

## Prevalence, incidence and factors associated with adverse reactions to foods in Cuban infants. A population-based cohort study

### Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos. Estudio de cohorte de base poblacional

Silvia Josefina Venero-Fernández,<sup>1</sup> Viviam Bringues-Menzie,<sup>1</sup> María Teresa Méndez-Rotger,<sup>1</sup>  
Amed Fernández-Casamayor,<sup>1</sup> Julia Urbina-Reinaldo,<sup>1</sup> Mirtha Álvarez-Castelló,<sup>2</sup>  
Raúl Lázaro Castro-Almarales,<sup>3</sup> Ramón Suárez-Medina,<sup>1</sup> Andrew Fogarty,<sup>4</sup>  
Grupo de Estudio de Historia Natural de la Sibilancia en Niños de La Habana

#### Abstract

**Background:** The prevalence of asthma and allergic diseases in Cuban children is high, but little is known about adverse reactions to foods.

**Objective:** To determine the prevalence, incidence and risk factors for adverse reaction to foods in children.

**Methods:** Population-based cohort study carried out in Havana, Cuba, in a three-year period. Parents of 1543 children provided medical and lifestyle information from the first to the third year of age, which was collected using a questionnaire. An adverse reaction to foods was defined by medical diagnosis reported by the parents or caregivers.

**Results:** Annual cumulative incidence was 5.7%, 1.9% and 0.8%, whereas annual prevalence was 5.7%, 4% and 2.5% at 1, 2 and 3 years of age, respectively; 8% of infants had experienced an adverse reaction to foods when they turned 3 years of age. Cow milk was the most commonly implicated food. Main risk factors were allergenic food consumption, use of antibiotics, factors related to the presence of allergens, maternal history of overweight during pregnancy and allergy to insect bites.

**Conclusions:** Adverse reaction to food is a significant clinical problem in children from Havana. Modifiable risk factors were identified, the understanding of which will help to direct effective intervention strategies.

**Key words:** Adverse reactions to foods; Food allergy; Food intolerance

Este artículo debe citarse como: Venero-Fernández SJ, Bringues-Menzie V, Méndez-Rotger MT, Fernández-Casamayor A, Urbina-Reinaldo J, Álvarez-Castelló M, et al. Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos. Estudio de cohorte de base poblacional. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):117-127

#### ORCID

Silvia Josefina Venero-Fernández, 0000-0002-5661-9043; Viviam Bringues-Menzie, 0000-0002-5401-5692; María Teresa Méndez-Rotger, 0000-0002-3774-7058; Amed Fernández-Casamayor, 0000-0002-9015-0023; Julia Urbina-Reinaldo, 0000-0001-7233-1616; Mirtha Álvarez-Castelló, 0000-0003-0370-3759; Raúl Lázaro Castro-Almarales, 0000-0002-9344-473X; Ramón Suárez-Medina, 0000-0002-5311-5237; Andrew Fogarty, 0000-0001-9426-977X



## Resumen

**Antecedentes:** Aunque la prevalencia del asma y enfermedades alérgicas en niños cubanos es alta, se conoce poco de las reacciones adversas a alimentos.

**Objetivo:** Determinar prevalencia, incidencia y factores de riesgo para reacciones adversas a alimentos en niños.

**Métodos:** Estudio de cohorte de base poblacional de La Habana, Cuba, en un periodo de tres años. Los padres de 1543 niños proveyeron datos médicos y de estilos de vida del primer al tercer año de edad, colectados con un cuestionario. La reacción adversa a alimentos fue definida por diagnóstico médico reportado por los padres o cuidadores.

**Resultados:** La incidencia acumulada anual fue 5.7, 1.9 y 0.8 % y la prevalencia anual de 5.7, 4 y 2.5 % al uno, dos y tres años, respectivamente; 8 % de los infantes a los tres años tuvo una reacción adversa a alimentos. La leche de vaca fue el alimento más implicado. Los principales factores de riesgo fueron consumo de alimentos alérgicos, uso de antibióticos, factores relacionados con la presencia de alérgenos, historia materna de sobrepeso durante el embarazo y alergia a picaduras de insectos.

**Conclusiones:** La reacción adversa al alimento es un problema significativo en los niños de La Habana. Se identificaron factores de riesgo modificables, cuya comprensión puede dirigir las intervenciones.

