

Estudio Transversal: Factores de Riesgo para Alergia Alimentaria en Adolescentes de Cuenca y Santa Isabel, Ecuador

Diana Alexandra Morillo Argudo¹, Angélica María Ochoa Avilés¹⁻², Claudia Rosana Rodas Espinoza³, Diana Paola Córdova Jimbo¹, Gabriela Alexandra Zúñiga Carpio¹, Ana Angélica García García¹, Ana Cristina Chávez Loyola¹, Dolores Susana Andrade Tenesaca¹⁻².

1. Departamento de Biociencias, Universidad de Cuenca.
2. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Cuenca.
3. Universidad de Cuenca

CORRESPONDENCIA:

Diana Alexandra Morillo Argudo
Correo electrónico: diana.morilloa@ucuenca.edu.ec
Dirección: Av. 12 de Abril y El Paraíso 3-52
Código postal: 0101168
Teléfono: [593] 074 051 155, Ext. 3152

Fecha de Recepción: 11-10-2017
Fecha de Aceptación: 15-11-2017
Fecha de Publicación: 30-11-2017

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Morillo D, Ochoa A, Rodas C, Córdova D, Zúñiga G, García A, Chávez A, Andrade D. Estudio Transversal: Factores de Riesgo para Alergia Alimentaria en Adolescentes de Cuenca y Santa Isabel, Ecuador. Rev Med HJCA 2017; 9(3): 236-243. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2017.9.3.ao.39>

ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2017 Morillo D, et al.; Licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagea.htm>).



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La alergia alimentaria en adolescentes ha sido asociada ampliamente con ciertos factores de riesgo. El objetivo de esta investigación fue determinar y comparar, entre adolescentes de Cuenca y Santa Isabel, la prevalencia de alergia alimentaria y la asociación con factores de riesgo demográficos, genéticos, medioambientales y clínicos determinados por autoreporte y test cutáneo.

MÉTODO: Se realizó un estudio transversal en 1508 adolescentes de Cuenca (n=1008) y Santa Isabel (n=500) entre julio de 2013 y julio de 2014. Para determinar alergia alimentaria y sus factores de riesgo se aplicaron cuestionarios de autoreporte y de necesidades básicas insatisfechas, excepto para sensibilización a aeroalérgenos. Este factor de riesgo fue establecido por test cutáneo. Se emplearon modelos de regresión lineal para determinar las asociaciones entre alergia alimentaria y factores de riesgo.

RESULTADOS: La prevalencia de alergia alimentaria (síntomas de alergia alimentaria autoreportada más test cutáneo positivo al menos a un alimento), para 1411 participantes con información completa, fue de 2.34 %; no se observó diferencias estadísticamente significativas entre las áreas de estudio (Cuenca: 2.31 % vs. Santa Isabel: 2.39 %; $p > 0.05$). La rinoconjuntivitis fue el único factor de riesgo asociado con la alergia alimentaria. Los adolescentes que reportaron síntomas de rinoconjuntivitis fueron 5.4 % más propensos a presentar alergia alimentaria que reportaron ($p < 0.001$). Ninguna otra interacción persistió estadísticamente significativa en el modelo de regresión lineal completo por lo que ningún resultado fue estratificado por cantón.

CONCLUSIONES: La alergia alimentaria determinada por auto reporte y test cutáneo fue prevalente en los adolescentes de Cuenca y Santa Isabel. Para este grupo la rinoconjuntivitis fue el único factor de riesgo relacionado con alergia alimentaria, denotando una predisposición genética a presentar enfermedades alérgicas. La rinoconjuntivitis incrementó un 5.4 % la probabilidad de padecer alergia alimentaria para los adolescentes de las regiones estudiadas.

PALABRAS CLAVES: SALUD DEL ADOLESCENTE, NUTRICIÓN DEL ADOLESCENTE, NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETA, HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS.

ABSTRACT

Cross-Sectional Study: Risk Factors for Food Allergy in Adolescents from Cuenca and Santa Isabel, Ecuador

BACKGROUND: Food allergy in adolescents has been widely associated with risk factors. The aim of this investigation was determined, among adolescents of Cuenca and Santa Isabel, the prevalence of food allergy and its association with reported risk factors determined by self-report and skin prick test.

METHODS: A cross-sectional study was developed in 1508 adolescents (n = 1008) of Cuenca and Santa Isabel (n = 500), between July 2013 and July 2014. To define food allergy and risk factors of food allergy self-reported and unsatisfied basic needs questionnaires were applied. Aeroallergen sensitization was determined by skin prick test with aeroallergens. Linear regression models were applied to determine the associations between food allergy and factors risks.

RESULTS: The prevalence of food allergy (self-reported allergy symptoms and positive skin prick test to at least one food), for 1411 participants with complete information was 2.34 %. Do not was observed statistically significant differences between the study areas (2.31 % Cuenca vs. 2.39 % in Santa Isabel; $p > 0.05$). Rhino-conjunctivitis was the only risk factors associated. Adolescents who self-reported rhino-conjunctivitis were 5.4 % more likely to have food allergy than adolescents who not reported it ($p < 0.001$). No other statistically significant interaction persisted in the full linear regression model so result no was stratified by canton.

CONCLUSIONS: Food allergy determined by skin test was prevalent in adolescents of Cuenca and Santa Isabel. Rhinoconjunctivitis for this group was the only risk factor associated with food allergy, denoting a genetic predisposition to develop allergic diseases. Rhinoconjunctivitis increased 5.4 % chance of developing the food allergy for adolescents in the regions studied.

KEYWORDS: ADOLESCENT HEALTH; ADOLESCENT NUTRITION; DIET, FOOD, AND NUTRITION; FOOD HYPERSENSITIVITY.

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria (AA) es una respuesta del sistema inmunológico secundario a la ingesta de un alimento [1]. Esta patología incrementa la probabilidad de presentar asma, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis e incluso anafilaxia, la cual puede ser mortal. A nivel individual la AA afecta a la calidad de vida de las personas que la padecen, por ejemplo, repercute en las relaciones sociales debido a las restricciones alimenticias constantes [2, 3]. Adicionalmente la AA produce un impacto en la economía mundial debido a que los gastos médicos secundarios ascienden a más de 20 billones de dólares anuales [4].

