



**Protocolos del GVR  
(P-GVR- 3)**

# Identificación de la Alergia

**El pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la Alergia.**

**¿Por qué, a quién, cuándo y cómo?**

**Autor:**

Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

**Redactores:**

Alberto Bercedo Sanz  
Isabel Reig Rincón de Arellano  
María Teresa Guerra Pérez  
Juan Carlos Juliá Benito  
Isabel Mora Gandarillas  
Maite Asensi Monzó

**Revisión por pares:** Gimena Hernández Pombo (Cataluña), M<sup>a</sup>. Isabel Ubeda Sansano (Valencia), Pilar Ortíz Ros (Madrid), Lidia Martínez Virumbrales (País Vasco), José Antonio Castillo Laita (Aragón), Manuel Praena Crespo (Andalucía), Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva (Canarias), Águeda García Merino (Asturias), María Angeles Carrasco Azcona (Madrid). María Cinta Valdeperez Baiges (Cataluña).

**Fecha de publicación:** 29 de mayo de 2023

**Cómo citar este documento técnico:** Bercedo Sanz A, Reig Rincón de Arellano I, Guerra Pérez MT, Juliá Benito JC, Mora Gandarillas I, Asensi Monzó M y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Identificación de la Alergia. El Pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la Alergia, ¿Por qué, a quién, cuándo y cómo?. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-3) [consultado día/mes/año]

Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolos>

## INDICE

Introducción. ¿por qué son necesarias las pruebas de alergia?.....	3
¿A quién y cuándo se deben realizar las pruebas de alergia en los niños? .....	4
¿Cómo realizamos las pruebas de alergia en los niños con sospecha de alergia? .....	6
Pruebas cutáneas (prick test).....	6
Inmunoglobulina e específica (IgE específica).....	8
Phadiatop® y phadiatop infant®.....	9
Immunocap rapid®.....	10
Diagnóstico por componentes o diagnóstico molecular .....	11
Aplicabilidad del diagnóstico por componentes para la práctica clínica diaria .....	17
Puntos clave.....	20
Bibliografía.....	21

**NOTA** Los conocimientos científicos en que se basa el ejercicio de la medicina son constantemente modificados y ampliados por la investigación. Los textos médicos con frecuencia se ven pronto superados por el desarrollo científico. Los autores y editores de este documento han procurado en todo momento que lo que aquí se publica esté de acuerdo con los más exigentes principios aceptados hoy día para la práctica médica. Sin embargo, siempre cabe la posibilidad de que se hayan producido errores humanos al presentar la información. Además, avances en los conocimientos científicos pueden hacer que esa información se vuelva incorrecta algún tiempo después. Por estos motivos, ni los autores, editores, u otras personas o colectivos implicados en la edición del presente documento pueden garantizar la exactitud de todo el contenido de la obra, ni son responsables de los errores o los resultados que se deriven del uso que otras personas hagan de lo que aquí se publica. Los editores recomiendan vivamente que esta información sea contrastada con otras fuentes consideradas fiables. Especialmente en lo relativo a la dosificación e indicaciones de los fármacos, se aconseja a los lectores que lean la ficha técnica de los medicamentos que usen, para asegurar que la información que se proporciona en este documento es correcta. Este documento está dirigido a profesionales sanitarios y no a público general.

## INTRODUCCIÓN. ¿POR QUÉ SON NECESARIAS LAS PRUEBAS DE ALERGIA?

Las enfermedades alérgicas son uno de los principales problemas sanitarios en el momento actual con una prevalencia acumulada según estudios poblacionales de un 25-40% de los niños y adolescentes.

En España, los datos más recientes de prevalencia de **asma** son del 10,4% en niños y del 15,3% en adolescentes, del 20% y 35,1% para la **rinitis alérgica** y del 8,5% y 17,6% para la **rinokonjuntivitis alérgica** en niños y adolescentes, respectivamente. En el caso de la **dermatitis atópica**, un 12,8% de los niños y un 15% de adolescentes han presentado dermatitis atópica en el último año y hasta el 40,5% y 23% han sido diagnosticados por un médico de dermatitis atópica, respectivamente<sup>1-3</sup>. Estas prevalencias, a pesar de que son muy variables según el área geográfica, han aumentado considerablemente en los últimos 20-30 años, por lo que la necesidad de realizar estudios alergológicos se ha incrementado paralelamente.

En este documento se revisan aspectos relacionados con el diagnóstico de la alergia en Pediatría de Atención Primaria (PAP), fundamentalmente en relación con la atención al niño y adolescente con asma, rinokonjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. Así mismo, se incorporan los conocimientos actuales sobre el diagnóstico molecular con alérgenos moleculares recombinantes desarrollado en los últimos años y que está suponiendo un gran avance en el diagnóstico y tratamiento del proceso alérgico.

Dentro de este amplio grupo de enfermedades, nos referiremos exclusivamente a las relacionadas con la **atopia**, que es una condición, genéticamente determinada, por la que se desarrollan reacciones de hipersensibilidad tipo I, mediadas por IgE, ante sustancias inhaladas, ingeridas o por contacto que son inocuas para el resto de la población y que se manifiestan con una expresividad clínica muy variable, que va desde una sensibilización asintomática hasta síntomas cutáneos como la dermatitis atópica, síntomas gastrointestinales y alergia a alimentos (principalmente leche, huevo), síntomas respiratorios como el asma bronquial, rinitis y/o rinokonjuntivitis alérgicas, o en último extremo anafilaxia y shock anafiláctico con riesgo vital.

En el conjunto de España<sup>3-4</sup>, los **alérgenos inhalantes** más prevalentes responsables de la sensibilización alérgica y causantes de síntomas respiratorios son los ácaros (dermatophagoides, lepidoglyphus destructor), pólenes (gramíneas, olivo, plátano de sombra, ciprés, llantén), epitelios de animales (gato y perro) y algunos hongos (alternaria). Debe conocerse el perfil de sensibilizaciones alérgicas a nivel local y regional, así como sus prevalencias puesto que existen marcadas diferencias en nuestro país según el área geográfica estudiada.

En cuanto a los **alérgenos alimentarios** implicados destacan el huevo, leche, cacahuete, frutos secos, trigo, pescado, fruta como el melocotón, marisco y soja. Aunque la dermatitis atópica es un problema común en los niños y en particular en los lactantes y preescolares,

alrededor de un 30% de los niños con dermatitis atópica persistente moderada o severa pueden tener un alérgeno alimentario causante del agravamiento y la severidad de la enfermedad<sup>5-10</sup>.

De los múltiples estudios epidemiológicos<sup>1-3,11</sup> realizados en las últimas décadas se han obtenido algunas conclusiones de interés para la práctica clínica:

- Las enfermedades alérgicas están relacionadas entre sí y tienden a confluír en los mismos individuos.
- Tienen agrupación familiar.
- La presencia de alergia mediada por IgE es el principal factor de riesgo para el desarrollo y persistencia del asma.
- La presencia de alergia alimentaria y/o dermatitis atópica en los primeros meses de vida predispone al desarrollo posterior de alergia a inhalantes, rinitis alérgica y asma, dando lugar a la denominada “marcha alérgica o atópica”.

En el proceso de evaluación inicial del niño con asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración física completa y disponer de las pruebas objetivas que permitan confirmar el diagnóstico de alergia en Atención Primaria (AP), ya que la detección de sensibilización mediada por IgE tiene demostradas implicaciones en el pronóstico y el tratamiento, y por otro lado, la identificación de los alérgenos desencadenantes permite adoptar de manera individualizada las medidas de evitación adecuadas.

