



CAPÍTULO 3

FACTORES DE RIESGO EN LAS IRA BAJAS

Cesar G. Victora, MD, Ph.D

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la causa de 4,3 millones de muertes en niños menores de 5 años anualmente, las cuales representan 21,3% de todas las muertes en este grupo de edad (1, 2). Para reducir estas cifras alarmantes es necesario complementar con medidas preventivas los esfuerzos dirigidos a mejorar el manejo de casos. La presente revisión enfocará los resultados de estudios epidemiológicos sobre factores de riesgo en las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB). Como la mayoría de las muertes causadas por tales infecciones ocurre en las áreas menos desarrolladas del mundo, la revisión se concentrará en estudios provenientes de países en desarrollo, complementándose con estudios de las áreas desarrolladas cuando sea necesario.

Las IRAB -incluyendo neumonía y bronquiolitis, entre otras- son responsables de la gran mayoría de muertes por IRA en las áreas menos desarrolladas del mundo. Por lo tanto, se ha dado prioridad a la revisión de artículos referentes a IRAB más que a los de IRA en general. Sin embargo existen grandes inconherencias en las definiciones de casos usadas por los diferentes investigadores. La mayoría de estudios ha contado básicamente con la información proporcionada por las madres sobre la presencia de tos y la severidad de los signos tales como ayuno o dificultad respiratoria. Otros estudios registraron la presencia de signos específicos tales como estertores, retracción torácica o taquipnea, y sólo algunos emplearon criterios radiológicos. Adicionalmente, el número de estudios sobre mortalidad es muy limitado y la mayoría de ellos está dirigida a la morbilidad reportada, la asistencia a las clínicas o las admisiones hospitalarias. Todos los estudios carecen de datos que respalden la validez de los diag-

nósticos. Por lo tanto, aunque se ha excluido los estudios con defectos obvios, la revisión presente se basa en estudios con variables de definiciones de casos y de cierta calidad metodológica.

Para los propósitos de esta revisión, los factores de riesgo en las IRAB se organizaron en demográficos, socioeconómicos, ambientales, nutricionales y de comportamiento. Las inmunizaciones representan también una estrategia importante y prometedoras para la prevención de IRAB e incluyen no solo las vacunas relativamente nuevas, desarrolladas específicamente contra agentes como el *Haemophilus influenzae* (tipo b) y el *Streptococcus pneumoniae*, sino las vacunas contra el sarampión y la tos ferina. Sin embargo, este tema se revisa en otro capítulo de este libro.

II. FACTORES DE RIESGO DEMOGRÁFICOS

a) Sexo

En un número considerable de estudios realizados en la comunidad, los varones parecen ser más afectados por las IRAB que las mujeres (2, 3). En estudios basados en datos de clínicas sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de sesgo en el sexo al buscar asistencia.

El riesgo atribuible al sexo masculino lo confirmaron dos estudios recientes de casos y controles de neumonía en Brasil (4, 5). En uno de ellos (4), el predominio masculino se observó inversamente relacionado con la edad: mientras 74% de los casos menores de 6 meses fue de varones, esta proporción fue de sólo 51% entre niños mayores de un año.

b) Edad

Aunque la incidencia general de las IRAB es razonablemente estable durante los primeros cinco años de vida, la mortalidad se concentra en la infancia (6). De hecho, cerca de la mitad de las muertes debido a enfermedades respiratorias entre los niños menores de 5 años ocurre en los primeros seis meses (2). Este dato tiene grandes implicaciones para las campañas preventivas ya que muestra la necesidad de centrar la atención en los infantes más pequeños. Los factores responsables de la concentración tan temprana de muertes, incluyen inmadurez inmunológica, bajo peso al nacer, nacimiento prematuro y destete temprano.

III. FACTORES DE RIESGO SOCIOECONÓMICOS

a) Ingreso familiar

La primera indicación de que las IRAB están asociadas a factores socioeconómicos, es la diferencia amplia entre países. Aunque los niños menores de 5 años de todo el mundo presentan aproximadamente el mismo número de episodios de IRA -cerca de cinco por niño por año (2, 7)-, la incidencia anual de neumonía va de 3 a 4% en las áreas desarrolladas y de 10

a 20% en países en desarrollo (2). Las muertes por neumonía primaria infantil han sido virtualmente erradicadas en los países desarrollados.

Con respecto a la mortalidad, se presentan también diferencias dentro de un mismo país o incluso dentro de una misma ciudad. En el sur de Brasil, la tasa de mortalidad por IRAB en los niños de familias con un ingreso menor de US\$50 mensuales, fue de 12 por 1000 nacidos vivos; 16% de todos los niños en este grupo de ingreso familiar, fue admitido al hospital con IRAB alrededor de la edad de 20 meses. Entre más de 600 niños de familias con un ingreso mensual mayor de US\$300, no hubo muertes por neumonía y solo 2% fue admitido a un hospital con IRAB (8).

b) Educación de los padres

La menor educación en las madres se asocia con un incremento en el riesgo de hospitalizaciones y en la mortalidad por IRAB (9); esta asociación fue reducida pero todavía prevaleció después de un ajuste significativo para variables de confusión. En un estudio de casos y controles en Brasil, sin embargo, la educación del padre tuvo un efecto mayor que la de la madre cuando ambas variables se incluyeron en un modelo explicativo (5). Estos datos sugieren que, aunque los factores de confusión cuentan para algunos de los efectos crudos de la educación materna, esta variable tiene un papel independiente en la etiología de las IRAB.

c) Lugar de residencia

Las incidencias de IRA varían marcadamente entre niños provenientes de los sitios urbanos (cinco a nueve episodios por niño por año) y los rurales (tres a cinco episodios) (2). Esto puede deberse al incremento de la transmisión debido a la aglomeración en las ciudades (ver más adelante).

IV. FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Los factores de riesgo ambientales más frecuentemente estudiados en las infecciones respiratorias, incluyen exposición al humo, el hacinamiento y el enfriamiento.

a) Exposición al humo

El humo incluye varios contaminantes que afectan el tracto respiratorio. Las principales fuentes de humo que afectan a los niños en países en desarrollo incluyen la contaminación atmosférica, la contaminación doméstica por residuos orgánicos y el fumar pasivamente.

a.1) Contaminación atmosférica

El aumento bien documentado de la mortalidad debido a enfermedades respiratorias durante la gran neblina de Londres en 1952 (10) y durante otros incidentes agudos de contaminación del aire (7, 11), ha estimulado la investigación sobre la

asociación entre niveles más bajos de contaminación atmosférica y las infecciones respiratorias en niños. Estos estudios son particularmente relevantes para muchas ciudades en América Latina, tales como México DF, Santiago de Chile y São Paulo en Brasil, en las cuales la contaminación del aire es a menudo muy alta.

