Se incluyó a un grupo de edad de 6 a 7 años. Por cada centro se seleccionaron una muestra de al menos 3000 niños (este número puede reducirse si un centro tiene menos de este número, pero no fue inferior a 1000 por centro a menos que el universo de trabajo sea menor de 1000 niños).

Se realizaron a su vez cuestionarios de los padres / tutores de los adolescentes y niños (cuestionarios para adultos). Por lo tanto, podría haber hasta 6000 padres para cada centro y grupo de edad.

La unidad de muestreo fue una escuela para cada grupo de edad. A cada escuela o centro con el grupo de edad de interés se le asignó un número. Algunos centros necesitaron utilizar todas las escuelas en el marco de muestreo para obtener el número requerido de participantes. Para aquellos que no necesitaron usar todas las escuelas, las escuelas deben elegirse al azar.

Se necesitaron un mínimo de 10 escuelas (o todas las escuelas) por centro para obtener una muestra representativa. En el caso que una escuela seleccionada se negará a participar, la escuela fue reemplazada por otra elegida al azar. Ningún niño elegible se excluyó de la muestra a menos que esté documentado.

Población.

Los datos fueron obtenidos de cuestionario individuales los cuales se recolectaron de entrevistas de manera presencial con la madre o cuidador primario, cada centro cumpliendo los criterios de obtención previamente mencionados

Se incluyeron la información de los siguientes centros Ciudad de México, Ciudad victoria, Toluca urbano.

Tamaño de la muestra.

Las estimaciones del tamaño de la muestra de numero de sujetos mínima fueron estrictas y definidas de acuerdo con los criterios de GAN, este número mínimo calculado en base al número de hipótesis que se están probando. Se eligió un tamaño de muestra de 3000 para cada grupo de edad para el estudio ISAAC y este tamaño de muestra se utilizará para la Red Global de Asma. Esto le da el siguiente poder de correlación de la prevalencia o severidad significativo. (Global Asthma Network, 2018)

En nuestro caso se tomarán en cuenta los 3 centros dentro de la república mexicana que participaron en GAN fase I.

Herramientas.

Se utilizaron cuestionarios escritos en español adaptados para poder ser utilizados de manera generalizada en toda la población mexicana, (Anexo 1) estos basados en los mismos cuestionarios básicos escritos estandarizados, desarrollados para ISAAC para su uso en las Fases Uno y Tres. Las preguntas demográficas incluyen el nombre del participante, si está permitido, la edad, fecha de nacimiento, escuela (para los adolescentes y niños), sexo y fecha de la entrevista. Los cuestionarios serán codificados utilizando un número único para cada centro, escuela y participante para garantizar la confidencialidad y vincular los cuestionarios entre adultos, adolescentes y niños.

Los cuestionarios básicos escritos, utilizados en ISAAC, tenían una pregunta sobre el asma diagnosticada por un médico, rinitis y eczema agregados. Las preguntas centrales son sensibles y específicas, tienen un buen contenido, constructo y validez concurrente y predictiva. (Global Asthma Network, 2018)

El cuestionario cuenta con diferentes secciones, para diagnóstico de asma, eccema, rinitis, así como factores ambientales, de nacimiento ambientales etc.

Se utilizaron las secciones acerca de diagnóstico y síntomas de asma, así como con la ambientales y de nacimiento en caso de los cuestionarios de los escolares y, las secciones de antecedentes en la sección de adultos.

Preguntas sobre asma.

Estas preguntas se basan en las que se utilizan en ISAAC. Las preguntas centrales de las Fases Uno, Dos y Tres de ISAAC se probaron antes de la Fase Uno e incluyen indicadores sensibles y específicos del asma. Muchas de estas preguntas se han utilizado en ISAAC en 306 centros en 105 países. Fueron traducidos del inglés a 52 idiomas en formas que se entendían localmente. Se han utilizado en publicaciones clave sobre síntomas de asma de ISAAC; Fase Uno, Fase Dos, Fase Tres y más recientemente en los resultados de GAN 2018. (Global Asthma Network, 2018)

Las preguntas centrales se han validado frente a la hiperreactividad bronquial y que fueron utilizadas en el siguiente estudio se enlistan en la siguiente

:

SINTOMAS ASMA	WEST12 ¿Ha tenido sibilancias o silbidos en el pecho en el últimos 12 meses? 1 = si 2 = No 9 = Cualquier otra respuesta	1 = si 2 = No 9 = Cualquier otra respuesta	
LACTANCIA	BRSTFED ALGUNA VEZ ¿Este niño fue amamantado?	1 = Si 2 = No 9 = Cualquier otra respuesta	Pregunta 73 Cuestionario niños
DURACION DE LACTANCIA	NBRSTFED ¿Durante cuánto tiempo fue amamantado este niño?	1 = menos de 6 meses 2 = 6-12 meses 3 = Más de 12 meses 9 = Cualquier otra respuesta	Pregunta 74 cuestionario niños
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ASMA	¿Alguna vez ha tenido asma?	1 = si 2 = No 9 = Cualquier otra respuesta	Cuestionario de adultos

Entrada de datos

Cada centro fue responsable de codificar sus propios datos y el ingreso de datos. Se implementó que al menos el 10% de los datos se ingresen dos veces. Esto permitió la medición de la cantidad de errores cometidos con la entrada de datos.