Es importante diagnosticar oportunamente la AA en la adolescencia, con el objetivo de implementar políticas en salud pública preventivas, en este grupo de edad es más probable que sus complicaciones sean fatales si coexisten con el asma [2,5]. Desafortunadamente la mayoría de estudios sobre AA en adolescentes proviene de países desarrollados [6,7] antes que de países en vías de desarrollo como los de Latinoamérica, donde la prevalencia de AA y sus factores de riesgo (FRAA) en adolescentes han sido poco estudiados.

Es relevante resaltar que las investigaciones realizadas en América latina sobre AA y FRAA en adolescentes han sido elaboradas de mayor frecuencia en aquellos con enfermedades alérgicas, en centros hospitalarios, antes que, en la población general de adolescentes, comprometiendo la representatividad de los resultados [8]. Los estudios de la región han identificado AA en la población general de adolescentes por medio de un auto reporte, indicando prevalencias entre el 5 y 12 %, para edades entre 5 a 16 años [9, 10]. Otro estudio latinoamericano ha determinado el 13.5 % de sensibilidad a los alimentos, en adolescentes entre 12 a 17 años con enfermedades alérgicas, al aplicarles test cutáneo [11]. Por su parte las investigaciones de la región que han identificado ciertos FRAA como la historia familiar de atopía y el destete precoz; Sin embargo, estas relaciones se fundamentan en escasa evidencia científica [8], por lo que es necesario realizar más estudios al respecto.

En el Ecuador no se han realizado estudios que identifiquen la prevalencia de AA y sus FRAA en la población general de adolescentes, mediante pruebas objetivas como el test cutáneo. Por esto, y por todo lo antes mencionado, es de primordial importancia investigar extensamente la prevalencia de AA y sus FRAA en la población general de adolescentes, en más países de la región, implementando pruebas diagnósticas objetivas como el test cutáneo. El objetivo de esta investigación fue determinar y comparar la prevalencia de AA y su asociación con los FRAA entre los adolescentes de Cuenca y Santa Isabel, mediante la utilización de un cuestionario de auto reporte de sintomatología sugestiva de AA y la aplicación de test cutáneo para determinar Inmunoglobulina E (IgE).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que participaron 1508 adolescentes de octavos y novenos de básica de los colegios de Cuenca y Santa Isabel (Azuay - Ecuador), entre el periodo de julio 2013 y julio 2014. En el cantón Santa Isabel, se invitaron a participar a todos los colegios y adolescentes escolarizados. En total 506 adolescentes (65.6 % del universo), participaron 3 de los 4 colegios de Santa Isabel.

En Cuenca, se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados a dos niveles:

Nivel 1 - Colegios: Los 108 colegios elegibles se seleccionaron 30 colegios [12] por un muestreo probabilístico proporcional al tamaño del universo según su ubicación (urbano / rural) y tipo (fiscal / Par-

ticular). De los 30 colegios 8 fueron Urbanos/Fiscales, 12 Urbanos/Particulares, 5 Rurales/Fiscales y 5 Rurales/Particulares.

Nivel 2 - Adolescentes: El tamaño de la muestra se estableció en 845 adolescentes considerando con un error máximo admitido de 3 %, nivel de confianza de 95 %, una varianza estimada de 0.09, el 10 % de abandonos y el efecto por conglomerados. En cada colegio se seleccionaron aleatoriamente de 28 a 30 adolescentes de octavos y novenos de básica para obtener la muestra estipulada. Fueron incluidos a la muestra un 21.5 % más de participantes por solicitud de las autoridades de 6 colegios elegidos.

Criterios de inclusión y exclusión: Solo los adolescentes con consentimiento y asentimiento informado firmado (Cuenca 1008, Santa Isabel 500) se incluyeron en el estudio. Los criterios de exclusión se aplicaron para aquellos adolescentes que presentaron un ataque agudo de asma en los últimos doce meses previos al estudio, para quienes cumplieran tratamiento farmacológico con β -bloqueantes o anti-histamínicos, este último sin la posibilidad de ser suspendido. Adicionalmente, todo el personal involucrado en el proyecto de investigación firmó un acuerdo de confidencialidad previo al inicio del estudio.

La recolección de la información se realizó con personal que tenía formación en áreas de la salud (medicina, nutrición) y se capacitaron para aplicar los siguientes cuestionarios:

Cuestionario de autoreporte: El cuestionario fue adaptado a las realidades locales del Ecuador, validado en Finlandia [13] y localmente por un pre test, para ser respondido por adolescentes. Se consultó sobre síntomas alérgicos (dérmicos, respiratorios, picazón de boca, síntomas oculares, digestivos o shock anafiláctico), que involucraron el consumo de uno o más alimentos, crudos o cocidos. Se categorizó al adolescente en el grupo 0 cuando respondió "Nunca" y en el grupo 1 si respondió las opciones "Si, percibida por padres" o "Si, diagnosticada por médico". Adicionalmente, el cuestionario recolectó información sobre FRAA demográficos, medioambientales, genéticos y clínicos. La definición de los FRAA y de las asociaciones de estos con AA se realizó en base a niveles de evidencia científica y su consenso sobre la dirección de los FRAA (Tabla 1).

Cuestionario de necesidades básicas insatisfechas: Se utilizó el instrumento elaborado por el Sistema Integrado de Indicadores Sociales del Ecuador [14] para determinar la presencia de "pobreza" en los hogares de los adolescentes, la cual fue catalogada como FRAA. Los cuestionarios fueron enviados a los adolescentes para ser llenado por los padres de familia. La definición de este FRAA y de su asociación con AA también se realizó en base al nivel de evidencia científica y el consenso entre estudios similares sobre la dirección del riesgo (Tabla 1).