La utilización de las pruebas alérgicas en AP en los niños con síntomas respiratorios o cutáneos es una estrategia costo-efectiva que permite conseguir una reducción de los gastos sanitarios, fundamentalmente por el menor uso de medicamentos como antihistamínicos, broncodilatadores y sobre todo corticoides, así como un incremento considerable del porcentaje de pacientes mejor diagnosticados y tratados<sup>12</sup>.

## **¿A QUIÉN Y CUÁNDO SE DEBEN REALIZAR LAS PRUEBAS DE ALERGIA EN LOS NIÑOS?**

Las sociedades científicas<sup>6-9,13</sup> han establecido claramente las recomendaciones para realizar las pruebas de alergia en el paciente pediátrico con sospecha de enfermedad alérgica. Así mismo, las principales guías de referencia sobre asma<sup>14-17</sup>, los programas de atención pediátrica al paciente con asma<sup>18-20</sup> y la guía ARIA de rinitis alérgica y su impacto sobre el asma<sup>21</sup> incluyen el estudio alérgico entre los que se deben realizar durante el proceso diagnóstico.

De acuerdo con estas recomendaciones y teniendo en cuenta la prevalencia del problema y el modelo de atención pediátrica, el pediatra de AP estudiará desde el punto de vista alérgico a

todos aquellos niños, independientemente de su edad en los que existan:

- Datos clínicos sospechosos de alergia, con síntomas respiratorios graves, persistentes o recurrentes o que precisen tratamiento preventivo continuo, asociados con frecuencia a antecedentes personales y/o familiares de atopia.
- Síntomas respiratorios de larga duración, durante el ejercicio, juego o el sueño, y a los que presenten neumonías frecuentes de causa no aclarada<sup>6-8,22</sup>.
- Lesiones de dermatitis atópica moderada o severa persistentes que requieren tratamiento frecuente con corticoides o inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus o tacrolimus) con el objetivo de identificar aquellos alérgenos alimentarios con sospecha clínica que guarden relación causal, fundamentalmente en lactantes y preescolares menores de 3 años<sup>6,7</sup>.
- Síntomas respiratorios o cutáneos en relación directa con la ingestión o contacto con algún alimento.

En todos los casos se profundizará en la **anamnesis**, orientándola hacia los posibles desencadenantes compatibles o probables para cada paciente concreto, se analizará la estacionalidad, el hábitat del niño y las circunstancias en las que se desencadenan los síntomas. Es imprescindible conocer los alérgenos prevalentes localmente en cada área geográfica y, en el caso de los pólenes, los periodos de polinización y niveles de los mismos<sup>23</sup>. Una vez sospechado un determinado desencadenante mediante una anamnesis y exploración clínica bien orientadas, se confirmará mediante pruebas complementarias la etiología alérgica y, a ser posible, el o los factores desencadenantes implicados en cada paciente concreto.

No obstante, **el diagnóstico de alergia solo se confirma si existe correlación entre la sensibilización a un determinado alérgeno y las manifestaciones clínicas**. Este aspecto cobra especial importancia cuando se retiran determinados alimentos de la dieta en presencia de dermatitis atópica sin confirmar o realizar un correcto diagnóstico o por el contrario se detectan sensibilizaciones en sangre a alimentos (leche, huevo, trigo, etc.) con una tolerancia a los mismos sin manifestaciones ni relevancia clínica que justifiquen su retirada.

Si la gravedad del cuadro o la complejidad del diagnóstico lo aconsejan, se derivará al paciente al servicio de neumoalergia pediátrico de referencia correspondiente. También se derivarán todos aquellos pacientes en los que esté indicado tratamiento con inmunoterapia.

En los últimos años, el tratamiento de la **alergia alimentaria** ha avanzado enormemente y se han puesto en marcha nuevos tratamientos mediante desensibilización e inducción de la tolerancia oral frente al alimento al que alcanzada una determinada edad aún no toleran (ITO)<sup>24</sup>. Se trata de una exposición oral mantenida al alimento en dosis creciente mediante protocolos estandarizados de realización en el medio hospitalario. Principalmente se realizan a huevo y leche

por ser los dos alimentos más frecuentes en la alergia alimentaria en la infancia y por ser los más difíciles de evitar mediante dietas de exclusión oral. Es conocido que los alérgicos a huevo y leche que no evolucionan a tolerancia suelen tener un elevado nivel de sensibilización alérgica y riesgo de reacción anafiláctica grave por ingestión de trazas o pequeñas cantidades que estén como alérgeno oculto. Existen otros alimentos como el melocotón, cacahuete, frutos secos entre otros en los que se está realizando también ITO en los últimos años.

El desarrollo enorme en los últimos años del **diagnóstico molecular** con test múltiples semi y cuantitativos con alérgenos recombinantes altamente purificados evita algunas de las limitaciones existentes con los extractos alérgicos naturales utilizados. Una de sus utilidades clínicas más interesantes es su capacidad para diferenciar si se trata de una sensibilización primaria o especie específica o si se debe a una reactividad cruzada con proteínas que presentan estructuras proteicas similares a otros alérgenos dando lugar a resultados falsos positivos. Estos nuevos métodos diagnósticos junto a otros, como los test de activación de basófilos, están disponibles en unidades hospitalarias especializadas y puede ser útiles en el diagnóstico de pacientes con sintomatología alérgica compleja o grave, en la prescripción de una inmunoterapia más específica, en el diagnóstico y seguimiento de alergia alimentaria o alergia a medicamentos, y en la monitorización de tratamientos anti-IgE, aspectos que se deben conocer en PAP para su derivación pertinente cuando sea necesario<sup>7,25</sup>.

## ¿CÓMO REALIZAMOS LAS PRUEBAS DE ALERGIA EN LOS NIÑOS CON SOSPECHA DE ALERGIA?

### Pruebas cutáneas (prick test)

#### *Características*

La prueba de punción cutánea o prick test (PT) es un método de diagnóstico *in vivo*, que detecta IgE específica ligada a los receptores celulares de la superficie de los mastocitos, tras provocar una reacción antígeno-anticuerpo con la punción sobre la piel de una selección de alérgenos.

Por su elevada sensibilidad y especificidad, sencillez de realización, amplio perfil de seguridad, inmediatez en los resultados y bajo coste es considerada la prueba de elección en el diagnóstico de la atopia. No existen contraindicaciones absolutas para su realización, pero debe desaconsejarse en caso de reacción grave previa a un prick, situación clínica inestable (por la posibilidad de presentar una reacción grave) y en caso de urticaria activa o dermografismo grave por el riesgo de obtener un resultado falso positivo. La administración de medicamentos,

especialmente antihistamínicos y corticoides tópicos interfiere con los resultados, por lo que estos deben suspenderse entre 4 y 15 días antes de realizar el PT. Si no es posible, se deben realizar pruebas *in vitro*.

No hay descritas en la literatura reacciones mortales originadas por esta prueba y las reacciones sistémicas son muy infrecuentes, pero no inexistentes. Estudios retrospectivos con series amplias, sitúan la probabilidad de reacción tras PT con neumalérgenos entre un 0,01-0,02%, ninguna de ellas severa e inferior al 0,055% cuando se incluyen alérgenos alimentarios<sup>27,28</sup>. Otro estudio sitúa la tasa de reacciones sistémicas que requieren adrenalina en un 0,02% de PT<sup>29</sup>. En una serie pediátrica<sup>30</sup> todas las reacciones aparecieron tras la realización de PT con alimentos frescos, en lactantes menores de 6 meses con antecedentes personales de eczema atópico y antecedentes familiares de alergia. Todos los casos descritos se resolvieron en menos de 1 hora con adrenalina. En general, la prevalencia de reacciones sistémicas parece ser mayor en niños pequeños cuando se utilizan alérgenos alimentarios, con una tasa notificada de reacciones sistémicas del 6,5 % en lactantes menores de 6 meses.