Existe evidencia, basada en estudios de países en desarrollo, que apoya el efecto de las partículas suspendidas de dióxido de sulfuro, mientras que los efectos del dióxido de nitrógeno y del ozono son todavía debatibles (7). Otros contaminantes han sido todavía menos estudiados.

Uno de los más importantes entre los estudios mencionados ha sido el Estudio de Seis Ciudades de Estados Unidos (12), el cual mostró un gran incremento en el riesgo de tos y de enfermedades respiratorias bajas en asociación con partículas y sulfatos suspendidos. Un estudio reciente de Utah (13) mostró que la admisión a los hospitales de niños preadolescentes con neumonía, pleuresía, bronquitis y asma, fue de dos a tres veces más alta durante los inviernos cuando una procesadora de acero permaneció abierta que cuando estuvo cerrada. Los niveles de la contaminación por partículas finas estuvieron directamente relacionados a las tasas de admisión hospitalaria.

Un estudio ecológico reciente en la República Checa (14), mostró una asociación fuerte entre la mortalidad respiratoria posneonatal y los niveles totales de partículas suspendidas y posiblemente de dióxido de sulfuro. Varios de los factores de confusión fueron controlados para este estudio.

Otro estudio ecológico brasileño (15) comparó las tasas de mortalidad por neumonía infantil con el nivel promedio de partículas suspendidas para 27 barrios de Río de Janeiro. Se observó una asociación directa ($r=0,30$), independiente de las diferencias socioeconómicas encontradas.

Los estudios de los efectos en la salud de la contaminación atmosférica, han sido afectados por varias dificultades metodológicas, incluyendo su diseño ecológico, los problemas para medir la contaminación aérea y las dificultades para separar las causas de morbilidad respiratoria infecciosas de las no infecciosas (7).

a.2) Contaminación doméstica por residuos orgánicos

El costo alto y la disponibilidad limitada de electricidad y de combustibles en muchos países en desarrollo, conducen al frecuente uso doméstico de combustibles orgánicos, los cuales incluyen madera y desperdicios humanos y agrícolas. Se calcula que en estos países, 30% de las viviendas urbanas y 90% de las rurales emplean tales combustibles como la mayor fuente de energía para cocinar y generar calor (16). Estos materiales se queman usualmente bajo condiciones ineficientes y a menudo sin ningún tipo de chimenea. En estos hogares, los niveles de partículas son cerca de 20 veces mayores que en los de países desarrollados (17).

Estudios de Nepal (18), Gambia (19), Zimbawe (20), Sudáfrica (21), Argentina

(22) y Estados Unidos (23, 24), han mostrado mayor morbilidad respiratoria entre niños pequeños expuestos a la contaminación intramuros. En el estudio de Nepal, la incidencia de las IRA —particularmente la de casos graves— se asoció directamente con el número de horas que cada infante permaneció cerca de una estufa. Los niños indígenas americanos menores de dos años expuestos a estufas de leña, tuvieron cerca de cinco veces más probabilidades de tener neumonía confirmada radiológicamente que los niños de la misma edad y sexo de hogares sin tales estufas. El fumar fue poco común en ambos grupos poblacionales, pero no puede descartarse la posibilidad de confusión debido a otras variables.

Con respecto a los mismos hallazgos en los estudios mencionados arriba, también ha habido resultados igualmente negativos para la salud en informes procedentes de Papua, Nueva Guinea (25) y de niños escolares norteamericanos (26), así como de Guatemala (27) para niños menores de 2 años de edad.

La mayoría de estos estudios se ha visto afectada por problemas tales como el tamaño reducido de las muestras, la dificultad en evaluar la exposición, la falta de heterogeneidad en la exposición y las fallas en ajustar para variables de confusión. Sin embargo, sí sugieren la existencia de una asociación entre la exposición a la contaminación doméstica por residuos orgánicos y las infecciones respiratorias agudas. Esta asociación parece darse entre niños pequeños pero probablemente no entre niños escolares.

a.3) Humo ambiental por tabaco

El humo del cigarrillo contiene cantidades medibles de monóxido de carbono, amoníaco, nicotina, cianuro de hidrógeno, así como diferentes partículas y cierto número de carcinógenos. Las concentraciones de la mayoría de estos productos son más altas en las corrientes laterales del humo que en la corriente principal (28). La prevalencia de fumadores está aumentando en países menos desarrollados, particularmente en áreas urbanas (29). En la mayoría de tales países, un tercio de las mujeres y de un tercio a la mitad de los hombres son fumadores (30).

La asociación entre el humo ambiental del tabaco —frecuentemente en referencia a los fumadores pasivos— y las enfermedades respiratorias en la niñez, ha sido claramente establecida por un gran número de estudios (7, 31). Los hijos de los fumadores no presentan tan buenos resultados en las pruebas de función pulmonar y muestran de 1,5 a 2,0 veces mayor incidencia de infecciones respiratorias bajas que los hijos de los no fumadores (31). Los datos de un estudio en 4,500 niños brasileños seguidos durante los dos primeros años de vida, mostraron un incremento de 50% en hospitalizaciones debidas a las IRAB entre los hijos de padre y madre fumadores, comparados con los hijos de no fumadores (32).

Esta asociación es mayor para infantes que para niños mayores, y también más fuerte para una madre fumadora que para el padre que fuma (31, 33, 34). No es

probable que la asociación se deba a variables de confusión (32, 35, 36).

Sin embargo, dos estudios recientes en Brasil, que usaron la neumonía confirmada radiológicamente como resultado (4, 5), no encontraron una asociación significativa entre aquella y los padres fumadores. Una posible explicación para esta discrepancia es que la mayoría de los estudios positivos incluye condiciones broncoespasmódicas así como neumonía, mientras que los dos estudios mencionados se restringieron a niños con infiltrados alveolares. Otras explicaciones podrían ser variables de confusión o errores de clasificación.

b) Hacinamiento

El hacinamiento, que es notablemente común en países en desarrollo, contribuye a la transmisión de infecciones mediante gotas de secreciones y fomites, y su asociación con las infecciones respiratorias se ha demostrado claramente (7, 37). Variables relacionadas fuertemente con el hacinamiento, tales como el orden en el nacimiento (38) y el número de niños menores de 5 años en la vivienda (39), están también asociadas al riesgo de infecciones respiratorias bajas. Un estudio en Brasil (39) mostró que, después del ajuste para factores socioeconómicos y ambientales, la presencia de tres o más niños menores de 5 años en la vivienda, se asociaba con un incremento de 2,5 veces en la mortalidad por neumonía.

La concurrencia a guarderías, que incrementa el contacto entre niños pequeños, está también vinculada con las IRA (40, 41, 42). De particular interés son dos estudios en Brasil que mostraron una asociación fuerte entre la permanencia en las guarderías y la neumonía en niños menores de 2 años (4, 5). Después del ajuste para variables de confusión, el incremento en el riesgo fue de 12 veces en Porto Alegre y de cinco veces en Fortaleza.