Agrupación de datos.

Con los datos obtenidos a través de la encuesta, se agruparon en dos bases de datos (escolares y adultos) por cada centro a estudiarse.

Se realizó una correlación entre escolares con síntomas con asma y los cuestionarios de ambos padres. De esta manera obtuvimos los datos pareados de escolares con uno o ambos padres con antecedentes de asma para realizar el análisis de datos.

Criterios de inclusión.

- Pacientes pediátricos de 6-7 años mexicanos participantes.
- Pacientes de los cuales fueron registrados los cuestionarios de ambos padres.
- Pacientes con antecedente de 1 o más padres con antecedentes de asma.

Criterios de exclusión.

- Sujetos los cuales no cuentan con ambos cuestionarios de padre y madre.

Consideraciones éticas.

Se considera una investigación sin riesgo. El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17 considera la investigación sin riesgo como aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En el artículo 23 considera que, tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres o tutores de todos los sujetos, participantes

Análisis Estadístico

Se utilizó un análisis descriptivo de frecuencias y tendencias para la descripción de la población incluyendo medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con las variables. Para la comparación entre grupos se utilizó análisis bivariado mediante el uso de chi cuadrada y la obtención de OR. El valor de significancia que se considerará será de 0.05%.

Definición de variables

- Variables dependientes: aparición de síntomas de asma.

Nombre variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de variable	Relación dependencia	Escala de Medición
síntomas de asma actual	Presencia de sibilancias (signo clínico de obstrucción de las vías respiratorias) en los últimos 12 meses	Respuesta a la pregunta del cuestionario: ¿Ha tenido sibilancias o silbidos en el pecho en el últimos 12 meses? Se consideró la presencia de síntomas asociados a asma cuando un sujeto respondió "sí" a la pregunta	Cualitativa/ Dicotómica	Dependiente	SI Y NO

- Variables independientes:

Nombre variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de variable	Relación dependencia	Escala de Medición
-----------------	------------------------	-----------------------	------------------	----------------------	--------------------

Alimentación al seno materno	lactancia materna es un tipo de alimentación que consiste en que el bebé reciba leche materna	Respuesta a la pregunta del cuestionario: ¿Este niño fue amamantado? Se consideró como recibió lactancia cuando un sujeto respondió "sí" a la pregunta y que no recibió lactancia si el sujeto respondió "no"	Cualitativa/ Dicotómica	Independiente	sí Y NO
DURACION DE LACTANCIA	medición del tiempo en el cual el sujeto recibió alimentación con leche materna	Respuesta a la pregunta del cuestionario: ¿Durante cuánto tiempo fue amamantado este niño? Se consideró como recibió lactancia dividiéndose en 3 subgrupos	Cualitativa ordinal	independiente	1 = menos de 6 meses, 2 = 6-12 meses, 3 = Más de 12 meses
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ASMA	Presencia de familiar consanguíneo madre o padre con diagnóstico de asma, definiéndose este como Asma: enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, caracterizada por la presencia de sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y tos que varían con el tiempo y en intensidad, además de limitación variable del flujo de aire espiratorio.	Respuesta a la pregunta del cuestionario para adultos: ¿Alguna vez ha tenido asma? Se consideró la presencia de síntomas asociados a asma cuando un sujeto respondió "sí" a la pregunta	Cualitativa /dicotómica	Independiente	SI Y NO

RESULTADOS

Dentro de nuestro estudio se incluyeron 3 centros que participaron en GAN fase I, contando con un total de 7671 niños de 6 y 7 años. Del 100% de los participantes el 32.8% pertenecía al centro de Ciudad de México (2515 participantes), el 31.9% a Ciudad Victoria (2444 participantes) y por último el 35.4% a Toluca Urbano (2712 participantes).

Se contó con una distribución homogénea en cuanto a sexo de los participantes contando con un 48,2% de participantes del sexo masculino y 51,8% de sexo femenino.

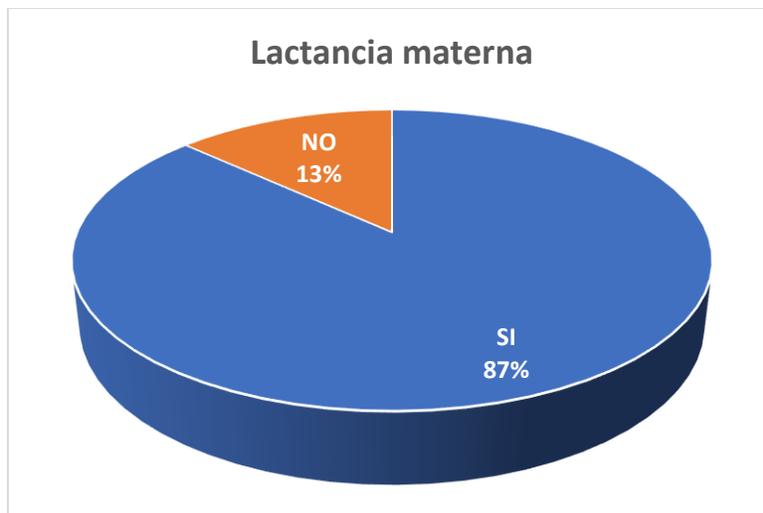
Respecto a los síntomas de asma en los últimos 12 meses se encontró una frecuencia del (9.5%) con un total 725 individuos y la distribución por centros se muestra en la tabla número 3.