### **Indicaciones**

- El estudio inicial de los pacientes con asma de cualquier edad y nivel de gravedad. En caso de que exista discordancia entre la clínica y el resultado de IgE específica también debe ser realizado.
- El estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica persistente y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes al tratamiento, o asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria<sup>6-8,13</sup>.
- Identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y severa en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años<sup>6,10</sup>.
- Estudio de pacientes con síntomas respiratorios o cutáneos en presencia de cofactores como el ejercicio, ingesta de antiinflamatorios tipo AINES, alcohol, stress emocional, cambios hormonales, etc.

Es una herramienta que debe estar a disposición del primer nivel asistencial, tras formación previa del profesional sanitario en la ejecución de la prueba y la interpretación de los resultado<sup>31-33</sup>.

### **Resumen de la técnica**

1. Preparación previa: informar a la familia y al niño, realizar en consulta programada, preparar todo el material necesario, disponer de equipo de reanimación
2. Realizar la técnica:
  - Limpiar la piel de cara anterior del antebrazo con alcohol y dejar secar por evaporación
  - Identificar la zona de piel donde se colocará cada alérgeno

- Depositar las gotas con los extractos de manera ordenada y separada por unos 3 cms, empezando por el control negativo y terminando con el control positivo (histamina)
- Puncionar la piel atravesando cada gota con una lanceta estandarizada para PT, de manera perpendicular a la piel, sin inducir sangrado
- Retirar 1-3 minutos después los restos del extracto por absorción, sin fricción
- Leer el resultado a los 15-20 minutos, midiendo con una regla milimetrada el habón y expresando el resultado del diámetro mayor y su perpendicular, en mm.
- Registrar el resultado.

La presencia de un habón de tamaño superior a 3 mm indica sensibilización a dicho alérgeno, pero hay que correlacionar el resultado con la historia clínica para interpretar correctamente su relación con la sintomatología.

Según las recomendaciones de los consensos y estudios multicéntricos<sup>6-7,34</sup> y la Guía Española para el Manejo del Asma<sup>17</sup>, la batería habitual debe contener 13-18 alérgenos e incluir ácaros, pólenes y/o mezclas de pólenes de gramíneas, árboles y malezas, variables en función de la localización geográfica, epitelios de perro y gato, cucarachas y hongos. La selección de alérgenos dependerá en cada caso de los datos aportados por la historia clínica y el mapa alérgico de la zona.

Con respecto a la dermatitis atópica moderada o severa en los menores de 3 años el PT debería incluir al menos huevo y leche, así como otros alérgenos alimentarios sospechados por la historia clínica con el objetivo de identificar algún alimento que pudiera agravarla. En los mayores de esta edad afectos de dermatitis atópica, dado que la prevalencia de alergia alimentaria disminuye debido a la favorable historia natural, es recomendable estudiar la sensibilidad alérgica a inhalantes, fundamentalmente los ácaros del polvo ya que son potenciales agravantes de esta enfermedad alérgica cutánea<sup>6-8</sup>.

## **Inmunoglobulina E específica (IgE específica)**

### ***Características***

La determinación cuantitativa del nivel de IgE específica frente a distintos alérgenos se considera el patrón oro o método de referencia en el diagnóstico de la alergia, por su elevada sensibilidad y especificidad y porque permite cuantificar la respuesta y conocer el grado de sensibilización según el nivel de anticuerpos. El resultado está estandarizado y sometido a controles de calidad.

La técnica habitualmente utilizada es el sistema CAP®, basado en un fluoroenzimoimmunoensayo (FEIA), que es más sensible que el RAST y es capaz de detectar niveles muy bajos de

IgE específica sérica. Los resultados se pueden expresar en clases (de 0 a 6) o en Ku/L, dependiendo del nivel de anticuerpos detectado, aunque en la actualidad se tiende a indicar sólo el nivel de anticuerpos en KU/L. El resultado es positivo si se detectan valores superiores a 0,35 Ku/L de IgE específica. Por encima de 3,5 Ku/L se consideran niveles altos de sensibilización.

En pacientes con una historia clínica compatible, la presencia de IgE específica es suficiente para llegar al diagnóstico de enfermedad alérgica, en cualquiera de sus variantes clínicas.

Otras ventajas de la determinación sérica de IgE específica son la ausencia de riesgo para el paciente, que no se ve interferida por fármacos y que sólo requiere una pequeña muestra de suero. El inconveniente principal es su coste más elevado, la necesidad de realizar una extracción y el retraso en los resultados.

### **Indicaciones**

- Es útil en el diagnóstico de la alergia a cualquier edad. En el asma del lactante y preescolar y en general en el niño menor de 5 años con clínica compatible, se deben solicitar alérgenos alimentarios (leche, huevo) e inhalantes: la presencia y cuantificación de IgE específicas tiene valor pronóstico para el asma persistente y en los lactantes y niños pequeños en los que se sospecha una marcha atópica.
- En niños mayores de esta edad, es de elección cuando no pueden realizarse el PT ni otras técnicas *in vitro* de diagnóstico rápido (*ImmunoCapRapid*®), por contraindicación o falta de disponibilidad. Finalmente, se practicará siempre que exista discordancia entre la clínica y el resultado de otras pruebas<sup>31-36</sup>.
- Al igual que el PT está indicada en el estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica persistente y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes al tratamiento, o asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria<sup>6-8</sup>.
- Puede utilizarse como segundo paso tras una prueba de cribado positiva, o inicialmente cuando ésta no está disponible.
- También es útil en la identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y severa en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años<sup>6-10</sup>.

### **Phadiatop® y Phadiatop Infant®**

#### **Características**

Es una técnica *in vitro*, cualitativa, de cribado inicial, que confirma o excluye la presencia de sensibilización mediada por IgE ante determinados alérgenos, en una muestra de sangre venosa. En una segunda fase, si la prueba ha sido positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos que contiene Phadiatop®, en la misma muestra de sangre inicial.

Si el resultado es negativo, no son necesarias más determinaciones, ya que la probabilidad de alergia es muy baja<sup>32-33,35</sup>. Con esta estrategia mejora el coste-beneficio de la determinación de IgE específicas y permite obtener información objetiva sobre la presencia de sensibilización en niños con sospecha clínica de enfermedad alérgica.

Phadiatop® contiene una mezcla de neumoaérgenos prevalentes (ácaros, pólenes, epitelios de perro y gato, hongos) responsables de más del 90% de sensibilizaciones en niños mayores de 5 años. Phadiatop® infant contiene además de neumoaérgenos, una selección de alérgenos alimentarios (leche, huevo, cacahuete, soja y gamba) que suponen, en conjunto, más del 98% de los antígenos responsables de la sensibilización alérgica en niños menores de 4 años.

El estudio multicéntrico APIA<sup>5</sup>, realizado por el GVR, ha demostrado la utilidad de éste método como prueba de cribado en niños con dermatitis atópica, sibilancias recurrentes y asma, superando a la IgE total (que debe ser evitada como prueba de cribado inicial) para detectar correctamente a los pacientes sensibilizados.