El hacinamiento por lo tanto, ya sea en la casa o en instituciones, constituye uno de los factores de riesgo mejor establecidos para la neumonía.

c) Exposición al frío y a la humedad

Se sabe comúnmente que el frío puede acarrear infecciones respiratorias; esta implicación se nota por ejemplo en palabras como *cold* (del inglés frío) que también significa catarro, o en el término *flu* que viene de la expresión *influenza del frigore*. De hecho, las muertes por neumonía aumentan considerablemente durante los meses de invierno, tal como lo muestra un estudio en niños del sur de Brasil (43). En los países en desarrollo, sin embargo, las tendencias estacionales en la mortalidad infantil son ahora menos marcadas que en la primera mitad de este siglo (44).

Sin embargo, no es claro que las alzas observadas en invierno en las enfermedades respiratorias sean causadas directamente por las bajas temperaturas. Voluntarios infectados con rinovirus que fueron expuestos al frío y a la humedad, no presentaron mayor probabilidad de desarrollar infección respiratoria que aquellos resguardados en un ambiente seco y cálido (45, 46). Estos datos son apoyados por dos estudios británicos que no pudieron demostrar la asociación entre las temperaturas intramuros y la humedad, y la incidencia de infecciones respi-

ratorias (47, 48). No obstante, la evidencia descrita se refiere básicamente a las infecciones virales y no a las bacterianas.

Es posible por otra parte, que factores ligados al clima frío, tales como el hacinamiento o la contaminación doméstica por residuos orgánicos, sean a la larga responsables por la mayor morbilidad y mortalidad respiratorias durante los meses de invierno (7). Se necesita más investigación en este tema ya que, aunque la evidencia existente es abrumadora, hacen falta estudios que muestren realmente una relación directa del papel del frío en las IRAB.

Un factor que se relaciona con la exposición al frío, es la calidad de la vivienda. Los dos estudios de casos y controles brasileños no pudieron encontrar una asociación entre neumonía y las condiciones de la vivienda (4, 5).

Uno de los aspectos importantes del enfriamiento se refiere a infantes pequeños. La hipotermia en los recién nacidos no es poco común en los países en desarrollo (incluso en los climas cálidos); se asocia con infecciones respiratorias y de otros tipos, así como con desórdenes metabólicos y de coagulación (49, 50). No es claro, sin embargo, si la hipotermia es una causa o una consecuencia de las infecciones que la acompañan.

d) Exposición a otras condiciones adversas del ambiente

El gas para cocinar, que se usa ampliamente en algunas áreas urbanas de los países en desarrollo, es una fuente de dióxido de carbono. Se le ha implicado como un posible factor de riesgo para las infecciones respiratorias entre los niños (51, 52), pero este dato no ha sido confirmado por otros estudios (53, 54).

V. FACTORES NUTRICIONALES

Los factores nutricionales que pueden influir en el riesgo de IRAB incluyen bajo peso al nacer, estado nutricional, lactancia materna y niveles de vitamina A y otros micronutrientes. Estos factores interactúan de manera compleja. Por ejemplo, el bajo peso al nacer (particularmente el retardo del crecimiento intrauterino) es un determinante obvio del estado nutricional posterior (55-58). El peso al nacer está también positivamente correlacionado con la duración de la lactancia materna (59). La lactancia materna y el estado nutricional pueden estar también asociados, pero la dirección de esta asociación varía con la edad y el estado socioeconómico (60-62). Las deficiencias de micronutrientes, incluyendo la de vitamina A, son también comunes entre niños desnutridos y pueden estar afectadas por el amamantamiento (63).

El asunto se ve más complicado aún sin embargo, por la posibilidad de que las IRAB pueden por sí mismas influir algunos de los factores de riesgo mencionados arriba. Los niños pueden ser destetados como resultado de cualquier enfermedad grave, como neumonía, y el estado nutricional puede también verse afectado por la neumonía (64). Esta compleja interrelación debe tenerse en cuenta cuando se interpreten los resultados de las observaciones de los factores de riesgo nutricionales en IRAB.

a) Bajo peso al nacer

Aproximadamente 16% de los niños nacidos en el mundo tiene bajo peso al nacer (BPN). Esto representa 20 millones de niños cada año, de los cuales 90% nace en los países en desarrollo (65, 66). La mayoría de estos infantes parecen ser pequeños para edad gestacional (PEG) nacidos a término (67). Esto difiere de la situación en países industrializados en donde la mayoría de infantes de BPN son pretérmino. Dos mecanismos principales vinculan el peso al nacer con las IRAB: inmunocompetencia reducida y función pulmonar restringida. La respuesta inmune de los infantes de BPN está severamente comprometida, afectando particularmente a los niños PEG (68-71). Los infantes pretérmino tienden a tener una función pulmonar restringida durante la niñez, ya sea debido a displasia broncopulmonar secundaria a ventilación mecánica (72-74) o a dispnasis, en la cual el desarrollo integrado de las vías aéreas y los alvéolos se ve interrumpido por el nacimiento pretérmino (75). Este mecanismo sin embargo, puede tener relevancia limitada en los países en desarrollo, donde la mayoría de los infantes de BPN son PEG, y donde los infantes severamente prematuros raramente sobreviven.

El BPN es un determinante bien conocido en la mortalidad general para infantes y niños menores de 5 años (76, 77). Los infantes pretérmino se encuentran en mayor riesgo de muerte que los infantes PEG de peso al nacer comparable (76, 78). Durante el segundo, el tercer y el cuarto año de vida, podría darse lo contrario (79, 80).

Cuatro estudios mostraron claros patrones de dosis-respuesta la relación entre la disminución de la mortalidad por neumonía y el incremento del peso al nacer (78, 81, 82, 83). El riesgo relativo medio en estos estudios fue de 7,3 para niños de BPN comparado con los que pesaron 2.500 gramos o más.

Solo se encontraron dos estudios de incidencia de las IRAB en relación al peso al nacer. En un estudio de cohortes en India no se encontró asociación a pesar de la diferencia ocho veces mayor en la mortalidad (83). Un estudio británico (84) mostró que los niños de BPN tuvieron dos veces más el número de infecciones respiratorias bajas en el primer año de vida que sus controles apareados; para el segundo año, la diferencia entre los dos grupos no fue significativa. Las discrepancias entre los hallazgos de estos dos estudios podrían explicarse por factores como los errores sistemáticos o de sesgo en los datos, los errores randomizados o de variación aleatoria y las diferencias existentes en el diseño, la población tomada en cuenta, así como su asistencia a los establecimientos de salud, entre otros.

