



ARTÍCULO ESPECIAL

Cambios en la epidemiología y en la práctica clínica de la alergia mediada por IgE en pediatría



Mercedes Escarrer-Jaume^{a,b,*}, Juan Carlos Juliá-Benito^{c,d}, Sergio Quevedo-Teruel^{e,f}, Ana Prieto del-Prado^{g,h}, Mónica Sandoval-Ruballosⁱ, Fabriella Quesada-Sequeiraⁱ y Montserrat Álvaro-Lozano^{i,j,k}

^a Unidad de Alergología y Neumología pediátrica Clínica Juaneda, Palma de Mallorca, España

^b Centro de salud San Agustín, Palma de Mallorca, España

^c Centro de salud República Argentina, Valencia, España

^d Unidad de alergología y neumología pediátrica, Hospital IMED, Valencia, España

^e Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España

^f Universidad Alfonso X el Sabio, Villanueva de la Cañada, España

^g Unidad de Alergia Pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^h Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. IBIMA, Málaga, España

ⁱ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^j Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^k Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 4 de marzo de 2021; aceptado el 30 de abril de 2021

Disponible en Internet el 10 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

Pediátrica;
Cambios;
Alergia;
Epidemiología;
Alérgeno;
Diagnóstico;
Inmunoterapia;
Biológicos

Resumen En las últimas décadas, las enfermedades alérgicas han aumentado de forma exponencial y, aunque parece que la prevalencia del asma en pediatría se está estabilizando (en España se estima en torno al 10%) no ocurre lo mismo con la alergia alimentaria y la anafilaxia que están en claro incremento, constituyendo un problema de salud pública de primera magnitud. Considerando las tendencias epidemiológicas, las predicciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) estiman que, en menos de 15 años, más de la mitad de la población europea padecerá algún tipo de alergia.

Los avances en los métodos diagnósticos en alergia alimentaria, sobre todo el diagnóstico molecular, nos permiten conocer el perfil de sensibilización y explicar el fenómeno de la reactividad cruzada, prever el potencial riesgo de las transgresiones alimentarias, e indicar adecuadamente la dieta de evitación en estos pacientes. Así, el desarrollo de la biología molecular y la nanotecnología han llevado a la aparición de nuevas tecnologías (microarrays) que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.escarrer@gmail.com (M. Escarrer-Jaume).

facilitan el estudio, sobre todo de los pacientes polisensibilizados, permitiendo una inmunoterapia específica a alérgenos (ITA) más personalizada. Los últimos avances en tratamientos con biológicos implican un impacto, no solo en la evolución de la enfermedad, sino también en la calidad de vida de los pacientes.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pediatric;
Changes;
Allergy;
Epidemiology;
Allergen;
Diagnosis;
Immunotherapy;
Biologics

Changes in epidemiology and clinical practice in IgE-mediated allergy in children

Abstract In the last decades, allergic diseases have increased exponentially and although pediatric asthma prevalence is stabilizing, in Spain is estimated around 10%. Not the same with food allergy and anaphylaxis which are clearly increasing, becoming a public health problem of the first magnitude. Considering epidemiological trends, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) estimates that in less than 15 years more than half of European population will suffer from some type of allergy.

The advances in diagnostic methods in food allergy, especially component resolved diagnosis, allow us to know the patient's sensitization profile and explain the possible cross reactivity, anticipate potential risk of food transgressions, and prescribe the correct avoidance diet in each patient. Thus, the development of molecular biology and nanotechnology have led to the appearance of new technologies (microarrays) which facilitate the study, specially of the polysensitized patients, allowing allergen immunotherapy (AIT) to be more personalized. The latest advances in the use of biologics are having an impact, not only in disease evolution, but also in patients quality of life.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y cambios en la epidemiología

El aumento en las patologías alérgicas puede tener relación con múltiples aspectos como el avance en las técnicas diagnósticas, el descubrimiento de nuevos alérgenos, la mayor concienciación de la población, la contaminación ambiental, modificaciones en los hábitos dietéticos y la teoría higienista, entre otros. Dicho incremento en la prevalencia ha ido en paralelo con un progreso en los métodos diagnósticos y terapéuticos.

