

Lactancia materna exclusiva y evolución de la enfermedad en lactantes hospitalizados por bronquiolitis

Exclusive breastfeeding and disease evolution in hospitalized infants with bronchiolitis

Felicitas Giunchetti^a, Leila E. Hidalgo^a, Marisol Penas^a, Agustina Piccardo^a,
Laura S. Rodríguez^a, Fernando Ferrero^b, Mariano Ibarra^b

^aComité de Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^bDepartamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Recibido el 20 de mayo de 2021; aceptado el 2 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La falta de lactancia materna es un factor de riesgo para desarrollar infecciones respiratorias graves. Menos conocido es el efecto de la lactancia materna en los pacientes hospitalizados por bronquiolitis.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este estudio de cohorte prospectivo estudiamos el efecto de la lactancia materna en la evolución de pacientes hospitalizados por bronquiolitis. La alimentación con leche materna fue un factor protector para días de oxigenoterapia y días de hospitalización.

Resumen

La bronquiolitis es el principal motivo de hospitalización en la infancia. La lactancia materna es un factor protector frente a infecciones. Aunque hay evidencia de que la lactancia materna podría prevenir las hospitalizaciones por bronquiolitis, menos claro es su efecto en los pacientes ya hospitalizados por esta enfermedad. **Objetivo:** Evaluar si existen diferencias en la evolución de pacientes hospitalizados por bronquiolitis alimentados con leche materna exclusiva (LME) vs. sucedáneos de leche materna (SuLM). **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron niños hospitalizados por bronquiolitis de 1 a 6 meses de edad. Se comparó la evolución respecto a días de hospitalización, días de oxigenoterapia, requerimiento de cánula de alto flujo de oxígeno (CAFO), presencia de neumonía asociada, traslado a terapia intensiva y muerte. **Resultados:** En el período de estudio 131 lactantes hospitalizados por bronquiolitis cumplieron los criterios de selección: 54 alimentados con LME, 29 con SuLM y 48 recibieron alimentación mixta. El grupo LME requirió significativamente menos días de oxigenoterapia ($5,1 \pm 2,4$ vs. $6,6 \pm 3,5$; $p < 0,02$) y hospitalización ($7,0 \pm 2,4$ vs. $8,4 \pm 3,6$; $p < 0,04$) que el grupo SuLM. Si bien los varones del grupo SuLM requirieron en promedio más días de hospitalización y oxigenoterapia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se registraron fallecimientos en los grupos estudiados. **Conclusión:** Los pacientes alimentados con LME requirieron menos días de oxigenoterapia y de hospitalización que los que recibieron SuLM.

Palabras clave:
Bronquiolitis;
Leche Humana;
Lactancia;
Oxigenoterapia;
Hospitalización

Abstract

Bronchiolitis is the main reason for hospitalization in infancy. Breastfeeding is a protective factor against infections, however, although there is evidence that breastfeeding could prevent hospitalizations due to bronchiolitis, its effect in patients already hospitalized because of this disease is less clear. **Objective:** To evaluate if there are differences in the evolution of patients hospitalized due to bronchiolitis fed with exclusive breastfeeding (EBF) vs. breast milk substitutes (BMS). **Patients and Method:** Prospective cohort study. Children hospitalized due to bronchiolitis aged from 1 to 6 months were included. Evolution was compared with respect to days of hospitalization, days of oxygen therapy, requirement of high-flow nasal cannula (HFNC), presence of associated pneumonia, transfer to intensive care, and death. **Results:** During the study period, 131 infants hospitalized due to bronchiolitis met the selection criteria, 54 were fed with EBF, 29 with BMS, and 48 received mixed feeding. The EBF group required significantly fewer days of oxygen therapy (5.1 ± 2.4 vs. 6.6 ± 3.5 ; $p < 0.02$) and hospitalization (7.0 ± 2.4 vs. 8.4 ± 3.6 ; $p < 0.04$) than the BMS group. Although males in the BMS group required on average more days of hospitalization and oxygen therapy, this difference was not statistically significant. No deaths were recorded in the groups studied. **Conclusion:** Patients fed with EBF required fewer days of oxygen therapy and hospitalization than those who received BMS.