Varios estudios han señalado riesgos relativos para las admisiones por IRA en infantes de BPN (22, 84-89), pero solo tres incluyeron un ajuste para factores de confusión (4, 5, 90). A pesar de que el sesgo en el diagnóstico probable y en la selección de los casos pudo haber afectado la investigación de estas admisiones por causas respiratorias, todos los estudios mostraron riesgos relativos elevados, oscilando de 1,5 a 8,0 para infantes de BPN.

Los infantes PEG y pretérmino de Brasil presentan riesgos similares en cuanto a ser hospitalizados con neumonía durante los primeros dos años de vida. En el tercero y cuarto años, sin embargo, los infantes pretérmino experimentan mayor riesgo de ser admitidos por neumonía que los infantes PEG (90).

Los resultados presentados llevan a la conclusión de que el BPN resulta en una tasa más alta de condiciones respiratorias graves las cuales incluyen neumonía.

b) Desnutrición

La desnutrición energético-proteica resulta de una inadecuada ingesta o utilización de calorías o proteínas en la dieta, o de enfermedades infecciosas en la niñez tales como diarrea y neumonía (91, 92).

En los estudios epidemiológicos, la desnutrición se evalúa habitualmente con medidas antropométricas. Los estudios en desnutrición e IRAB han variado considerablemente en la selección del indicador a informar, ya sea que se use el de talla baja para la edad (retardo o *stunting*), bajo peso para la talla (desgaste o *wasting*), bajo peso para la edad (*underweight*) o combinaciones diferentes de los tres. Los investigadores han también discrepado en cuanto a la selección del punto de corte que represente desnutrición en el análisis, usando ya sea percentiles (a menudo el 5to. o el 10mo.), porcentaje del valor medio de referencia o los actualmente recomendados puntajes de la desviación estándar (puntajes Z). En la siguiente discusión, la desnutrición de moderada a severa se equipara con un puntaje Z por debajo de -2, a menos que se establezca otra condición.

La prevalencia de desnutrición es más alta en países en desarrollo. Datos de la Organización Mundial de la Salud de niños de un año de edad provenientes de varios países (93) mostraron que la prevalencia media de retardo (por debajo de -2 puntajes Z), fue de 34% en América Latina a 47% en Asia. Los déficit de peso para edad variaron de 23 a 53%, mientras que el desgaste fue menos común, fluctuando de 3 a 19%, respectivamente.

Existe evidencia abrumadora de que los niños severamente desnutridos presentan una respuesta inmunológica deficiente (94-96), particularmente a nivel celular, y consecuentemente tienen infecciones más graves que los niños con un estado nutricional adecuado.

El impacto de la desnutrición en la mortalidad infantil en general ha sido recientemente objeto de un meta-análisis (97). Incluso los déficits antropométricos más leves se asocian a un riesgo mayor de muerte.

Solo dos estudios parecen estar disponibles en cuanto a mortalidad respiratoria: uno de Papua Nueva Guinea, que muestra un incremento de ocho veces en la mortalidad para niños con menos de 70% del peso para la edad (98); y uno de Brasil que muestra un incremento de 20 veces en la mortalidad para aquellos por debajo de -2 puntajes Z, también en lo referente a peso para edad (99). Este último estudio, en el que se tomaron en cuenta factores de confusión, también mostró un riesgo mayor para niños con desnutrición leve y moderada.

Cuatro estudios hospitalarios han indicado riesgos relativos para la letalidad de los casos de IRAB en relación con el estado nutricional (100-104). La mayoría de los estudios se basó en admisiones hospitalarias. Tomados en conjunto, los estudios que usaron -2 puntajes Z como el punto de corte, encontraron un incremento de dos a cuatro veces en el número de neumonías entre los niños desnutridos.

Los estudios de casos y controles de Brasil sobre neumonía confirmada radiológicamente,

encontraron que los niños ubicados por debajo de -2 puntajes Z en el peso para la edad, presentaron un riesgo cerca de cinco veces mayor que los ubicados por encima de -1 puntaje Z, después del ajuste para variables de confusión (4, 5). También se encontraron asociaciones significativas en la talla para edad y en el peso para la talla.

En resumen, los estudios de varios países muestran asociación entre la desnutrición y las IRAB/neumonía. Aunque la mayoría de los estudios midió el peso de los niños después que la enfermedad tuvo efecto, por lo cual puede atribuirse a la enfermedad, ello no explica la magnitud de los riesgos relativos observados.

c) Privación de la lactancia materna

Los diversos autores varían en sus definiciones sobre lactancia materna (109) pero la mayoría de los reportes incluidos en la presente revisión han manejado la lactancia como una variable dicotómica. Solo tres estudios han considerado más de dos categorías de lactancia materna.

La frecuencia de la lactancia materna varía marcadamente entre los diferentes países en desarrollo y dentro de los mismos (110). Mientras que entre los ricos y en algunas áreas urbanas pobres, la duración media de la lactancia materna es corta (cerca de tres meses), en muchas áreas rurales pobres y en algunas áreas urbanas pobres, la lactancia materna es universal hasta los 12 a 18 meses, aunque también se introducen tempranamente los suplementos alimenticios. La mayoría de la población de los países en desarrollo se encuentra entre estos dos extremos.

La lactancia materna puede proteger contra las IRA mediante un cierto número de mecanismos, incluyendo sustancias antivirales y antibacterianas, las células inmunológicamente activas y los estimulantes del sistema inmune de los infantes (111-115). En los países en desarrollo, los bebés alimentados a pecho presentan también un mejor estado nutricional en los primeros meses de vida (115), lo cual puede contribuir a la reducción en la incidencia y gravedad de las enfermedades infecciosas.

La revisión sobre lactancia materna se limitó a estudios de países en desarrollo o de áreas pobres de países desarrollados. Esto se debe a que su efecto sobre la morbilidad y la mortalidad parece estar modificado por factores socioeconómicos y ambientales (116), lo cual puede conducir a una mayor protección en áreas menos desarrolladas (117) que en las áreas desarrolladas del mundo (118).

La mayoría de estudios sobre la asociación entre lactancia materna y la mortalidad infantil en general, muestra un efecto protector (117). Solamente un estudio provee información sobre mortalidad específica para IRAB (119): en cuanto a infantes amamantados, aquellos que también recibieron leche artificial tuvieron un riesgo de 1,6 y los no amamantados, un riesgo de 3,6. La introducción de suplementos alimenticios, independientemente del tipo de leche consumida, se asoció con una reducción de tres veces el riesgo de morir por IRAB.

Entre los niños hospitalizados con neumonía en Ruanda, la lactancia materna fue asociada con una reducción de 50% de la letalidad (120).