Posterior a la aplicación de los cuestionarios se realizó una llamada telefónica a los padres/representantes para completar los datos de los cuestionarios. Sin embargo 45 cuestionarios permanecieron incompletos, sin verificación, debido al fallido contacto telefónico.

Test cutáneo: Los test cutáneos se aplicaron conjuntamente a los participantes, un especialista en inmunología y personal de salud capacitado para propósitos de esta investigación. Esta prueba determinó sensibilización a los alimentos y a los aeroalérgenos, mediante la identificación de IgE específica y fue desarrollada por dos técnicas:

Técnica "Prick test": Siguiendo las recomendaciones de una guía europea sobre test cutáneo [15] se realizó el procedimiento. Se utilizó solución de histamina de 10 mg/ml como control positivo, suero fisiológico como control negativo y extractos alérgicos comerciales (ALK-Abelló) de alimentos y aeroalérgenos [16]. Se emplearon 20 alérgenos alimentarios seleccionados en base a estudios previos

sobre AA [6, 17, 18] y sobre alimentos mayormente consumidos por adolescentes cuencanos (lecha de vaca, huevo, carne de cerdo, pollo, pescado azul, pescado blanco, maní, nuez, trigo, arroz, maíz, durazno, manzana, guineo, tomate, zanahoria, apio, papa, soja y camarón) [19].

Los 21 aeroalérgenos empleados se escogieron según estudios previos sobre sensibilización a aeroalérgenos en Europa y Norteamérica (Fraxinus, Salix, mezcla de pólenes de gramíneas, Cynodon, Plantago, Quenopodium, Artemisa, Ambrosia, Parietaria, Alternaria, Aspergillus, Cladosporium, Penicillium, gato, perro, mezcla de plumas de aves, Blomia tropicalis, Blattella, látex, Dermatofagoides farinae y Dermatofagoides pteronyssinus) [20, 21].

Para ser considerado como resultado positivo para sensibilización al alérgeno aplicado se observó si cualquier pápula fue igual o ma-

yor a 3 mm al control negativo. Se registró dermatografismo si hubo reactividad en el control negativo [15].

Técnica "Prick by Prick": Se aplicó el test cutáneo, con alimentos frescos según técnicas validadas [15, 22], a los adolescentes que reportaron síntomas sugestivos de AA (n= 146) para diversos alimentos de los cuales no se disponía de extracto comercial.

En el caso de adolescentes que reportaron encontrarse bajo tratamiento antihistamínico, fue pospuesto el test cutáneo para ser aplicado una semana después de finalizado el tratamiento farmacológico. En total a 52 adolescentes no se les aplicó el test cutáneo debido a que no se encontraron en los colegios participantes.

Tabla 1. Evidencia de asociación entre factores de riesgo y alergia alimentaria en adolescentes.