Keywords:
Bronchiolitis;
Human Milk;
Breastfeeding;
Oxygen Therapy;
Length of Stay

Introducción

La bronquiolitis es una infección respiratoria aguda muy frecuente en la infancia y su principal agente causal es el virus sincicial respiratorio (VSR)¹. Durante los dos primeros años de vida casi el 100% de los niños desarrolla algún grado de infección por VSR, pero solamente el 1% requiere hospitalización². Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo, el requerimiento de hospitalización puede ser mayor. La prematuridad, el género masculino, las condiciones crónicas coexistentes, el bajo nivel socioeconómico, la exposición al humo del tabaco y la falta de alimentación con leche materna, son factores de riesgo que se asocian a una mayor tasa de hospitalización³.

La lactancia materna es universalmente aceptada como un factor protector frente a distintos tipos de infecciones^{4,5}. Más aún, la falta de lactancia materna es un factor de riesgo para desarrollar infecciones respiratorias graves que requieran hospitalización⁶. Menos claro es el efecto de la lactancia materna en la evolución de pacientes que requieren hospitalización.

El beneficio que la alimentación con leche materna tiene en la bronquiolitis, presentaría diferencias según el género del paciente, beneficiando más a las mujeres que a los hombres que cursan una infección por VSR⁷. Sin embargo, el efecto diferencial según género que la lactancia materna podría tener, hasta donde sabemos, no ha sido evaluado en pacientes hospitalizados por bronquiolitis.

El objetivo de este estudio fue evaluar diferencias en la evolución de pacientes hospitalizados por bronquiolitis alimentados con LME en comparación con aquellos que reciben sucedáneos de la leche materna (SuLM).

Pacientes y Método

Estudio de cohorte prospectivo, pacientes de 1 a 6 meses de edad, hospitalizados por bronquiolitis en un hospital pediátrico de tercer nivel, entre 1ero de octubre de 2018 y 31 de octubre de 2019. Se definió como bronquiolitis al primer o segundo episodio de sibilancias asociado a manifestaciones clínicas de infección viral en menores de 2 años¹. Se excluyeron aquellos con alimentación mixta, enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías, desnutrición, prematuridad (en su totalidad) o que hubiesen desarrollado bronquiolitis como intercurrencia durante la hospitalización.

Las variables de exposición fueron el tipo de alimentación y género del paciente.

Los desenlaces considerados incluyeron días de hospitalización, días de oxigenoterapia, requerimiento de cánula de alto flujo de oxígeno (CAFO), presencia de neumonía asociada, traslado a terapia intensiva, muerte. Todas las decisiones clínicas sobre las variables de resultado fueron tomadas por el equipo tratante sin intervención de los investigadores.

Además, se registraron otras variables para categorizar mejor la población, incluyendo edad, exposición a humo de tabaco ambiental (cuando en el hogar al menos un integrante es tabaquista), hacinamiento (cuando en el hogar del paciente hay más de tres personas por cuarto), antecedentes atópicos (antecedentes personales o de familiares de primer grado de rinitis, dermatitis atópica o asma), vacunación incompleta, infección por virus sincicial respiratorio.

Para realizar la comparación se definieron 2 grupos de estudio según su alimentación al momento de ingreso a la institución:

Leche materna exclusiva (LME)

Pacientes alimentados con leche materna exclusiva según definición de la OMS⁸. Lactantes que reciben solamente leche materna (incluyendo leche extraída o de nodriza) durante los primeros 6 meses de vida, y ningún otro alimento o bebida, ni siquiera agua, excepto sales de rehidratación oral, gotas y los jarabes (vitaminas, minerales y medicamentos).

Sucedáneos de la Leche Materna (SuLM)

Pacientes alimentados sólo con sucedáneos de la leche materna desde el nacimiento⁸. Entendiendo por sucedáneos: cualquier producto lácteo (o que se pueda utilizar en sustitución de la leche) que se comercialice específicamente para tal fin.