Según datos del estudio Alergológica 2015, en España, la alergia respiratoria sigue siendo la patología alérgica más frecuente, con un aumento en el diagnóstico de rinitis alérgica (RA) y una tendencia a la estabilización en el asma. El asma bronquial supuso, según Alergológica 2015, un 30,2% de las consultas, frente al 34,6%. La prevalencia en España se estima en un 10% (el 85% de etiología alérgica) y el 9% de ellos presenta asma grave. Además, se registra un aumento en la frecuencia de alergia alimentaria en comparación al año 2005. Un 8,3% consulta por reacción adversa a fármacos. Un porcentaje muy pequeño de la población por reacciones al látex o hipersensibilidad al veneno de himenópteros¹.

La RA es la enfermedad crónica más frecuente en la edad pediátrica². Afecta al 25% de la población general en Europa Occidental, iniciándose hasta en un 80% antes de los 20 años. Representa el primer motivo de consulta en alergología pediátrica y uno de los diez primeros en atención

primaria. En España, según los distintos estudios del *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), la prevalencia de RA es del 8,5% entre los seis a siete años y del 16,3% entre los 13 a 14 años, existiendo gran variabilidad entre zonas geográficas, debido a diferencias en los factores ambientales³. Esto supone un alto coste económico, sobre todo por las comorbilidades asociadas, especialmente el asma.

En las últimas décadas, se registra un aumento notorio en la alergia alimentaria, más manifiesto en los países industrializados. El pico de prevalencia se presenta al año, siendo de 6 a 8%, posteriormente, va disminuyendo hasta el final de la niñez donde alcanza valores del 3 al 4%, que se mantendrán estables a lo largo de los años. La prevalencia de la alergia alimentaria primaria parece permanecer estable, pero se observa un aumento en la prevalencia de reacciones por reactividad cruzada⁴.

Aunque la mayoría de los estudios de prevalencia se basan en resultados sobre sensibilización alimentaria, la prevalencia publicada de alergia puede estar sobreestimada. Los alimentos implicados suelen ser los más consumidos⁵ (fig. 1).

En cuanto a la hipersensibilidad a fármacos, un 10% de padres refieren que su hijo/a ha tenido al menos una reacción, constatándose en pocos casos tras un estudio alergológico. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son los antibióticos betalactámicos, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos y los antibióticos no betalactámicos⁶.

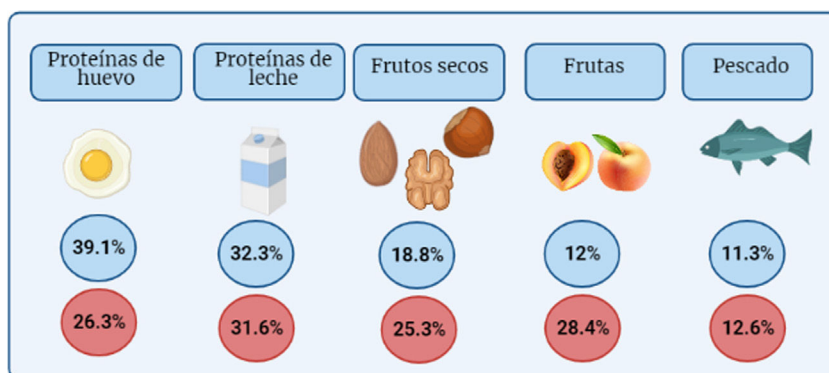


Figura 1 Frecuencia de los 5 alimentos más comúnmente implicados en alergia alimentaria según estudio pediátrico Alergológica¹ y su cambio de 2005 (en azul) al 2015 (en rojo) en nuestro medio.

Evolución en métodos diagnósticos

Se ha avanzado en la caracterización y reconocimiento de los síntomas alérgicos, lo que ha permitido mejoras en la precisión diagnóstica y terapéutica. Una correcta anamnesis y las pruebas cutáneas diagnósticas de primera línea (*Prick test*) siguen siendo la piedra angular en el abordaje diagnóstico. Los avances en otros métodos permiten determinar la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica frente a alérgenos con positividad en el prick o de alta presunción diagnóstica por historia clínica.