Factor de riesgo	Definición	Tipo de variable	Evidencia de la asociación de los factores de riesgo con AA	Consenso	Nivel de Asociación	
Demográficos	Edad del adolescente	Edad en años calculada a la fecha de la encuesta.	N Numérica continua	1) Revisión sistemática: la prevalencia de AA es más alta en niños entre 1-5 años y más baja en adolescentes y adultos [23]. NE: I	SI	A
	Edad materna	Edad de la madre en años al momento del parto, calculada así: edad actual de la madre menos edad actual del adolescente.	N Numérica continua	Estudio de casos y controles: mayor probabilidad de AA con una edad materna mayor a 30 o 35 años al momento del parto [24]. NE: III	SI	I
	Sexo	Resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos).	C Categorias 0= mujer 1= hombre	1) Estudio de cohorte: AA al año de edad más común en niños [25, 26]. NE: II 2) Estudios transversales: En menores de 18 años, la AA es más común en hombres. En los adultos es más frecuente en mujeres NE: IV	SI	A
	Etnia	Cómo se identifica el alumno según su cultura y costumbres.	C Categorias: 0=Mestizo, Blanco, Indígena; 1= negro/a, mulato/a, montubio/a afroecuatoriano/a, afrodescendiente	1) Estudio de cohorte /Transversales: niños negros, con descendencia africana y asiáticos presentan más probabilidades de AA en comparación con los niños blancos [27-30]. NE: II/IV 2) Estudio transversal: AA mayormente en etnia blanca [24]. NE: IV	NO	A
	Estatus socio económico	Hogar con "pobreza" carece uno o más de los accesos relacionados con vivienda, educación, salud o servicios básicos [10].	C Categorias 0= Ausencia de pobreza 1= Pobreza	1) Estudio de cohorte: No existe consenso sobre si el estatus socioeconómico alto o bajo es el riesgo para AA [25, 31]. NE: II 2) Estudios transversales: No existe consenso [24]. NE: IV	NO	I
	Número de hermanos mayores	Número de hermanos mayores que viven en la misma casa.	C Categórica 0= 2 o más hermanos mayores 1= Uno o ningún hermano mayor	1) Revisión sistemática: insuficiente evidencia de asociación por diferencias entre los métodos diagnósticos entre estudios [32]. NE: I 2) Estudio de casos y controles: asociación protectora de los hermanos mayores para el desarrollo de AA [25]. NE: III	NO	I
Genético	Herencia de atopia	Uno o más familiares (padre, madre, hermanos mayores o menores) con diagnóstico de asma, AA o alergia al polen o flores, polvo o ácaros o lana de animales.	C Categórica 0= Sin herencia de atopia 1= Un familiar o más con atopia	1) Estudio de cohorte /Transversales: La AA se incrementa con el antecedente de herencia familiar de atopia [25, 33, 34]. NE: II/IV	SI	A
Medio ambiental	Tipo de parto	Tipo de parto por el cual nació el adolescente.	C Categórica 0= Parto normal 1= Parto por cesárea	1) Meta-Análisis: no se confirma la asociación debido a los sesgos de las publicaciones [35]. NE: I 2) Estudio de cohorte: no hay consenso sobre si la asociación con sensibilización alimentaria es producida por el parto vaginal o por cesárea [24]. NE: II	NO	I
	Lactancia materna exclusiva	Tiempo en meses que el adolescente recibió únicamente leche materna.	C Categórica 0= ≥ 4 meses 1= < 4 meses o no lactó	1) Revisión sistemática: la prevención de la AA al prolongar la lactancia materna muestra resultados contradictorios [5]. NE: I 2) Recomendación: lactancia materna exclusiva hasta los 4 o 6 meses de vida, sobre todo en niños con riesgo de atopia, sin embargo su asociación protectora de AA no está definida [36]. NE: IV	NO	I
	Edad de introducción de alimentos	Edad en meses de introducción de cualquier alimento diferente a la leche materna.	C Categórica 0= < 4 meses 1= ≥ 4 meses	1) Revisión sistemática: la introducción de alimentos posterior a los 4 meses no previene AA [5]. NE: I 2) Recomendación: iniciar después de los 5 a 6 meses de edad [33]. NE: IV	NO	I
	Exposición pasiva a cigarrillo	Exposición del adolescente al humo del cigarrillo. Madre/ otro familiar fumador. Desde el nacimiento hasta la actualidad.	C Categórica 0= No fumador pasivo 1= Fumador pasivo:	Revisión sistemática: la exposición durante la niñez y la adolescencia se asocia a un mayor riesgo de AA [37]. NE: I	SI	A
	Asistencia a guarderías	Si el niño asistió o no a guarderías hasta los 5 años de edad.	C Categórica 0= No 1= Si	1) Revisión sistemática: cuidados externos antes de los 6 meses se asoció con una menor probabilidad de AA [32]. NE: I 2) Estudio de cohorte: La asistencia a guarderías incrementa la AA [38, 39]. NE: II	NO	I
	Contacto con gatos, perros, otras mascotas, animales de granja	Directo en cualquier tiempo desde el nacimiento hasta el momento de la encuesta Aves, roedores, reptiles, anfibios, monos, peces, insectos. Ganado vacuno, ovino, equino, porcino y aves de corral.	C Categórica 0= No 1= Si	1) Revisión sistemática: la exposición temprana a gato y perro no muestra un efecto protector sobre el riesgo de padecer AA [40]. NE: I 1) Estudio de cohorte /Transversales: la asociación entre AA y la exposición a animales no está bien establecida [25]. II/IV	NO	I
Clínicos	Sensibilización aeroalérgenos	Resultado positivo al menos a un aeroalérgeno según test cutáneo [41]	C Categórica 0= Negativo a todo aeroalérgeno 1= Positivo al menos a un aeroalérgeno	Estudio de cohorte: la sensibilización a aeroalérgenos se asocia con la AA [25, 42]. NE: II	SI	A
	Asma	Sintomatología de asma				
	Dermatitis atópica	Enfermedad de la piel que presenta bombas de agua/ampollas con pus que forman carachas, comezón nasal, estornudos, rinorrea, ardor o picazón de la boca, lagrimeo de los ojos, hinchazón de los párpados	C Categórica 0= Ausencia 1= Diagnosticada por médico	Estudio de cohorte/Transversales: la AA puede desencadenar la ocurrencia de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, asma, rinoconjuntivitis) y viceversa [25, 43-46]. De las personas diagnosticadas con AA; el 35 al 71% padecen también dermatitis atópica; el 33 al 40% rinitis alérgica; y el 34 al 49% asma. El 37% de niños de 5 años con dermatitis atópica moderada o severa pueden desarrollar AA [47]. NE: II/IV	SI	A
	Rinoconjuntivitis					
Peso al nacer	Peso estimado en gramos del niño al momento del nacimiento.	N Numérica continua	1) Estudio de cohorte /Casos y controles: un peso bajo al nacer no se asocia con el desarrollo de AA [48, 49]. NE: II/III 2) Estudio transversal: menor probabilidad de presentar AA con mayor peso al nacer en niños de 6 a 12 años; asociación incierta al analizar niños de 0 a 17 años [50]. NE: IV	NO	I	

AA: Alergia Alimentaria. NE: Nivel de evidencia según la escala para etiología de la "National Health and Medical Research Council". Consenso: existe consenso entre estudios similares sobre la dirección del factor de riesgo de **. A: Factor riesgo para AA de alta asociación. *: Factor riesgo para AA de asociación incierta.

Las variables de respuesta se definieron de la siguiente manera:

AA: Se definió esta variable como dicotómica según lo reportado en los cuestionarios respecto a la sintomatología sugestiva de AA y los resultados del test cutáneo a los alimentos ("Prick test" o "Prick by Prick") en grupo 1 y grupo 0.

- **Grupo 1 (con AA):** Se calificaron en este grupo a los adolescentes que presentaron al menos un test cutáneo positivo (Pápula \geq 3 mm al control negativo por cualquier técnica, "Prick test o Prick by Prick") para los alimentos probados y el reporte de síntomas sugestivos de AA en el cuestionario para el mismo alimento [47].
- **Grupo 0 (sin AA):** Se calificaron en este grupo a los adolescentes que presentaron test cutáneo negativo (Pápula $<$ 3 mm al control negativo por cualquier técnica, "Prick test o Prick by Prick") para todos los alimentos probados o no reportaron síntomas sugestivos de AA en el cuestionario para los mismos alimentos [44].

FRAA: La información de los FRAA fue recolectada en los cuestionarios aplicados y en el test cutáneo. Las variables consideradas como FRAA, así como la dirección de sus asociaciones con AA fueron definidas según lo expresado en la evidencia científica (Tabla 1). Los FRAA categóricos fueron categorizadas como dicotómicas en grupo 0: sin riesgo de AA y grupo 1: con riesgo de AA. Además, los FRAA fueron categorizados según su nivel de asociación en aquellos de alta asociación y de asociación incierta; Estas categorías fueron determinadas en base al consenso entre investigaciones con un nivel de evidencia científica entre I y II, utilizando la escala según la "National Health and Medical Research Council" que posee una categoría específica para etiología [51].

FRAA de alta asociación: Se identificaron en esta categoría los FRAA respaldados por investigaciones con nivel de evidencia I o II y en los cuales existió consenso sobre la dirección de los FRAA.