**Palabras clave:** Reacción adversas a alimentos; Alergia alimentaria; Intolerancia a alimentos

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Calixto García, Departamento de Alergia, La Habana, Cuba

<sup>3</sup>Centro Nacional de Biopreparados, Departamento de Alérgenos, Bejucal, Cuba

<sup>4</sup>Universidad de Nottingham, División de Epidemiología y Salud Pública, Nottingham, Reino Unido

Correspondencia: Silvia Josefina Venero-Fernández. silviavf@infomed.sld.cu

Recibido: 2017-09-06

Aceptado: 2018-03-14

DOI: 10.29262/ram.v65i2.301

## Abreviaturas y siglas

RAA, reacción adversa a alimento

AA, alergia alimentaria

## Antecedentes

La población pediátrica presenta altas cifras de enfermedades alérgicas como asma, eccema y rinitis, sin embargo, poco se sabe de la reacción adversa a alimento (RAA).<sup>1</sup> Se estima que aproximadamente 20 % de la población presenta a lo largo de su vida alguna de sus formas clínicas, intolerancia o una alergia alimentaria.<sup>2,3</sup> La prevalencia global de alergia alimentaria (AA) se estima entre 1 y 10 %, la intolerancias a la lactosa en 10 % y la intolerancia al gluten de los cereales en 1 %.<sup>4,5,6</sup> Lamentablemente, el tratamiento de estas entidades prácticamente se encuentra limitado a evitar el alimento o alimentos responsables de las manifestaciones alérgicas o de intolerancia.

En Cuba, se desconoce la magnitud de la RAA, si bien los estudios sobre asma y enfermedades alérgicas han demostrado elevada morbilidad. Según resultados del centro ISAAC La Habana, las prevalencias estimadas en edades escolares y adolescentes ubican al país entre la posición intermedia y superior en asma, eccema y rinitis: entre 32 y 13 %, lo que pudiera sugerir que las AA —una de las primeras manifestaciones alérgicas en individuos susceptibles y factores de riesgo para el posterior desarrollo del resto de las enfermedades alérgicas (marcha alérgica)— podría ser elevada en la edad preescolar.<sup>7,8,9</sup> El estudio de estas enfermedades en un país tropical puede arrojar resultados particulares, especialmente en Cuba, que posee un magnífico

sistema nacional de salud, condiciones ambientales y estilos de vida característicos y un bloqueo por más de 50 años que repercute económica y socialmente. El enfoque global en la última década implica el estudio de los factores protectores que mejoran la tolerancia a los agentes causantes (alérgenos), pero son escasos los que ayudan a descubrir los factores predisponentes, principal objetivo de este trabajo.

## Método

La metodología del estudio Historia Natural de la Sibilancia en una Cohorte de Niños de La Habana, Cuba (HINASIC) fue explicada detalladamente con anterioridad.<sup>10</sup> Las madres o tutores de 1543 niños fueron invitados a participar entre marzo de 2010 y marzo de 2013, pertenecientes a 17 policlínicos de cuatro municipios de La Habana (Arroyo Naranjo, Cerro, Habana del Este, La Lisa). El protocolo del estudio fue aprobado por los comités científicos y de ética del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana y de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nottingham, Reino Unido. El consentimiento oral y escrito fue obtenido desde el inicio de la investigación por los custodios legales de los niños.

El objetivo del estudio inicial fue identificar las exposiciones ambientales que pudieran incrementar el asma y las enfermedades alérgicas en Cuba.<sup>9,10,11</sup> La recolección de datos consistió en el cuestionario ISAAC con adición de algunas variables de interés por los investigadores, el cual fue aplicado por un entrevistador (pediatra o médico familiar) a padres o tutores. Se obtuvieron datos demográficos, características de los síntomas, estilo de vida, ambiente, tipo de familia (funcional y disfuncional), antecedentes prenatales y posnatales, obtenidos de la revisión de la historia obstétrica y clínica de los niños, así como mediciones antropométricas al momento de la entrevista. Los cuestionarios fueron 100 % llenados de forma correcta.

La información se introdujo en una base de datos, se corrigieron los errores obvios y se eliminó lo no plausible. Todo el análisis estadístico se realizó con Stata versión 12 (Stata Corp., Texas, Estados Unidos), usando comandos *survey* para permitir el uso del diseño muestral previsto. Se consideró RAA cuando se respondió afirmativamente a la pregunta ¿algún médico le ha dicho que su hijo (a) tiene alergia o intolerancia a algún alimento? Para identificar

el alimento causante se preguntó ¿a cuál alimento tuvo reacción adversa? Elegir al menos uno era diagnóstico de reacción adversa a alimento y distinción del nombre del alimento causal.