TABLA 3. Frecuencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses por centros.

SINTOMAS DE ASMA		SI	NO	TOTAL
CENTRO	Ciudad de México	266 (10,6%)	2249 (89,4%)	2515
	Ciudad Victoria	285 (11,7%)	2159 (88,3%)	2444
	Toluca Urbano	174 (6,4%)	2538 (93,6%)	2712
Total	Total	725	6946	7671
	%	9,5%	90,5%	100,0%

Del total de sujetos estudiados el mayor porcentaje de nuestros pacientes en algún momento recibieron alimentación con seno materno ya sea exclusiva o alimentación mixta.

GRAFICA 1. Alimentación al seno materno en algún momento.



En cuanto a la duración la lactancia no exclusiva o mixta encontramos que el 36.1% recibió lactancia por menos de 6 meses, el 31.8 % duro de 6 a12 meses, un 17.7% lactancia mayor a 12 meses y el 14.4% resto cualquier otro periodo de tiempo.

Respecto a la duración del seno materno de manera exclusiva, encontramos que la mayor parte de los pacientes habían recibido seno materno menos de 6 meses, como podemos observar en la tabla 4.

TABLA 4. Duración de lactancia materna exclusiva.

Duración seno materno exclusivo	totales	porcentaje
MENOS DE 2 MESES	1484	19,3%
DE 2 A 4 MESES	2118	27,6%
5 A 6 MESES	1823	23,8%
MAS DE 6 MESES	1092	14,2%
CUALQUIER OTRA RESPUESTA	1154	15,0%
Total	7671	100,0%

Podemos observar que la mayoría recibió algún tipo de lactancia. En la alimentación al seno materno exclusiva se encuentra un mayor porcentaje durante los primero 6 meses y posteriormente ven disminuidos el número de individuos y porcentaje de administración y sustituido por lactancia mixta.

Observamos que la alimentación al seno materno por al menos 6 meses se cumple en todos los centros De igual manera podemos ver que la tendencia de administración de lactancia materna exclusiva frente a lactancia mixta se mantiene independientemente del centro estudiado. (tabla 5 Y 6).

TABLA 5. Duración de lactancia materna en algún momento por centros

	SINTOMAS DE ASMA	MENOS 6 MESES	6 A12 MESES	MAS DE 12 MESES	OTRA RESPUESTA	TOTAL
CENTRO	Ciudad de México	843 (33.5%)	862 (34.3 %)	455 (18.1%)	355 (14.1%)	2515
	Ciudad Victoria	993 (40.6%)	635 (26%)	416 (17%)	400 (16.4%)	2444
	Toluca Urbano	935 (34.5%)	943 (34.8%)	483 (17.8%)	351 (12.9%)	2712
Total	Total	2771	2440	1354	1106	7671
	%	36.10%	31.80%	17.70%	14.40%	100%

TABLA 6. Duración de lactancia materna exclusiva por centros.

	SINTOMAS DE ASMA	MENOS 2 MESES	2 A 4 MESES	4 A 6 MESES	MAS DE 6 MESES	OTRA RESPUESTA	TOTAL
CENTRO	Ciudad de México	457 (18.2%)	697 (27.7 %)	620 (15.5%)	390 (15.5%)	351 (14.0%)	2515
	Ciudad Victoria	575 (23.5%)	629 (25.7%)	539 (22.1%)	294 (12%)	407 (16.7%)	2444
	Toluca Urbano	452 (16.7%)	792 (29.2%)	664 (24.5%)	408 (15%)	396 (14.6%)	2712
Total	Total	1484	2118	1823	1092	1154	7671
	%	19.30%	27.60%	23.80%	14.20%	15.00%	100%

Al analizar la relación entre sibilancias en los últimos 12 meses y los antecedentes de haber recibido en algún momento alimentación al seno materno encontramos los siguiente:

TABLA 7. Relación alimentación seno materno y síntomas de asma en los últimos 12 meses.

CENTRO	Lactancia materna		Total		
	SI	NO			
Ciudad de México	Síntomas de asma	SI	225	41	266
		NO	1960	289	2249
	Total		2185	330	2515
Ciudad Victoria	Síntomas de asma	SI	241	44	285
		NO	1833	326	2159
	Total		2074	370	2444
Toluca Urbano	Síntomas de asma	SI	154	20	174
		NO	2245	293	2538
	Total		2399	313	2712
Total	SINTOMAS DE ASMA	SI	620	105	725
			85,5%	14,5%	100,0%
	NO	6038	908	6946	
		86,9%	13,1%	100,0%	
	TOTAL		6658	1013	7671
		86,8%	13,2%	100,0%	

Como podemos observar la mayoría de nuestros pacientes habían recibido lactancia materna, sin embargo al evaluar la influencia de este factor para presentar sibilancias en los últimos 12 meses de los sujetos a los 6 y 7 años ,los síntomas de asma no se modificaba de manera sustancial. Al

realizar el análisis estadístico de los datos no encontramos diferencias estadísticamente significativas al tener un valor de significancia mayor a 0.05.