FRAA de asociación incierta: Se incluyeron en este grupo a los FRAA cuyas asociaciones con AA fueron respaldados por investigaciones con nivel de evidencia menor a II o en los cuales no existió consenso entre estudios de nivel de evidencia I o II. Para este grupo, debido a la ausencia de consenso, la dirección de los riesgos fue en base únicamente a los estudios de mayor nivel de evidencia científica reportada.

Los datos obtenidos de cuestionarios y test cutáneos fueron ingresados por duplicado en el programa Epi Data (Epidata Association, Odense, Denmark). El análisis de datos se realizó con Stata versión 12.0. (College Station, TX, USA), se utilizó un nivel de significancia del 5% para todas las pruebas estadísticas las cuales fueron ajustadas por el diseño de clústeres.

La prevalencia de AA se reportó con porcentaje y las diferencias entre cantones fueron evaluadas con Chi cuadrado de Pearson. Los FRAA fueron analizados de la siguiente manera de acuerdo con el tipo de variable utilizada: i) Los FRAA expresados con variables continuas y con distribución normal se mostraron sus medias y desviaciones estándar (las diferencias entre cantones se evaluaron mediante la prueba t del estudiante), si las variables no siguieron una distribución normal se expresaron con medianas e intervalos intercuartílicos (las diferencia entre cantones se evaluó con el test Wilcoxon Rank Sum); ii) Los FRAA expresados con variables categóricas se reportaron como porcentajes y la diferencia entre cantones se evaluó mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson.

La asociación entre AA y los FRAA se probó mediante modelos de regresión lineal. Con este propósito se desarrollaron modelos

bivariantes para cada uno de los FRAA y se incluyó la interacción FRAA X cantón de procedencia. Si las interacciones fueron significativas ($p < 0.05$) se incluyeron en el modelo final. Si las interacciones no fueron significativas se probó la significancia de los efectos principales solamente para los FRAA inciertos, mientras que los efectos principales de los FRAA de alta asociación fueron incluidos directamente en el modelo final. Lo anterior debido a que el nivel de evidencia de los FRAA de alta asociación justificó su inclusión (Tabla 1). En el modelo final se probaron la significancia de las interacciones, solamente si fueron significativas se estratificaron los análisis. Los coeficientes Beta del modelo final están expresados como riesgos absolutos [52].

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 1508 adolescentes participantes (Cuenca: 1008, Santa Isabel: 500). Sin embargo 45 cuestionarios no fueron incluidos en el análisis debido a que contenían información incompleta y 52 test cutáneos no fueron ejecutados debido a que los adolescentes no continuaron sus estudios en los colegios participantes a los que asistían al inicio del estudio. Por lo tanto, los resultados de prevalencia de AA se obtuvieron de 1411 adolescentes (97 participantes con información incompleta de cuestionarios y test cutáneos), mientras que la información sobre FRAA asociados se obtuvo para 1456 adolescentes.

La prevalencia de AA (síntomas sugestivos de AA auto reportada y test cutáneo positivo, al menos a uno alimento) fue del 2.34 % diferencias estadísticamente significativas entre cantones (Cuenca 2.31 % vs. Santa Isabel 2.39 %; $p > 0.05$). En los modelos bivariantes solo las interacciones de los FRAA de asociación incierta "contacto directo con mascota" y "contacto directo con animales de granja" fueron incluidas en el modelo completo ($p < 0.05$), sin embargo, en el modelo final de las interacciones no fueron significativas por lo tanto se excluyeron. Se observó que el único FRAA relacionado con la AA fue el reporte de síntomas de sugestivos de rinoconjuntivitis.

Los adolescentes que reportaron síntomas sugestivos de rinoconjuntivitis fueron 5.4 % más propensos a presentar AA comparado con los adolescentes que no reportaron estos síntomas ($p < 0.001$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Este estudio documenta la prevalencia de AA en adolescentes determinada mediante auto reporte de sintomatología sugestiva de AA y test cutáneo, así como sus FRAA asociados. En la población de adolescentes estudiada se observó una prevalencia de AA del 2.4 %, similar a la reportada en un grupo de adolescentes de 11 y 15 años de edad en Reino Unido (1.4 % y 2.1 % respectivamente) [53].

Este resultado no es comparable con otros realizados en Latinoamérica debido a que solo se ha reportado la prevalencia de AA, mediante auto reporte, en la población general de adolescentes [9, 10]. Mientras que los estudios que aplican métodos como el test cutáneo han sido ejecutados en poblaciones de adolescentes con enfermedades alérgicas, motivo por el que tampoco son comparables, debido a que en este último grupo la prevalencia de AA es mayor.

Así, por ejemplo, en Berlín un estudio que aplicó test cutáneo y una prueba de provocación oral a 184 niños y adolescentes (83.1 % entre 0 y 14 años; 16.8 % entre 15 y 17 años), que reportaron vía telefónica síntomas reproducibles de AA, mostró que el 52 % presentaban sensibilización alimentaria [54].

Por su parte en México se observó que en adolescentes entre 12 a 17 años, con sospecha de enfermedades alérgicas, la prevalencia de sensibilidad a alimentos representó el 13.5% [11]. Por ello es necesario realizar más estudios a nivel de América latina con los cuales puedan ser cotejados los resultados obtenidos en esta investigación.

La prevalencia de AA similar entre las zonas estudiadas (Cuenca: 2.31 % vs. Santa Isabel: 2.39 %; *p*: 0.94) se explicaría probablemente por la similitud entre ciertas características genéticas y medioambientales de las poblaciones [2, 55]. Sin embargo, es necesario confirmar esta suposición midiendo objetivamente estas particularidades, por lo que la información auto reportada pudiera estar sujeta a sesgo.

Los adolescentes que reportaron síntomas de rinoconjuntivitis presentaron mayor probabilidad de desencadenar AA (5.4 %) comparado con aquellos que no los han reportado. Esto coincide con la evidencia científica que recalca que presentar enfermedades alérgicas, como la rinoconjuntivitis, anuncia una predisposición genética para desarrollar de AA [56].