Actualmente, desde la atención primaria⁷, se dispone de técnicas de cribado, como Phadiatop® y Phadiatop® Infant, métodos cualitativos que permiten confirmar la presencia de IgE ante determinados alérgenos (respiratorios en el primer caso y respiratorios y alimentarios en el segundo) en una muestra de sangre venosa. Posteriormente, pueden cuantificarse por medio de IgE específica. Desde 2005, se dispone de otra prueba de diagnóstico rápido (20 min), InmunoCap® Rapid, que permite la obtención de resultados de fácil interpretación, a partir de una muestra de sangre capilar obtenida por punción del pulpejo del dedo. Esta técnica es cualitativa y semicuantitativa, detectando de forma rápida IgE específica frente a un panel de diez alérgenos inhalados y alimentarios⁸. Sin embargo, y a pesar de que estas técnicas suponen un avance en el diagnóstico del paciente alérgico para el pediatra, siempre se debe relacionar la positividad de las pruebas (sensibilización) con la clínica que presenta (alergia). Es muy importante no retirar alimentos de la dieta en un paciente que pueda estar sensibilizado y que, sin embargo, los tolere.

Para el pediatra alergólogo, un paso más allá en el diagnóstico *in vitro* del paciente alérgico son las técnicas de diagnóstico molecular o estudio por componentes. El alérgeno natural es una partícula compleja con varios tipos de componentes, algunos de los cuales son moléculas alergénicas, cuya sensibilización puede ser analizada de manera independiente al resto. Cuantificar los niveles de anticuerpos IgE específicos para una determinada molécula o alérgeno individual puede aportar una serie de ventajas con respecto al estudio de la IgE específica frente a la fuente completa. En pacientes polisensibilizados, ayuda a distinguir entre sensibilización verdadera y aquella producida a consecuencia de fenómenos de reactividad cruzada⁹. Por otro

lado, identifica la presencia de IgE específica frente a moléculas asociadas a mayor gravedad clínica, pudiendo predecir posibles riesgos ante la exposición al alérgeno. También permiten identificar los alérgenos más relevantes, lo cual resulta de gran ayuda para instaurar un tratamiento con inmunoterapia en el infante alérgico¹⁰.

En los últimos años, en la atención especializada, han aparecido las pruebas de microarray como *Immuno Solid-Phase Allergen Chip* (ISAC®) o macroarra y Allergy Explorer (ALEX®). Son herramientas de diagnóstico molecular que, con volúmenes muy pequeños de suero, detectan la sensibilización frente a un gran número de componentes alergénicos. Permiten hacer diagnósticos más completos, aunque su interpretación requiere de experiencia dado el peligro, de nuevo, de confundir sensibilización con alergia¹¹ (fig. 2).

Las pruebas de exposición o provocación alimentaria son las pruebas definitivas o patrón oro. Consisten en la administración controlada y gradual de la sustancia sospechosa de ser la causa de la reacción alérgica, para confirmar o descartar el diagnóstico o para comprobar la adquisición de tolerancia.

En el campo de la alergia respiratoria, existen las pruebas de provocación conjuntival y nasal que consisten en la aplicación del alérgeno de forma local, valorando posteriormente por distintos métodos (rinometría acústica, rinomanometría anterior activa, rinomanometría posterior activa, rinomanometría anterior pasiva, pico de flujo inspiratorio nasal y toma de biopsia para calificar la respuesta celular) la reacción de cada órgano.

La principal exploración de la función respiratoria se hace a través de la espirometría forzada. Una prueba broncodilatadora positiva apoya el diagnóstico de asma. En varios estudios, se ha confirmado que el número de eosinófilos en sangre es mayor en los pacientes asmáticos, aunque su empleo como medida de la inflamación bronquial es controvertido. Por otro lado, el óxido nítrico exhalado (FeNO) es un marcador de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y puede medirse en una única espiración mediante dispositivos portátiles.