### **Indicaciones**

Las mismas que la determinación de IgE específica.

## **ImmunoCap Rapid®**

### **Características**

Es una técnica de diagnóstico *in vitro*, que permite la detección rápida de sensibilización IgE mediada frente a determinados alérgenos, a partir de una muestra de sangre capilar obtenida por punción del pulpejo del dedo.

Para niños, está disponible el perfil sibilancias/rinitis que incluye 10 alérgenos: 8 neumoaérgenos (gato, perro, abedul, olivo, artemisia, parietaria, hierba timotea, ácaro) y 2 alérgenos alimentarios (huevo y leche).

Es una técnica cualitativa, puesto que informa de un resultado positivo o negativo de forma individualizada frente a cada alérgeno del panel, y también semicuantitativa, ya que varía la intensidad de la coloración de las bandas de cada alérgeno del panel según la cantidad de IgE específica presente frente a cada alérgeno estudiado.

Las ventajas principales de esta técnica son la sencillez de realización que facilita su uso en los niños más pequeños, su fácil interpretación y la rapidez en la obtención de resultados, ya que en 20 minutos se conoce la respuesta, en la propia consulta.

Entre las limitaciones que puede tener esta técnica estaría la falta de un perfil de alérgenos más orientado a cada zona geográfica y la menor sensibilidad cuando el nivel de anticuerpos detectados es inferior a 1 Ku/L.

**Indicaciones**

Aunque se precisan series más amplias para determinar claramente su papel en el diagnóstico de la alergia, los estudios publicados hasta ahora hacen que sea una técnica especialmente aconsejable para el diagnóstico de la alergia en AP<sup>35-36</sup>.

Está indicada en el estudio inicial de los pacientes con asma, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica moderada o severa. Como incluye alérgenos de huevo y leche, resulta de interés en niños menores de 4 años, en los que la sensibilización a alimentos actúa como marcador pronóstico de un posible fenómeno de marcha atópica y en casos de sospecha clínica de alergia alimentaria (huevo o leche) asociada a dermatitis atópica. Ante un resultado negativo, no concordante con la clínica, es necesario realizar otras pruebas.

**Resumen de la técnica del ImmunoCap Rapid®**

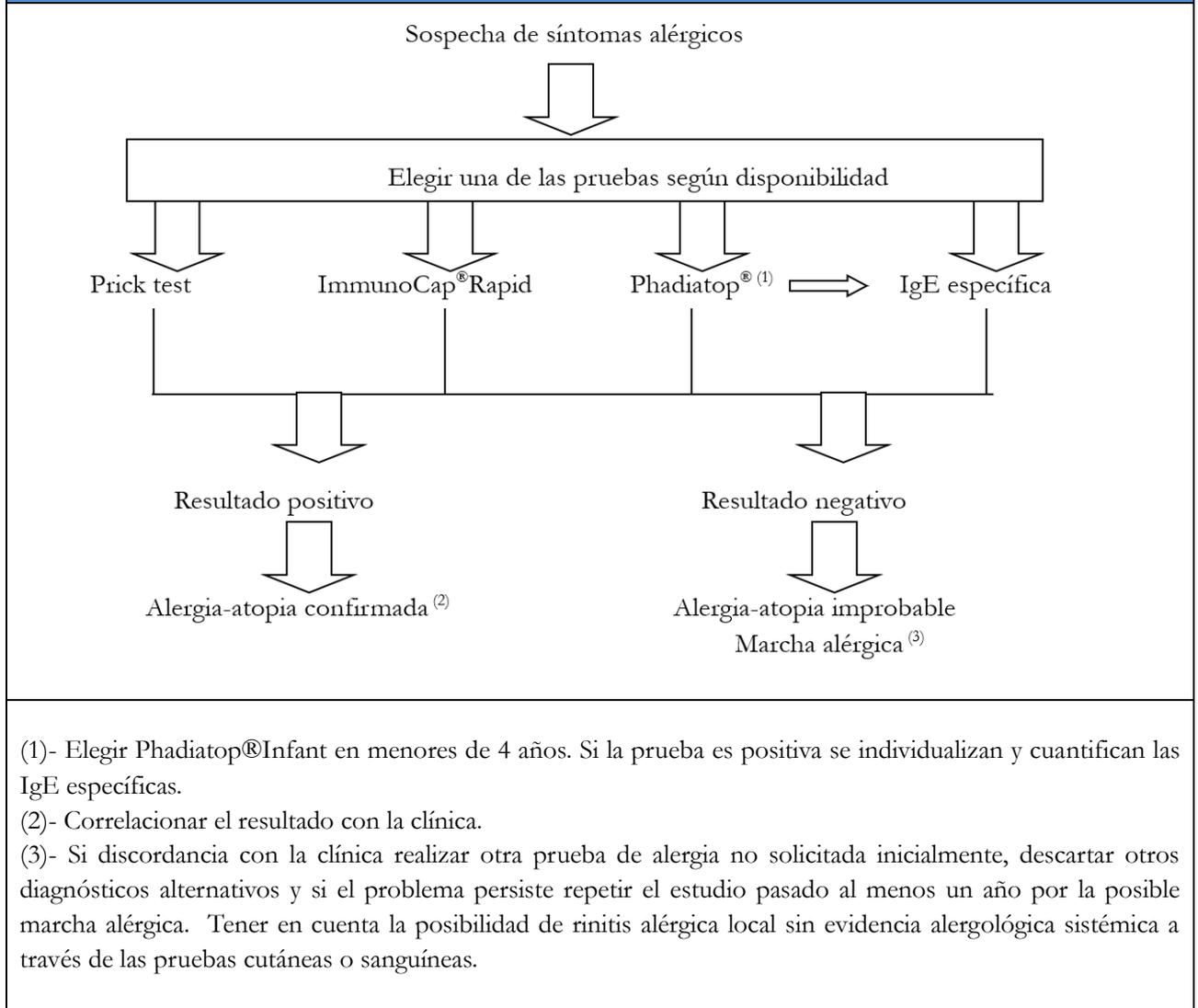
1. Preparación previa: informar a la familia y al niño, realizar en consulta programada, preparar todo el material necesario.
2. Realizar la técnica:
  - Abrir un dispositivo
  - Calentar el dedo y obtener por punción del pulpejo 110 µl de sangre capilar
  - Depositar la sangre en el pocillo del dispositivo destinado al efecto. A los 5 minutos, añadir solución de desarrollo en el pocillo inferior
  - Leer el resultado a los 15 minutos. Se considera positivo cualquier línea coloreada frente a cada uno de los 10 alérgenos, variando de rosa pálido a rojo intenso y es negativo ante la ausencia de color.
  - Registrar el resultado

En la [Tabla I](#) se resumen las técnicas indicadas y disponibles para el estudio de la alergia en AP.