Decidimos valorar si el tiempo de lactancia materna tanto exclusiva como no, conferiría un factor de riesgo o protector. Encontramos que la duración de la lactancia mayor que 6 o 12 meses no tenía un cambio significativo en la presencia de síntomas de asma.

TABLA 8. Relación alimentación seno materno y duracion de lactancia materna.							
CENTRO			Lactancia materna				Total
			Menos 6 meses	6 a 12 meses	mas de 12 meses	otra respuesta	
Ciudad de México	Síntomas de asma	SI	93	89	46	38	266
		NO	750	773	409		2249
	Total		843	862	455	355	2515
Ciudad Victoria	Síntomas de asma	SI	107	83	46	49	285
		NO	886	552	370	351	2159
	Total		993	635	416	400	2444
Toluca Urbano	Síntomas de asma	SI	56	58	36	23	174
		NO	879	884	447	328	2538
	Total		935	943	483	351	2712
Total	SINTOMAS DE ASMA	SI	256	231	128	110	725
			35.30%	31.90%	17.70%	15.20%	100,0%
	NO		2515	2209	1226	996	6946
			36.20%	31.90%	17.70%	14.30%	100,0%
	TOTAL		2771	2440	1354	1106	7671
		36.10%	31.80%	17.70%	14.40%	100,0%	

Posteriormente estudiamos las sibilancias únicamente a los pacientes que contaban con alguno o los dos padres con antecedente de asma. Valoramos si dar seno materno más de **12 meses** protegía para síntomas de asma en los últimos 12 meses en los 3 grupos (1 papa con asma 2 papas con asma o ninguno) No encontramos una relación significativa (tabla 9).

TABLA 9. Síntomas de asma de acuerdo con antecedentes de atopía en padres y su asociación a lactancia materna					
CENTRO			Lactancia materna		Total
			Si	No	
Ambos padres asma	Síntomas de asma	SI	13	0	13
		NO	26	3	29
	Total		39 (92.9%)	3 (7.1%)	42
	Síntomas de asma	SI	74	7	81

Un padre con asma		NO	321	43	364
	Total		395	50	445
Ningún padre con asma	Síntomas de asma	SI	533	98	631
		NO	5691	862	6553
	Total		6224(86.6%)	960 (13.4%)	7184(100%)
Total	SINTOMAS DE ASMA	SI	620	105	725
			85.50%	14.50%	100,0%
		NO	6038	908	6946
		86.90%	13.10%	100,0%	
	TOTAL		6658	1013	7671
		86.80%	13.20%	100%	

Al estudiar la relación de la presencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses con respecto a la duración de la lactancia materna ya sea exclusiva o no. Y analizar si la alimentación al seno materno más de **6 meses** protegía para síntomas de asma en alguno de los 3 grupos (1 papa con asma 2 papas con asma o ninguno), no encontramos una relación estadísticamente significativa.

TABLA 10. Relación duración de lactancia materna asociado a síntomas de asma en pacientes con padres asmáticos.

			Lactancia materna				Total
			Menos 6 meses	6 a 12 meses	mas de 12 meses	otra respuesta	
Ambos padres asma	Síntomas de asma	SI	5	5	3	0	13
		NO	14	11	2	2	29
	Total		19 (45.2%)	16(38.5%)	5(11.9%)	2(4.8%)	42 (100%)
Un padre con asma	Síntomas de asma	SI	32	32	11	6	285
		NO	132	124	63	45	364
	Total		164(36.3%)	156(35.1%)	74(16.6%)	51(11.5%)	445(100%)
Ningún padre con asma	Síntomas de asma	SI	219	194	114	104	631
		NO	2369	2074	1161	949	6553
	Total		2588(36.0%)	2074(31.6%)	1161(17.7%)	949(14.5%)	7184(100%)
Total	SINTOMAS DE ASMA	SI	256	231	128	110	725
			35.30%	31.90%	17.70%	15.20%	100,0%
		NO	2515	2209	1226	996	6946
		36.20%	31.90%	17.70%	14.30%	100,0%	
	TOTAL		2771	2440	1354	1106	7671
		36.10%	31.80%	17.70%	14.40%	100,0%	

TABLA 11. Relación duración de lactancia materna exclusiva asociado a síntomas de asma en pacientes con padres asmáticos.								
			Lactancia materna				TOTAL	
			Menos 2 meses	2 a 4 meses	4 a 6 meses	mas de 6 meses		Otra respuesta
Ambos padres asma	Síntomas de asma	SI	0	6	5	2	0	13
		NO	8	9	10	0	2	29
	Total		8(19.0%)	15(35.7%)	15(35.7%)	2(4.8%)	2(4.8%)	42 (100%)
Un padre con asma	Síntomas de asma	SI	11	31	23	10	6	81
		NO	66	102	94	54	48	364
	Total		77(17.3%)	133(29.9%)	117(26.3%)	64(14.4%)	54(12.1%)	445(100%)
Ningún padre con asma	Síntomas de asma	SI	133	156	145	91	106	631
		NO	1266	1814	1546	935	992	6553
	Total		1399(19.5%)	1970(27.4%)	1691(23.5%)	1026(14.3%)	1098(15.3%)	7184(100%)
Total	SINTOMAS DE ASMA	SI	144	193	173	103	112	725
			19.90%	26.60%	23.90%	14.20%	15.40%	100,0%
	NO	1340	1925	1650	989	10042	6946	
		19.30%	27.60%	23.80%	14.20%	15.00%	100,0%	
	TOTAL		1494	2118	1823	1092	7671	
		19.30%	27.80%	23.80%	14.20%	15.00%	100,0%	

