



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

“CORRELACIÓN ENTRE LAS PRUEBAS IgE SÉRICA TOTAL E
INMUNOBLOT IgE ESPECÍFICA UTILIZADAS EN EL
DIAGNÓSTICO DE PROCESOS ALÉRGICOS.”

PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIATURA EN
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA: PEDRO SEBASTIÁN TANÚS SÁNCHEZ
MATRICULA: 201665175

DIRECTORA INTERNA DE TESIS:
M.C. MARÍA SUSANA PÉREZ FERNÁNDEZ

DIRECTORA EXTERNA DE TESIS:
Q.F.B. LUCELVI CRUZ PÉREZ

NOVIEMBRE 2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	3
Antecedentes históricos de las alergias	3
El sistema inmunitario y las alergias	3
Descripción de las alergias	7
Tipos de alergias	7
Hipersensibilidad tipo I.....	7
Hipersensibilidad tipo II	8
Hipersensibilidad tipo III.....	9
Hipersensibilidad tipo IV.....	9
¿Cómo se producen las alergias?	10
Diagnóstico de las alergias	13
Tratamiento de las enfermedades alérgicas	15
MARCO DE REFERENCIA	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
Objetivo general	20
Objetivos particulares	20
HIPÓTESIS	20
Hipótesis alterna	20
Hipótesis nula	20
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	21
MATERIALES Y METODOLOGÍA	22
Materiales	22
Metodología	23
Esquema de la prueba Inmunoblot IgE específica	25
Esquema de la prueba IgE sérica total	26
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	27
CONCLUSIÓN	34
ANEXOS	35
BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN

Las alergias son actualmente una de las enfermedades más frecuentes en la población pediátrica, sin embargo, los adultos no se encuentran inmunes a las alergias, esta enfermedad se puede ver desencadenada por diferentes factores, ya sean hereditarios, ambientales y/o incluso los diferentes hábitos alimenticios, dentro de las manifestaciones clínicas con mayor frecuencia se encuentran rinitis, conjuntivitis, tos y exantemáticas, encontrando en una menor porción pacientes con asma o reacción anafiláctica, cuyo óptimo diagnóstico ayudaría a mejorar la salud de los pacientes. Por lo que, el objetivo principal de esta investigación es determinar la correlación entre las pruebas *in vitro* para la determinación de la concentración IgE sérica total e Inmunoblot IgE específica, debido a que son las pruebas que actualmente cuenta el Laboratorio del Hospital Universitario de Puebla (HUP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, para el diagnóstico de alergias.

Del análisis de la correlación de los niveles de concentración de IgE sérica total con los resultados positivos o negativos en la prueba Inmunoblot IgE específica, a través del método estadístico “r de Pearson”, se obtuvo un resultado $r = 0.5$, lo que representa una correlación moderada positiva; por consiguiente se determinaron, a partir de la prueba Inmunoblot IgE específica, los alérgenos prevalentes en la población del Hospital Universitario de Puebla, arrojando un resultado de 258 alérgenos positivos para el panel de inhalables, contando con la mayor incidencia el polen de Ceñigo con un total de 23 pruebas positivas, por otro lado, dentro de los alérgenos para alimentos, donde se obtuvieron un total de 48 alérgenos positivos, donde la Patata obtuvo el mayor número de pruebas positivas. Con respecto a las ventajas y desventajas que se tienen al utilizar ambas técnicas diagnósticas, se consideró como la ventaja más importante de la prueba Inmunoblot IgE específica, su especificidad siendo del 100%, sin embargo, la mayor desventaja es el alto costo de la prueba. Por otra parte, de la prueba IgE sérica total, la principal ventaja es el corto tiempo requerido para obtener un resultado, así como los bajos costos de la prueba, en contraste su principal desventaja es su inespecificidad para detectar alérgenos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son reacciones de hipersensibilidad inmediata, iniciadas por mecanismo inmunológicos que están mediados por la inmunoglobulina E, este tipo de enfermedades es frecuente en niños, sin embargo, también se ha visto un incremento en la población adulta, presentando algunas de las reacciones más comunes como problemas respiratorios, digestivos, o de la piel y en casos más graves, asma o shock anafiláctico, dichas, las alergias se pueden ver favorecidas por distintos factores ambientales, hereditarios, o incluso por hábitos alimenticios; por ejemplo, se ha visto que el alto consumo de alimentos procesados puede dar lugar a un incremento de casos positivos a alergias, por otro lado, la alta contaminación ambiental también es un factor que puede influir en las alergias.

Aunado a lo anterior, el diagnóstico de alergias también ha sido un tema muy explorado, pues con el paso del tiempo se han descubierto y mejorado técnicas, siendo estas cada vez más específicas a los diferentes alérgenos. Anteriormente las pruebas cutáneas se consideraban el estándar de oro, hoy en día se han visto diferentes desventajas que podrían interferir con los resultados, como lo puede ser la sensibilidad a las lesiones o picaduras en la piel cuando se aplica el antígeno. Por otro lado, las pruebas de limitación alimentaria que consisten en eliminar de la dieta algunos alimentos para poder ver una mejoría en el paciente; igualmente existen las pruebas de provocación, donde se administran concentraciones conocidas del antígeno para ver si hay una reacción significativa, lo que nos hablaría de una prueba positiva. Otra de las pruebas que se han visto aunadas al diagnóstico de alergias es la determinación de inmunoglobulina E (IgE), ya que las alergias las podemos caracterizar como “una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por la IgE”, dicha prueba no es de alta especificidad, pero ayuda a diagnosticar si los síntomas presentes en el individuo son mediados o no por la IgE. Actualmente existen tecnologías que nos ayudan al diagnóstico de alergias, como es el caso de las pruebas *in vitro* por Inmunoblot IgE específica, que son mediciones a partir del suero del paciente que reacciona con antígenos específicos, el beneficio de estas pruebas es la alta especificidad que brinda tener un resultado sin interferencias fisiológicas como se presenta en algunos casos. No obstante, el amplio número de alérgenos que se puede medir en comparación con las demás pruebas es una de sus grandes ventajas, sin embargo, los altos costos y la falta de equipo necesario para realizar la prueba son algunas de las limitaciones.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos de las alergias

Las enfermedades alérgicas son un problema de salud a nivel mundial, con una mayor incidencia en los últimos años, teniendo un impacto sobre la salud y los servicios sanitarios, así mismo, las limitaciones sobre el conocimiento de estas enfermedades, la demora del diagnóstico y un mal tratamiento, son algunos factores que deterioran la calidad de vida de las personas que padecen de alergia (Zubeldia et al., 2021).

Las alergias no son una enfermedad nueva, han existido desde años atrás, por lo que es importante mencionar acontecimientos importantes para contextualizar sus principios y efectos a lo largo del tiempo. Pimentel, et al., en 2020 explican un primer reporte de alergia alimentaria que data de hace más de 4000 años en China. Igualmente, Calderón et al., en 2020 retoman a Bostock, quien a finales del siglo XIX describe la fiebre del heno (rinoconjuntivitis alérgica), por su parte, estos autores mencionan que Blackley, en 1873, realizó las primeras pruebas cutáneas al aplicarse polen en una pequeña herida (rasgadura) de su piel y que Pirquet, médico Austriaco, en 1906, acuñó por primera vez el término “alergia”, para describir síntomas de pacientes que recibían antitoxina de caballo.

Pelta, en 2021, hace referencia a los científicos Charles Robert Richet y Paul Jules Portier quienes, en 1901, al buscar un suero para picaduras de medusa, descubrieron una grave reacción alérgica, llamada anafilaxia. Por otro lado, Fourneau, químico Hispanofrancés, en 1933, descubrió los primeros histamínicos.

Menciona el autor Pelta en 2021, que Ishizaka et al., en 1967, descubrieron una proteína, la Inmunoglobulina E (IgE), causante de los procesos alérgicos, dando lugar al desarrollo de métodos de diagnóstico para alergias.

El sistema inmunitario y las alergias

Las personas en todo momento se encuentran expuestas a una gran diversidad de agentes tóxicos y microorganismos potencialmente infecciosos que provocan diferentes enfermedades, si no hubiera un sistema de protección, la mayoría de individuos morirían. El sistema inmunitario consiste en un conjunto de células, órganos y tejidos que se encuentran repartidos por todo el organismo (Zubeldia, 2021); por ejemplo, una capa externa de epitelio especializado como lo es la piel y las superficies mucosas, brindan una resistencia a la mayoría de los peligros.

La barrera epitelial natural y la inflamación confieren resistencia innata y protección, en otras palabras, denominadas inmunidad innata, también conocida como inmunidad natural o nativa, sin embargo, la inflamación está relacionada con infecciones que normalmente dan inicio a un proceso de adaptación, que da como resultado a una inmunidad prolongada muy eficiente contra los agentes tóxicos y que se denomina inmunidad adaptativa, o también conocida como inmunidad adquirida o específica (Rote, 2019).