Análisis estadístico

Se describen las variables estudiadas utilizando media con desvío estándar o mediana con intervalo intercuartílico (IIC) según ajuste a la normalidad o no (prueba de Kolmogorov-Smirnov) para variables continuas, y frecuencia relativa y absoluta para variables categóricas. Las variables cuantitativas se contrastaron mediante prueba de t para muestras independientes o prueba de U de Mann Whitney según ajuste o no a la normalidad. Las proporciones se compararon mediante prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto de la variable de exposición y las covariables sobre las variables de resultado que tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Para evaluar el efecto diferencial del tipo de alimentación según el género del paciente se utilizó ANOVA de dos factores. En todos los casos se asumió un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Se solicitó y obtuvo consentimiento informado del responsable legal de cada paciente. El estudio fue au-

torizado por el Comité de Ética en Investigación de la institución. El proyecto fue incorporado al registro público de investigaciones de la Ciudad de Buenos Aires (Nº 144/18).

Resultados

En el período de estudio, 131 niños de 1 a 6 meses de edad hospitalizados por bronquiolitis en el hospital cumplieron los criterios de selección: 54 se alimentaron con LME, 29 con SuLM y 48 recibieron alimentación mixta. Los pacientes de los grupos LME y SuLM fueron incluidos para el estudio ($n = 83$). La mediana de edad fue 3,3 meses (IIC 2,4-5,3), 36,1% fueron mujeres, 38,6% presentaron vacunas incompletas, 31,3% vivían en condiciones de hacinamiento, 48,2% estuvieron expuestos al humo de tabaco y se identificó VSR en el 37,4%. Todos los pacientes requirieron oxigenoterapia al momento del ingreso. El promedio general de días de oxigenoterapia fue de $5,6 \pm 2,9$ y de hospitalización $7,5 \pm 3,0$.

En un primer paso se analizaron las características de ambos grupos y la distribución de las diferentes variables, una distribución similar de las exposiciones y las covariables en ambos grupos (tabla 1).

En cuanto a los desenlaces estudiados, días de oxigenoterapia ($p = 0,024$) y días de internación ($p = 0,044$) presentaron diferencias significativas según tipo de alimentación en el análisis bivariado. El requerimiento de CAFO y la frecuencia de neumonía fue similar en ambos grupos. Únicamente 2 pacientes requirieron traslado a la unidad de cuidados intensivos sin diferencia estadísticamente significativa (ambos casos fueron varones del grupo SuLM). No se registraron fallecimientos en los grupos estudiados (tabla 2).

En un segundo paso, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple, se analizó el efecto de las variables de resultado y las covariables sobre los días de

Tabla 1. Descripción de las características de los grupos de estudio

	LME (n = 54)	SuLM (n = 29)	p
Edad en meses	3,0 (2,3-5,2)	3,7 (2,9-5,3)	0,201*
Género femenino	42,6% (23)	24,1% (7)	0,075**
Vacunación incompleta	38,9% (21)	37,9% (11)	0,562**
Atopia	40,7% (22)	41,4% (12)	0,569**
Hacinamiento	33,3% (18)	27,6% (8)	0,389**
Humo de tabaco ambiental	50,0% (27)	44,8% (13)	0,414**
VSR	38,9% (21)	34,5% (10)	0,440**

Para variables categóricas se presentan las frecuencias relativas y absolutas. Para variables continuas mediana e intervalo intercuartil según distribución observada. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna. VSR: Virus Sincicial Respiratorio. CAFO: Cánula de Alto Flujo de Oxígeno. *U de Mann Whitney, **Prueba exacta de Fisher.

Tabla 2. Distribución de las medidas de desenlace según grupos

	LME (n = 54)	SuLM (n = 29)	p
CAFO	16,7% (9)	24,1% (7)	0,294**
Neumonía	33,3% (18)	20,7% (6)	0,170**
Requerimiento de UCIP	0,0% (0)	6,9% (2)	0,119**
Muerte	-	-	-
Días de Oxigenoterapia	5,1 (2,4)	6,6 (3,5)	0,024***
Días de Internación	7,0 (2,5)	8,4 (3,6)	0,044***

Para variables categóricas se presentan las frecuencias relativas y absolutas. Para variables continuas media y desvío estándar según distribución observada. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna. VSR: Virus Sincicial Respiratorio. CAFO: Cánula de Alto Flujo de Oxígeno. **Prueba exacta de Fisher, ***Prueba de t para muestras independientes.