Discusión

El asma es la enfermedad crónica más común entre los niños en todo el mundo, con un estimado de 300 millones de niños que viven con asma en todo el mundo. (Dooley & Pillai, 2021). Dado que las exposiciones en la vida temprana pueden afectar la aparición posterior de enfermedades respiratorias como el asma, existe un interés considerable en identificar las exposiciones ambientales o de estilo de vida que pueden modificarse en la infancia para prevenir el asma infantil, particularmente en niños de alto riesgo. Nuestro estudio tiene por objetivo evaluar el efecto de la lactancia materna para el desarrollo de síntomas de asma en escolares de 6 y 7 años con antecedentes de padre y/o madre de asma. Hasta el momento este es el primer estudio en evaluar el efecto de la duración de la lactancia materna, así como el papel que juega en hijos de padres con antecedente de asma en pacientes mexicanos para el desarrollo de síntomas de asma. El conocer esto nos permitirá poder dar recomendaciones que beneficien la salud pública, y en algún momento pueda llegarse a entender y modificar el desarrollo de esta enfermedad.

Estudiamos con un total de 7671 niños de 6 y 7 años de 3 zonas de México. Estos datos nos permitieron valorar la relación que existe entre la lactancia materna y la duración de la misma en hijos de padres con antecedente de asma. Para nuestra variable de sibilancias en los últimos 12 meses no encontramos una relación significativa de la alimentación al seno materno con una duración mayor a 6 meses u 12 meses en relación con antecedente de asma en padre/madres.

Existen múltiples estudios que valoran la lactancia materna o el antecedente de asma familiar, sin embargo, existen muy pocos, que valoren la relación existente entre ambas y el efecto en el desarrollo de sibilancias. Quigley et al., 2018 encontró evidencia de que la lactancia materna con duración ≥ 12 meses fue significativamente protectora en los bebés nacidos de madres con asma (aRR 0,52), mientras que la asociación fue moderada y no significativa en los nacidos de madres sin asma (aRR 0,84).

A pesar de que múltiples estudios refieren el efecto protector de la lactancia para algunas enfermedades atópicas, existen resultados heterogéneos. Nuestro estudio no encontró un efecto protector de la lactancia en pacientes con antecedentes familiares de asma. Algunos autores sugieren que los bebés susceptibles a la atopia, y con un menor riesgo de infecciones en la primera infancia, por ejemplo, debido a la lactancia materna, puede resultar en un estímulo reducido para la producción de citocinas Th1 y, por lo tanto, en un predominio de las citocinas proinflamatorias involucradas en afecciones relacionadas con el asma. Esto puede explicar por qué la lactancia materna no se asoció con un menor riesgo de sibilancias persistentes en niños con antecedentes de atopia. Además, la leche materna de madres atópicas contiene concentraciones relativamente altas de IL-4, IL-5 y IL-13; estas citoquinas están involucradas en la producción de IgE y la inducción de eosinófilos, que son parte de la respuesta inmune a la enfermedad alérgica ; esto puede explicar por qué la lactancia materna no se asocia con un riesgo reducido de asma en los hijos de madres asmáticas.(Quigley et al., 2018)

Hay varios mecanismos propuestos por los cuales la lactancia materna podría disminuir el desarrollo de asma en los niños, incluida la transmisión de factores inmunomoduladores que afectan directamente el sistema inmunológico del niño o estimulan la alveolarización (por ejemplo, citoquinas, inmunoglobulinas, ácidos grasos poliinsaturados y quimiocinas), reduciendo la frecuencia y gravedad de las infecciones respiratorias, y/o mayor desarrollo de la flora intestinal neonatal. (Rosas-Salazar et al., 2015). Aunque varios estudios han descubierto que la lactancia materna protege contra el asma o síntomas como sibilancias, un metaanálisis reciente encontró que la evidencia de esta asociación fue inconsistente entre los estudios, no contamos con información suficiente para identificar el motivo de estas diferencia, sin embargo se observa que los estudios que se valoran cuentan con una alta heterogeneidad ($I^2 = 63\%$ en 29 estudios) relacionada con las diferencias en los diseños y entornos de los estudios que podrían explicar estos diferentes resultados. (Klopp et al., 2017). Nuestro estudio no logró identificar la lactancia materna como un factor de protección o de riesgo para el desarrollo de asma en escolares mexicanos.