La inmunidad innata incluye dos líneas de defensa que son las barreras naturales y la inflamación; las barreras naturales son barreras físicas y bioquímicas en la superficie del cuerpo y ayudan a prevenir el daño por sustancias en el medio ambiente e impedir la infección por agentes patógenos. Si la primera barrera sufre daños, la respuesta inflamatoria es activada para proteger al cuerpo de una mayor lesión, prevenir la infección del tejido lesionado y promover la cicatrización, así como una activación rápida de procesos bioquímicos y celulares que son relativamente inespecíficos y dan inicio a respuestas contra una amplia variedad de estímulos (Rote, 2019).

Las barreras físicas están compuestas por células epiteliales e incluyen aquellas de la piel y de las láminas membranosas que recubren los tractos gastrointestinales y respiratorios, las células epiteliales presentes en las mucosas impiden el paso de los agentes patógenos al tejido subyacente. Por otro lado, las barreras bioquímicas se generan a partir de las superficies epiteliales al sintetizar y secretar sustancias destinadas a atrapar o eliminar agentes patógenos, por ejemplo, el moco, la transpiración o sudor, la saliva, las lágrimas y la cera de las orejas (Rote, 2019).

Por otra parte, la inmunidad adaptativa o adquirida, que consiste en linfocitos y proteínas séricas denominadas anticuerpos, aumenta las defensas iniciales contra la infección y proporciona seguridad a largo plazo contra la reinfección. Sin embargo, la inmunidad innata en especial la inflamación y la inmunidad adaptativa son complementarias y en ambos sistemas son importantes para la defensa completa contra agentes patógenos (Rote et al., 2019).

Aunado a lo anterior, los anticuerpos y linfocitos que son el resultado de la inmunidad adaptativa, son específicos para antígenos particulares, la especificidad y la memoria son características de la inmunidad adaptativa y que hacen la diferencia con otros mecanismos de defensa.

Otro punto es la generación de la diversidad clonal, la cual hace referencia a la especificidad que posee el sistema inmunitario, si bien, los linfocitos tienen una proliferación muy extensa y se diferencian en linfocitos T y linfocitos B, cada tipo de célula sintetiza proteínas de la superficie celular específicas y también presentan receptores de antígeno en la superficie celular. Una siguiente fase, denominada selección clonal, que inicia tras la exposición al antígeno, esta reacciona con células B y T, a través de receptores de superficie específicos al antígeno y esto produce a su vez un proceso de diferenciación y proliferación a células efectoras maduras. Por otra parte, la presentación de antígenos o células presentadoras de antígenos, da inicio a una secuencia de interacciones celulares que definen la selección clonal, en la que participan las células presentadoras de antígenos y varios subgrupos de células B y T, adhesión intracelular específica, producción de múltiples citocinas y una respuesta a ellas y una diferenciación final de células B y T inmunocompetentes a células efectoras (especializadas); las células B cambian a células plasmáticas productoras de anticuerpos y las células T cambian a distintos subgrupos, que pueden ser célula T citotóxicas (Tc), célula T-helper (Th) y célula T reguladora (célula Treg) (Rote et al., 2019).

Si bien, el éxito de cualquier respuesta inmunitaria es el reconocimiento específico del antígeno por el anticuerpo o receptores de la superficie celular, para esto debemos conocer contra qué genera una reacción el sistema inmunitario y que es un antígeno y un alérgeno, pues bien, un antígeno lo podemos definir como una molécula capaz de ser reconocida como extraña y puede producir una reacción del sistema inmunitario, por el contrario, un alérgeno es un antígeno capaz de producir enfermedades alérgicas (Zubeldia, 2021).

La porción precisa del antígeno que está constituido para el reconocimiento y la unión, se designa como la determinante antigénico o epítipo y la fracción compatible del anticuerpo o receptor linfocitario, se llama sitio de unión al antígeno o parátipo (Rote et al., 2019).

Por otra parte, la anafilaxia es la reacción de hipersensibilidad más rápida y grave, aparece en tan solo minutos al tener una exposición con el alérgeno y esta reacción puede ser sistémica (generalizada) o localizada (cutánea); dentro de los síntomas de anafilaxia sistémica encontramos eritema, prurito, cefaleas, vómitos, cólicos abdominales, diarrea y dificultad respiratoria. En algunos casos, aún más graves, puede producir contracción del músculo liso bronquial, edema laríngeo y/o colapso vascular que puede producir shock y la muerte, a

diferencia con la anafilaxia cutánea, que solo genera síntomas locales como dolor, tumefacción y enrojecimiento (Rote et al., 2019).

La Inmunoglobulina E (IgE)

Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunitario que circulan por la sangre también denominados Inmunoglobulinas (Ig), que tienen una estructura en forma de Y griega y de las cuales existen cinco familias que están denotadas por las letras: G, A, M, D, y E, esta denominación se da por la cadena proteica que las forman: IgG: g-gamma; IgA: a-alfa; IgM: μ -mi o mu; IgD: d-delta; IgE: e-épsilon. Sin embargo, de las cinco clases de Ig que existen, la IgE es la que menos frecuentemente, se encuentra en la sangre y a pesar de ello, es el anticuerpo más importante en las enfermedades alérgicas y parasitarias y por ende sus concentraciones se observan elevadas notablemente cuando se sufre de estos padecimientos (Zubeldia, 2021).

La IgE tiene la capacidad de activar algunas células como mastocitos, basófilos y eosinófilos, que liberan productos tóxicos al reaccionar con los alérgenos, ocasionando daños en el organismo y viéndose reflejado en síntomas de una enfermedad alérgica (Zubeldia, 2021).

Los mastocitos son células de gran tamaño, que no circulan por la sangre, si no que se localizan bajo la superficie de los epitelios y de las mucosas, considerablemente distribuidas en el aparato respiratorio, digestivo y la piel, estas células poseen gran cantidad de gránulos en su interior capaces de producir inflamación, principalmente por histamina y se caracteriza por la capacidad de poder fijar moléculas de IgE en el exterior de su membrana celular, dichas células pueden llegar a tener alrededor de 500,000 receptores cada una. Por otro lado, los basófilos y eosinófilos son células que circulan por la sangre, a diferencia de los mastocitos, que en su interior también poseen gránulos repletos de sustancias reactivas que desempeñan una función del proceso inflamatorio y en el caso de las enfermedades alérgicas, es nocivo (Zubeldia, 2021).

Por tal motivo, los anticuerpos del isotipo IgE, son el producto de una respuesta frente a alérgenos presentes en el medio ambiente, alimentos y algunos medicamentos, dichos anticuerpos, al tener una primera exposición con un alérgeno, lograrán que sea captado por las células presentadoras de antígeno, donde se unirá a los receptores de la porción constante de la cadena pesada (Fc) de la IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) que se encuentran en la superficie de mastocitos y basófilos, proceso denominado sensibilización; en una reexposición, con el mismo

alérgeno habrá una interacción con los anticuerpos IgE específicos unidos a mastocitos y basófilos, lo que provocará la activación (Diaz et al., 2021). Al producir señales intracelulares, se liberará el contenido de sus gránulos repletos de histamina y otras sustancias con fuerte actividad inflamatoria, empezando a notar síntomas propios de las alergias (Zubeldia, 2021).

Descripción de las alergias

Si bien como se ha mencionado, la función principal del sistema inmunitario es la defensa del ser humano contra diferentes agentes patógenos, por otro lado, una alergia es una respuesta del sistema inmunitario frente a elementos que no suponen un riesgo para los seres humanos no alérgicos, constituye una sensibilización o reacción inmunitaria anormal frente a antígenos específicos, causando un daño en el organismo (Salinas, 2012).

Por lo tanto, un incremento de la respuesta inmunitaria puede contribuir a estados patológicos, en el caso de las alergias se pueden denominar “reacciones de hipersensibilidad” (Diaz, et al., 2021).

La hipersensibilidad es la respuesta inmune frente a la presencia de un antígeno, esta puede causar enfermedad o daño al huésped. Estas reacciones las podemos clasificar de dos formas; de acuerdo a la fuente del antígeno que ataca el sistema inmune (alergia, autoinmunidad, aloinmunidad) y al mecanismo de enfermedad que causa (tipo I, II, III, IV) (Brashers y Rote, 2019).

Las reacciones de hipersensibilidad de acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs en 1963, se dividen en cuatro tipos, según la respuesta inmune y su mecanismo efector; la de tipo I es inmediata y/o directamente mediada por la IgE, el tipo II es citotóxica o mediada por IgG/IgM, el tipo III mediada por inmunocomplejos antígeno- IgG/IgM y tipo IV es una hipersensibilidad de tipo retardada y es mediada por “células T” (Diaz et al., 2021).