Cinco estudios proporcionaron datos de la asociación entre lactancia materna y las admisiones hospitalarias debidas a neumonía/IRAB en China (121), en una reservación india de Canadá (122), en Argentina (22), y en Brasil (dos estudios) (4, 5). Todos mostraron que los infantes no amamantados tuvieron un riesgo de 1,5 a cuatro veces mayor de ser admitidos. El mismo rango de riesgos relativos se describió para estudios sobre los resultados de IRAB/neumonía diferentes a la mortalidad o a las admisiones hospitalarias (22, 123-126).

d) Deficiencia de vitamina A

A diferencia de la mayoría de los factores de riesgo para neumonía, la evidencia sobre el papel de la deficiencia de vitamina A resulta principalmente de ensayos aleatorios controlados. Esta evidencia fue revisada recientemente por Beaton y colaboradores (63). Aunque la suplementación con vitamina A reduce la mortalidad infantil en general en áreas en donde se presenta la deficiencia, no se ha demostrado reducción en la morbilidad o la mortalidad por IRAB. De hecho, hubo un informe preliminar sobre morbilidad respiratoria incrementada entre niños suplementados (127), pero esto no ha sido confirmado (63).

Aunque otros micronutrientes, incluyendo al hierro, al zinc, el cobre y la vitamina D, pueden jugar cierto papel como causas de las IRAB, los datos epidemiológicos al respecto son muy limitados.

VI. FACTORES DEL COMPORTAMIENTO

Las características socioculturales y del comportamiento pueden influir en los factores de riesgo descritos con anterioridad. Por ejemplo, las percepciones locales sobre la causalidad de las enfermedades, pueden afectar las prácticas relacionadas con la exposición al enfriamiento. En muchos países, las IRA se atribuyen a la exposición al frío o a cambios abruptos en el clima. Las madres por lo tanto, son generalmente muy cuidadosas con respecto a dejar a los niños descubiertos o a bañarlos cuando el clima está muy frío. Tal preocupación en cuanto a la temperatura puede, sin embargo, conducir a la exposición a otros factores de riesgo como el hacinamiento o la contaminación doméstica por residuos orgánicos para producir calor.

Los patrones en el cuidado de los niños pueden también afectar el nivel de exposición a factores de riesgo ambientales. En donde las madres tienden a cargar a sus niños en la espalda a lo largo del día, como en Bolivia o en Gambia, estos niños pueden estar en riesgo de exposición al fuego de las cocinas. Por otro lado, la exposición al humo del cigarrillo puede ser menos intensa en lugares donde a las mujeres se les prohíbe fumar y en donde las actividades de los hombres y las mujeres están sujetas a mayor segregación, como ocurre en algunos países musulmanes.

Es necesaria una comprensión adecuada del contexto social y cultural en el cual se dan estos factores de riesgo ambientales con el fin de desarrollar intervenciones efectivas.

VII. RESUMEN DE LOS FACTORES DE RIESGO Y POSIBLES INTERVENCIONES

La información sobre los factores de riesgo, junto con ciertas consideraciones de factibilidad y de costos, son esenciales para encaminar las estrategias preventivas de las infecciones respiratorias.

Los factores de riesgo demográficos tales como la edad y el sexo, pueden ser importantes para definir grupos de alto riesgo pero no pueden cambiarse mediante de programas de salud pública. Los factores socioeconómicos representan los determinantes máximos de la carga de gran proporción que constituyen las IRA graves; pero las intervenciones contra factores tales como el bajo ingreso familiar o los niveles bajos de educación, caen fuera del alcance del sector salud. A pesar de esto, la evidencia epidemiológica disponible debería usarse para sostener la lucha política en contra de la inequidad.

Entre los factores ambientales, el humo ambiental por tabaco, la contaminación del aire (especialmente los niveles de partículas) y el hacinamiento, están claramente asociados con la morbilidad respiratoria entre los niños pequeños, aunque algunos de estos factores pueden interaccionar entre sí con respecto a sus efectos sobre las IRAB. Aunque se necesitan más estudios sobre el efecto de la contaminación doméstica por residuos orgánicos, es muy probable que su papel como causa se llegue a confirmar finalmente. El enfriamiento y la humedad por otra parte, no se han establecido como determinantes independientes de las infecciones respiratorias. Las posibles intervenciones en este sentido para reducir la morbilidad y la mortalidad respiratorias incluyen el control de la contaminación atmosférica, las campañas contra el tabaco y el mejoramiento de las estufas que utilizan residuos orgánicos, así como el espaciamiento entre nacimientos y el mejoramiento de las condiciones de la vivienda para reducir el hacinamiento.

Con respecto a los factores nutricionales, el BPN, la desnutrición y la privación de la lactancia materna constituyen factores de riesgo independientes, mientras que la suplementación con vitamina A no parece tener un efecto determinado sobre las IRAB. Una revisión reciente de la Organización Mundial de la Salud (128) ha concluido que en América Latina y el Caribe las intervenciones contra el BPN y la privación de la lactancia materna parecen tener impactos potenciales similares sobre la mortalidad por neumonía, mientras que el mejoramiento del estado nutricional tendría un efecto menor. La relación costo-efectividad de la promoción de la lactancia materna puede rendir probablemente resultados mayores que las campañas contra el BPN o la desnutrición.

Cabe señalar que la mayoría de estas intervenciones tendría otros efectos beneficiosos además de su impacto sobre las infecciones respiratorias entre los niños pequeños. Se necesitan más investigaciones para establecer la relación costo-efectividad de las intervenciones posibles, tomando en cuenta a la vez sus múltiples beneficios.

Reconocimientos

Este capítulo se basa mayormente en dos revisiones encomendadas en las cuales el autor ha estado involucrado durante los dos últimos años. La primera de ellas fue una presentación sobre factores de riesgo ambientales en la *Consulta Internacional sobre Control de las IRA* (Washington, D.C., 1991); y la segunda, una revisión sobre factores de riesgo nutricionales para el Programa de Control de las IRA de la Organización Mundial de la Salud. Estas revisiones han sido esfuerzos colaborativos y el autor desea agradecer a Ann Ashworth, Robert Black, Harry Campbell, María Regina Cardoso, Walter Fonseca, Patricia Hudelson, Betty Kirkwood, Stephen Rogers, Sunil Sazawal y a Alexandra Yuster por su contribución sustancial a las mismas.