**Diagnóstico por componentes o diagnóstico molecular**

El diagnóstico por componentes alérgicos naturales o recombinantes supone una gran mejoría en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes alérgicos, ya que junto con la historia clínica y otros métodos diagnósticos *in vivo e in vitro* mejora la precisión diagnóstica. En los próximos años es deseable que su disponibilidad se extienda progresivamente también en AP. -

Tabla I. Algoritmo–resumen para el estudio alérgico en Atención Primaria



Para una mejor comprensión de lo que significa el diagnóstico molecular debemos conocer las diferencias entre fuente alérgica, extracto alérgico y molécula alérgica<sup>37</sup>:

- **Fuente alérgica:** tejido, partícula, alimento u organismo capaz de inducir alergia (por ejemplo, caspa de gato, D. Pteronyssinus, granos de polen de Phleum, leche, etc.).
- **Extracto alérgico:** mezcla cruda no fraccionada de proteínas alérgicas y no alérgicas, polisacáridos y lípidos, obtenida a partir de la extracción de una fuente alérgica (por ejemplo, granos de polen).
- **Molécula alérgica (alérgeno):** molécula (por ejemplo, proteína o glucoproteína) derivada de una fuente alérgica determinada que es identificada por anticuerpos específicos de clase IgE. Los alérgenos pueden ser obtenidos a partir de fuentes naturales (alérgenos natu-

rales purificados) o alérgenos producidos utilizando tecnología DNA-recombinante (alérgenos recombinantes).

Mientras que con los métodos tradicionales se identifican básicamente sensibilizaciones frente a fuentes proteicas alérgicas, el diagnóstico molecular permite identificar moléculas con capacidad alérgica, lo que permite disponer de una base de alérgenos que cada vez es más completa y numerosa<sup>25,26,37</sup>. Además, el diagnóstico molecular permite diferenciar si se trata de una sensibilización primaria o especie específica o si se debe a una reactividad cruzada con proteínas que presentan estructuras proteicas similares a otros alérgenos (denominados *panalérgenos*) dando lugar a resultados falsos positivos. Así, los panalérgenos son proteínas ampliamente extendidas en los seres vivos (fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, en el reino vegetal), implicadas en funciones biológicas importantes (generalmente de defensa), por lo que sus secuencias y estructuras están altamente conservadas a lo largo de la evolución de los seres vivos y por ello están presentes en especies muy diferentes, de forma idéntica o con escasas variaciones en su conformación.

Estas determinaciones de componentes o moléculas alérgicas se pueden realizar individualmente a través de la medición de anticuerpos IgE específicos mediante el sistema de diagnóstico ImmunoCAP® y otros, o bien de forma simultánea y agrupada a través de diferentes plataformas de biochip, entre las que destacan ImmunoCAP ISAC® (Immuno Solid-phase Allergen Chip System), con 112 componentes de 51 fuentes de alérgenos acoplados a un microchip o el test ALEX2® (Allergy Xplorer) múltiplex array que ofrece 117 extractos de alérgenos y 178 componentes moleculares de fuentes de alérgenos de inhalantes, alimentos, animales, látex e insectos. Las unidades de medida del ISAC® son ISUs (ISAC Standardized Units) con una fiabilidad validada pero no son equiparables con las unidades de IgE específica del sistema InmunoCAP® como ocurre también en el test ALEX2®. Los resultados del ISAC® son semicuantitativos clasificados en 4 categorías diferentes y con un rango de 0,3-200 ISU: negativo (<0,3 ISU), baja (0,3-1 ISU), moderada-alta (1-15 ISU) y muy alta (>15 ISU). En el sistema ALEX2® los resultados son cuantitativos y se expresan en 5 categorías con un rango de 0,3-50 kUA/L: negativo o dudoso (<0,3 kUA/L), baja (0,3-1 kUA/L), moderada (1-5 kUA/L), alta (5-15 kUA/L) y muy alta (>15 kUA/L)<sup>38-39</sup>.

La concordancia general entre ISAC® y ALEX2® para los 102 componentes de alérgenos alimentarios e inhalantes que comparten es alta (86,2-94,3%) pero con diferencias de rendimiento sobre todo en los panalérgenos<sup>38-40</sup>

Los panalérgenos más estudiados ([Tabla II](#)) son las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), las profilinas, las proteínas de almacenamiento, homólogos de Bet v 1 (PR-10) las polcalcinas y la tropomiosina<sup>25-26,40</sup>. Las LTP, profilinas, homólogos de Bet v 1 se encuentran en alimentos y en pólenes. Las proteínas de almacenamiento en frutos secos y semillas. Las polcalcinas se encuentran en pólenes y la tropomiosina está presente en el músculo de animales invertebrados.

Tabla II. Principales panalérgenos*		
Clasificación	Función	Alérgeno
<b>LTP: Proteínas transportadoras de lípidos</b>	Antifúngicos, bactericidas	Pru p 3 melocotón, Mal d 3 manzana, Prv av 3 cereza, Pru ar 3 albaricoque, Ara h 9 cacahuete, Cor a 8 avellana Jug r 3 nuez, Tri a 14 trigo, Ole e 7 olea europea, Pla a 3 platanus, Hev b 12 látex
<b>Profilinas</b>	Ligadoras de actina	Hev b 8 hevea brasiliensis (látex) Cyn d 12 cynodon dactylon, Phl p 12 phleum pratense, Ole e 2 olea europea, Bet v 2 betula verrucosa, Par j 3 parietaria judaica, Pru p 4 melocotón, Mal d 2 manzana
<b>Proteínas de almacenamiento</b>	Crecimiento	Jug r 1, Jug r 2, Jug r 4 nuez, Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 1, Ara h 3 cacahuete Cor a 9, Cor a 14 avellana, Tri a 19 trigo
<b>Tropomiosina</b>	Función contráctil	Pen a 1 camaron, Pen b 1 gamba, Pen m 1 langostino, Cha f 1 cangrejo, Der p 10 ácaros
<b>R 10: homólogos betv1</b>	Transporte de esteroides	Bet v 1 betula verrucosa, Mal d 1 manzana, Pru av 1 cereza, Pru ar 1 albaricoque, Pru p 1 melocotón, Pyr c 1 pera, Cor a 1 avellana, Ara h 8 cacahuete, Api g 1 apio.
<b>Polcalcinas</b>	Germinación, crecimiento	Ole e 3 olivo, Che a 3 chenopodium, Phl p 7 phleum
* Para más información acceder a la base de datos completa de las proteínas alergénicas conocidas en <a href="http://www.allergen.org">http://www.allergen.org</a> ,		

***Proteínas transportadoras de lípidos, LTP:***

Las proteínas transportadoras de lípidos (lipid transfer proteins; LTP, por sus siglas en inglés), son una familia de proteínas de 9 kDa de peso, distribuidas ampliamente en el reino vegetal, cuya función principal es defensiva frente a infecciones y estructural, participando en la formación de la cutícula y en la transferencia de los fosfolípidos desde los liposomas a la mitocondria. Están presentes en las hojas de las plantas, en el polen de diversas especies (Olivo, Ole e7; Platanus, Pla

a 3), en el látex (Hev b 12) y en la piel y capas externas de las frutas, destacando el melocotón (Pru p 3) y manzana (Mal d 3) entre otras, y juegan un papel principal en la alergia a las frutas rosáceas,<sup>26,40-41</sup>. También se encuentran en otros alimentos como los frutos secos, avellana (Cor a 8), nuez (Jug r 3), cereales como el trigo (Tri a 14), verduras, hortalizas y cacahuete (Ara h 9).

Las primeras sensibilizaciones alérgicas a LTP se describieron en Italia y España, pero posteriormente se han descrito en muchos otros países e incluso en China. Aunque en la infancia el sensibilizante primario más frecuente es la LTP del melocotón (Pru p 3) puede haber variaciones según el área geográfica de residencia<sup>40-42</sup>.