Tipos de alergias

Hipersensibilidad tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son mediadas por la IgE y los productos de los mastocitos tisulares, una gran parte de las reacciones de tipo I es producida contra antígenos ambientales, sin embargo, la IgE puede contribuir a algunas enfermedades autoinmunitarias y aloinmunitarias. En algunos casos una exposición con el alérgeno causa la producción de IgE,

aunque por lo general, se necesita una exposición repetida con el alérgeno, a fin de producir suficiente IgE y así sensibilizar al individuo. Por otra parte, la IgE tiene una vida media corta en la sangre porque se une con una velocidad alta a receptores del Fc de muy alta afinidad de las membranas plasmáticas de los mastocitos, incluso los receptores de Fc de los mastocitos se pueden unir a IgE que previamente no han reaccionado con el alérgeno; si se produce una reexposición de un individuo ya sensibilizado al alérgeno, una molécula del alérgeno se puede unir a la vez a dos moléculas de complejo IgE- receptor Fc en la superficie de los mastocitos (enlace cruzado). Sin embargo, los productos de la desgranulación de mastocitos ocasionan algunos aspectos de reacción inflamatoria aguda; donde el mediador más fuerte es la histamina, la histamina contrae los músculos lisos bronquiales, lo que provoca broncoconstricción, aumenta la permeabilidad vascular y provoca vasodilatación, lo que genera un aumento de las zonas afectadas, un bloqueo de los receptores de histamina con antihistamínicos puede ayudar a controlar la respuesta de tipo I (Rote et al., 2019).

Hipersensibilidad tipo II

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II específicas de tejido, se caracterizan por tener una célula o tejido específico de la respuesta inmunitaria, la mayoría de las células tienen otros antígenos en la superficie y se denominan antígenos específicos de tejido, ya que se expresan en la membrana plasmática de algunas células. El mecanismo de hipersensibilidad tipo II inicia con la unión de anticuerpos a antígenos específicos de tejido o a antígenos que se han unido a ciertos tejidos, esto da como resultado la destrucción por anticuerpos IgG o IgM y la activación de la cascada del complemento; en segundo lugar, el anticuerpo puede generar destrucción celular por macrófagos haciendo fagocitosis, la IgG y el C3b del sistema del complemento son opsoninas que se unen a receptores en el macrófago, lo que genera la fagocitosis de las células diana. En tercer lugar, el anticuerpo y el complemento pueden atraer neutrófilos, porque el antígeno se encuentra en las paredes vasculares o soluble en la circulación. La reacción número cuatro es la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, esto sucede cuando la célula diana es reconocida por receptores del Fc de las células natural killer (NK), en consecuencia, libera sustancias tóxicas que destruyen la célula diana y un quinto mecanismo, donde no destruye la célula diana, más bien induce un mal funcionamiento (Rote et al., 2019)

Hipersensibilidad tipo III

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III mediadas por inmunocomplejos, son consecuencia de complejos antígeno – anticuerpo, que son formados en circulación y posteriormente se depositan en paredes vasculares o tejidos extravasculares, la principal diferencia entre mecanismos de tipo II y de tipo III, es que, en la tipo II el anticuerpo se une al antígeno en la superficie celular, mientras que las reacciones de tipo III el anticuerpo se une al antígeno soluble que fue liberado en la sangre o a líquidos corporales para que después el complejo se deposite en tejidos, tampoco es específica de órganos y los efectos nocivos del depósito de inmunocomplejos es causa de la activación del complemento, en particular a través de la generación de factores quimiotácticos para los neutrófilos; los neutrófilos se unen al anticuerpo y al C3b contenido en los complejos e intentan ingerir los inmunocomplejos, muchas veces no se logra porque están unidos a grandes zonas de tejido y durante el intento de fagocitosis se liberan mayor cantidad de enzimas lisosómicas de neutrófilos, esto en consecuencia, causa un daño tisular. Sin embargo, los inmunocomplejos pueden tener diferencia en tamaños, donde los de un tamaño mayor son eliminados con rapidez por macrófagos tisulares, mientras que los más pequeños son filtrados de la sangre a través de los riñones y es muy probable que los inmunocomplejos de un tamaño intermedio se encuentren en algunos tejidos diana, causando graves consecuencias patológicas como, por ejemplo, inflamación de los riñones (glomerulonefritis), los vasos (vasculitis) o las articulaciones (artritis reumatoide) (Rote et al., 2019).

Hipersensibilidad tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV son mediadas por células, a diferencia del tipo I, II, III que son mediadas por anticuerpos, la reacción tipo IV es mediada por linfocitos T sin intervención de anticuerpos, tiene lugar a través de linfocitos T citotóxicos (Tc) o células Th1 y Th17. Las células Tc atacan y destruyen a las células diana, por otra parte, las células Th1 y Th17 producen citocinas que ayudan a activar macrófagos. El daño tisular puede deberse a la muerte directa por causa de toxinas de las células Tc o por la liberación de lisosómicas y especies reactivas del oxígeno a partir de macrófagos activados (Rote et al., 2019).

Para ejemplificar este tipo de reacción tipo IV, está el caso del rechazo de injertos y las reacciones alérgicas a la hiedra venenosa, asimismo, puede ser resultado de otras enfermedades

autoinmunitarias, por ejemplo, las células T contra colágeno de tipo II contribuye a la destrucción de articulaciones, otro ejemplo lo constituyen las células T contra un antígeno de superficie tiroidea, que contribuyen a la destrucción de tiroides (enfermedad de Hashimoto) (Rote et al., 2019).

Estos cuatro mecanismos están interrelacionados y pueden reaccionar secuencialmente o en algunos casos simultáneamente, varios son secundarios a las alergias y no tienen una participación directa en el proceso alérgico, sin embargo, otros son causa principal de la destrucción tisular (Brashers y Rote, 2019).

En la presencia de alergias mediada por hipersensibilidad tipo I, podemos distinguir tres fases: fase de sensibilización, fase efectora temprana y fase efectora tardía (Diaz et. al., 2021).

En la fase de sensibilización, el alérgeno tiene un primer contacto con el organismo, esto puede ser por las mucosas de los aparatos respiratorios, digestivo (ingestión), ocular (conjuntival), aunque también puede actuar en la piel, vía parenteral u otras mucosas (Diaz et. al., 2021).

La fase efectora temprana, se presenta en un individuo ya sensibilizado y una siguiente exposición puede presentar respuestas inflamatorias tras reconocer los epítomos específicos de IgE. La reacción del alérgeno con las moléculas de IgE, iniciara la señalización intracelular, necesaria para la activación celular y formación y liberación de mediadores químicos que pueden incluir sustancias inflamatorias preformadas, mediadores de proinflamatorias sintetizados de *novo* y citoquinas (Diaz et. al., 2021).

Una fase efectora tardía que radica en la acumulación de leucocitos inflamatorios, donde se hacen notar neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos Th. Donde la inflamación es máxima en un aproximado de 24 horas y posteriormente desciende gradualmente (Diaz et. al., 2021).

¿Cómo se producen las alergias?

Las enfermedades alérgicas, también denominadas reacciones por hipersensibilidad son producto de una reacción exagerada por parte del sistema inmune frente a diferentes sustancias del entorno, lo causantes de esta enfermedad se llaman alérgenos y pueden provenir de los pólenes, alimentos o incluso medicamentos. Y como se ha mencionado anteriormente un alérgeno es un antígeno que produce enfermedades alérgicas y los podemos caracterizar por ser

sustancias no peligrosas para las personas no alérgicas, también por tener la característica de producir anticuerpos de una clase especial las inmunoglobulinas E (Zubeldia, 2021).

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, cuentan con un subcomité encargado de asignar una nomenclatura formal y así poder dar un nombre científico a los alérgenos, la nomenclatura se basa en la estructura, función, biología molecular y bioinformática de los alérgenos. Mencionado lo anterior la nomenclatura que se asigna para todos los alérgenos toma en cuenta el género (primeras 3 letras), la especie en latín (primera letra) y un número arábigo, el número representa la cronología en la que se ha purificado el alérgeno. Por ejemplo, el alérgeno que se identificó en primer lugar en el gato, *Feldicus domesticus* se identifica Fel d1; hasta el año 2021 menciona la autora Ochoa que existen más de 130 moléculas alergénicas disponibles comercialmente (Ochoa, 2021).