Valoramos en nuestro estudio los pacientes con antecedentes de asma, los cuales se dividieron en 3 grupos antecedente de asma en únicamente madre, únicamente padre o ambos padres ,no se vio una diferencia significativa en cuanto aumento de riesgo de sibilancias en los últimos 12 meses con respecto a los antecedentes familiares. El estudio de Venter et al.(2021) encontró que los antecedentes maternos de asma se asociaron significativamente con un mayor riesgo de desarrollo infantil de asma (HR= 1,77; IC 95%: 1,30-2,40; $p < 0,01$) y sibilancias (HR = 1,65; IC 95%: 1,24-2,19; $p < 0,01$;). Sin embargo este no estudio a ambos padres en comparación con el estudio realizado por Mirzakhani et al. (2019) el cual examinó los efectos de el antecedente de asma de los padres sobre el riesgo de asma infantil y sibilancias recurrentes a la edad de 3 años. El riesgo más alto se observó entre los niños con ambos padres asmáticos en comparación con los padres no asmáticos. Este riesgo fue relativamente menor si solo la madre era asmática (aHR = 1,70, IC del 95%: 1,17-2,40).

Nosotros no encontramos que los antecedentes de asma familiar en ninguno de los tres grupos confieran un mayor un riesgo para el desarrollo de síntomas de asma en escolares.

Al igual existen reportes de una relación directa de la duración de la lactancia y su efecto de protección. Encontramos un estudio de casos y controles por (Rosas-Salazar et al., 2015) quienes reportaron que las estimaciones del efecto de la lactancia con una duración entre 0 y 6 meses sugirieron un efecto protector sobre el asma en comparación con no amamantar, mientras que las estimaciones del efecto para las categorías posteriores a 6 meses no. Esto contrasta con lo encontrado por (Venter et al., 2021) donde la duración de la lactancia se asoció significativamente con el menor riesgo de desarrollo de asma y sibilancias encontrando que una duración más prolongada de la lactancia materna se asoció con un menor riesgo de asma infantil y sibilancias . Al igual se encontró una mayor protección con el aumento de la exclusividad de la lactancia materna en los primeros 6 meses de vida, y por la duración más prolongada de la lactancia materna.(Azad et al., 2017). En cuanto la relación del tiempo de lactancia materna y su relación para presentar síntomas de asma, nuestro estudio no encontró diferencias significativas.

Nuestro estudio valoro la interacción de lactancia materna exclusiva, así como la no exclusiva o mixta, nosotros no encontramos diferencias significativas en ninguno de los dos métodos de alimentación. Un estudio de cohorte indicó que cualquier modo de alimentación infantil que no sea la lactancia materna directa ya sea leche extraída o leche extraída o fórmula se asocia con una mayor probabilidad de asma posible o probable a los 3 años de edad. .La prevalencia fue mayor entre los lactantes que recibieron leche materna y fórmula (14,9 %), y fue más alta entre los lactantes alimentados exclusivamente con fórmula (15,8 %)(Klopp et al., 2017)

Se ha observado que el efecto protector de la lactancia materna se ve modificado a través del tiempo dos revisiones sistemáticas recientes han demostrado que la lactancia materna se asocia a menor riesgo de asma y sibilancias en la infancia, pero el efecto sobre el asma y las sibilancias parece ser más fuerte en los más pequeños (0-2 años de edad) que en niños mayores (7 años o más) .Quigley et al., 2018 encontró que la lactancia materna durante 6-9 meses se asoció con una menor probabilidad de sibilancias a los 9 meses, 3 años y en menor medida a los 5 años. Su relación más fuerte fue a los 3 años, cuando la lactancia materna exclusiva durante 1 a 3 meses o de 3 a 6 meses se asoció con una menor probabilidad de sibilancias en el último año (OR ajustado 0,81 y 0,82 respectivamente, pero a la edad de 7 y 11 años, no hubo asociación. La relación decreciente entre la lactancia materna y las sibilancias a lo largo del tiempo se confirmó mediante una interacción entre la lactancia materna (como una tendencia lineal) y la edad en el modelo completamente ajustado (P=0,0003). Esta disminución del efecto protector a lo largo del tiempo explicaría el en nuestro estudio el cual fue realizado en escolares de 6-7 años, no encontramos datos estadísticamente significativos.

Nuestro estudio es de los pocos que estudiaron la asociación de la lactancia materna en pacientes con antecedentes de atopia como factores de riesgo para síntomas de asma, no encontramos una asociación con los factores estudiados, sin embargo, México cuenta con muy pocos estudios que nos pueda orientar en las características específicas de asma en nuestra población, y esta investigación puede servir de parteaguas para el estudio más completo de esta patología. Y valorar este y otros factores de riesgo en otro grupo de edad. Probablemente la valoración de estas variables en un grupo de edad menor nos podría mostrar una relación más significativa.