Además, los resultados de este estudio concuerdan con otros que indican que los alimentos pueden ser causantes hasta del 50 % de los síntomas de rinoconjuntivitis, antes que los aeroalérgenos [8]. Por otra parte, esta asociación podría deberse, con un 25 % de probabilidad, a la existencia del síndrome oral al polen debido a las reacciones cruzadas entre ciertos pólenes y frutas o verduras [57].

Sin embargo, la determinación de rinoconjuntivitis o de AA, mediante auto reporte, pudiera comprometer esta asociación debido a la alta probabilidad de sesgo producido por dificultades al momento de reconocer o recordar el verdadero promotor de los síntomas (aeroalérgeno o alimento) por parte del encuestado [58].

En este sentido es necesario que los diagnósticos de estas patologías, tanto de la rinoconjuntivitis como de AA, sean optimizadas al utilizar metodologías que reporten la relación entre los agentes causales, los síntomas y su temporalidad, además de aplicar de pruebas diagnósticas definitivas, como la provocación oral para determinar AA, si estuvieran disponibles [2, 57].

La falta de asociación de ciertos FRAA, respaldados con evidencia científica de niveles I y II (Tabla 1), pudiera deberse a que estos se encontraron en bajas proporciones en la población de estudio. Así la proporción de afrodescendientes (5.1 %), de expuestos pasivamente al cigarrillo (35.3 %) y de adolescentes con enfermedades alérgicas (asma 11.7 %, dermatitis atópica 7.7 % y rinoconjuntivitis 16.7 %) mostraron valores entre el 5 % y 40%.

Esto, conjuntamente con la relación entre AA y rinoconjuntivitis indica que los principales FRAA en el área de estudio serían factores genéticos antes que los demográficos y medioambientales.

Cabe recalcar las limitaciones que de esta investigación se derivan, como:

- La necesidad de utilizar un cuestionario que reporte la relación entre la ingesta de los alimentos, los síntomas sugestivos de AA y su temporalidad de ocurrencia, con el objetivo de disminuir el sesgo secundario a aplicar preguntas que recurren a la memoria de los participantes o la probable confusión con otras patologías que aparentan la misma sintomatología que la AA (ej.: intolerancias alimentarias).
- Asociar otro método como determinación de IgE específica para mejorar el diagnóstico o aplicar la prueba de provocación con el objetivo de realizar un diagnóstico definitivo.

Tabla 2. Asociación entre FRAA para AA en los adolescentes de Cuenca y Santa Isabel

	FRAA PARA AA	TOTAL	CANTÓN				VALOR <i>p</i> ^A	VALOR <i>p</i> ^G	
			CUENCA		SANTA ISABEL				
DEMOGRÁFICOS	VARIABLES CONTINUAS	N	MEDIA± DE	N	MEDIA± DE	N	MEDIA± DE	VALOR <i>p</i> ^C	MODELO FINAL
	DEMOGRÁFICOS	EDAD DEL ADOLESCENTE ^B	1463	13.09± 0.90	968	13.04± 0.86	495	13.18± 0.97	0.018
EDAD MATERNA EN EL PARTO		1384	38.64± 6.86	922	38.83± 6.42	462	38.25± 7.65	0.007	-
VARIABLES CATEGÓRICAS		N	%	N	%	N	%	VALOR <i>p</i> ^C	
SEXO (% HOMBRES) ^B		1463	50.7	968	54.0	495	44.2	<0.001	0.253
ETNIA (% AFROECUATORIANO/A O AFRODESCENDIENTE. NEGRO/A, MULATO/A Y MONTUBIO/A) ^B		1460	5.1	965	5.8	495	3.6	0.074	0.189
ESTATUS SOCIOECONÓMICO (% POBREZA)		1460	50.5	965	41.6	495	68.1	<0.001	-
GEN	NÚMERO DE HERMANOS MAYORES (% ADOLESCENTES CON 0 O 1 HERMANO MAYOR)	1463	69.8	968	71.6	495	66.3	0.036	-
	HERENCIA DE ATOPIA (% UN FAMILIAR O MÁS CON ATOPIA) ^B	1055	55.5	706	55.9	349	54.4	0.643	0.171
MEDIO AMBIENTALES	TIPO DE PARTO (% CESÁREA)	1404	28.8	924	35.3	480	16.5	<0.001	-
	LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA (% < DE 4 MESES O NO LACTÓ)	1229	81.4	816	79.2	413	85.7	0.005	-
	EDAD DE INTRODUCCIÓN DE ALIMENTOS (% DESPUÉS DE LOS 4 MESES)	1202	92.3	801	92.5	401	92.0	0.763	-
	EXPOSICIÓN PASIVA AL CIGARRILLO (% DE FUMADORES PASIVOS) ^B	1363	35.3	886	35.7	477	34.6	0.692	0.245
	ASISTENCIA A GUARDERÍA (% DE AFIRMATIVOS)	1423	26.7	932	33.0	491	14.7	<0.001	-
	CONTACTO CON GATO (% DE AFIRMATIVOS)	1420	42.3	932	36.5	488	53.3	<0.001	-
	CONTACTO CON PERRO (% DE AFIRMATIVOS)	1422	69.1	934	70.2	488	66.8	0.184	-
	CONTACTO CON OTRO TIPO DE MASCOTAS (% DE AFIRMATIVOS) ^D	1421	16.0	933	16.3	488	15.6	0.726	-
CLÍNICOS	CONTACTO CON ANIMALES DE GRANJA (% DE AFIRMATIVOS) ^E	1419	34.5	933	31.7	486	39.7	0.003	-
	SENSIBILIZACIÓN A AEROALÉRGENOS ^B (% POSITIVOS) ^B	1456	52.9	990	51.4	466	56.0	0.101	0.132
	ASMA ^B	1463	11.7	968	12.0	495	11.1	0.623	0.624
	DERMATITIS ATÓPICA ^B	1463	7.7	968	7.5	495	7.9	0.818	0.443
	RINO-CONJUNTIVITIS ^B	1463	16.7	968	16.7	495	16.6	0.934	<0.001
	VARIABLES CONTINUAS	N	MEDIANA(RQ)	N	MEDIANA(RQ)	N	MEDIANA(RQ)	VALOR <i>p</i> ^F	
PESO AL NACER EN GRAMOS	973	3175.15(907.18)	653	3175.15(878.45)	320	3175.15(907.18)	0.736	-	