Si hay dudas respecto a los alérgenos causantes de la patología bronquial, se realizan provocaciones bronquiales específicas, que miden la respuesta bronquial tras inhalar el alérgeno sospechoso. Últimamente, se están usando

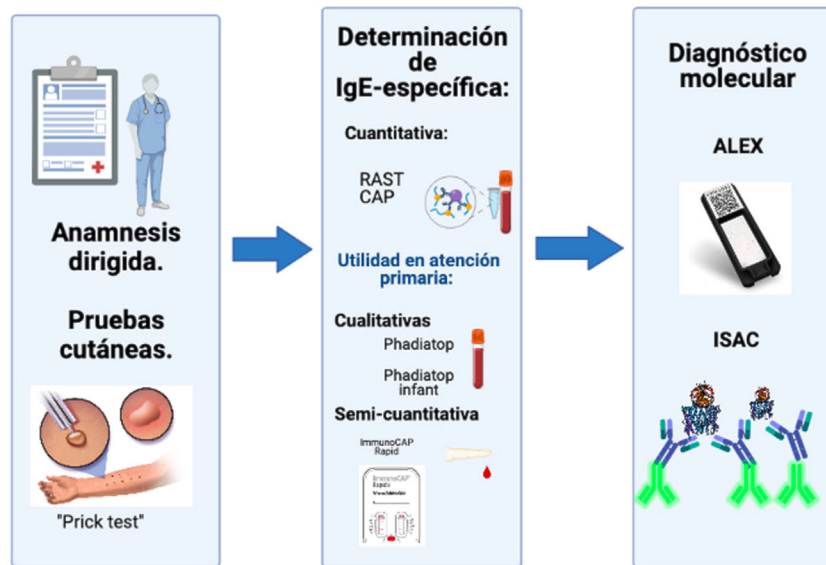


Figura 2 Avances relevantes en el abordaje diagnóstico de la alergia. La anamnesis y las pruebas cutáneas han sido las herramientas fundamentales para el diagnóstico de alergia, desde un inicio. En los últimos años, se han desarrollado nuevas metodologías diagnósticas; en la figura se muestran ejemplos de pruebas comerciales que permiten la detección cualitativa y cuantitativa de la IgE específica, así como también herramientas más recientes de diagnóstico molecular (ALEX, ISAC) para explorar un gran número de componentes alérgicos.

también las cámaras de exposición a alérgenos en algunos centros dedicados a la investigación.

Cambios en el tratamiento de la patología alérgica

Tratamiento de la alergia alimentaria

En la actualidad, el estándar terapéutico de la alergia alimentaria implica una dieta de evitación estricta^{12,13}, con el potencial riesgo de experimentar reacciones accidentales, siendo necesario un tratamiento etiológico efectivo y seguro. Ha habido avances significativos en el abordaje de la anafilaxia, como disponibilidad de auto-inyectores de adrenalina desde los años 80, que ha facilitado su tratamiento inmediato en el ámbito extrahospitalario (por ejemplo, escuela, domicilio y restaurantes).

En 1908, se reportó por primera vez el éxito de la administración de dosis crecientes de huevo a un adolescente con antecedente de anafilaxia. Desde entonces, la inmunoterapia específica a alérgenos (ITA) ha sido el centro de atención de las iniciativas de investigación. Si bien, su mecanismo de acción no se comprende en su totalidad, se ha demostrado su capacidad de inmuno-modulación, disminuyendo la activación de basófilos y mastocitos, el incremento de IgG4 específica, la disminución de IgE alérgeno-específica y la generación de células T y B reguladoras^{14,15}. En general, tanto para alérgenos alimentarios como para los respiratorios, la ITA consiste en el incremento gradual de dosis del alérgeno implicado (alimento o extractos estandarizados de calidad) durante la inducción hasta alcanzar una determinada dosis de mantenimiento¹⁶.

Uno de los objetivos de la ITA en la alergia alimentaria mediada por IgE es la desensibilización¹², lo que supone un incremento en el umbral de reactividad a un alérgeno, siendo posible en el 60 a 90% de los casos^{13,17,18}. Un objetivo más deseable, lo representa la ausencia de reactividad tras la discontinuación del tratamiento, lo que se conoce como arreactividad mantenida. La arreactividad mantenida reporta en el 27,5 a 50% después de dos a cuatro años en tratamiento¹⁷.