Las LTP son resistentes a la digestión enzimática, al calor y Ph ácido, por lo que pueden producir síntomas con alimentos incluso procesados, como los zumos y las mermeladas. Estas características son las que le confieren su capacidad de ser sensibilizante primario vía digestiva produciendo síntomas locales como náuseas, vómitos, dolor abdominal o síndrome de alergia oral (SAO) con prurito oral u orofaríngeo que en ocasiones se acompaña de disfonía o edema de labios, lengua, úvula y laringe. También puede producir reacciones sistémicas como urticarias, asma, rinoconjuntivitis alérgica, incluso anafilaxia, debido a que llegan al tracto digestivo intactas. Por otro lado, las LTP al localizarse en las capas externas de las plantas y frutas explica los diferentes síntomas cuando se come fruta sin pelar o pelada en pacientes alérgicos. Otras vías de sensibilización menos frecuentes a LTP son la vía inhalada y la vía cutánea, y pueden ser iniciadas por una LTP del polen<sup>40-44</sup>. Algunos pacientes alérgicos a LTP pueden mostrar solamente síntomas cuando existen cofactores como el ejercicio físico, el alcohol, cambios hormonales, stress emocional o la toma de antiinflamatorios<sup>40,45</sup>.

### ***Profilinas***

Son proteínas de 12-15 kDa, que se encuentran en todas las células eucarióticas, siendo su principal función estimular el ensamblaje de los filamentos de actina en las células. Se encuentran en vegetales, pólenes, látex y veneno de himenópteros y son reconocidas en el 10-50% de los pacientes con alergia al polen y vegetales dependiendo de la población, con mayor prevalencia en los países mediterráneos que en el norte de Europa<sup>25,26,46</sup>.

Los pacientes alérgicos a profilinas se sensibilizan primariamente por vía inhalatoria al alérgeno (rinitis, conjuntivitis, etc.,) y posteriormente la ingesta de alimentos con este mismo panalérgeno desencadena síntomas digestivos. Los síntomas que producen se limitan a cavidad oral, produciendo SAO en la mayoría de los casos debido a que las profilinas resisten las amilasas orales, pero en cambio son sensibles al calor, digestión gástrica, así como a las pepsinas digestivas<sup>26,47-49</sup>. El tomate crudo, melón, sandía y frutas cítricas se asocian frecuentemente a la alergia a las profilinas.

Se han descrito diferentes síndromes relacionados con las profilinas como el síndrome polen de gramíneas-frutas rosáceas (reactividad entre la profilina Phl p 12 de gramíneas y la profilina de frutas como la del melocotón, Pru p 4); síndrome abedul-frutas rosáceas (por reactividad cruzada entre la profilina del abedul Bet v 2 con la de la manzana, Mal d 2), síndrome plátano de sombra y avellana, cacahuetes, plátano, manzana, lechuga, garbanzo; síndrome apio-artemisia-especias; o síndrome artemisia y mostaza. También es frecuente el síndrome látex-frutas por sensibilización a la profilina del látex (Hev b 8) y sensibilización a alimentos como plátano, piña, kiwi, aguacate y castaña<sup>37,40,47-49</sup>.

### ***Proteínas de almacenamiento***

Las proteínas de almacenamiento (2S albúminas, 7/8S globulinas, 11S globulinas) están presentes en los frutos secos (nuez, avellana...), legumbres (cacahuete, soja...), y otras semillas (trigo sarraceno, sésamo, mostaza ...). Son proteínas resistentes al calor y a la digestión por lo que pueden producir síntomas no sólo con los alimentos crudos sino también con los alimentos cocinados. Se asocian con reacciones sistémicas graves y anafilaxia además del SAO. Entre los alérgenos más representativos están la nuez (Jug r 1, Jug r 2, Jug r 4), el cacahuete (Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 1, Ara h 3), avellana (Cor a 9 Cor a 14)), trigo (Tri a 19 o  $\omega$ -5-gliadina)<sup>25-26,37,40</sup>.

La Tri a 19 o  $\omega$ -5-gliadina se ha mostrado como un marcador de riesgo en niños de alergia inmediata a la ingesta de trigo y de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo tras su ingesta (WDEIA, acrónimo en inglés, Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis)<sup>26,40</sup>.

### ***Tropomiosina***

Es una proteína fibrosa presente en el músculo de animales invertebrados como ácaros, cucarachas, insectos, crustáceos (gambas, langostas, cigalas...), moluscos como bivalvos (mejillones, almejas, ostras...), cefalópodos (calamares, sepia, pulpo...) y gasterópodos (caracol, lapa...).

Son proteínas termoestables e hidrosolubles, resistentes al calor y con capacidad de evaporación. Tras la ingesta pueden producir urticaria y angioedema agudo que son los síntomas más frecuentes. También dermatitis de contacto y urticaria de contacto. Tras inhalación del vapor pueden producir síntomas de rinoconjuntivitis y asma. Otra vía de sensibilización es la infección parasitaria por áscaris o anisakis<sup>26,37,40</sup>.

Las tropomiosinas del camaron (Pen a 1) gamba (Pen b 1) y langostino (Pen m 1) son de las más relevantes a nivel clínico y alérgico. La tropomiosina (Der p 10) que contienen los ácaros explicaría la existencia de reactividad cruzada entre los ácaros y todas las especies de invertebrados mencionadas, incluso en pacientes que nunca han ingerido por ejemplo mariscos.

***Homólogos de Bet v 1 (PR-10)***

Son proteínas de defensa que se expresan en situaciones desfavorables para las plantas como la exposición a contaminantes, infecciones, estrés, etc. Estas proteínas son responsables del síndrome de alergia oral en aquellos pacientes con alergia al polen de abedul (muy presente en el norte y centro de Europa, aunque también en el norte de España) cuando ingieren frutas o verduras, debido a la homología estructural del alérgeno mayor del abedul (Bet v 1) con el alérgeno mayor de la manzana (Mal d 1), melocotón (Pru p 1), cereza (Pru av 1), pera (Pyr c 1), pero también con otros alérgenos presentes en la avellana (Cor a 1), cacahuete (Ara h 8), apio (Api g 1) y algunos otros. Ocasionalmente pueden desencadenar síntomas sistémicos<sup>26</sup>.

***Polcalcinas***

La función principal de estas proteínas de aproximadamente 9 kDa está relacionada con la germinación y el crecimiento. Las polcalcinas están incluidas en la superfamilia de las proteínas ligadoras de calcio y se expresan en el polen de árboles (olivo, Ole e 3), malezas (Chenopodium, CHe a 3) y gramíneas (Phleum, Phl p 7)<sup>23,26,37,40</sup>.