Como se ha mencionado, los alérgenos son las sustancias que causan enfermedades alérgicas y principalmente suelen estar conformados por proteínas, lipoproteínas o glicoproteínas. También, se pueden clasificar de distintas formas, por ejemplo, el origen principal que causa la alergia, como lo son los alérgenos inhalables que son transportados por el aire, alérgenos ingeridos o trofoalérgenos provenientes de los alimentos, alérgenos inyectados a causa de insectos y otros como son por contacto por ejemplo el látex o medicamentos. Dentro de la clasificación de alérgenos inhalables encontramos del exterior (pólenes y hongos) y del interior (ácaros, mascotas, insectos y hongos); por otra parte, los alimentos se clasifican en vegetales (frutas, verduras, legumbres, hortalizas, frutos secos y cereales) y animales (leche y derivados, pescado, huevo, carnes de vacuno y aviar); para los alérgenos inyectados o por insectos encontramos himenópteros (abejas y abejorros) y garrapatas (Ochoa, 2021).

Además, es importante mencionar como es que el organismo reconoce a los alérgenos y esto sucede a partir de las proteínas que los conforman, a través de sus aminoácidos, por lo tanto, son reconocidos por anticuerpos específicos IgE, cada anticuerpo está dirigido únicamente a un alérgeno y de él solo reconoce un grupo mínimo de aminoácidos (epítomos); los alérgenos que poseen epítomos lineales se consideran estables y pueden causar reacciones de gravedad, sin embargo, los epítomos no consecutivos o determinados como conformacionales, pierden la capacidad de generar una reacción alérgica (Ochoa, 2021).

En cuanto a los alérgenos inhalables que acceden al organismo a través de las vías respiratorias, son principalmente pólenes y ácaros, que producen con mayor frecuencia alergia. Los alérgenos denominados de interior (o dentro de las casas) producen síntomas crónicos, sin embargo, los alérgenos del exterior son con mayor frecuencia estacionales, por ejemplo, los pólenes que pueden ser gametofitos masculinos vivos de plantas de tamaño grande o anemófilos y en algunas épocas estacionales del año se concentran en el aire. Los ácaros del polvo domésticos o alérgenos de interior, son insectos arácnidos, microscópicos de unos 0.33mm de largo, que frecuentemente encontramos a nuestro alrededor en el polvo doméstico y sus heces son los productos más alergénicos. Por otro lado, los hongos también conforman un grupo importante de alérgenos y estos los podemos encontrar en el interior o exterior, principalmente se desarrollan en climas húmedos. Y finalmente las mascotas que son un grupo que ha causado un mayor impacto en las alergias de origen animal, siendo las moléculas alergénicas de procedencia de la saliva, la orina, el pelo, plumas y las escamas, estas partículas proteicas son transportadas por el aire y se adhieren a muebles, ropa o la piel de las personas que tienen un contacto directo, sin embargo, los insectos como cucarachas, mosquitos y polillas también pueden provocar enfermedades alérgicas (Ochoa, 2021).

Ahora bien, los alimentos o trofoalérgenos también provocan enfermedades alérgicas y esto depende de los hábitos alimenticios de cada región y de la edad del paciente; por ejemplo Sánchez et al., en el año 2018 mencionan que en países como Estados Unidos la alergia alimentaria al cacahuate (maní) y nueces es alta, en el área mediterránea de Portugal y España hay una mayor prevalencia de reacciones alérgicas al pescado y marisco, en Israel al ajonjolí y en Francia a la mostaza; lo que sugiere, que según los hábitos alimenticios de cada región pueden variar los alimentos causantes de una reacción alérgica.

Por otra parte, es importante no olvidar que algunos de los alimentos pueden contener diferentes aditivos, conservantes y/o colorantes, tanto sintéticos como naturales y estos podrían ser los causantes de la alergia (Ochoa, 2021). Sin embargo, también hay que tomar en cuenta los diferentes procesos que llevan algunos de los alimentos antes de ser consumidos y absorbidos en el tubo digestivo, por ejemplo, al ser cocinados, mezclados con otros productos, o enfriados, también, al ser consumidos hay un cambio significativo, como sucede al tener un primer contacto en la boca y generar una reacción con la saliva por sus enzimas o en el estómago con

los jugos gástricos. En general las moléculas que provocan alergia tienden a encontrarse en grandes concentraciones en el alimento y ser muy resistente, incluso los epítomos tienen una tendencia de ser lineales, por otro parte algunos alimentos menos resistentes a estos procesos, solo generan síntomas leves y transitorios en la boca como es picor o enrojecimiento y al llegar al estómago son destruidos los alérgenos, en comparación con los de mayor resistencia, estos suelen poseer epítomos conformacionales (Ochoa, 2021).

Otro punto que es importante mencionar con relación a las alergias alimentarias es la intolerancia alimentaria, pues si bien ambos términos son totalmente diferentes, definiendo como una intolerancia alimentaria a la reacción no modulada por el sistema inmunitario que generalmente es una alteración en la digestión o metabolismo por un déficit enzimática frente a algunos componentes normales de los alimentos; por ejemplo es el caso de la leche, que algunas personas presentan alergia, debido a que su sistema inmunitario ha generado anticuerpo IgE para algunas de las proteínas presentes, no obstante, la intolerancia a este alimento se debe por la carencia de la lactasa intestinal, siendo la enzima encargada de digerir la lactosa, si no es degradada por el epitelio intestinal cuando llegue al colon será fermentada por el microbiota y se producirán manifestaciones digestivas (Fernández et al., 2021).

Diagnóstico de las alergias

En cualquier proceso patológico, el interrogatorio medico es fundamental, y con regularidad orientativo, en el caso de las alergias ocurre lo mismo, la exploración física que puede incluir la observación de mucosa nasal, la auscultación respiratoria y la observación de la piel por manifestaciones cutáneas, ayudará a establecer un diagnóstico. La valoración de alergias se puede detectar por pruebas en sangre o en la piel. Las pruebas en sangre miden la concentración de IgE sérica total. Mientras que la prueba de alergias en la piel nos ayuda a confirmar la presencia de los antígenos, sensibles en cada persona (Instituto de Salud para el Bienestar, 2022). También en algunos casos es necesario hacer pruebas de exposición controlada al alérgeno, por vía nasal, ocular o bronquial (Carrillo et al., 2021).

Las pruebas cutáneas o Prick test consisten en introducir un volumen de solución con el extracto del alérgeno específico en las capas más superficiales de la piel por lo que el alérgeno reaccionará con los anticuerpos IgE que se encuentran fijados a los mastocitos, los cuales liberarán mediadores de histamina, ocasionando vasodilatación y un aumento de la

permeabilidad capilar a nivel local, lo que se observara como un edema en la zona de aplicación (Calderón et al., 2020). Un resultado positivo en las pruebas cutáneas es una roncha ≥ 3 mm sobre el control negativo, posterior a 15 minutos de haberlo realizado (Pimentel et al., 2020).

Por su parte las pruebas de provocación o exposición alimentarias: se fundamentan en la administración controlada y gradual de la sustancia sospechosa de ser la causa de la reacción alérgica, para confirmar o descartar el diagnóstico; en el caso de inhalables existen las pruebas de provocación conjuntival y nasal, que consisten en la aplicación del alérgeno de forma local (Escarrer, 2021).

Así mismo, encontramos las pruebas para el diagnóstico de alergias del laboratorio, las cuales intentan identificar y analizar la respuesta causal específica, identificando el alérgeno específico responsable de los síntomas del paciente y por otra parte determinar el mecanismo inmunológico de la reacción alérgica para favorecer el tratamiento del paciente. Por lo que las pruebas por técnica *in vitro*, nos ayudan a identificar y en algunos casos cuantificar las moléculas que se encuentran en el suero del paciente. Ahora bien, la IgE sérica total, es una de las pruebas más utilizadas, al igual que las pruebas cutáneas y se fundamenta en la medición de la concentración de IgE sérica total, la cual, al ser elevada incrementa la probabilidad de un diagnóstico confirmatorio para alergias (Pimentel et al., 2020). También se cuentan con pruebas por técnica *in vitro* Inmunoblot IgE específicas para alérgenos, que consisten en identificar la IgE frente a un alérgeno específico; generalmente consisten en exponer el suero del paciente que contiene la IgE contra un alérgeno acoplado a una fase sólida, posteriormente se agrega un anticuerpo para poderlo reconocer (como la IgE) y está marcado con un enzima capaz de reaccionar a una sustancia química en una señal colorimétrica, por lo general estos pasos se separan por periodos de incubación y lavados con soluciones amortiguadoras, la señal obtenida será proporcional a la concentración de IgE captados por el sistema de detección (Goikoetxea y Sabaté, 2021)

Estas determinaciones de IgE específicas se pueden realizar de forma individual frente a un alérgeno o conjuntos de alérgenos (panel de alergenos) y es muy útil en pacientes que presentan múltiples sensibilizaciones. Actualmente existen amplios paneles de alérgenos para la determinación específica de pólenes, alimentos, ácaros, hongos o epitelios de animales (Goikoetxea y Sabaté, 2021).