La vía de administración oral es la más estudiada, principalmente en leche, huevo y cacahuete¹⁹ y menos frecuentemente para pescado, avellana, melocotón²⁰ y otros^{13,16,17}. Esta vía se asocia a una mejor respuesta inmunológica y al desarrollo de remisión¹⁷. Se reportan efectos adversos como: reacciones alérgicas leves, anafilaxia (6,7 a 30,8%)¹⁵ y esofagitis eosinofílica (2,7%)^{15,17}.

La ITA sublingual (claro ejemplo es la inmunoterapia para melocotón) y epicutánea representan potenciales vías alternativas de administración, con efectos adversos principalmente locales^{16,19}. Sin embargo, el perfil de seguridad y efectividad en la edad pediátrica se encuentra en investigación (fig. 3).

En el 2017, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó las guías de práctica de ITA a alimentos, recomendándose desde los cuatro a cinco años para el tratamiento de alergia mediada por IgE persistente a huevo, leche y cacahuete²¹. A su vez, otras sociedades científicas han elaborado guías clínicas para la práctica homogénea y segura de la ITA^{15,22}.

En los últimos años, el interés médico y farmacéutico se ha centrado en innovar el ámbito terapéutico de la alergia alimentaria con resultados prometedores²³, utilizando formas modificadas del alimento (polvo, altas temperaturas, «efecto matriz» y vehiculos), consiguiendo mejorar

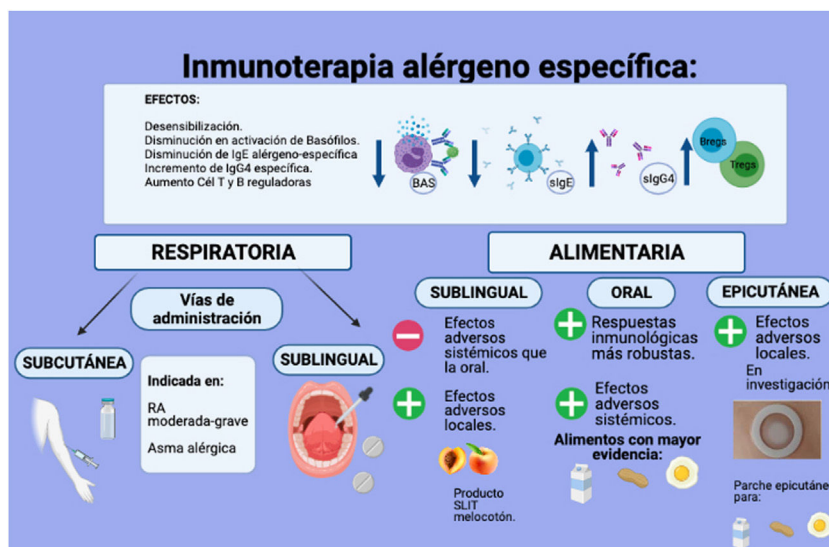


Figura 3 Inmunoterapia alérgeno específica. En la figura se enumeran los principales efectos clínicos e inmunológicos de la inmunoterapia alérgeno específica. Se muestran también las diversas vías de administración para el tratamiento con inmunoterapia específica tanto de la alergia respiratoria como de la alimentaria.

la seguridad y la adherencia. Un avance importante ha sido la autorización por las agencias reguladoras *Food and Drug Administration* y *European Medicines Agency* (FDA y EMA) del primer producto estandarizado para el tratamiento de la alergia al cacahuete (Palforzia®, AR101®)^{24,25}. Asimismo, se ha formulado un parche epicutáneo con cacahuete, leche y huevo (Viaskin®), pendiente de aprobación para su uso comercial^{12,17}. Existen otras estrategias en investigación (modificación alérgica, vacunas con ADN bacteriano, péptidos, vías alternativas de administración, probióticos, biológicos), cada una en diferentes etapas de desarrollo^{17,26,27}.