VIII. REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Programme for the Control of Acute Respiratory Infections*. Interim Programme Report 1992. Geneva: WHO, 1993 (WHO/ARI/93.25).
2. *Childhood pneumonia: strategies to meet the challenge*. Proceedings of the First International Consultation on the Control of Acute Respiratory Infections (ICCARI). Washington, DC, USA, 11-13 December 1991. London: AHRTAG, 1992.
3. Denny FW. *Acute Respiratory Infections in Children: etiology and epidemiology*. *Pediatr. Rev.* 1987; 9:135-46.
4. Fonseca W. PhD Thesis, University of London. 1993.
5. Victora CG, Fuchs SC, Flores AC, Fonseca W, Kirkwood B. *Risk factors for Pneumonia Among Brazilian Children: a hierarchical analysis*. *Am. J. Epidemiol.* (In press).
6. Puffer RR, Serrano CV. *Patterns of mortality in childhood*. Washington: PAHO, 1973 (Scientific Publication no. 262).
7. Graham NMH. *The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective*. *Epid. Rev.* 1990; 12:149-78.
8. Victora CG, Barros FC, Vaughan JP. *Epidemiología de la desigualdad*. Washington: PAHO, 1992.
9. Victora CG, Huttly SRA, Barros FC, Lombardi C, Vaughan JP. *Maternal education in relation to early and late child health outcomes: findings from a Brazilian cohort study*. *Soc. Sci. Med.* 1992; 34:899-906.
10. Logan WDP. *Mortality in the London fog incident*. 1952. *Lancet* 1953; 1:336-38.
11. Holland WW, Bennet AE, Cameron IR et al. *Health effects of particulate air pollution: reappraising the evidence*. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110:527-659.
12. Ware JH, Ferris BG, Kockery DW et al. *Effects of ambient sulphur oxides and suspended particulates on respiratory health of preadolescent children*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133:834-42.
13. Pope CA. *Respiratory disease associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley*. *Am. J. Public Health.* 1989; 79:623-28.
14. Bobak M, Leon DA. *Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-88*. *Lancet* 1992; 340:1010-14.

15. Penna MLE, Duchiaide MP. *Air pollution and infant mortality from pneumonia in the Rio de Janeiro metropolitan area*. Bull. PAHO, 1991; 25:47-54.
16. World Health Organization. *Rural energy utilization and the health of children*. Geneva: WHO, 1985 (Int. Doc. TRI/ARI.TAG ii/85.26).
17. Pandey MR, Boleij JSM, Smith KR, Wafula EM. *Indoor air pollution in developing countries and ARI in children*. Lancet, 1989; 1:427-9.
18. Chen BH, Hong CJ, Pandey MR, Smith KR. *Indoor air pollution in developing countries*. Wld. Hlth. Statist. Q. 1990; 43:127-38.
19. Armstrong JAM, Campbell H. *Indoor air pollution exposure and lower respiratory infections in young Gambian children*. Int. J. Epidemiol. 1991; 20:424-29.
20. Collings DA, Sithole SD, Martin KS. *Indoor woodsmoke pollution causing lower respiratory disease in children*. Trop. Doctor. 1990; 20:151-55.
21. Kossove D. *Smoke-filled rooms and lower respiratory disease in infants*. S. Afr. Med. J. 1982; 61:622-24.
22. Cerqueiro MC, Murtagh P, Halac A, Avila M, Wissenbacher M. *Epidemiological risk factors for children with acute lower respiratory tract infection in Buenos Aires, Argentina: a matched case control study*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12(suppl. 8):S1021-28.
23. Honicky RE, Osborne JS, Akpom CA. *Symptoms of respiratory illness in young children and the use of woodburning stoves for indoor heating*. Pediatrics 1985; 75:587-93.
24. Morris K, Morganlander M, Coulehan JL, Gahagen S, Arena VC. *Wood burning stoves and lower respiratory tract infection in American Indian children*. Am. J. Dis. Child. 1990; 144:105-8.
25. Anderson HR. Int. J. Epidemiol. 1978; 7:63-72.
26. Tuthill RW. *Woodstoves, formaldehyde, and respiratory disease*. Am. J. Epidemiol. 1984; 120:952-55.
27. Delgado HL, Girón EM, Ramírez HL, Hurtado E. *Epidemiology of acute respiratory infections in preschool children of rural Guatemala*. PAHO Bulletin 1988; 22:383-93.
28. The health consequences of smoking - A report of the Surgeon General, chapter 7: *Passive smoking*. USHHS, Public Health Service, 1984.
29. Tominaga S. *Spread of smoking to the developing countries*. In: Zaridze D, Peto R, ed. Tobacco: a major international health hazard. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986; 125-33.
30. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco smoking*. Lyon: IARC, 1986; 309 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 38).
31. Committee on Environmental Hazards. *Involuntary smoking - a hazard to children*. Pediatrics. 1986; 77:755-77.
32. Victora CG, Barros FC. *Parental smoking and admissions due to pneumonia: a birth cohort study* (in preparation).
33. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT, Taylor B. *Parental smoking and lower respiratory illness in the first three years of life*. J. Epidemiol. Comm. Health. 1981; 35:180-84.
34. Ware JH, Dockery DW, Spiro A, Speizer FE, Ferris BG. *Passive smoking, gas cooking and respiratory health in children living in six cities*. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129:366-74.

35. Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT. *Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood.* Lancet. 1974; 2:1031-34.
36. Harlap S, Davies AM. *Infant admissions to hospital and maternal smoking.* Lancet. 1974; 1:529-32.
37. *Report of the Committee on Child Health Services: Fit for the Future.* London: HMSO, 1976.
38. Lang T, Lafaiz C, Fassin D, Arnaut I, Salmon B, Baudon D, Ezekiel J. *Acute respiratory infections: a longitudinal study of 151 children in Burkina Faso.* Int. J. Epidemiol. 1986; 15:553-60.
39. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, Barros FC, Fuchs SC. *Risk factors for deaths due to respiratory infections among Brazilian infants.* International Journal of Epidemiology. 1989; 18:901-08.
40. Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD et al. *Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness in the first year of life.* Am. J. Epidemiol. 1991; 133:1135-51.
41. Fleming DW, Cochi SL, Hightower AW, Broome CV. *Childhood URIT: to what degree is incidence affected by day care attendance?* Pediatrics. 1987; 79:55-70.
42. Denny FW, Collier AM, Henderson FW. *ARI in a day care.* Rev. Infect. Dis. 1986; 8:527-32.
43. Victora CG, Vaughan JP, Barros FC. *Seasonality of infant deaths due to diarrhoeal and respiratory diseases in Southern Brazil. 1974-78.* Bull. PAHO. 1985; 19:29-39.
44. Hare EH, Moran PAP, MacFarlane A. *The changing seasonality of infant deaths in England and Wales 1912-78 and its relation to seasonal temperature.* J. Epidemiol. Comm. Health. 1981; 35:77-82.
45. Douglas RG, Lindgram KM, Cough RB. *Exposure to cold environment and rhinovirus cold. Failure to demonstrate an effect.* N. Engl. J. Med. 1968; 279:742-47.
46. Jackson GG, Muldoon RL, Johnson GC et al. *Contribution of volunteers to studies of the common cold.* Am. Rev. Respir. Dis. 1963; 88(suppl):120-7.
47. Yarnell JW, St. Leger AS. *Housing conditions, respiratory illness and lung function in children in South Wales.* Br. J. Prev. Soc. Med. 1977; 31:183-88.
48. Ross A, Collins M, Sanders C. *Upper respiratory tract infection in children, domestic temperatures and humidity.* J. Epidemiol. Comm. Health. 1990; 44:142-46.
49. Johanson R. *The effect of post delivery care on neonatal body temperature.* M.D. Thesis, Cambridge University, 1991.
50. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 13th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1987; 416.
51. Speizer FE, Ferris B, Bishop YYM, Spengler J. *Respiratory disease rates and pulmonary function in children associated with NO₂ exposure.* Am. Rev. Resp. Dis. 1980; 121:3-10.
52. Melia RJW, Florey CV, Chinn SD. *The relation between respiratory illness in primary school children and the use of gas for cooking. I. Results from a national survey.* Int. J. Epidemiol. 1979; 8:333-38.
53. Ware JH, Docery DW, Spiro A, Speizer FE, Ferris BG. *Passive smoking, gas cooking and respiratory health in children living in six cities.* Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129:366-74.
54. Schenker MB, Samet JM, Speizer FE. *Risk factors for childhood respiratory disease. The effect of host factors and home environmental exposures.* Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128:1083-43.