Tratamiento de las enfermedades alérgicas

Parte de los procesos alérgicos tienen diferencia en las manifestaciones clínicas, severidad y etiologías que, a su vez, desencadenan con el paso del tiempo. Por tal motivo las alergias y sus reacciones van de acuerdo a cada persona, teniendo como respuesta desde una sintomatología menor hasta una sintomatología más grave. Cabe señalar que algunos de los síntomas menores pueden ser: rinitis, conjuntivitis, reacciones cutáneas, tos, dolor o ardor de garganta, siendo el síntoma más grave un shock anafiláctico, que muchos de los pacientes no esperan al estar en contacto con el medio ambiente (inhalables) o ingerir algún alimento.

Para estas reacciones sintomáticas generadas por la alergia, se emplean antihistamínicos como parte del tratamiento, retomando lo dicho anteriormente, la histamina es una sustancia química presente, almacenada y fabricada por células especializadas como lo son mastocitos, basófilos y eosinófilos. Estos son los medicamentos más usados para tratar enfermedades alérgicas, cuya función es inhibir la acción de la histamina, a partir de la unión a los receptores histamina tipo 1 (H1), pero sin activarlos, solo manteniéndolos inactivos durante horas, generando que la histamina no produzca efectos sobre la piel o mucosas (Jáuregui, 2021).

En la actualidad se clasifican en antihistamínicos clásicos o de primera generación y antihistamínicos no sedantes o de segunda generación; los de primera generación se usan en las rinoconjuntivitis alérgicas, la urticaria, el control del picor, la tos, náuseas e insomnio, donde encontramos a la hidroxicina, clorfeniramina, difenhidramina, prometazina, azatadina y el ketotifeno, siendo estos los más usados. Por otra parte, los de segunda generación tienen la característica de ser análogos derivados de los clásicos, pero con una acción más selectiva y menor disposición en el sistema nervioso central, presentando ventajas como es el tener menos interacciones medicamentosas y una dosis única diaria, algunos de los antihistamínicos de segunda generación son: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mequitazina, mizolastina y rupatadina (Jáuregui, 2021).

MARCO DE REFERENCIA

Se consideraron investigaciones previas para poder realizar la investigación propuesta en este trabajo, tomando en cuenta que actualmente existen diferentes temas sobre alergias y que estas conforman un grupo de enfermedades frecuentes, reportados por la Organización Mundial de Alergia, la cual menciona que alrededor de 500 millones de personas en todo el mundo presentan una rinitis alérgica, lo que considera a un 15 a 20% de la población general afectada y de 10 a 40% de la población pediátrica, es por eso que muchos investigadores tienen el interés de poder trabajar sobre el tema.

Tlachi et al., en 2014, en su estudio “correlación entre la magnitud de la reactividad cutánea por punción y las concentraciones de IgE sérica específica a pólenes en pacientes con alergia respiratoria” efectuado en 91 pacientes de ambos sexos, con edades de 2 a 60 años, presentando un diagnóstico presuntivo de alergia respiratoria, mencionan que a todos los pacientes se les realizó historia clínica, pruebas cutáneas con alérgenos estandarizados y cuantificación de IgE, reportando que el 79.1% presentó rinitis alérgica, 16.5% asma y rinitis y 4.4% solo asma y que encontró una correlación significativa en pacientes con rinitis alérgica para *Rumex crispus* y en pacientes con asma y rinitis para *Ambrosia trifida*.

Por otra parte, Calderón et al., en 2020, realizaron una investigación sobre el comportamiento de la IgE total y de marcadores específicos de sensibilización alérgica en una población del valle de Costa Rica, donde los resultados que obtuvieron para el comportamiento de la IgE total, fueron que 655 pacientes de edades entre 9 a 100 años se situaban fuera del rango de referencia y en el caso de los marcadores específicos de sensibilización alérgica, mencionan que más del 95% de los datos analizados se encuentran con valores negativos (clase 0), para alérgenos como: aguacate, atún, avena, banano, caseína, chocolate, fresa, gluten, yema de huevo, látex, leche de vaca, levadura para cocinar, maíz, mango, maní, manzana, marañón, melocotón, mostaza, naranja, epitelio de perro, salmón, soya, tomate, trigo, almendra, camarón, clara de huevo, ostra, piña y zacate bermuda. La avellana presentó un 11% de valores positivos (clase II), mientras que la cucaracha un 16% de valores positivos (clase II y III), teniendo en este ejemplo 4 valores fuertemente positivos (clase IV). Con el resto de los alérgenos, *Blomia tropicalis* posee un 65% de valores negativos (clase 0) y un 24% de valores positivos (clases II y III) y fuertemente positivos con un 6.6% (clases IV, V y VI). *Dermatophagoides farinae* obtuvo un 58% de valores

negativos (clase 0), 26% para valores positivos (clases II y III) y un 13.5% fuertemente positivos (clases IV, V y VI). Y finalmente *Dermatophagoydes pteronyssinus*, reportaron un 55% de valores negativos (clase 0), un 22% positivos (clases II y III) y un 19% fuertemente positivos (clases IV, V y VI).

Por otra parte, González et al., en 2021, refieren en el artículo “Alergias alimentarias en pediatría: frecuencia, características clínicas y alergenos más frecuentes en pacientes de un consultorio pediátrico de alergia de referencia”, que obtuvieron como resultado que el grupo más afectado fue lactantes con un 73%, preescolares un 14% y en menor porción edades escolares y adolescentes. En cuanto a la distribución por sexo, el género femenino representó un 39%, mientras que el género masculino un 60%, lo que representa una relación 1.5:1 de hombres respecto a mujeres, por parte de las manifestaciones clínicas las reacciones cutáneas se encontraban relacionados con otros síntomas representando el 60% de casos, síntomas respiratorios un 53% de casos y manifestaciones gastrointestinales con un 42% de casos. En cuanto a los alergenos alimentarios la leche obtuvo un 73 %, el huevo un 46%, el trigo 9.8%, la soja 8.5% y el gluten solo el 7% de casos totales, en una menor porción reportaron golosinas, maní, maíz, y embutidos representando tan solo un 2.8% cada uno y con tan solo 1.4% la sandía, el tomate y condimentos. Finalmente reportaron que el 64.7% de casos positivos presentaban un único alergenico, un 64.7% presentaba dos alergenicos y el 22.5% y una cantidad mayor o igual a tres alergenicos.

Baillieau, en 2015, refiere en el artículo “inmunoglobulina E: revisión y actualización de su rol en la salud y enfermedad”, que la función de la IgE es desempeñar primordialmente una defensa contra parasitosis, particularmente provocadas por helmintos y algunos protozoos, sin embargo, también representa una relación importante en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Así mismo, la mayoría de los pacientes con alergia o parasitosis presentan niveles elevados de IgE sérica total, sin embargo, no hay un valor específico de corte, que distinga pacientes con enfermedades alérgicas de los que no. Por ese motivo, la IgE sérica total por sí sola rara vez es idóneo para diagnosticar alergias.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Alergia (WAO por sus siglas en inglés) en 2022 menciona que el 20 % de la población mundial sufre de alguna alergia. En México se estima que hay una prevalencia del 40 % en la población, principalmente en niños.

Por lo que este problema de salud ha generado un incremento en costos a los servicios sanitarios que pueden incluir: hospitalización, tratamientos y estudios de laboratorio, por otra parte, las reacciones alérgicas afectan la calidad de vida del paciente repercutiendo en las actividades de su vida cotidiana, sin embargo, la gran cantidad de alérgenos que hoy en día existen representan un reto para el personal de salud, para poder identificar y prevenir al agente causal de un proceso alérgico.

Actualmente en el Hospital Universitario de Puebla (HUP) también se ha reportado un incremento de las enfermedades alérgicas, en consecuencia, el laboratorio de Análisis Clínicos del HUP juega un papel importante, empleando dos pruebas diagnósticas para las alergias, las pruebas son referidas por parte del médico especialista en alergia (alergólogo).

A partir de lo ya mencionado, se genera la siguiente pregunta científica ¿Existe un coeficiente de correlación estadístico significativo entre las pruebas IgE sérica total e Inmunoblot IgE específica?

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación es de gran importancia debido a la prevalencia y aumento de las enfermedades alérgicas dentro de la población del Hospital Universitario de Puebla (HUP), por lo que un mal diagnóstico, puede repercutir en la calidad de vida y salud del paciente.

En la actualidad se cuentan con muchas pruebas para el diagnóstico de procesos alérgicos, teniendo en cuenta que existen pruebas *in vivo* e *in vitro*; hoy en día, el laboratorio del HUP cuenta con dos pruebas *in vitro* para el diagnóstico de enfermedades alérgicas, como es el caso de la prueba Inmunoblot IgE específica para un grupo de alérgenos, y la determinación de los niveles de concentración de la IgE sérica total.