Tratamiento de la alergia respiratoria

El tratamiento de la alergia respiratoria se ha fundamentado en las medidas de evitación del alérgeno y el uso de farmacoterapia para el control sintomático y de la inflamación^{14,28}. Sin embargo, un número significativo de pacientes persisten sintomáticos a pesar de la terapia estandarizada^{28,29}.

La ITA a inhalantes fue una terapia pionera realizada empíricamente, por primera vez, por Noon hace más de 100 años. Desde su primera descripción, se han conseguido tratamientos específicos, siendo la ITA a inhalantes la única estrategia capaz de modificar el curso de la alergia respiratoria^{14,29,30}. Existe evidencia significativa de su capacidad para mejorar la RA y el asma alérgica en pacientes mayores de cinco años^{14,30,31}. Resulta en la desensibilización al alérgeno, lo que se traduce en disminución de la sintomatología y de la necesidad de terapia de rescate.

Su utilización está avalada actualmente por las guías internacionales en RA moderada-severa y también en leve, para modificar el curso de la enfermedad (por ejemplo, progresión a asma)²⁸ y para el tratamiento del asma por ácaros del polvo^{32,33} durante al menos tres años^{23,28,30,32,34,35}. La vía de administración subcutánea y sublingual son las más utilizadas, con adecuada efectividad y seguridad (fig. 3).

Como resultado de los últimos avances, se realizan intervenciones para la mejora de la adherencia, el perfil de efectividad y seguridad, a través de la modificación alérgica (alergoides e hipoalérgenos recombinantes), la fusión de alérgenos con modificadores de la inmunidad y la creación de proteínas transportadores de péptidos. Otra estrategia de interés ha sido el potenciar la inmunogenicidad con la utilización de adyuvantes, siendo hasta el momento el más empleado el hidróxido de aluminio, además de otros más novedosos (monofosforil Lípido A, tirosina microcristalina)^{14,36}. También se investigan otras rutas de administración aún sin suficiente evidencia (intra-linfática y epicutánea)³⁰.

Si bien, aún quedan muchos interrogantes por responder, la ITA ha resultado ser una herramienta muy eficaz.

Fármacos biológicos en el tratamiento de la patología alérgica

Los avances en el conocimiento fisiopatológico, la caracterización fenotípica y endotípica de las patologías alérgicas han permitido el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

Los biológicos representan una innovadora rama terapéutica³⁷, principalmente en contexto de pobre respuesta a la terapia convencional. En un inicio, la utilidad de los agentes biológicos se centró en el tratamiento adyuvante del asma refractaria, dado que hasta un 4,5% de los niños asmáticos desarrollan asma grave³⁷. Cada vez más, se demuestra su eficacia en otras patologías alérgicas.

Estas terapias representan agentes de alto peso molecular que se unen a determinantes específicos (citosinas y receptores) y actúan modificando las vías de activación y señalización de las diferentes proteínas involucradas en las patologías alérgicas.

Debido a esta selectividad propia de los tratamientos biológicos, resultan ideales en el manejo de la medicina personalizada y de precisión³⁸. Es imprescindible un amplio

Tabla 1 Agentes biológicos y su indicación en alergia pediátrica

Biológico	Mecanismo de acción:	Indicación:
Omalizumab	Anti-IgE, se une a IgE libre ³⁷ .	Niños > 6 años con asma alérgica grave persistente (cuarto escalón de tratamiento). Urticaria crónica espontánea o inducible moderada grave (tercera línea).
Mepolizumab	Anti-IL-5, se une a la cadena α del receptor de IL-5 ³⁹ .	Niños > 6 años, con asma eosinofílica grave, caracterizada por exacerbaciones frecuentes y persistentes, además de una eosinofilia resistente a corticoesteroides y que no responden a omalizumab ^{40,41} .
Dupilumab	Actúa en la subunidad α del receptor de la IL-4 (anti IL-4R?), bloqueando ambas vías de señalización para ambas la IL-4 e IL-13 ⁴² .	Dermatitis atópica moderada-grave en adultos y adolescentes mayores de 12 años (EMA) En niños > 6 años con las mismas condiciones que no se controlan con la medicación tópica (FDA) ⁴² . Asma grave con eosinofilia periférica en >12 años.