Se registró transgresión alimentaria durante el primer año cuando se refirió haber transgredido alimento en cualquier momento durante el primer año de vida. Se interpretó transgresión alimentaria según mes de nacido cuando durante los primeros seis meses se introdujo yema de huevos, frijoles o cítricos; a los nueve meses, pescado y productos ahumados o jamón; y a los 12 meses, huevo entero, productos ahumados o jamón. Se consideró como alimentos alergizantes a productos no elaborados en casa como yogur, flan, papas fritas envasadas, jaleas, chocolate, bebidas de fantasía (gaseosas, con colorantes u otros aditivos), jugos de sobre, en caja o botella, néctar, embutidos, etcétera. Las medidas antropométricas fueron tomadas al momento de la entrevista por personal certificado. La exposición a humo ambiental de tabaco fue positiva en todos los niños con un familiar conviviente fumador o que presentara niveles de nicotina > 12 mg/L.

## Análisis de datos

Se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes como medidas de resumen para las variables cualitativas. Se aplicó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage para identificación de tendencia de los porcentajes en las categorías para variables ordinales. Bajo la premisa del cumplimiento de los criterios de causalidad para todos los factores considerados se realizó análisis bivariado, obteniendo razones de momios (RM) crudas e intervalos de confianza de 95 % para cada variable de exposición. Las variables significativas ( $p < 0.05$ ), clínica y epidemiológicamente se sometieron al modelo de regresión logística multivariado mutuamente ajustado y a la modelación paso a paso para obtener el modelo final, calculando errores estándares robustos ajustados por municipios. Se consideró como variables confusoras *a priori* a la exposición al humo ambiental de tabaco, infecciones comunes y municipio de residencia, pero no fueron retenidas en el modelo final por no modificar la asociación 10 % o más.

## Resultados

La muestra quedó constituida por 1546 niños; los municipios más representados fueron Arroyo Naranjo y Habana del Este (38.6 y 33.5 %, respectivamente)

(Cuadro 1). El sexo masculino representó 52.3 %; 90 % de los datos del cuestionario fue aportado por los padres. La incidencia acumulada de RAA fue de 5.7, 1.9 y 0.8 % al uno, dos y tres años de edad, respec-

tivamente. La incidencia acumulada en los primeros tres años de vida fue de 8.4 % (rango de 5.7 a 11.1). La prevalencia fue de 5.7, 4 y 2.5 % al uno, dos y tres años, respectivamente.

Cuadro 1. Característica de la población de estudio

Variables	Categorías	Todos los niños	
		(n = 1543)	%
Sexo	Masculino	790	51.2
	Femenino	753	48.8
Color de piel	Blanca	695	45.0
	Mestiza	652	42.3
	Negra	196	12.7
Municipio	Habana del Este	480	31.1
	Cerro	229	14.8
	La Lisa	264	17.1
Madre con trabajo remunerado	No	595	38.6
	Sí	948	61.4
Nivel educacional madre	Primaria/secundaria	443	28.7
	Preuniversitario	895	58.0
Estado civil de la madre	Universitario	205	13.3
	Soltera	316	20.5
	Casada/viviendo en pareja	1113	72.1
Ingreso familiar (MN)	Divorciada/separada	114	7.4
	< 225	122	7.9
	225-499	679	44.0
Presencia de hermanos	500-999	551	35.7
	≥ 1000	191	12.4
Hermanos mayores	No	526	34.1
	Sí	1017	65.9
Fumadores en el hogar	No	793	51.4
	Sí	750	48.6
Tipo de familia	No	742	48.1
	Sí	801	51.9
Sensibilizados (PCP) (n = 879)	Funcional	1306	84.6
	Disfuncional	237	15.4
Media ± DE	Positivo	351	41
	Negativo	498	59
Peso en kg		15.8 ± 2.6	
Talla en cm		95.6 ± 6.8	

DE = desviación estándar, PCP = prueba cutánea por punción, RIQ = rango intercuartilico, APF = antecedentes patológicos familiares de atopia

Fue suficiente la ingestión de un solo alimento para provocar la RAA en 70.8 %. La leche de vaca fue el alimento más involucrado con la RAA. Los síntomas más comúnmente referidos correspondieron al sistema gastrointestinal (Cuadro 2).