Por lo que al analizar los resultados que se obtengan de cada una de estas pruebas diagnósticas se pretende determinar si existe un coeficiente de correlación entre la concentración de IgE sérica total con la prueba Inmunoblot IgE específica en pacientes con sospecha de procesos alérgicos.

Así mismo, a partir de la prueba Inmunoblot IgE específica, se podrá determinar cuáles son los alérgenos con mayor prevalencia en los procesos alérgicos de la población del HUP, contribuyendo en la orientación hacia un tratamiento enfocado en el alérgeno causal al control de la sintomatología clínica, mejorando así la calidad de vida del paciente.

Finalmente, el describir ventajas y desventajas que se presentan en utilizar las pruebas Inmunoblot IgE específica y la concentración de IgE sérica total como métodos de diagnóstico en procesos alérgicos, ayudará a generar una elección apropiada de ellas por el profesional de la salud.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar el coeficiente de correlación entre las pruebas IgE sérica total e Inmunoblot IgE específica en pacientes con sospecha de procesos alérgicos.

Objetivos particulares

- Calcular el coeficiente de correlación entre las concentraciones de IgE sérica total con los resultados positivos o negativos obtenidos en la prueba Inmunoblot IgE específica.
- Determinar a partir de la prueba Inmunoblot IgE específica cuales son los alérgenos más comunes que ocasionan un proceso alérgico en la población del HUP.
- Describir ventajas y desventajas que se presentan en utilizar las pruebas diagnósticas Inmunoblot IgE específica y la concentración de IgE sérica total.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Existe un coeficiente de correlación estadístico significativo entre los niveles de concentración de IgE sérica total con los resultados positivos o negativos obtenidos en la prueba Inmunoblot IgE específica.

Hipótesis nula

No hay un coeficiente de correlación significativo entre los niveles de concentración de IgE sérica total con los resultados positivos o negativos obtenidos en la prueba Inmunoblot IgE específica.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

a) Tipo de estudio

- Cuantitativo y descriptivo.

b) Universo del estudio

- Pacientes del Hospital Universitario de Puebla sin distinción de género ni edad.

c) Tamaño de muestra

- 100 pacientes.

d) Sede y lugar del estudio

- Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Puebla.

e) Criterios de selección (criterios de inclusión y criterios de exclusión)

- Serán incluidos pacientes de ambos sexos, sin rango de edad específico, que refieran con su orden medica la determinación de IgE sérica total y pruebas de alergias por Inmunoblot IgE específica (panel de alergenos para alimentos y/o inhalables).

f) Recursos humanos

- Pacientes del Hospital Universitario de Puebla.

g) Recursos financieros

- Propios del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Puebla.

h) Diseño estadístico

- Paramétrica descriptiva de muestra aleatoria.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

Materiales

El material que se utilizó para la presente investigación fue el siguiente:

1. Material biológico:
 - Suero humano.
2. Reactivos utilizados para la determinación Inmunoblot IgE específica contra alérgenos por inhalables y/o alimentos en suero:
 - Tiras de ensayo recubiertas con los alérgenos.
 - Conjugado enzimático (IgE antihumana, marcada con fosfatasa alcalina).
 - Tampón universal (concentrado 10 X).
 - Solución de sustrato (nitroazul de tetrazolio).
3. Reactivos utilizados en la determinación de la IgE sérica total, en suero por la metodología de nefelometría.
 - Reactivos.
 - Controles.
 - Calibradores.
4. Equipos
 - EuroBlotMaster (para determinación Inmunoblot IgE específica).
 - SIEMENS Atellica NEPH 630 System (para determinación de IgE sérica total).
5. Consumibles
 - Bandeja de incubación, papel verde y lamina adhesiva.
6. Complementos
 - Software EURO Line Scan.
 - Centrifuga Solbat C-40 (radio 16cm).

Metodología

La presente investigación se llevó a cabo en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Puebla (HUP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, tomando en cuenta únicamente a los pacientes que asistieron al laboratorio con orden médica referida por el área de especialidad de alergias para la determinación de IgE sérica total y pruebas de alergias por Inmunoblot IgE específica (panel de alérgenos para alimentos y/o inhalables) , con el objetivo de obtener un total de 100 pacientes, a los cuales, se les aplicó una encuesta de consentimiento informado en el momento de la toma de muestra, en horario de lunes a viernes de 7:00am - 9:00am (Anexo 1: Encuesta sobre manifestaciones alérgicas).

Durante la toma de muestra se recolectó 1 tubo por paciente para poder realizar las determinaciones de la presente investigación, utilizando tubos vacutainer tapón color amarillo que contiene gel separador.

Posteriormente se centrifugaron los tubos a 2600 RPM por 10 minutos utilizando una Centrifuga Solbat C-40 (radio 16cm) para obtener disponible el material biológico (suero).

A continuación, se realizaron las dos pruebas diagnósticas por técnica *in vitro*, Inmunoblot IgE específica (panel de alérgenos para alimentos y/o inhalables) utilizando el equipo EUROBlotMaster y la determinación de la concentración de IgE sérica total con el equipo SIEMENS Atellica NEPH 630.

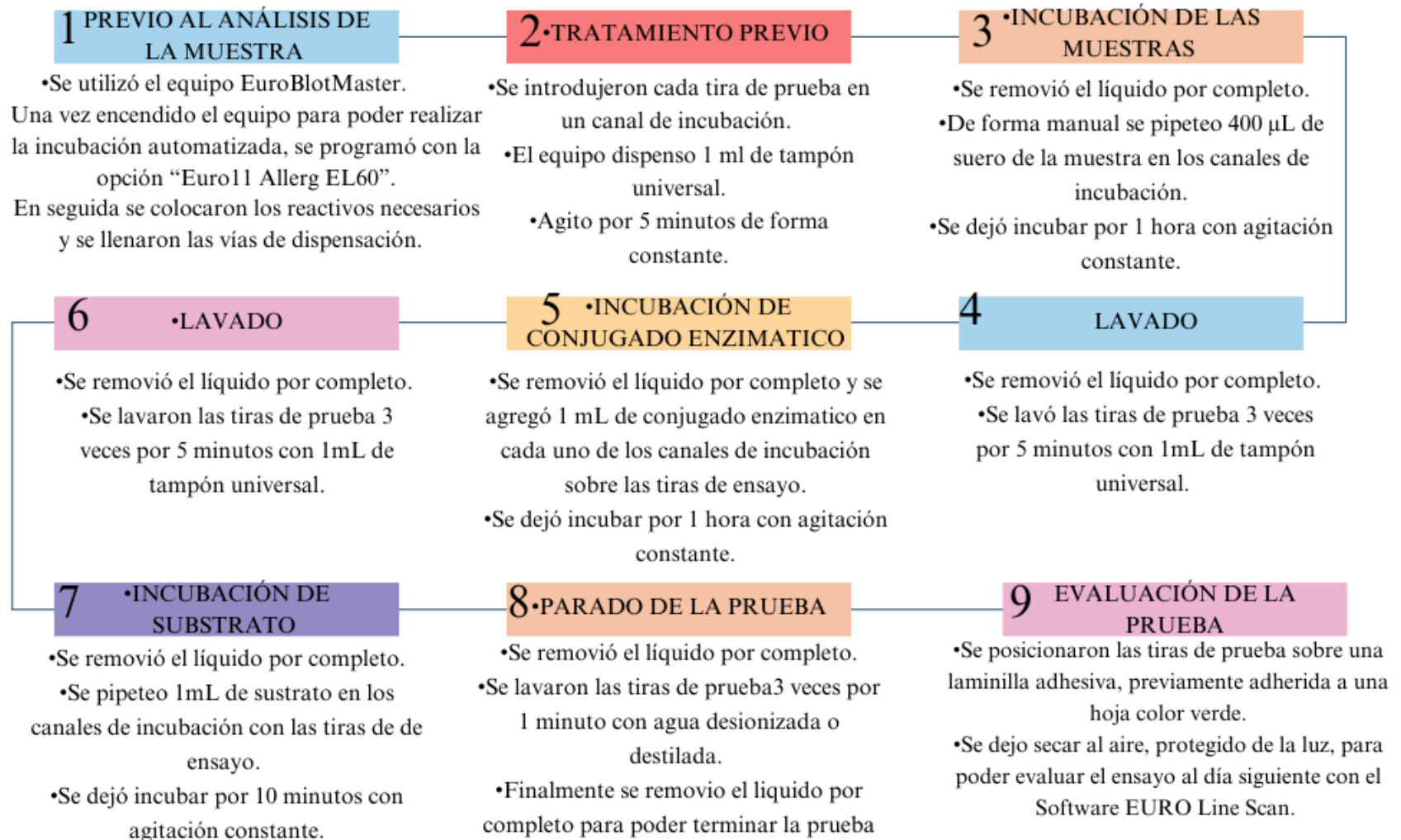
EUROBlotMaster es un equipo semiautomatizado, el cual funciona realizando incubaciones, lavados y dispensado de reactivos sobre las tiras de Inmunoblot IgE específica, por otra parte, de forma manual se colocan las tiras de reacción y el suero del paciente, todo sobre una bandeja de incubación. En cuanto a las tiras de Inmunoblot IgE específica, se encuentran recubiertas con los alérgenos; para la prueba de alérgenos inhalables se cuenta con 34 mediciones (Anexo 2: Tabla de ensayo de alérgenos para inhalables), por su parte, para los alérgenos para alimentos, cuenta con 36 mediciones (Anexo 3: Tabla de ensayo de alérgenos para alimentos). Si una muestra contiene anticuerpos específicos para algún alérgeno de la clase IgE, estos se unen a la membrana de la tira, en la siguiente fase se añade una IgE antihumana marcada con fosfatasa alcalina, que se une a los anticuerpos específicos, la fosfatasa genera una reacción colorimétrica en las tiras de reacción. Dichas tiras se dejan secar a temperatura ambiente protegidas de la luz, por un tiempo de 24 horas.