N: Número Total de Individuos. DE: Desviación Estándar. RQ: Rango Intercuartilico. ^A Valor *p*: calculado a partir de prueba paramétrica t de student entre Cuenca y Santa Isabel. ^B FRAA de alta asociación para AA. ^C Valor *p*: Calculado a partir de prueba no paramétrica Chi-cuadrado de Pearson entre Cuenca y Santa Isabel. ^D Otras mascotas incluye: Aves, roedores, reptiles, anfibios, mono, peces, insectos. ^E Animales de granja incluye: Ganado equino, bovino, vacuno y aves de corral. ^F Valor *p*: Calculado a partir de prueba no paramétrica Wilcoxon Rank-sum entre Cuenca y Santa Isabel. ^G Valor *p*: Las asociaciones entre los FRAA y AA calculado a partir de un modelo de regresión lineal.

CONCLUSIONES

La AA comprobada por test cutáneo fue prevalente en la población de adolescentes de Cuenca y Santa Isabel. Siendo más prevalente en adolescentes que reportaron síntomas de rinoconjuntivitis. Es recomendable que subsiguientes investigaciones, en el Ecuador y en otros países de condiciones similares, consideren diagnosticar la AA efectivamente asociando otros métodos de determinación de IgE específica o pruebas definitivas como la prueba de provoca-









ción oral, con el objetivo de comprobar la prevalencia de AA y sus asociaciones con los FRAA observados.

De ser posible se recomienda implementar este tipo de estudios en otro tipo de poblaciones como en lactantes, niños y adultos con el objetivo ampliar la información sobre AA en América latina.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

AO, SA, CR: Idea de investigación, análisis crítico. DM, DC, GZ, AG, AC: Recolección de datos, tabulación, revisión bibliográfica. DM: Redacción del manuscrito y análisis estadístico. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Diana Alexandra Morillo Argudo. Médica General. Proyecto de Alimentación, Nutrición y Salud, Departamento de Biociencias. Universidad de Cuenca. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8257-2584>
- Angélica María Ochoa Avilés. MD, PhD. Grupo de Nutrición Alimentación y Salud, Departamento de Biociencias. Universidad de Cuenca. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7926-3644>
- Claudia Rosana Rodas Espinoza. Inmunologista. Facultad de Medicina. Universidad Azuay. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9608-5173>
- Diana Paola Córdoba Jimbo. BSc. Grupo de Nutrición Alimentación y Salud, Departamento de Biociencias. Universidad de Cuenca. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3254-5278>
- Gabriela Alexandra Zúñiga Carpio. Nutricionista. MSc. Libre ejercicio. Cuenca. Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3485-9919>
- Ana Angélica García García. Ingeniera industrial. Grupo de Nutrición Alimentación y Salud, Departamento de Biociencias. Universidad de Cuenca. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5004-3186>
- Ana Cristina Chávez Loyola. Nutricionista. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1635-2567>
- Dolores Susana Andrade Tenesaca. Ingeniera Química, MSc, PhD. Grupo de Nutrición Alimentación y Salud, Departamento de Biociencias. Universidad de Cuenca. Cuenca - Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7069-5125>

ABREVIATURAS

AA: Alergia Alimentaria; FRAA: Factores de Riesgo para Alergia Alimentaria. IgE: Inmunoglobulina E. mg/ml: miligramo/mililitro. mm: milímetro. vs.: versus

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se emplearon recursos bibliográficos de acceso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

Aplica

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

El protocolo de investigación, así como los consentimientos y asentimientos informados fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de San Francisco de Quito (código 2013-67E). Los participantes contaban con consentimiento informado firmado de sus padres o representantes y asentimiento firmado para participar en el estudio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la contribución de los estudiantes, padres de familia, rectores y profesores durante la ejecución del estudio; al personal que conformó el equipo de investigación Ana Cristina Tinoco, Patricia Ramírez y Diana Andrade. Además, reconocemos la apreciable contribución del programa VLIR "Alimentación Nutrición y Salud", así como a su directora Silvana Donoso.

FINANCIAMIENTO

Agradecemos la contribución del Departamento de Investigación (DIUC) y la Universidad de Cuenca por otorgar el financiamiento correspondiente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Morillo D, Ochoa A, Rodas C, Córdoba D, Zúñiga G, García A, Chávez A, Andrade D. Estudio Transversal: Factores de Riesgo para Alergia Alimentaria en Adolescentes de Cuenca y Santa Isabel, Ecuador. Rev Med HJCA 2017; 9(3): 236-243. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2017.9.3.ao.39>