Luego del ajuste de los factores de confusión, los principales factores de riesgo identificados fue-

ron el consumo de alimentos alergizantes durante el primer año de vida (RM = 2.33 [1.28-4.25], antecedentes personales de uso de antibióticos (RM = 1.88 [1.09-3.23]), presencia de roedores en la vivienda (RM = 1.82 [1.27-2.62]), presencia de la cocina en la habitación del niño (RM = 1.75 [1.24-2.47]), presencia de moho o humedad en la vivienda

Cuadro 2. Alimentos y síntomas de la reacción adversa a alimentos. Estudio HINASIC, 2010-2013

	Primer año		Segundo año		Tercer año		Todos	
	No	% (IC 95%)	No	% (IC 95%)	No	% (IC 95%)	No	% (IC 95%)
<b>Cantidad de alimento</b>								
1 alimento	66	50.8 (40.8-60.8)	19	14.6 (7.6-21.7)	7	5.4 (1.6-9.2)	92	70.8 (61.3-80.3)
> 1 alimento	22	16.9 (8.9-25.0)	10	7.7 (2.4-12.9)	6	4.6 (0.0-9.4)	38	29.2 (19.7-38.7)
<b>Tipo de alimento involucrado</b>								
Leche de vaca	48	36.9 (23.2-47.6)	7	5.4 (1.0-9.7)	5	3.8 (0.0-8.9)	60	46.2 (29.4-59.8)
Huevo	15	11.5 (7.0-16.0)	6	4.6 (1.1-6.6)	5	3.8 (0.0-8.5)	26	20.0 (13.7-24.7)
Pescados	12	9.2 (2.9-15.6)	4	3.1 (0.0-6.2)	4	3.1 (0.0-6.6)	20	15.4 (8.1-22.6)
Ahumados	12	9.2 (3.2-15.3)	4	3.1 (0.2-5.9)	2	1.5 (0.0-3.7)	18	13.8 (6.4-21.3)
Soya	8	6.2 (0.7-11.6)	5	3.8 (0.9-6.8)	3	2.3 (0.0-4.9)	16	12.3 (6.3-18.4)
Cítricos	5	3.8 (1.2-6.5)	6	4.6 (0.0-10.1)	2	1.5 (0.0-3.4)	13	10.0 (2.7-17.3)
Otros	25	19.2 (11.1-27.3)	14	10.8 (4.6-16.9)	5	3.8 (1.3-6.3)	44	33.8 (25.9-41.8)
<b>Síntomas</b>								
Diarreas	58	44.6 (35.2-54.1)	17	13.1 (7.4-18.8)	7	5.4 (0.2-10.6)	82	63.1 (56.5-69.6)
Rash en piel	40	30.8 (21.2-40.3)	14	10.8 (3.2-18.3)	3	2.3 (0.2-4.4)	57	43.8 (35.1-52.6)
Cólicos	31	23.8 (17.0-30.7)	8	6.2 (1.8-10.5)	8	6.2 (0.1-12.2)	47	36.2 (27.5-44.8)
Vómitos	37	28.5 (21.3-35.6)	10	7.7 (2.3-13.1)	5	3.8 (0.4-7.3)	52	40.0 (32.0-48.0)
Otros	9	6.9 (2.1-11.7)	2	1.5 (0.0-3.6)	4	3.1 (0.3-5.9)	15	11.5 (6.7-16.4)

Porcentajes calculados en 130 sujetos que tuvieron reacción adversa a alimentos.

(RM = 1.65 [1.18-2.31]), sobrepeso de la madre durante el embarazo (RM = 1.64 [1.08-2.49]) y antecedentes personales de alergia a picadura de insectos (RM = 1.55 (1.05-2.29)) (Cuadro 3).