Tabla 3. Regresión lineal múltiple para días de oxigenoterapia y días de internación

	Coeficiente B (IC 95%)	p
<i>Días de oxigenoterapia*</i>		
LME	-1,58 (-2,89 a -0,27)	0,019
Edad	-0,17 (-0,59 a 0,25)	0,417
Género femenino	-0,52 (-1,81 a 0,77)	0,423
Vacunación incompleta	-0,36 (-1,66 a 0,94)	0,584
Atopía	0,96 (-0,31 a 2,22)	0,137
Hacinamiento	1,34 (-0,04 a 2,72)	0,057
Tabaquismo	-0,42 (-1,70 a 0,86)	0,515
VSR	1,11 (-0,18 a 2,39)	0,091
<i>Días de internación**</i>		
LME	-1,49 (-2,78 a -0,20)	0,024
Edad	-0,25 (-0,65 a 0,16)	0,234
Género Femenino	-0,74 (-2,01 a 0,53)	0,248
Vacunación incompleta	0,25 (-1,03 a 1,53)	0,694
Atopía	0,76 (-0,48 a 2,01)	0,227
Hacinamiento	2,15 (0,79 a 3,51)	0,002
Tabaquismo	-0,38 (-1,65 a 0,88)	0,546
VSR	1,16 (-0,10 a 2,43)	0,071

*R cuadrado: 0,19, **R cuadrado: 0,24. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna. VSR: Virus Sincicial Respiratorio.

Tabla 4. Días de Oxigenoterapia e Internación según Género y Tipo de Alimentación

	Días de oxigenoterapia	Días de internación
Mujeres con LME (n = 23)	5,0 (2,3)	6,9 (2,4)
Mujeres con SuLM (n = 7)	5,4 (1,8)	6,7 (1,7)
Hombres con LME (n = 31)	5,1 (2,5)	7,1 (2,5)
Hombres con SuLM (n = 22)	7,0 (3,9)	9,0 (3,9)

Se describen media y desvío estándar. LME: Leche Materna Exclusiva. SuLM: Sucedáneos de la Leche Materna.

oxigenoterapia e internación. Para días de oxigenoterapia fue significativo únicamente el efecto del tipo de alimentación (LME; $p = 0,019$), mientras que para días de internación fue significativo el efecto del tipo de alimentación (LME; $p = 0,024$) y el hacinamiento ($p = 0,002$) (tabla 3).

Por último, mediante ANOVA de 2 factores se evaluó la interacción del efecto que el tipo de alimentación y el género podría tener sobre los días de oxigenoterapia y los días de internación. La interacción entre tipo de alimentación y género no fue estadísticamente significativa sobre los días de oxigenoterapia ($F 0,91$; $p 0,344$) ni sobre los días de internación ($F 1,85$; $p 0,177$). En la tabla 4 se describen días de oxigenoterapia e internación según género y tipo de alimentación.

Discusión

En este estudio, los niños hospitalizados por bronquiolitis alimentados en forma exclusiva con leche materna requirieron menos días de hospitalización y menos días de oxigenoterapia que los alimentados exclusivamente con SuLM. Estos resultados coinciden con los presentados en otros trabajos publicados anteriormente. En un estudio prospectivo, Dornelles y col.⁹, evaluaron la relación entre la duración de la lactancia materna exclusiva y los días de hospitalización y oxigenoterapia en lactantes de 0 a 6 meses con diagnóstico de bronquiolitis. En dicho estudio, la duración de la lactancia materna exclusiva estuvo inversamente relacionada con la duración de la hospitalización y días de oxigenoterapia. Específicamente, por cada mes de lactancia materna exclusiva, observaron una reducción de 11 hrs en el requerimiento de oxígeno en pacientes internados. Otro estudio prospectivo observacional realizado en India exploró la relación entre la alimentación con LME y días de hospitalización por bronquiolitis con resultados similares. Los

niños alimentados con LME permanecieron menos de siete días internados, mientras que los alimentados de manera mixta o solo con sucedáneos requirieron hospitalización por más de 7 días¹⁰. A diferencia de estos estudios, Vereen y col. no encontraron diferencia en el tiempo de hospitalización de pacientes con bronquiolitis según su forma de alimentación¹¹. Sin embargo, en ese trabajo fueron comparados los pacientes que alguna vez se alimentaron con leche materna vs. aquellos que nunca lo hicieron, y esta diferencia en la definición de la exposición, con respecto a la utilizada en nuestro estudio, podría explicar la diferencia en los resultados. Los estudios sobre el efecto de la leche materna en patología respiratoria disponibles en la literatura tiene definiciones de la exposición variadas, lo que hace difícil la comparación directa entre estudios¹².