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and drug administration; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina.

conocimiento de la fisiopatología involucrada en la enfermedad a tratar para obtener el mayor beneficio de estos tratamientos³⁸.

Uno de los más utilizados, Omalizumab, ha demostrado un adecuado perfil de efectividad y seguridad resultando costo-efectivo comparado con el uso aislado de medicación convencional³⁸. Fue aprobado por primera vez por la FDA en el 2003 y en el 2005 por la EMA para el uso en adultos y adolescentes mayores de 12 años con asma alérgica grave persistente. La indicación pediátrica (infantes ≥ 6 años), fue aprobada por la EMA (2009) y por la FDA (2016).

Múltiples estudios de calidad han demostrado la disminución tanto del uso de corticoides inhalados como en la medicación de rescate, visitas a urgencias y hospitalizaciones, además de la mejora en la calidad de vida de los pacientes asmáticos graves³⁸. Se ha utilizado también en combinación con ITA, mejorando su perfil de seguridad, principalmente en situaciones de alto riesgo.

Además, recientemente ha demostrado ser útil como adyuvante en pacientes con alergia alimentaria grave que realizan ITA, alcanzándose la desensibilización³⁸. Ha evidenciado un rol en la actividad de la urticaria crónica espontánea o inducible moderada a grave, refractaria al tratamiento estandarizado de primera línea, por lo que se recomienda su uso en guías internacionales como tercera línea en esta entidad.

Los primeros tratamientos biológicos aprobados en niños y niñas mayores de seis años fueron omalizumab y mepolizumab³⁷. Recientemente, también se aprobó el uso de dupilumab en dermatitis atópica.

En la [tabla 1](#) se encuentran enumerados los fármacos biológicos con sus aplicaciones terapéuticas en el ámbito de la alergia.

Se encuentra en investigación mepolizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica, que ha demostrado mínima mejoría hasta el momento, por lo que su uso debe reservarse para pacientes refractarios al tratamiento convencional. También se han obtenido resultados prometedores con el uso de dupilumab en asma alérgica, demostrándose en estudios randomizados controlados, la eficacia en la reducción de exacerbaciones graves, mejoría en la función pulmonar y

el control del asma en pacientes asmáticos con moderadas o altas dosis de corticoides inhalados.

Es indiscutible que las terapias con biológicos han innovado el manejo de las patologías alérgicas, con un impacto no solo en la evolución de la enfermedad sino también en la calidad de vida de los pacientes.

Con cada avance se confirma que, en un futuro, la indicación de un biológico dependerá también de biomarcadores, endotipos y características genéticas. La integración de estos elementos a la caracterización clínica de los pacientes resultará en el incremento en la utilización de biológicos con la potencial modificación de los algoritmos de tratamiento tradicionales³⁸. Se encuentran también en investigación otras terapias dirigidas a modificar las diferentes vías Th2 del sistema inmune.

Conclusiones

El aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha ido en paralelo con un avance en técnicas diagnósticas y terapéuticas. La búsqueda continua de biomarcadores y la constante optimización en las pruebas diagnósticas permitirán un diagnóstico y tratamiento cada vez más preciso e individualizado. La mejora en la comprensión de los mecanismos inmunológicos en alergia y tolerancia resultarán en la optimización, desarrollo e identificación de nuevos tratamientos dirigidos. Por todo esto, el futuro práctico de la alergología es esperanzador.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T. Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the Spanish pediatric population. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018;28:321-9. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0308>.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC-Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis,