## Discusión

El objetivo del presente estudio fue identificar la incidencia, prevalencia y principales factores asociados con el diagnóstico médico de reacción adversa a alimento en una muestra de infantes de la capital cubana. Este tema ha sido poco estudiado mediante diseños epidemiológicos basados en cohortes seguidas desde el nacimiento en países de bajos y medianos recursos; la mayoría de los estudios se registra en países desarrollados, confiriendo a la AA el principal objetivo y, por tanto, las investigaciones sobre la RAA son menos abundantes.<sup>12,13,14,15,16,17,18,5</sup>

Las principales fortalezas de este trabajo estriban en el diseño, inédito para el área del Caribe, el cual permite identificar causalidad; la buena cooperación de los padres o tutores de los niños, que posibilitó la

recolección de los datos necesarios para la confección del cuestionario; la presencia de un magnífico sistema nacional de salud en el país, caracterizado por la universalidad, gratuidad y accesibilidad, con servicios de alergia en la atención primaria en todos los municipios, lo que traduce una definición de caso basada en un diagnóstico médico especializado. La principal limitación fue no haber aplicado la prueba de oro para confirmar la alergia o la intolerancia a alimentos: el reto oral al alimento, lo que provocó obtener la variable de respuesta a través del autorreporte por parte de los padres o tutores.

La escasez de investigaciones con diseño similar aunada a las diferencias en la definición de caso, grupos de edades seleccionados, tipo de población, escalas de medición de la ocurrencia, entre otros, dificulta contrastar resultados. Pese a ello, la incidencia acumulada de 8 % a los tres años de edad es similar a la de otros estudios epidemiológicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados durante las dos últimas décadas.<sup>12,13,14,15,16</sup>

Cuadro 3. Factores asociados con reacción adversa a alimentos (multivariado)

Factores	Categorías	n	%	RM	IC 95%
Estado nutricional de la madre durante el embarazo	Desnutrida	19	1.2	2.00	0.97-4.11
	Bajo	229	14.8	0.99	0.62-1.58
	Normal	944	61.2	1.00	
	Sobrepeso	285	18.5	1.64	1.08-2.49
	Obesa	66	4.3	1.02	0.47-2.24
APP alergia a picadura de insectos	Sí	849	55.0	1.55	1.05-2.29
	No	694	45.0	1.00	
APP de uso de antibióticos	Sí	1006	65.2	1.88	1.09-3.23
	No	537	34.8	1.00	
Moho o humedad en la vivienda	Sí	486	31.5	1.65	1.18-2.31
	No	1057	68.5	1.00	
Cocina en la habitación del niño	Sí	155	10.0	1.75	1.24-2.47
	No	1388	90.0	1.00	
Consumo de alimentos alergizantes	Sí	1259	81.6	2.33	1.28-4.25
	No	284	18.4	1.00	
Presencia de roedores	Sí	470	30.5	1.82	1.27-2.62
	No	1273	82.5	1.00	

Se controló el municipio y tabaquismo en el hogar. APP = antecedente personal patológico

Cifras de reacciones adversas a alimentos (7.7 %) similares a las de este trabajo son referidas en varios estudios realizados en niños a tres años en diferentes momentos en Estados Unidos entre 1980 y 1983, 2006 (6.0 %) y 2014 (8 %).<sup>14,19,20</sup> En Noruega, en el seguimiento de una cohorte en 1998 a partir del reporte de los padres, Eggesbø *et al.* identificaron 19.0, 18.7 y 20.9 % a los 12, 18 y 24 meses de edad, respectivamente.<sup>15</sup>

En adultos holandeses, la incidencia de RAA osciló entre 12.4 y 25 % y se confirmó que entre 1.5 y 3.5 % de los casos correspondió a verdaderas AA, lo que traduce la mayor frecuencia de la intolerancia alimentaria respecto a la AA.<sup>16</sup> Otro estudio realizado en Alemania analizó datos provenientes del cuestionario del estudio MONICA, en población entre 25 y 74 años, que estimó una prevalencia de historia de alergia e intolerancia a alimentos de 20.8 %, según el autorreporte, con mayor significación en mujeres que en los hombres (27.5 y 14.0 %, respectivamente).<sup>3</sup>

Recientemente, Acker *et al.*, en el Reino Unido, conforme datos de alergia recolectados en las bases electrónicas de salud de pacientes entre 2000 y 2013, declararon una prevalencia de RAA de 3.6 %, con una media de  $1.4 \pm 0.1$ .<sup>21</sup> Nwaru *et al.*, luego del análisis de 30 artículos publicados en Europa entre 2000 y 2012, refirieron la incidencia de AA durante el primer año de vida entre 0.3 y 20.3 % y de 0 a 38.7 % entre los dos y cinco años de edad, teniendo en cuenta siete definiciones diferentes.<sup>12</sup> Datos procedentes de un metaanálisis que incluyó Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, varias regiones de Australia, Nueva Zelandia, Europa y Escandinavia, y, estudios realizados en países mediterráneos, Japón, Corea y China indican una incidencia de AA entre 1 y 10 %.<sup>5,13,17,18</sup>