La lectura de las tiras se realizó con el software “Euro Line Scan”, que identifica y mide automáticamente la intensidad colorimétrica de las bandas, emitiendo los resultados de la concentración de IgE específica para cada alérgeno de la muestra analizada, reportándolos por clase (0, I, II, III, IV, V y VI), siendo proporcional a la concentración de IgE (Anexo 4: Clases y rangos interpretativos para la prueba Inmunoblot IgE específica).

Por otra parte, se realizó la determinación de IgE sérica total con el equipo SIEMENS Atellica NEPH 630, esta prueba se fundamenta en la inmunonefelometría con partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos específicos contra IgE humana; previo a realizar el análisis de la muestra se realizó la calibración de la prueba y el proceso de control de calidad interno, posteriormente se introdujeron las muestras (sueros), el equipo inicia diluyendo la muestra con el reactivo N- diluyente, que ayudará a la preparación de disoluciones para las determinaciones inmunoquímicas, posteriormente el equipo agrega una alícuota del reactivo L-suplemento para suprimir la interferencia a causa de factores reumatoides y anticuerpos humanos anti-ratón, finalmente se hace reaccionar con el reactivo N látex IgE mono, las partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos específicos contra la IgE humana se agregan al mezclarse con muestras que contienen IgE humana, así estos complejos dispersan un haz de luz proyectada a través de la muestra, la intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la proteína correspondiente en la muestra, obteniendo, un resultado de la concentración de IgE sérica total de la muestra, el resultado se evalúa en comparación con un concentraciones tomadas de la bibliografía (Anexo 5: Valores de referencia para los niveles séricos de IgE total).

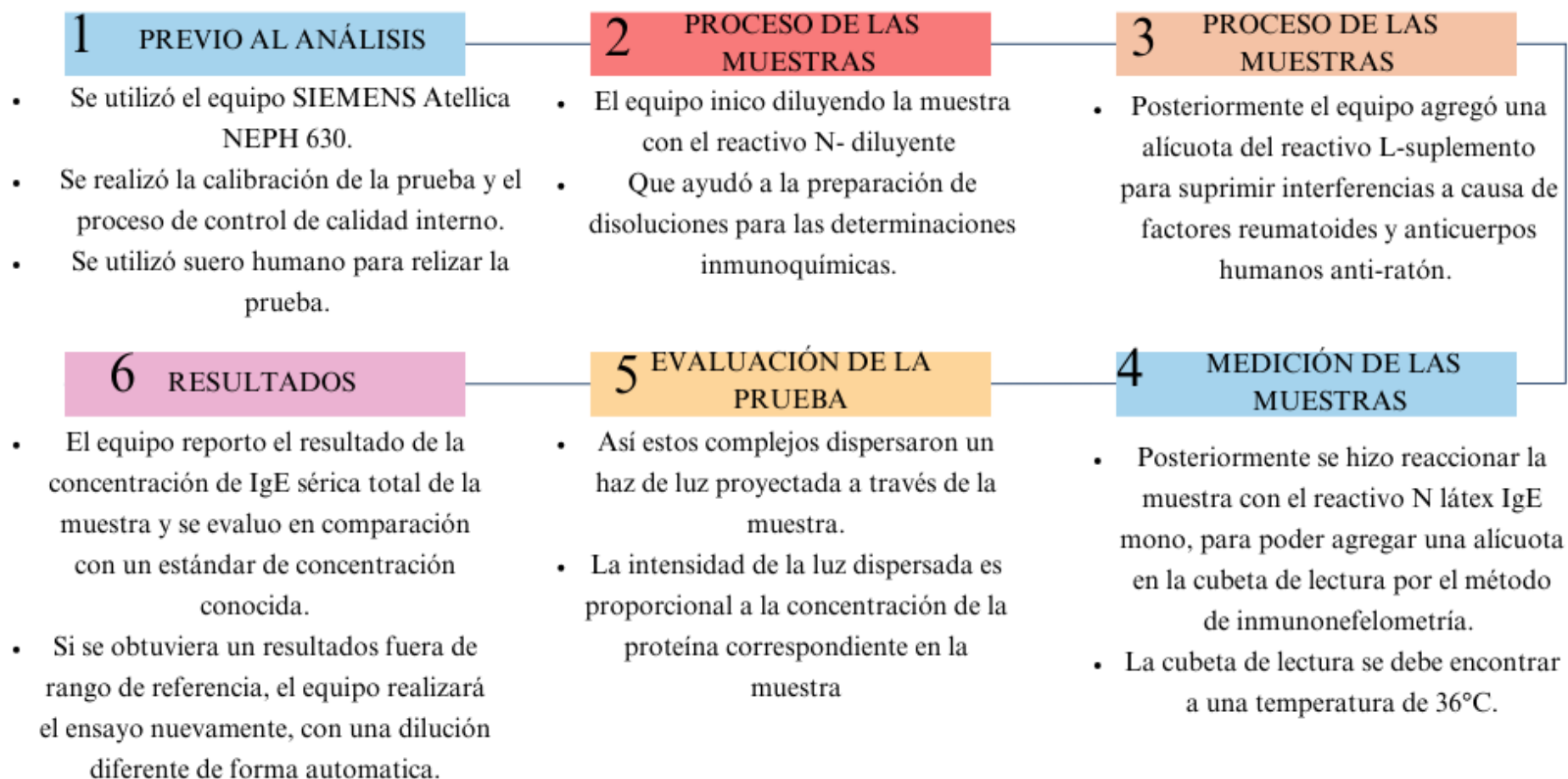
Los resultados de ambas determinaciones son reportados y se anexados a una base de datos, para posteriormente ser analizados estadísticamente y poder demostrar a partir de la prueba estadística de “r de Pearson”, el coeficiente de correlación que tienen las dos pruebas diagnósticas, Inmunoblot IgE específica y la concentración de IgE sérica total (Anexo 6: Interpretación del coeficiente de correlación “r de Pearson”), también determinar cuáles son los alérgenos con una mayor incidencia que se presentan en la población del HUP a partir de la prueba Inmunoblot IgE específica y finalmente describir ventajas y desventajas que presentan las pruebas diagnósticas que cuenta actualmente el laboratorio del HUP.

Esquema de la prueba Inmunoblot IgE específica



Tomado de EUROIMMUN, 2022.

Esquema de la prueba IgE sérica total



Tomado de SIEMENS, 2022.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

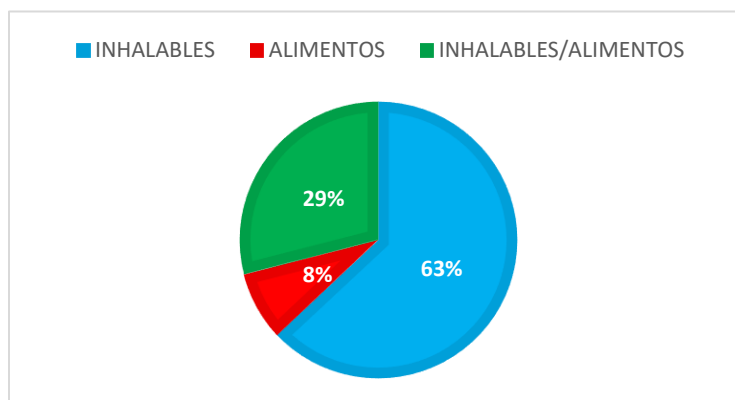
Como resultado de la investigación se obtuvo un total de 100 pacientes, ilustrado por un 64% de mujeres, donde el 53% representa a la población adulta y el resto a la población pediátrica, teniendo una edad mínima de 2 meses y máxima de 81 años.