- and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)-Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341–6, <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1521>.
3. Ibáñez MD, Valero AL, Montoro J, Jauregui I, Ferrer M, Dávila I, et al. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:678–84, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12126>.
 4. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drautiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: Baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:230–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x>.
 5. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:13–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iaac.2017.09.002>.
 6. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71:149–61, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12774>.
 7. Ridao Redondo M, Fernández Alonso JE. Orientación diagnóstica de alergia a través de la historia clínica ¿Cuándo se debe sospechar etiología alérgica? Evolución de la enfermedad alérgica en la edad pediátrica. *Protoc Diagnósticos y Ter en Pediatría*. 2019;2:1–15.
 8. Diaz Vazquez C, Torregrosa Bertet MJ, Carvajal Uruña I, Cano Garcinuño A, Fos Escrivà E, García Gallego 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;20:601–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00827.x>.
 9. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, Hourihane JO, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: Why, how, 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, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12066>.
 10. Dramburg S, Matricardi PM. Molecular diagnosis of allergy: The pediatric perspective. *Front Pediatr*. 2019;7:1–8, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00369>.
 11. Bojcukova J, Vlas T, Forstenlechner P, Panzner P. Comparison of two multiplex arrays in the diagnostics of allergy. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:1–6, <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-019-0270-y>.
 12. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:751–65, <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.111>.
 13. Alvaro M, Escarrer M. Food allergy in childhood: Are we close to having an effective treatment? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45:313–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2017.06.001>.
 14. Arasi S, Pajno GB, Panasiti I, Sandoval M, Alvaro-Lozano M. Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Minerva Pediatr*. 2020;72:343–57, <http://dx.doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05959-9>.
 15. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE) Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45:508–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2017.05.002>.
 16. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: Oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy*. 2020;75:1337–46, <http://dx.doi.org/10.1111/all.14220>.
 17. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.004>.
 18. Pajno GB, Castagnoli R, Muraro A, Alvaro-Lozano M, Akdis C, Akdis M, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: There is a measure in everything to a proper proportion of therapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:415–22, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13042>.
 19. Kim EH, Patel C, Burks AW. Immunotherapy approaches for peanut allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:167–74, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1708192>.
 20. González Pérez A, Carbonell Martínez A, Escudero Pastor AI, Navarro Garrido C, Miralles López JC. Prup 3 oral immunotherapy efficacy, induced immunological changes and quality of life improvement in patients with LTP syndrome. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:4–6, <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-020-00325-y>.
 21. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73:799–815, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13319>.
 22. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. 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;45:393–404, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2017.05.001>.
 23. Rodríguez del Río P, Escudero C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, Vickery BP. Evaluating primary end points in peanut immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:494–506, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.035>.
 24. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, Du Toit G, Hourihane JO, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379:1991–2001, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1812856>.
 25. Hong TS, Hu A, Fahim G, Hermes-DeSantis ER. Emerging Therapies for Peanut Allergy. *J Pharm Pract*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1177/0897190020970764>.
 26. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:973–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.001>.
 27. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:41–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
 28. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765–98, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13317>.
 29. Arasi S, Corsello G, Villani A, Pajno GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Ital J Pediatr*. 2018;44:1–9, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-018-0519-4>.
 30. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25:1–101, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13189>.
 31. Tosca MA, Licari A, Olcese R, Castagnoli R, Marseglia A, Marseglia GL, et al. Allergen immunotherapy in children and adolescents with respiratory diseases. *Acta Biomed*. 2020;91(11–S):1–4, <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10309>.

32. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855–73, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13749>.
33. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2020*. 2020 [consultado 27 abril 2020]. Disponible en: www.ginasthma.org.
34. Tortajada-Girbés M, Mesa del Castillo M, Larramona H, Lucas JM, Álvaro M, Tabar AI, et al. Evidence in immunotherapy for paediatric respiratory allergy: Advances and recommendations. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(S1):1–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.09.001>.
35. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr*. 2017;43:13, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0315-y>.
36. Zubeldia J, Ferrer M, Dávila I, Justicia J. Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:103–11, <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0349>.
37. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:159–71, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13007>.
38. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy*. 2015;70:727–54, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12616>.
39. Tenero L, Arturi E, Piazza M, Piacentini G. Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S26):14–6, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13374>.
40. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1043–57, <http://dx.doi.org/10.1111/all.14235>.
41. Castagnoli R, Licari A, Manti S, Chiappini E, Marseglia GL. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S26):17–9, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13340>.
42. Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy*. 2021;76:45–58, <http://dx.doi.org/10.1111/all.14>.