Son consideradas un marcador de polisensibilización y de reactividad cruzada entre pólenes y su relevancia clínica respiratoria es desconocida

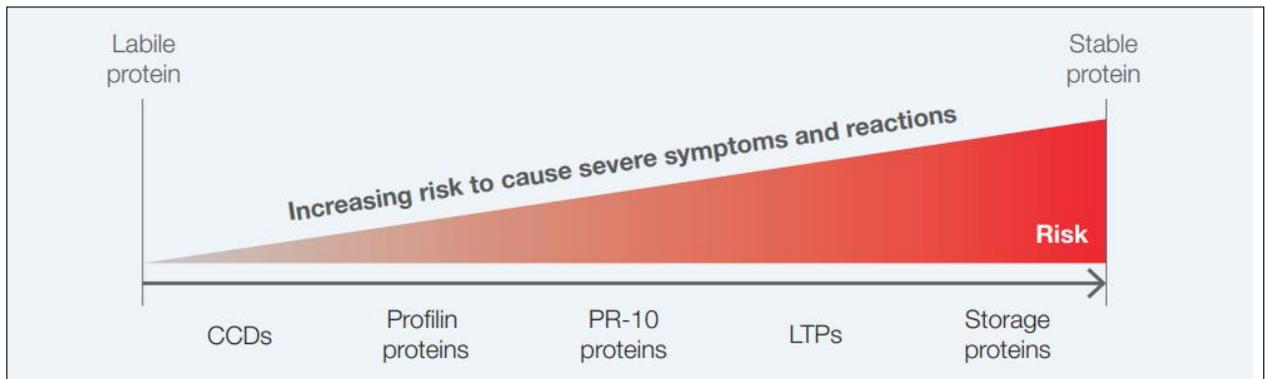
***CCD (Cross-reactive carbohydrate determinants)***

Están presentes en extractos derivados de plantas (polen, alimentos, especias, látex), venenos de himenópteros y algunas especies de mariscos (mejillones, ...) y en algunos alérgenos moleculares provenientes de esas fuentes alérgicas. Los CCD muestran un alto grado de reactividad cruzada. Usualmente no se asocian a síntomas clínicos de forma que la presencia de anticuerpos IgE frente a los CCD son clínicamente irrelevantes<sup>26</sup>.

**APLICABILIDAD DEL DIAGNÓSTICO POR COMPONENTES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA**

Entre las ventajas del diagnóstico molecular por componentes ya comentadas de una mayor precisión y eficacia diagnóstica, también es posible conocer aquellos pacientes sensibilizados a determinados alérgenos con más riesgo de desarrollar anafilaxia. El riesgo de causar síntomas y reacciones sistémicas graves es mayor con las proteínas de almacenamiento, y después en orden decreciente las LTP, PR-10, profilinas y CCD, siendo dependiente de la estabilidad de la proteína alérgica y no solo de la cantidad de alérgeno ingerida<sup>37,40,50</sup> ([Figura 1](#)).

**Figura 1. Riesgo de síntomas y reacciones sistémicas según el tipo de proteína alergénica de pólenes y alimentos vegetales\*.**



\*Adaptado de A clinical reference guide to molecular allergy. Part 1: The basics 2<sup>nd</sup> edition 2021<sup>50</sup>.

Por otra parte, el diagnóstico molecular puede también mejorar la selección de los pacientes y los alérgenos específicos para la inmunoterapia específica en caso de estar indicada en la alergia respiratoria a inhalantes y al veneno de himenópteros<sup>7,26,40</sup>.

Otras aplicaciones del diagnóstico molecular son: conocer el riesgo de tener reacciones en las pruebas de provocación a alimentos o qué riesgo existe según la forma de preparación del alimento administrado. En este sentido, la sensibilización a ovomucoide (Gal d 3) implica un mayor riesgo de persistencia de la alergia al huevo y sin tolerancia del huevo cocinado o horneado, mientras que en el caso del cacahuete la sensibilización a Ara h 8 aumenta la probabilidad de que remita la alergia al cacahuete.

Además de la batería habitual en el prick-test de 13-18 aeroalérgenos entre los que se incluirían ácaros, pólenes y/o mezclas de pólenes de gramíneas, árboles y malezas (variables en función de la localización geográfica), epitelios de perro y gato, cucarachas y hongos, se podrían incluir panalérgenos como LTP, profilina y la tropomiosina. Por otro lado, es posible estudiar in vitro, en casos seleccionados, alérgenos recombinantes de forma individualizada a través del ImmunoCAP® o de forma múltiple a través de los ensayos ImmunoCAP ISAC® o ALEX2 ® en caso estar disponible, habitualmente tras derivación hospitalaria.

Entre los inconvenientes principales del diagnóstico molecular destacan su coste elevado que impide la generalización de su uso a nivel de AP e incluso a nivel hospitalario y la necesidad de realizar una extracción venosa.

Sin embargo, aunque el diagnóstico molecular supone un salto cualitativo en cuanto a la información disponible de los problemas alérgicos del paciente, sigue siendo la historia clínica el pilar fundamental en el estudio y diagnóstico de la alergia ya que las sensibilizaciones encontradas

pueden no tener relevancia clínica e incluso puede haber resultados no concordantes entre las determinaciones de IgE específicas frente a extractos alergénicos completos y las IgE específicas frente a alérgenos moleculares ([Tabla III](#)).

Los pediatras de AP deben estar formados en el diagnóstico alérgico molecular para poder dar respuesta a las familias sobre su enfermedad alergológica en los tiempos actuales, así como reconocer las principales indicaciones del mismo que son sobre todo aquellos niños y adolescentes polisensibilizados a múltiples inhalantes y/o con alergia alimentaria, anafilaxia, síntomas atípicos con el ejercicio y en caso de prescripción de inmunoterapia.

**Tabla III. Interpretación de la falta de concordancia entre IgE de extracto alergénico y los resultados de IgE de alérgeno molecular\*.**

**A. IgE específica positiva para extractos alergénicos completos pero negativa para sus componentes moleculares relevantes. Posibles explicaciones:**

1. La IgE sérica se une solo a moléculas del extracto que no están incluidas en el ensayo molecular.
2. La IgE sérica se une solo a moléculas alergénicas con alta reactividad cruzada o menores o determinantes de carbohidratos (CCD).
3. El ensayo molecular es menos sensible desde el punto de vista analítico que el ensayo basado en extractos alergénicos.
4. Un contaminante de otra fuente alergénica está afectando al resultado (falso positivo).

**B. IgE específica positiva a componentes moleculares, pero no al extracto alergénico completo relevante. Posibles explicaciones:**

1. La IgE sérica se une a moléculas analizadas como componentes pero que faltan o son escasas en el extracto alergénico completo.
2. El ensayo de extracto alergénico completo es menos sensible analíticamente que el ensayo molecular.
3. Existe una falsa reactividad debido a la presencia de CCD en el ensayo de ImmunoCAP ISAC® (el sistema ALEX2® usa un inhibidor de CCD que no está presente en el InmunoCAP ISAC® y que reduce las sensibilizaciones cruzadas clínicamente irrelevantes).

\* Adaptado de Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 <sup>40</sup>.