55. Huttly S, Victora CG, Barros FC, Vaughan JP. *The timing of nutritional status deterioration: implications for intervention and growth monitoring.* Eur. J. Clin. Nutr. 1991; 45:85-95.
56. Mata LJ et al. *Survival and physical growth in infancy and early childhood.* Am. J. Dis. Child. 1975; 129:561-66.
57. Villar J et al. *Postnatal growth of intrauterine growth retarded infants.* Early Human Development. 1982; 6:265-271.
58. Barros FC, Huttly SRA, Victora CG et al. *Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation.* Pediatrics. 1992; 90:238-44.
59. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP, Smith PG. *Birthweight and duration of breast-feeding: are the beneficial effects of breast-feeding being overestimated?* Pediatrics. 1986; 78:656-61.
60. Seward JF, Serdula MK. *Infant feeding and infant growth.* Pediatrics. 1984; 74:728-62.
61. Martines JC. *The interrelationships between feeding mode, malnutrition and diarrhoeal morbidity in early infants among the urban poor in Southern Brazil (PhD Thesis).* University of London. 1988; 115-21.
62. Victora CG, Barros FC, Huttly SRA, Martines JC, Vaughan JP. *Prolonged breast-feeding and malnutrition: influence of confounding and effect modification in a Brazilian cohort study.* Epidemiol. 1991; 2:175-81.
63. Beaton GH, Martorell R, L'Abbé KA et al. *Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries.* Toronto: University of Toronto, 1992.
64. Victora CG, Barros FC, Kirkwood BR, Vaughan JP. *Pneumonia, diarrhoea and growth in the first four years of life. A longitudinal study of 5,914 Brazilian infants.* Am. J. Clin. Nutr. 1990; 52:391-6.
65. World Health Organization. *The incidence of low birth weight. A critical review of available information.* World Health Statistics Quarterly. 1980; 33:197-224.
66. World Health Organization. *The incidence of low birth weight: an update.* Weekly Epidemiological Record. 1984; 59:205-12.
67. Villar J, Belizan JM. *The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies.* Am. J. Obstet. ad Gynaecol. 1982; 143:793-98.
68. Chandra RK. *Serum thymic hormone activity and cell-mediated immunity in healthy neonates, preterm infants, and small-for-gestational-age infants.* Pediatr. 1981; 67:407-11.
69. Chandra RK. *Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions.* Lancet. 1983; i:688-91.
70. Ferguson AC. *Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation.* J. Pediatr. 1978; 93:52-6.
71. Saha K et al. *A six months' follow-up study of growth, morbidity and functional immunity in low-birth weight neonates with special reference to intrauterine growth retardation in small-for-gestational-age infants.* J. Trop. Pediatr. 1983; 29:278-82.
72. Barman W et al. *Long-term follow-up of bronchopulmonary dysplasia.* J. Pediatr. 1986; 109:45-50.

73. Bader D et al. *Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia*. J. Pediatr. 1987; 110:693-99.
74. Andreasson B et al. *Lung function eight years after neonatal ventilation*. Arch. Dis. Child. 1989; 64:103-13.
75. Green M et al. *Variability of maximum expiratory flow-volume curves*. J. Appl. Physio. 1974; 37:67-72.
76. Ashworth A, Feachem RG. *Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: prevention of low birth weight*. Bull. WHO. 1985; 63:165-84.
77. Victora CG, Barros FC, Huttly SRA, Teixeira AMB, Vaughan JP. *Early childhood mortality in a Brazilian cohort: the roles of birth weight and socioeconomic status*. Int. J. Epidemiol. 1992 (in press).
78. Victora CG, Barros FC, Vaughan JP, Teixeira AMB. *Birth weight and infant mortality: a longitudinal study of 5,914 Brazilian children*. Int. J. Epidemiol. 1987; 16:239-45.
79. Van Den Berg BJ. *Morbidity of low birth weight and/or preterm children compared to that of the "mature."* Pediatr. 1968; 42:590-97.
80. Mata LJ et al. *Survival and physical growth in infancy and early childhood*. Am. J. Dis. Child. 1975; 129:561-66.
81. National Center for Health Statistics. *A study of infant mortality from linked records by birth weight, period of gestation and other variables*. Washington: US Department of Health, Education and Welfare, 1972 (Vital and Health Statistics, Series 20, no. 12).
82. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP et al. *Influence of birth weight on mortality from infectious diseases: a case control study*. Pediatr. 1988; 81:807-11.
83. Datta N et al. *Application of case management to the control of acute respiratory infections in low birth weight infants: a feasibility study*. Bull. WHO. 1987; 65:77-82.
84. Douglas JWB, Mogford C. *Health of premature children from birth to four years*. Br. Med. J. 1953; 748-54.
85. McCall MGT, Acheson ED. *Respiratory disease in infancy*. J. Chron. Dis. 1986; 21:349-59.
86. Pullan CR et al. *Breast feeding and respiratory syncytial virus infection*. Br. Med. J. 1980; 281:1034-36.
87. Taylor B et al. *Breast-feeding, bronchitis and admissions for lower respiratory illness and gastroenteritis during the first five years*. Lancet 1982; i: 1227-1229.
88. Dirllien CM. *A longitudinal study of the growth and development of prematurely and maturely born children*. Part IV. Morbidity. Arch. Dis. Child. 1959; 34:210-7.
89. Chen Y et al. *Artificial feeding and hospitalization in the first 18 months of life*. Pediatr. 1988; 81:58-62.
90. Barros FC, Huttly SRA, Victora CG et al. *Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation*. Pediatrics. 1992; 90:238-44.
91. Brown KH, Solomons NW. *Nutritional problems of developing countries*. Infectious Disease Clinics of North America. 1991; 5(2):297-317.
92. Black RE. *Would control of childhood infectious diseases reduce malnutrition?* Acta Paediatr. Scand. (Suppl). 1991; 374:133-40.