Si bien el promedio de días de hospitalización en nuestra serie (7,5 d) se encuentra por encima de lo habitualmente referido en otros centros, particularmente del hemisferio norte¹¹, es consecuente con lo observado en nuestro medio en otras oportunidades¹³ y es resultado, muy probablemente, de muchos y complejos factores incluyendo características socioeconómicas de los pacientes y cultura institucional cuyo análisis escapa al objetivo de este estudio.

El efecto de la leche materna no está limitado a la evolución durante la hospitalización. Los lactantes alimentados con leche materna tienen menor incidencia de infecciones respiratorias, menor duración de los episodios¹⁴ y menor tasa de hospitalización por tal motivo¹⁵. En un metanálisis que abarca 9 estudios realizados en países industrializados, se estima que con 26 mujeres que alimenten a sus hijos con LME, se evitaría al menos una hospitalización por patología respiratoria baja, ya que la LME en los primeros 4 meses de vida disminuye en un tercio el riesgo de hospitalización por causa respiratoria⁶.

Son varias las bases fisiológicas que podrían explicar los efectos de la leche materna observados en este estudio. En primer término, la leche materna tiene efecto sobre la fisiología respiratoria. Los lactantes alimentados con leche materna tienen mejor desarrollo pulmonar resultando en una mayor capacidad vital forzada¹⁶. En un estudio realizado en niños hospitalizados por bronquiolitis, la duración de la alimentación con leche materna tuvo una relación inversa con el desarrollo de un patrón respiratorio obstructivo¹⁷.

En segundo término, la leche materna condiciona el desarrollo del microbioma nasofaríngeo. Biesbroek et al. hallaron que la alimentación con leche materna durante el primer mes de vida se asocia con un perfil de microbiota nasofaríngea específico a los 1,5 meses de edad, más estable, y con una menor incidencia de

infecciones respiratorias durante los dos primeros años de vida¹⁸.

En tercer término, la alimentación con leche materna tiene amplios efectos sobre la inmunidad. Una variedad de moléculas presentes en la leche materna proveen inmunidad pasiva frente a infecciones respiratorias como IgA¹⁹, IgG²⁰ y lactoferrina²¹. Por otra parte, los inmunomoduladores presentes en la leche materna favorecen una respuesta inmune de tipo Th1²².

Es importante destacar que la composición de la leche materna es variable. La leche de madres de niños infectados por VSR tiene mayor recuento celular y un perfil de citoquinas específico²³. Este hecho resalta la comunicación existente entre madres y lactantes a través de la leche materna. En este mismo sentido, la leche materna podría tener un efecto epigenético que explicaría la protección frente a enfermedades transmisibles y no-transmisibles en la infancia y la adultez²⁴.

Por otra parte, la función protectora y preventiva de la leche materna está presente en otras enfermedades infecciosas no respiratorias. En el caso de la diarrea, los niños alimentados con leche materna tuvieron menor incidencia de diarrea, menor tasa de hospitalización y mortalidad²⁵. En pacientes con bronconeumonía, meningitis o sepsis se observaron resultados similares¹⁰.

Como fortalezas de nuestro estudio destacamos el diseño elegido con captura prospectiva de datos que permitió evitar los sesgos propios de los estudios retrospectivos y conformar grupos de estudio con similar distribución de las variables potencialmente confundidoras. Para evitar un sesgo de selección, los criterios de hospitalización, la valoración de requerimiento de oxígeno, y el egreso hospitalario fueron decisión del equipo tratante, conforme a las normas de la institución, sin influencia de los investigadores. Por último, la principal fortaleza de este estudio radica en la conformación de los grupos de estudio. Al comparar la evolución de los niños que se alimentan exclusivamente con leche materna en relación a aquellos que se alimentan exclusivamente con sucedáneos de la leche materna, se evitó la imprecisión del efecto heterogéneo que la leche materna podría tener en la alimentación mixta.