Conclusión

El asma es una enfermedad común en México y en el mundo, nuestro estudio encontró una frecuencia de 9.5% de la población, al estudiar la lactancia materna como factor de riesgo para presentar síntomas de asma en nuestra población. No existió una asociación de la presencia de ausencia de lactancia para el desarrollo de síntomas de asma en pacientes con antecedentes de asma familiar. A su vez no encontramos una relación de síntomas de asma en cuanto el tiempo de duración menor a 6 meses, más de 6 meses o mayor a 12 meses. Tampoco hubo una diferencia significativa en cuanto a la alimentación con seno materno exclusivo comparado con lactancia mixta. Tanto en niños con o sin antecedentes de atopia familiar. Sería importante valorar este factor de riesgo en otros grupos de edad ya que se ha visto una disminución del efecto protector de la lactancia con respecto a una mayor edad. A su vez completar el estudio con un análisis que nos pueda excluir la influencia de otros factores ambientales y genéticos, para valorar de manera aislada el efecto de la lactancia. Sin embargo, ofrecemos un vistazo del panorama del asma y su relación con la lactancia en pacientes mexicanos, aportando información para futuras investigaciones que defina las características específicas de nuestra población y así poder determinar medidas para mejorar la salud pública de nuestro país.

Limitaciones del estudio

Al ser un estudio transversal se limitan la inferencia de causalidad en los factores a valorar.

Los estudios los cuales se basan en cuestionarios pueden verse influenciados por algunos sesgos de los cuales el principal es el sesgo de memoria, al responder los cuestionarios.

La explicación de cómo contestar los cuestionarios en ocasiones provino de personal entrenado que no pertenece al área de la salud, por médicos generales o especialistas. Esta heterogeneidad en quién y cómo se explicaba el instrumento puede llevar a importantes variaciones en cuanto a la comprensión de los niños y sus padres de cómo diligenciar el cuestionario y, por tanto, en sus respuestas.

Las escuelas de acuerdo con su cercanía a los centros de investigación pueden generar un sesgo de selección ya que en muchas ciudades solo se eligió un centro, el cual pudo estar ubicado en lugares donde las condiciones sociodemográficas no reflejan lo que ocurre en toda el área representada por el centro.

Referencias bibliográficas

- Acevedo, N., Alhamwe, B. A., Caraballo, L., Ding, M., Ferrante, A., Garn, H., Garsen, J., Hii, C. S., Irvine, J., Llinás-Caballero, K., López, J. F., Miethe, S., Perveen, K., von Strandmann, E. P., Sokolowska, M., Potaczek, D. P., & van Esch, B. C. A. M. (2021). Perinatal and early-life nutrition, epigenetics, and allergy. *Nutrients*, *13*(3), 1–53. <https://doi.org/10.3390/nu13030724>
- Azad, M. B., Vehling, L., Lu, Z., Dai, D., Subbarao, P., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Lefebvre, D. L., Sears, M. R., Anand, S. S., Befus, A. D., Brauer, M., Brook, J. R., Chen, E., Cyr, M., Daley, D., Dell, S., Denburg, J. A., ... To, T. (2017). Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: A longitudinal birth cohort study. *European Respiratory Journal*, *49*(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.02019-2016>
- Carter, J. H., Woolcott, C. G., Liu, L., & Kuhle, S. (2019). Birth weight for gestational age and the risk of asthma in childhood and adolescence: A retrospective cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, *104*(2), 179–183. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315059>
- Castro-Rodriguez, J. A., Forno, E., Rodriguez-Martinez, C. E., & Celedón, J. C. (2016). Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *4*(6), 1111–1122. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.05.003>
- Del-Rio-Navarro, B., Del Rio-Chivardi, J. M., Berber, A., Sienra-Monge, J. J. L., Rosas-Vargas, M. A., & Baeza-Bacab, M. (2006). Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy and Asthma Proceedings*, *27*(4), 334–340. <https://doi.org/10.2500/aap.2006.27.2880>
- den Dekker, H. T., Sonnenschein-van der Voort, A. M. M., Jaddoe, V. W. V., Reiss, I. K., de Jongste, J. C., & Duijts, L. (2016). Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years: The Generation R Study. *Pediatric Allergy and Immunology*, *27*(5), 486–492. <https://doi.org/10.1111/pai.12576>
- Dooley, A. A., & Pillai, D. K. (2021). Paediatric obesity-related asthma: Disease burden and effects on pulmonary physiology. *Paediatric Respiratory Reviews*, *37*, 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.04.002>
- Ferrante, G., & La Grutta, S. (2018). The burden of pediatric asthma. *Frontiers in Pediatrics*, *6*(June), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00186>
- GEMA5.0. (2020). *Guía española para el manejo del asma*.
- Global Asthma Network. (2018). *The Global Asthma Report 2018*. <http://globalasthmareport.org/burden/burden.php>
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2021). *Global Initiative for Asthma*. <https://ginasthma.org/>
- Güngör, D., Nadaud, P., Lapergola, C. C., Dreibelbis, C., Wong, Y. P., Terry, N., Abrams, S. A., Beker, L., Jacobovits, T., Järvinen, K. M., Nommsen-Rivers, L. A., O'Brien, K. O., Oken, E., Pérez-