## PUNTOS CLAVE

- La prevalencia de enfermedades alérgicas en la infancia y adolescencia es elevada en nuestro entorno geográfico.
- Ante una historia clínica compatible con alergia, el pediatra de AP realizará los estudios pertinentes para demostrar sensibilización mediada por IgE a cualquier edad.
- En los niños menores de 4 años debe descartarse sensibilización a alimentos y neumoaérgenos. En los mayores de esa edad, se investigarán principalmente neumoaérgenos salvo que la historia clínica oriente hacia un determinado alérgeno alimentario.
- El prick test, cuantificación de IgE específica o ImmunoCAP® Rapid son técnicas necesarias para confirmar una alergia clínicamente sospechada y deben estar disponibles para su uso en AP.
- Phadiatop Infant® es una prueba de cribado inicial que permite el estudio de alergia alimentaria y/o neumoaérgenos prevalentes en niños menores de 4 años con sibilancias, y/o rinitis alérgica y/o dermatitis atópica.
- El diagnóstico molecular es la tercera fase en la investigación alergológica cuando la historia clínica (1ª fase) y prick test, cuantificación de IgE específica, ImmunoCAP Rapid® (2ª fase) no son concluyentes. Dadas las limitaciones de los medios diagnósticos en AP y mientras no estén disponibles quedaría reservado el diagnóstico molecular al nivel hospitalario.
- Los alérgenos recombinantes o moleculares se pueden utilizar tanto en pruebas *in vivo* (prick test) como *in vitro* (ImmunoCAP® o ImmunoCAP ISAC® o ALEX2®). En las pruebas *in vivo* su uso está restringido a extractos purificados (profilina, tropomiosina, LTP, alternaria Alt 1, Ciprés Cup s 1, etc.) y en *in vitro*, comparados con los extractos alérgicos, los alérgenos recombinantes suponen un enorme salto cualitativo con múltiples ventajas permitiendo un diagnóstico y un tratamiento mucho más preciso.
- La historia clínica es el pilar fundamental en el estudio y diagnóstico de la alergia ya que las sensibilizaciones encontradas por cualquier método diagnóstico incluyendo el diagnóstico molecular pueden no tener relevancia clínica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Global Asthma Network. Estudio GAN. [Fecha de acceso: 08 de mayo de 2023]. Disponible en <http://www.globalasthmanetwork.org>
- 2- García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I Study. *Eur Respir J* 2022; 60:2102866
- 3- Bercedo Sanz, A, Martínez-Torres A, González Díaz C, López-Silvarrey Varela A, Pellegrini Belinchón FJ, Aguinaga-Ontoso I, García-Marcos L, y Grupo GAN España. Prevalencia y evolución temporal de síntomas de asma en España. Estudio Global Asthma Network (GAN). *An Pediatr* 2022; 97:161-167
- 4- Informe Alergológica 2015. En: Alergológica 2015. SEAIC. Madrid, Ed. Draft Grupo de Comunicación HealthCare 2017:276-333.
- 5- Carvajal I, Díaz C, Cano A, Torregrosa MJ, Barahona A, Aguilar M et al. Spanish map of allergic sensitisation in 0-5 year old children presenting wheezing and/or eczema. *Allergy* 2007;62(Suppl.83):83.
- 6- Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O´B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24: 195-209.
- 7- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100080
- 8- Demoly P, Liu AH, Rodriguez del Rio P, Pedersen S, Casale TB and Price D. A Pragmatic Primary Practice Approach to Using Specific IgE in Allergy Testing in Asthma Diagnosis, Management, and Referral. *J Asthma Allergy* 2022; 15:1069-1080.
- 9- Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(1): 91–101.
- 10- Ramírez-Marín HA, Singh AM, Ong PY, Silverberg JI. Food allergy testing in atopic dermatitis. *JAAD Int* 2022;9: 50–56
- 11- Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. MAS Group. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002;3(3):265-272.
- 12- Zethraeus N, Petersson CJ, Dozzi M, Borres MP, Vignati G, Fiocchi A. Health-care cost reduction resulting from primary-care allergy testing in children in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 2010; 36:61.
- 13- Sicherer SH, Wood RA and the Section on Allergy and Immunology. Allergy Testing in Childhood: Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O´B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Using allergen-Specific IgE Tests. *Pediatrics* 2012;129(1):193-7
- 14- Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ad-

- ministered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC). 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:1217-1270
- 15- British Guideline on the Management of Asthma. 2019. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>
  - 16- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/>.
  - 17- Guía Española para el manejo del asma. GEMA 5.3. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
  - 18- Guía de Práctica clínica sobre asma infantil. Servicio Vasco de Salud. 2015. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en <https://www.respirar.org/index.php/respirar/organizar-la-asistencia-sanitaria/programas-integrales>
  - 19- Bercedo Sanz A, Gómez Serrano M, Redondo Figuero C, Martínez Herrera B, Rollán A. Guía Clínica de manejo del asma bronquial en niños y adolescentes de Cantabria en Atención Primaria. Servicio Cántabro de Salud 2006. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/respirar/organizar-la-asistencia-sanitaria/programas-integrales>
  - 20- Atención al niño asmático. Servicio Aragonés de Salud. Gobierno de Aragón. 2004. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en <http://www.respirar.org/index.php/respirar/organizar-la-asistencia-sanitaria/programas-integrales>
  - 21- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(1):70-80. e3.
  - 22- Host A, Andrae S, Charkin S, Díaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58:559-569.
  - 23- Red Española de Aerobiología. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: [http://www.uco.es/rea/enlaces/aero\\_espa.html](http://www.uco.es/rea/enlaces/aero_espa.html)
  - 24- Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEALIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45(5):508-518.
  - 25- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2010; 40:1442-1460.

- 26- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016 May;27 Suppl 23:1-250.
- 27- Valyasevi M, Maddox DE, Li J. Systemic reactions to allergy skin test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:132-6.
- 28- Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016; 9:33.
- 29- Norrman G, Falth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children - prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:273-8.
- 30- Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick test may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:457-60.
- 31- Díaz CA. Taller de diagnóstico de la alergia en el asma. [Fecha de acceso: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.respirar.org/index.php/respirar/formacion-continuada/taller-de-diagnostico-de-alergia/modulo-4-diagnostico-in-vivo>
- 32- Castillo Laita A. La exploración del niño alérgico. *FAPap Monogr* 2016; 2:2-11
- 33- Morell JJ, Bamonde L, Mora I, Pascual J. Diagnóstico etiopatogénico del asma. En: Cano A, Díaz C, Montón JL. (eds). *Asma en el niño y adolescente*, 2ª ed. Madrid: Editorial Ergón 2004.
- 34- Bousquet J, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslv-Jensen C et al. GA<sup>2</sup>LEN skin test study III: Minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009; 64:1656-1662.
- 35- Mora I, Díaz CA. Nuevas herramientas diagnósticas de la alergia: utilidades en Atención Primaria. *Anales de Pediatría Continuada* 2008;6(1):30-3.
- 36- Díaz C, Torregrosa MJ, Carvajal I, Cano A, Fos E, García A et al. Accuracy of ImmunoCap™ Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: the Irene study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:601-609.
- 37- Nieto A, Nieto M, Mazón A. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Revista Alergia México* 2014; 61:336-356.
- 38- Sonneveld LJJ, Emons JAM, Arends NJT, Landzaat LJ, Veenbergen S, and Schreurs MWJ. ALEX versus ISAC multiplex array in analyzing food allergy in atopic children. *Clinical and Molecular Allergy* 2022; 20:10
- 39- Scala E, Caprini I, Abeni D, Meneguzzi G, Buzzulini F, Cechi L, et al. A qualitative and quantitative comparison of IgE antibody profiles with two multiplex platforms for component-resolved diagnostics in allergic patients *Clin Exp Allergy* 2021;51(12):1603-1612.
- 40- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@):Update 2020. *World Allergy Organization Journal* 2020;13(1):100091.
- 41- Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Díaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 2021;1-13.

- 42- Fernández-Rivas M. Clinically relevant peach allergy is related to peach LTP, Prup 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:789-95.
- 43- Pastorello EA. Clinical role of LTP in food allergy. *Mel Nutr Food Res* 2004;48(5):356-62.
- 44- Fernández-Rivas M. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(2):481-8.
- 45- Aliaga Mazas Y. El extraño mundo de las alergias. Alergia a proteína LTP. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2022. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2022. p.105-112
- 46- Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez MD, Méndez-Brea P et al. Profilin, a change in the paradigm. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28(1):1-12
- 47- Bohle B. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):242-9.
- 48- López –Torrejón G. An experimental and modeling-based approach to locate IgE epitopes of plant profilin allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1481-8.
- 49- Rodríguez-Pérez R. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:634-9.
- 50- Bradshaw N. A clinical reference guide to molecular allergy. Part 1: The basics 2<sup>nd</sup> edition 2021. Thermo Fisher Scientific.