93. Victora CG. *The association between wasting and stunting: an international perspective*. J. Nutr. 1992; 122:1105-10.
94. Rivera J, Martorell R. *Nutrition, infection and growth*. Part II: effects of malnutrition on infection and general conclusions. Clin. Nutr. 1988; 7:163-7.
95. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. *Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future*. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53:1087-101.
96. Tomkins A, Watson E. *Malnutrition and infection: a review*. Geneva: United Nations, 1989; 29-40 (ACC/SCN State of the art series nutrition policy discussion paper; N° 5).
97. Pelletier DL. *Relationship between child anthropometry and mortality in developing countries: implications for policy, programs, and future research*. Ithaca: Cornell University, 1991 (Cornell Food and Nutrition Policy Program Monograph N° 12).
98. Lehmann D, Howard P, Heywood P. *Nutrition and morbidity: acute lower respiratory tract infections, diarrhoea and malaria*. Papua New Guinea Med. J. 1988; 31:109-16.
99. Victora CG, Smith PG, Barros FC, Vaughan JP, Fuchs SC. *Risk factors for deaths due to respiratory infections among Brazilian infants*. Int. J. Epidemiol. 1989; 18:918-25.
100. Tupasi TE, Lucero MG, Magdangal DM et al. *Etiology of acute lower respiratory tract infection in children from Alabang, Metro Manila*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:S929-39.
101. Tupasi TE, Mangubat NV, Sunico ES et al. *Malnutrition and acute respiratory tract infections in Filipino children*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:S1047-54.
102. Shann F, Barker J, Poore P. *Clinical signs that predict death in children with severe pneumonia*. Pediatr. Infect. Dis. J. 1989; 8:852-55.
103. Rahman M, Hug F, Sack DA et al. *Acute lower respiratory infections in hospitalized patients with diarrhea in Dhaka, Bangladesh*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:S899-S906.
104. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M et al. *Hospital-based studies on acute respiratory tract infection in young children*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:S899-98.
105. James JW. *Longitudinal study of the morbidity of diarrheal and respiratory infections in malnourished children*. Am. J. Clin. Nutr. 1972; 25:690-94.
106. Smith TA, Lehman D, Coakley C, Spooner V, Alpers MP. *Relationships between growth and acute lower respiratory infections in children aged less than 5 years in a highland population of Papua New Guinea*. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53:963-70.
107. Cruz JR, Pareja G, de Fernandez A, Peralta F, Cáceres P, Cano F. *Epidemiology of acute respiratory tract infections among Guatemalan ambulatory preschool children*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:S1029-34.
108. Selwyn BJ. *The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12(8):S870-88.
109. Labbock M, Krasovec K. *Toward consistency in breast-feeding definitions*. Stud. Fam. Plan. 1990; 21:226-30.
110. World Health Organization. *Contemporary patterns of breast-feeding*. Geneva:WHO, 1981; 31-8.
111. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. *Human milk in the modern world*. Oxford: Oxford University Press, 1978; 84-96.

112. May JE. *Microbial contaminants and antimicrobial properties of human milk*. Microbial. Sci. 1988; 5:42-6.
113. Garza C. *Banked human milk for very low birthweight infants*. In: Atkinson SA, Hanson IA, Chandra RK, Eds. Breast-feeding, nutrition, infection and infant growth in developed and developing countries. St. John's, Canada; ARTS Biomedical Publishers and Distributors, 1990; 25-30.
114. Hanson IA, Adlerberth I, Carlsson U et al. *Breast milk's attack on microbes: is it of clinical significance?* In: Atkinson SA, Hanson IA, Chandra RK, Eds. Breast-feeding, nutrition, infection and infant growth in developed and developing countries. St. John's Canada: ARTS Biomedical Publishers and Distributors, 1990; 55-65.
115. Feachem RG, Koblinski MA. *Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: promotion of breast-feeding*. Bull. WHO. 1984; 62:271-91.
116. Victora CG. *Breast-feeding, morbidity and mortality*. In: Chandra RK, Ed. Proceedings of the Conference on Nutrition and Immunology. St. John's, Canada: ARTS Biomedical Publishers and Distributors, 1992; 63-72.
117. Jason JM, Nieburg P, Marks JS. *Mortality and infectious diseases associated with infant feeding practices in developing countries*. Pediatr. 1984; 74(suppl):702-27.
118. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW. *Review of the epidemiological evidence for an association between infant feeding and infant health*. Pediatrics, 1984; 74(suppl):615-38.
119. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP et al. *Evidence for a strong protective effect of breast-feeding against infant deaths due to infectious diseases in Brazil*. Lancet, 1987; 2:319-22.
120. Lepage P, Munyakazi C, Hennart P. *Breast-feeding and hospital mortality in children in Rwanda*. Lancet, 1981; 2:409-11.
121. Chen Y, Shunzhan Y, Li W. *Artificial feeding and hospitalization in the first 18 months of life*. Pediatrics. 1988; 81:58-62.
122. Ellestad-Sayed J, Coodin FJ, Dilling IA, Haworth JC. *Breast-feeding protects against infection in Indian infants*. Can. Med. Assoc. J. 1979; 120:295-98.
123. Chandra RK. *Prospective studies of the effect of breast-feeding on the incidence of infection and allergy*. Acta Paediatr. Scand. 1979; 68:691-4.
124. Kerr AA. *Lower respiratory tract illness in Polynesian infants*. N. Zealand. Med. J. 1981; 93:333-35.
125. Brown KH, Black RE, Romana GL, Kanashiro HC. *Infant feeding practices and their relationship with diarrheal and other diseases in Huascar (Lima), Peru*. Pediatrics, 1989; 83:31-40.
126. Forman MR, Graubard BI, Hoffman HJ, Beren R, Harley EE, Bennet P. *The Pima infant feeding study: breast-feeding and respiratory infections during the first year of life*. Int. J. Epidemiol. 1984; 13:447-53.
127. Dibley M, Sadjimin T, Kjolhede CL. *Impact of high dose vitamin A supplementation on incidence and duration of episodes of diarrhea and acute respiratory infection in preschool Indonesian children*. FASEB. J. Abstr. (Part II) 1992; 6:A1787.
128. Victora GC, Kirkwood BR, Ashworth A et al. *Interventions for preventing pneumonia among young children: Nutritional risk factors*. Geneva; WHO/CDR (in preparation).