La limitación principal de este estudio es el tamaño muestral. Nuestra muestra fue suficiente para cumplir con el objetivo principal. Sin embargo, una muestra de mayor magnitud tal vez podría haber permitido evidenciar significación en las diferencias observadas entre varones y mujeres en relación a días de hospitalización y oxigenoterapia, como ya ha sido postulado⁷. Lamentablemente, el desarrollo de la pandemia por COVID-19 impidió continuar con el estudio, ante la ausencia de hospitalizaciones por bronquiolitis en el invierno siguiente²⁶.

Conclusión

Los pacientes que recibieron leche materna exclusiva requirieron menos días de oxígeno y menos días de hospitalización que aquellos que se alimentaron solo con sucedáneos de la leche materna.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):373-4.
2. Henderson F, Clyde W Jr, Collier A, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr.* 1979;95(2):183-90.
3. Hall C, Weinberg G, Iwane M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-98.
4. Wright A, Bauer M, Naylor A, et al. Increasing breastfeeding rates to reduce infant illness at the community level. *Pediatrics.* 1998;101(5):837-44.
5. Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics.* 2010;126:e18-25.
6. Galton Bachrach V, Schwarz E, Bachrach L. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:237-43.
7. Libster R, Bugna Hortonedo J, Laham F, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(2):131-4.
8. OMS/UNICEF/USAID. Indicadores para evaluar las prácticas de alimentación del lactante y del niño pequeño. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
9. Dornelles C, Piva J, Marostica P. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr.* 2007;25(3):336-43
10. Kaur A, Singh K, Pannu M, et al. The Effect of Exclusive Breastfeeding on Hospital Stay and Morbidity due to Various Diseases in Infants under 6 Months of Age: A Prospective Observational Study. *Int J Pediatr.* 2016;2016:7647054.
11. Vereen S, Gebretsadik T, Hartert TV, et al. Association between breast-feeding and severity of acute viral respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):986-8.
12. Sorce LR, Curley MAQ, Kleinpell R, et al. Mother's Own Milk Feeding and Severity of Respiratory Illness in Acutely Ill Children: An Integrative Review. *J Pediatr Nurs.* 2020;50:5-13.
13. Monteverde E, Fernández A, Ferrero F, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(5):286-93.
14. Cushing A, Samet J, Lambert W, et al. Breastfeeding reduces risk of respiratory illness in infants. *Am J Epidemiol.* 1998;147(9):863-70.
15. Ajetunmobi O, Whyte B, Chalmers J, et al. and Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is Associated with Reduced Childhood Hospitalization: Evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr.* 2015;166(3): 620-5.e4.
16. Soto-Ramírez N, Alexander M, Karmaus W, et al. Breastfeeding is associated with increased lung function at 18 years of age: a cohort study. *Eur Respir J.* 2012;39(4):985-91.
17. Perikleous E, Fouzas S, Karageorgiou A, et al. Association of breastfeeding with tidal breathing analysis in infants with bronchiolitis. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(6):168-76.
18. Biesbroek G, Tsivtsivadze E, Sanders EA, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(11):1283-92.
19. Tsutsumi H, Honjo T, Nagai K, et al. Immunoglobulin A antibody response to respiratory syncytial virus structural proteins in colostrum and milk. *J Clin Microbiol.* 1989;27(9):1949-51.
20. Li C, Liu Y, Jiang Y, et al. Immunomodulatory constituents of human breast milk and immunity from bronchiolitis. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):8.
21. Grover M, Giouzeppos O, Schnagl RD, et al. Effect of human milk prostaglandins and lactoferrin on respiratory syncytial virus and rotavirus. *Acta Paediatr.* 1997;86(3):315-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08896.x. PMID: 9099323.
22. Dixon DL. The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting Against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness. *Children (Basel).* 2015;2(3):289-304.
23. Bryan DL, Hart PH, Forsyth KD, et al. Immunomodulatory constituents of human milk change in response to infant bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):495-502.
24. Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients.* 2014;6(4):1711-24. doi: 10.3390/nu6041711. PMID: 24763114; PMCID: PMC4011062.
25. Horta B, Victora C, World Health Organization. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. *World Health Organization* 2013.
26. Ferrero F, Ossorio M. Is there a place for bronchiolitis in the COVID-19 era? Lack of hospitalizations due to common respiratory viruses during the 2020 winter. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2372-3.