En Latinoamérica, un metaanálisis reciente que abarcó 20 investigaciones de siete países, en su mayoría realizados en pacientes alérgicos y con medios diagnósticos diferentes, estimó 10.1 % en Colombia y 38.5 % en Chile. Se concluye que existe alta variabilidad y que es necesario realizar un estudio multicéntrico con metodología similar para obtener datos más confiables y comparables.<sup>22</sup>

Tanto la incidencia acumulada como la prevalencia de RAA a la edad de un año de edad fue superior respecto a los dos siguientes años, resultados coincidentes con los de otros análisis.<sup>23,26</sup> El desa-

rollo de tolerancia clínica, aunque menos relevante durante estos primeros años de la vida para algunos alimentos, es posiblemente la causa de estos hallazgos. Estudios iniciales reportaban tolerancia de 80 % entre los tres y cinco años para leche y huevos y más recientemente se ha estimado que la tasa de resolución para alergia a la leche de vaca es de 79 % a los 16 años y para alergia al huevo de 68 %. En contraste, solo alrededor de 20 % de los niños desarrolló tolerancia al maní y menos de 10 % tolerancia a las nueces, de ahí la importancia que en la actualidad se atribuye a estos dos alimentos.<sup>24,25,26</sup>

### Síntomas y tipo de alimentos

Las manifestaciones gastrointestinales fueron los síntomas más frecuentes, similar a lo encontrado en la mayoría de los trabajos revisados.

La leche de vaca fue el alimento más frecuentemente relacionado para desarrollar RAA. Resultados similares fueron encontrados en ensayos con base en evidencia nivel 1, donde la incidencia de AA osciló entre 2 y 5 %.<sup>27</sup> Se conoce que características relacionadas con la dieta materna, prácticas de ablactación, dieta infantil, epigenética o factores del medio ambiente puede provocar variaciones respecto a las cifras encontradas en otros países, según la confirmación de un metaanálisis reciente.<sup>28</sup>

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo relacionados con el ambiente y estilos de vida han sido un hallazgo en múltiples trabajos.<sup>29,30,31</sup> La exposición a alérgenos influye tanto en la sensibilización, como en la aparición de los síntomas alérgicos. Si bien la sensibilización más frecuente en AA es por vía digestiva, existe la posibilidad de sensibilización y manifestaciones clínicas por alérgenos inhalados. La capacidad de sensibilización de estos antígenos está influida por múltiples variables: momento de contacto, cantidad y tipo de aeroalérgeno.<sup>29</sup> La presencia de hongos, roedores, cocina en la habitación del niño y el consumo por el niño de alimentos alergizantes son factores bien conocidos.

Una explicación particular tiene la ingestión de alimentos alergizantes, entre los cuales se incluyeron productos embutidos y enlatados, en los que las sustancias aditivas pudieran dar cuenta del incremento del riesgo a AA e intolerancia a alimentos. En varios estudios, fundamentalmente en países desarrollados, se ha comprobado el incremento de eccema o der-

matitis atópica relacionada con AA y antecedentes de la ingestión de alimentos con aditivos.<sup>31,32</sup>

En una revisión reciente sobre sensibilidad a aditivos alimentarios, aminos vasoactivos y salicilatos efectuada por Skypala *et al.* se hizo evidente la relación entre estos elementos, dermatitis atópica y alergia alimentaria.<sup>33</sup>

Aun cuando las evidencias indican que la introducción de comidas complementarias no debe retrasarse y la diversidad de la dieta en la vida temprana es importante, la naturaleza cada vez más procesada de la dieta occidental, en combinación con la influencia sobre el microbioma del intestino, puede contribuir a la creciente incidencia de la enfermedad alérgica, incluyendo la AA.<sup>32,33</sup>