PUBLONS

 Contribuye con tu revisión en: <https://publons.com/review/1471026/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sicherer S, Sampson H. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):S116-S25. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028.
- Burks A, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-20. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.001
- Muraro A, Halken S, Arshad S, Beyer K, Dubois A, Du Toit G, et al. EAAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590-601. DOI:10.1111/all.12398
- Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. *JAMA pediatr*. 2013; 167(11):1026-31. DOI:10.1001/jamapediatrics.2013.2376
- Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar S, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*. 2014; 69(5):581-9. DOI:10.1111/all.12334
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(3):638-46. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.026
- Nwaru B, Hickstein L, Panesar S, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007. DOI: 10.1111/all.12423
- Sanchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol*. 2013;43(2):185-95. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
- Marrugo J, Hernández L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol*. 2008;36(6):320-4. PMID:19150030
- Hoyos-Bachilloglu R, Ivanovic-Zuvic D, Alvarez J, Linn K, Thöne N, de los Ángeles P, et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(6):527-32. DOI: 10.1016/j.aller.2013.09.006
- Avila C, Pérez L, del Río N, Rosas V, Lerma O, Sierra M. Hypersensitivity detected by skin tests to food in allergic patients in the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. *Rev Alerg Mex (Tecamachalco, Puebla, Mexico)*. 1993; 2001;49(3):74-9. PMID:12190002
- Magnani R. Sampling guide. Project/FHI360 FaNTA, editor. United States: Food and Nutrition Technical Assistance Project; 1999. 46 p.
- Pyrhonen K, Näyhä S, Kaila M, Hiltunen L, Läärä E. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(4):328-38. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00792.x
- Necesidades Básicas Insatisfechas [Internet]. 2012 [cited 31/10/2012]. Disponible en: http://www.siise.gov.ec/siiseweb/PageWebs/POBREZA/ficpb_P05.htm
- Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. DOI:10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
- Abello A. Safety, health & environment 2014 [cited 2015 28/01/2015]. Disponible en: <http://www.alk-abello.com/aboutalk/csr/SafetyHealthEnvironment/Pages/home.aspx>
- Mills EC, Mackie A, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*. 2007; 62(7):717-22. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01425.x
- Pénard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy*. 2005;60(9):1165-71. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00860.x
- Ochoa-Avilés A, Verstraeten R, Lachat C, Andrade S, Van Camp J, Donoso S, et al. Dietary intake practices associated with cardiovascular risk in urban and rural Ecuadorian adolescents: a cross-sectional study. *BMC public health*. 2014; 14(1):939. DOI: 10.1186/1471-2458-14-939
- Heinzerling L, Frew A, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe—a survey from the GA2LEN network*. *Allergy*. 2005;60(10):1287-300. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00895.x
- Salo P, Arbes S, Jaramillo R, Calatroni A, Weir C, Sever M, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):350-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071
- Lachapelle J-M, Maibach H. Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG: Springer Science & Business Media; 2012. DOI: 10.1007/978-3-642-25492-5
- Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):360-5. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.006
- Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(5):502-7. DOI:10.1001/archpedi.160.5.502
- Ben-Shoshan M, Turnbull E, Clarke A. Food allergy: temporal trends and determinants. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):346-72. DOI: 10.1007/s11882-012-0274-3
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187-97. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.036
- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks A, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798-806. e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.026
- Gupta R, Springston E, Warrier M, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-e17. DOI: 10.1542/peds.2011-0204
- Luccioli S, Ross M, Labiner-Wolfe J, Fein S. Maternally reported food allergies and other food-related health problems in infants: characteristics and associated factors. *Pediatrics*. 2008;122(Supplement 2):S105-S12. DOI: 10.1542/peds.2008-1315n
- Kumar R, Tsai H-J, Hong X, Liu X, Wang G, Pearson C, et al. Race, ancestry, and development of food-allergen sensitization in early childhood. *Pediatrics*. 2011;128(4):e821-e9. DOI: 10.1542/peds.2011-0691
- Hong X, Wang X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. *Semin Immunopathol*. 2012;34(5):655-69. DOI: 10.1007/s00281-012-0323-y
- Marrs T, Bruce K, Logan K, Rivett D, Perkin M, Lack G, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):311-20. e8. DOI: 10.1111/pai.12064
- Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics*. 2003;111(Supplement 3):1662-71. PMID: 12777607
- Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee S. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(7):715-9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):634-42. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
- Greer FR, Sicherer SH, Burks A. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-91. DOI: 10.1542/peds.2007-3022
- Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014;11(3):e1001611. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001611
- Hagerhed-Engman L, Bornehag C, Sundell J, Åberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy*. 2006;61(4):447-53. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01031.x
- Gustafsson D, Andersson K. Effect of indoor environmental factors on development of atopic symptoms in children followed up to 4 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(1):17-25. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2003.00531.x
- Lodge C, Allen K, Lowe A, Hill D, Hosking C, Abramson M, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol*. 2011;2012:10. DOI: 10.1155/2012/176484

41. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics*. 2001;108(2):e33-e. DOI: 10.1542/peds.108.2.e33
42. Alduraywish S, Lodge C, Vicendese D, Lowe A, Erbas B, Matheson M, et al. Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: A longitudinal study of a cohort at risk of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. DOI: 10.1111/pai.12480
43. Skripak J, Matsui E, Mudd K, Wood R. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
44. Haahtela T, Burbach G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(3):407-16. DOI: 10.1111/cea.12240
45. Savage J, Kaeding A, Matsui E, Wood R. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):683-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.994
46. Neuman-Sunshine D, Eckman J, Keet C, Matsui E, Peng R, Lenehan P, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(5):326-31. e3. DOI: 10.1016/j.anai.2011.11.010
47. Boyce J, Assa'ad A, Burks A, Jones S, Sampson H, Wood R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(1):175-92. DOI:10.1016/j.jaci.2010.10.008
48. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen S. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol*. 2010; 171(12):1310-6. DOI: 10.1093/aje/kwq074
49. Liem J, Kozyrskij A, Huq S, Becker A. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(5):1203-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.671
50. Chandran U, Demissie K, Echeverria S, Long J, Mizan S, Mino J. Food allergy among low birthweight children in a national survey. *Matern Child Health J*. 2013;17(1):165-71. DOI 10.1007/s10995-012-0960-8
51. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):705-18. DOI: 10.4067/S0716-10182014000600011
52. Hellevik O. Linear versus logistic regression when the dependent variable is a dichotomy. *Qual Quant*. 2009;43(1):59-74. DOI 10.1007/s11135-007-9077-3
53. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):884-92. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.047
54. Roehr C, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1534-41. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02080.x
55. Majkowska-Wojciechowska B, Pełka J, Korzon L, Kozłowska A, Kaczala M, Jarzębska M, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy*. 2007;62(9):1044-50. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01457.x
56. Pyrhönen K, Hiltunen L, Kaila M, Näyhä S, Läärrä E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1pt2):e124-e32. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01095.x
57. Westman M, Stjärne P, Asarnoj A, Kull I, van Hage M, Wickman M, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):403-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.036
58. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego L, Custovic A, Halken S, Hellings P, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-16. DOI:10.1111/all.12235