- Escamilla, R., Ziegler, E. E., & Spahn, J. M. (2019). Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: A systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, *109*, 772S-799S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy283>
- Hartwig, F. P., De Mola, C. L., Davies, N. M., Victora, C. G., & Relton, C. L. (2017). Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS ONE*, *12*(3), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173070>
- Klopp, A., Vehling, L., Becker, A. B., Subbarao, P., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Lefebvre, D. L., Sears, M. R., Daley, D., Silverman, F., Hayglass, K., Kobor, M., Kollmann, T., Brook, J., Ramsey, C., Macri, J., Sandford, A., Pare, P., Tebbutt, S., ... Hystad, P. (2017). Modes of Infant Feeding and the Risk of Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *Journal of Pediatrics*, *190*, 192-199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.012>
- Lai, C. K. W., Beasley, R., Crane, J., Foliaki, S., Shan, J., Weiland, S., & the ISAAC Phase Three Department. (2009). Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, *852*, 1–12.
- Lodge, C., Tan, D., Lau, M., Dai, X., Tham, R., Lowe, A., Bowatte, G., Allen, K., & Dharmage, S. (2015). Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *104*, 38–53. <https://doi.org/10.1111/apa.13132>
- Mallol, J., Solé, D., Asher, I., Clayton, T., Stein, R., Soto-Quiroz, M., & the Latin American ISAAC Collaborators Group. (2000). Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatric Pulmonology*, *30*(6), 439–444. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200012\)30:6<439::aid-ppul1>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200012)30:6<439::aid-ppul1>3.0.co;2-e)
- Matheson, M. C., López-Polín D´Olhaberriague, A., Burgess, J. A., Giles, G. G., Hopper, J. L. H., Johns, D. P. J., Abramson, M. J., Walters, E. H., & Dharmage, S. C. (2018). PRETERM BIRTH AND LOW BIRTH WEIGHT CONTINUE TO INCREASE THE RISK OF ASTHMA FROM AGE 7 TO 43. *Journal of Asthma*, *54*(6), 616–623. <https://doi.org/doi: 10.1080/02770903.2016.1249284>.
- Miliku, K., & Azad, M. B. (2018). Breastfeeding and the Developmental Origins of Asthma: Current Evidence, Possible Mechanisms, and Future Research Priorities. *Nutrients*, *10*(995), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu10080995>
- Mirzakhani, H., Carey, V. J., Zeiger, R., Bacharier, L. B., O’connor, G. T., Schatz, M. X., Laranjo, N., Weiss, S. T., & Litonjua, A. A. (2019). Impact of parental asthma, prenatal maternal asthma control, and vitamin D status on risk of asthma and recurrent wheeze in 3-year-old children. *Clinical and Experimental Allergy*, *49*(4), 419–429. <https://doi.org/10.1111/cea.13320>
- Ogbuanu, I. U., Karmaus, W., Arshad, S. H., Kurukulaaratchy, R. J., & Ewart, S. (2009). Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: A prospective birth cohort study. *Thorax*, *64*(1), 62–66. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101543>
- Owora, A. H., & Zhang, Y. (2021). Childhood wheeze trajectory-specific risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, *32*(1), 34–50. <https://doi.org/10.1111/pai.13313>

- Quigley, M. A., Carson, C., & Kelly, Y. (2018). Breastfeeding And Childhood Wheeze: Age-Specific Analyses And Longitudinal Wheezing Phenotypes As Complimentary Approaches To The Analysis Of Cohort Data Maria. *American Journal of Epidemiology*, 27708(February), 1–19. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy057/4959632>
- Rodríguez-Martínez, C. E., Sossa-Briceño, M. P., & Castro-Rodríguez, J. A. (2017). Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: A systematic review of the literature. *Journal of Asthma and Allergy*, 10, 83–98. <https://doi.org/10.2147/JAA.S128319>
- Rosas-Salazar, C., Forno, E., Brehm, J. M., Han, Y. Y., Acosta-Pérez, E., Cloutier, M. M., Wakefield, D. B., Alvarez, M., Colón-Semidey, A., Canino, G., & Celedón, J. C. (2015). Breastfeeding duration and asthma in Puerto Rican children. *Pediatric Pulmonology*, 50(6), 527–534. <https://doi.org/10.1002/ppul.23061>
- Sherwood, W. B., Kothalawala, D. M., Kadalayil, L., Ewart, S., Zhang, H., Karmaus, W., Arshad, S. H., & Holloway, J. W. (2020). *Epigenome-Wide Association Study Reveals Duration of Breastfeeding Is Associated with Epigenetic Differences in Children*.
- van den Elsen, L. W. J., Garssen, J., Burcelin, R., & Verhasselt, V. (2019). Shaping the gut microbiota by breastfeeding: The gateway to allergy prevention? *Frontiers in Pediatrics*, 7(FEB), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00047>
- Venter, C., Palumbo, M. P., Sauder, K. A., Glueck, D. H., Liu, A. H., Yang, I. V., Ben-Abdallah, M., Fleischer, D. M., & Dabelea, D. (2021). Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organization Journal*, 14(3), 100526. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100526>
- Verduci, E., Banderali, G., Peroni, D., Lassandro, C., & Radaelli, G. (2017). Duration of exclusive breastfeeding and wheezing in the first year of life: A longitudinal study. *Allergologia et Immunopathologia*, 45(4), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.08.013>
- Zhang, J., Ma, C., Yang, A., Zhang, R., Gong, J., & Mo, F. (2018). Is preterm birth associated with asthma among children from birth to 17 years old? -A study based on 2011-2012 US National Survey of Children's Health. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0583-9>