Se reconoce la relevancia de la etapa prenatal en el desarrollo de AA durante la infancia y la edad adulta.<sup>30,32,33,34,35</sup> El sobrepeso materno, identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades alérgicas, es un tema que sigue siendo discutido por varios autores.<sup>30</sup> Los resultados obtenidos en La Habana se unen a los de trabajos donde la dieta materna desempeña un importante papel en el desarrollo de las enfermedades alérgicas en la descendencia. Probablemente interacciones entre el antecedente alérgico materno, el tipo de alimentos ingerido relacionado con el sobrepeso materno y su posible origen alergizantes o el momento de su ingestión durante la gestación pueden contribuir al origen de la alergia/intolerancia alimentaria en los hijos, datos no explorados en este estudio.<sup>35,36,37,38</sup> Hasta nuestros días, las dietas de exclusión durante el embarazo no son aconsejables, por lo que profundizar en este aspecto deberá ser una prioridad.

La alergia a la picadura de insectos fue un factor independiente para el desarrollo de la RAA; sugiere una causa potencial de sensibilización cutánea asociada con los síntomas digestivos en niños pequeños, digna de estudios futuros. La elevada presencia de insectos en el trópico y los resultados obtenidos hacen plantearse la importancia de introducir esta condición en las investigaciones sobre enfermedades alérgicas. La ausencia en el cuestionario de la exploración del tipo de insecto provocó no indicar medidas dirigidas específicamente a una especie, no obstante, la abundancia de mosquitos y hormigas en los ecosistemas tropicales y subtropicales pudiera dar una pista en futuras intervenciones.

El uso de antibióticos fue otro factor de riesgo identificado después de ser controlado en el análisis de infecciones comunes. La disbiosis del microbioma intestinal provocada por este grupo farmacológico pudiera ser la explicación de esta asociación, campo de la ciencia de reciente estudio. Estos resultados engrosan la evidencia de la relación encontrada por Hirsch *et al.*, entre este factor, desarrollo de enfermedades alérgicas e intolerancia a alimentos.<sup>36,37</sup> Lamentablemente, el equipo de investigación en el presente estudio no consideró este factor como relevante al diseñar el cuestionario y, por lo tanto, no se preguntó el tipo de antibiótico utilizado, lo cual contribuyó a un análisis menos profundo. Se sugiere tener en cuenta este aspecto en futuros estudios.

## Conclusiones

La prevalencia estimada de RAA hacen considerarla un problema de salud en el niño pequeño en La Habana. Los síntomas gastrointestinales y la leche de vaca como alimento causal se reafirman como características más frecuentes. Se identificaron factores de riesgo modificables relacionados con las condiciones socioeconómicas.

Este conocimiento puede contribuir a la formulación de estrategias futuras que no solo permitirían la disminución de las RAA, sino también el desarrollo de otras enfermedades alérgicas, entre ellas el asma. Es necesario profundizar en los factores causales.

## Agradecimientos

A los niños y sus familiares que han participado en el estudio, además de los directores municipales de salud pública y a los trabajadores de laboratorios quienes han permitido el soporte del estudio.

## Financiamiento

Se recibió financiamiento de la Función Wellcome, Fundación Caritativa del Hospital Universitario de Nottingham, Unidad de Investigaciones Biomédicas Respiratorias de Nottingham e Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana, Cuba.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene algún conflicto de intereses.



## Referencias

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
2. Cohen M, Splansky G, Gallagher J, Bernstein DI, Bernestein IL. Epidemiologic survey and validation of adverse food reactions in adult populations. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:206.
3. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001;56:1172-1179. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00196.x
4. Schneider Chafen JJ, Newberry S, Riedl M, Bravata DM, Magliones M, Booth M, et al. Prevalence, natural history, diagnosis, and treatment of food allergy: a systematic review of the evidence. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2010. Disponible en: [http://www.rand.org/pubs/working\\_papers/2010/RAND\\_WR757-1.pdf](http://www.rand.org/pubs/working_papers/2010/RAND_WR757-1.pdf)
5. Prescott S, Pawankar R, Allen K, Campbell DE, Sinn JKH, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013;6:18. DOI: 10.1186/1939-4551-6-21
6. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: A problem in biologic and cultural interrelations: II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis.* 1970;15(8):695-710.
7. Venero-Fernández SJ, Varona-Pérez P, Fabrè-Ortiz D, Suárez-Medina R, Bonet-Gorbea M, Molina-Esquivel E, et al. Asma bronquial y rinitis en escolares de Ciudad de La Habana (2001 a 2002). *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2009;47(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032009000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032009000100005)
8. Varona-Pérez P, Fabrè-Ortiz D, Águila R, Corona B, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R. Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica en niños y adolescentes en La Habana (2002-2003). *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012;28(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252012000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100006)
9. Suárez-Medina R, Venero-Fernández SJ, De la Mora-Faife E, García-García G, Del-Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for eczema in infants born in Cuba: a population-based cross-sectional study. *BMC Dermatol.* 2014;14:6. DOI: 10.1186/1471-5945-14-6
10. Venero-Fernández S, Suarez-Medina, R, Mora-Faife E, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM.* 2013;106(13):1023-1029. DOI: 10.1093/qjmed/hct143
11. Fundora-Hernández, H, Venero-Fernández SJ, Suárez-Medina R, Mora-Faife E, García-García G, Del-Valle-Infante I, et al. What are the main environmental exposures associated with elevated IgE in Cuban infants? A population-based study. *Trop Med Int Health.* 2014;19(5):45-554. DOI: 10.1111/tmi.12293
12. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62-75. DOI: 10.1111/all.12305
13. Molloy J, Koplin J, Ponsonby AL, Tang M, Collier F, Allen K, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy in infants in the Barwon Region, Victoria, Australia. *Clin Transl Allergy.* 2015;5(Suppl 3):P89. DOI: 10.1186/2045-7022-5-S3-P89
14. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79(5):683-688.
15. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10(2):122-132. DOI: 10.1034/j.1399-3038.1999.00022.x
16. Jansen JJ, Kardinnal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(2):446-456.

17. Schneider-Chafen JJ, Newberry S, Riedl M, Bravata DM, Maglione M, Suttorp M, et al. Prevalence, natural history, diagnosis, and treatment of food allergy. A systematic review of the literature. USA: RAND Health; 2010.
18. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-676. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.039
19. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;125(Suppl 2):S116-S125. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
20. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020
21. Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KJ, Lai KH, Topaz M, Seger L. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1587-1591. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.006
22. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):185-195. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
23. Vio F, Vicherat L, González C, Fonseca X, Acuña M, Mullins E, et al. Percepción de los padres sobre reacciones adversas a los alimentos en preescolares y escolares. *Rev Chil Pediatr.* 1997;68(4):157-164. DOI: 10.4067/S0370-41061997000400002
24. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B, Schäfer T, Lehmann I, Behrendt H, et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):450-457. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03400.x
25. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. 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):183-191. DOI: 10.1542/peds.2007-3022
26. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):327-349. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.02.011
27. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-37.
28. Netuveli G, Hurwitz B, Levy M, Fletcher M, Barnes G, Durham SR, et al. Ethnic variations in UK asthma frequency, morbidity, and health-service use: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;365(9456):312-317. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17785-X
29. Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr.* 2013;9(2):112-119. DOI: 10.1007/s12519-013-0412-6
30. Revelas A, Katasos T. The effects of maternal diet and breastfeeding on children with asthma and allergy. *S Afr Fam Pract.* 2012;54(6):492-494. DOI: 10.1080/20786204.2012.10874281
31. Lee JM, Jin HJ, Noh G, Lee SS. Effect of processed foods on serum levels of eosinophil cationic protein among children with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract.* 2011;5(3):224-229. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.3.224
32. Nyambok E, Robinson C. The role of food additives and chemicals in food allergy. *Ann Food Process Preserv.* 2016;1(1):1006. Disponible en: <https://www.jscimedcentral.com/FoodProcessing/foodprocessing-1-1006.pdf>
33. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:34. DOI: 10.1186/s13601-015-0078-3
34. Skypala I, Vlieg-Boerstra B. Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets? *Curr Opin Clin Nutr Metab Car.* 2014;17(5):442-447. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000086
35. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res.* 2017;179:199-203. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.09.003
36. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, Dytynski AM, Kozyrskyj AL, Ramsey C, et al. Wheezing patterns in early childhood and the risk of respiratory and allergic disease in adolescence. *JAMA Pediatr.* 2016;170(4):393-395. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4127

37. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Earlylife antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):236-244. DOI: 10.1111/cea.12807
38. Gigante G, Tortora A, Ianiro G, Ojetti V, Purchiaroni F, Campanale M, et al. Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig Dis*. 2011;29(6):540-549. DOI: 10.1159/000332977