Parte de la metodología en la investigación fue encuestar a los pacientes, obteniendo como resultado que el 71% de la población es la primera vez que se realiza pruebas diagnósticas para alergias y el resto se ha realizado otro tipo de pruebas (pruebas cutáneas en su mayoría); por otra parte, algunos pacientes presentan 1 o más síntomas a la vez, tales como: 81% de pacientes con presencia de rinitis alérgica, seguido de un 69% con tos, un 63% de con sensación de sequedad o picazón de garganta, pacientes con manifestaciones cutáneas un 61% y solo el 55% del total presentaban ansiedad o agitación, sin embargo, dentro de los resultados con menor incidencia tenemos un 42% pacientes con presencia de conjuntivitis, un 21% han presentado asma, el 15% labios y/o lengua inflamados y solo un 11% han presentado anafilaxia.

Los 100 pacientes que se tomaron en cuenta para la investigación fueron aquellos que tenían referido por parte del médico especialista en alergias, la prueba Inmunoblot IgE específica (panel de alérgenos inhalables y/o alimentos) y la prueba IgE sérica total; algunos pacientes refirieron solamente 1 panel de alérgenos, ya sea para inhalables o alimentos, mientras que otros ambos paneles (ver figura 1: Distribución de las 100 pruebas Inmunoblot IgE específica).

Figura 1.

Distribución de las 100 pruebas Inmunoblot IgE específica.



En el caso de las 100 pruebas de IgE sérica total, los resultados obtenidos fueron un total de 76 pacientes dentro del rango de referencia y 24 se encontraban fuera del rango de referencia (ver tabla 1: Valores de IgE sérica total de acuerdo al rango de referencia).

Tabla 1.

Valores de IgE sérica total de acuerdo con el rango de referencia

EDAD	RANGO DE REFERENCIA	DENTRO DEL RANGO DE REFERENCIA	FUERA DEL RANGO DE REFERENCIA	TOTAL
2- 5 MESES	0.18 – 3.76	0	1	1
1 AÑO	0,80 – 15.2	1	0	1
2 AÑOS	0.31 – 29.5	1	0	1
3 AÑOS	0.19 – 16.9	2	2	4
4-5 AÑOS	1.07 – 68.9	5	6	11
6-8 AÑOS	1.03 – 161.3	6	0	6
9-10 AÑOS	0.98 – 570.6	7	1	8
11-14 AÑOS	2.06 – 195.2	8	2	10
15 AÑOS Y MÁS	1.53 – 114	46	12	58
TOTAL		76	24	100

Con respecto a los resultados obtenidos con la prueba IgE sérica total, podemos darnos cuenta que las concentraciones por sí solas no refieren un diagnóstico específico para las enfermedades alérgicas, si no más bien que los pacientes tienen una reacción mediada por la IgE, pero se desconoce el origen que lo causa; como menciona la autora Baillieu, en 2015, una concentración de IgE sérica total elevada puede presentarse por parasitosis o enfermedades alérgicas, por tal motivo, no hay un valor específico de corte que distinga pacientes con enfermedades alérgicas de los que no. Aunado a lo anterior, la IgE sérica total por sí sola no es una prueba idónea para el diagnóstico alergias, sin embargo, ayuda a saber si las reacciones reportadas por el paciente, son debido a un incremento de la concentración de la IgE sérica total.

Por otra parte, con la prueba Inmunoblot IgE específica se determinaron los alérgenos con mayor incidencia, obteniendo un total de 258 alérgenos positivos para el caso del panel inhalables, siendo los de mayor incidencia ceñigo (w10) con un total de 23 pruebas positivas, salsola (w11) con 22 pruebas positivas y armuelle (w15) con 19 pruebas positivas (ver tabla 2: Resultados de alérgenos para inhalables y alimentos).

Sin embargo, en el caso de los alérgenos para alimentos se obtuvo un total de 48 alérgenos positivos, donde la patata (f35) obtuvo un total de 5 pruebas positivas, mientras que el cacahuete (f13), zanahoria (f31) y la mezcla de mariscos (fs12) con un total de 3 pruebas positivas para cada alérgeno mencionado (ver tabla 2: Resultados de alérgenos para inhalables y alimentos).

En cuanto a los resultados de la prueba Inmunoblot IgE específicos para inhalables, podemos observar que los pólenes producidos por las plantas ceñigo, salsola y armuelle son la principal causa de afección para los pacientes del HUP, en comparación con el estudio de los autores Tlachi et al., en 2014, quienes demuestran que *Rumex crispus* y *Ambrosia trifida* guardan un mayor correlación con los pacientes con enfermedades alérgicas, por lo que podemos evidenciar que los pólenes producidos por las plantas siguen siendo la principal causa de alergias de los pacientes del HUP.

Por otro lado, con el resultado de los alérgenos específicos para alimentos, podemos ver que la patata, zanahoria, cacahuete y la mezcla de mariscos obtuvieron el mayor número de positividad para pacientes del HUP, en contraste con los autores González et al., en 2021, quienes obtuvieron que la leche, huevo y el trigo fueron los de mayor incidencia en su población de estudio; no obstante, los resultados de ambos estudios son difíciles de comparar, debido a las diferencias en los paneles estandarizados propios de cada región.

Tabla 2.

Resultados de alérgenos para inhalables y alimentos

CÓDIGO DE ALÉRGENOS INHALABLES	NOMBRE DEL ALÉRGENO	PRUEBAS POSITIVAS	CÓDIGO DE ALÉRGENOS ALIMENTOS	NOMBRE DEL ALÉRGENO	PRUEBAS POSITIVAS
g2	Gramma común	8	f1	Clara de huevo	1
g5	Ballico	12	f75	Yema de huevo	0
g6	Hierba timotea	10	f2	Leche de vaca	1
g10	Sorgo	8	f78	nBosd8- Caseína (leche de vaca)	0
g14	Avena	13	f95	Melocotón	2
t3	Abedul	3	f96	Aguacate	1

t7	Roble	10	f44	Fresa	1
t19	Acacia	3	fs32	Mezcla de cítricos 2 (f30, f32, f33 y f34)	0
t210	Ligustro	12	f4	Harina de trigo	2
t20	Mezquite	9	f7	Harina de avena	2
t14	Álamo	1	f9	Arroz	2
t15	Fresno blanco	5	f45	Levadura	0
w1	Ambrosía común	4	f13	Cacahuete	3
w4	Ambrosía falsa	2	f14	Alubia de soja	1
w6	Artemisa común	1	f20	Almendra	2
w8	Diente de león	3	fs35	Mezcla de frutos secos	1
w10	Ceñigo	23	f12	Guisante	2
w11	Salsola	22	f15	Judía blanca	1
w14	Amaranto	11	f49	Manzana	2
w15	Armuelle	19	f292	Maíz	2
w100	Acedera	3	f25	Tomate	2
d1	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	15	f31	Zanahoria	3
d2	<i>Dermatophagoides farinae</i>	16	f35	Patata	5
h1	Polvo domestico	5	f92	Plátano	2
i6	Cucaracha alemana	4	f216	Repollo	1
e1	Gato	14	f191	Calabaza	1
e2	Perro	6	f263	Pimiento verde	0
es4	Mezcla de pájaro en cautividad 1(e78, e85, e90, e111)	1	f284	Pavo	1

m1	<i>Penicillium notatum</i>	2	f83	Pollo	1
m2	<i>Cladosporium herbarum</i>	1	f26	Carne de cerdo	0
m3	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	f27	Carne de vacuno	1
m5	<i>Candida albicans</i>	4	fs27	Mezcla de quesos	1
m6	<i>Alternaria alternata</i>	7	f24	Gamba/Camarón	1
CCD	Marcador CCD	0	f40	Atún	0
TOTAL		258	fs12	Mezcla de mariscos	3
			CCD	Marcador CCD	0
			TOTAL		48

Parte de las ventajas en la determinación de IgE sérica total son que la prueba tiene un menor costo, se lleva poco tiempo para obtener un resultado y que el volumen requerido es de solo 40µL, sin embargo, dentro de las desventajas se observó que no es una prueba específica para alérgenos y que las concentraciones se podrían ver aumentadas por otras patologías, como sucede con las parasitosis. Por parte de la prueba Inmunoblot IgE específica tiene como ventajas, una especificidad del 100% para la mayoría de alérgenos (EUROIMMUN, 2022), el volumen requerido de material biológico (suero del paciente) es de 400µL para cada panel y la técnica puede ser semiautomatizada o de forma manual, a pesar de ello esta prueba tiene algunas desventajas, como el alto costo donde la mayoría de la población no tiene los recursos para realizarse la prueba y que la marca comercial solo cuenta con un panel estandarizado para la población en general de México, sin tomar en cuenta las características específicas de cada región así como hábitos y costumbres alimenticios.

Finalmente, el resultado de la correlación de las pruebas diagnósticas, fue demostrado a partir del método estadístico r de Pearson, calculado a partir de la formula:

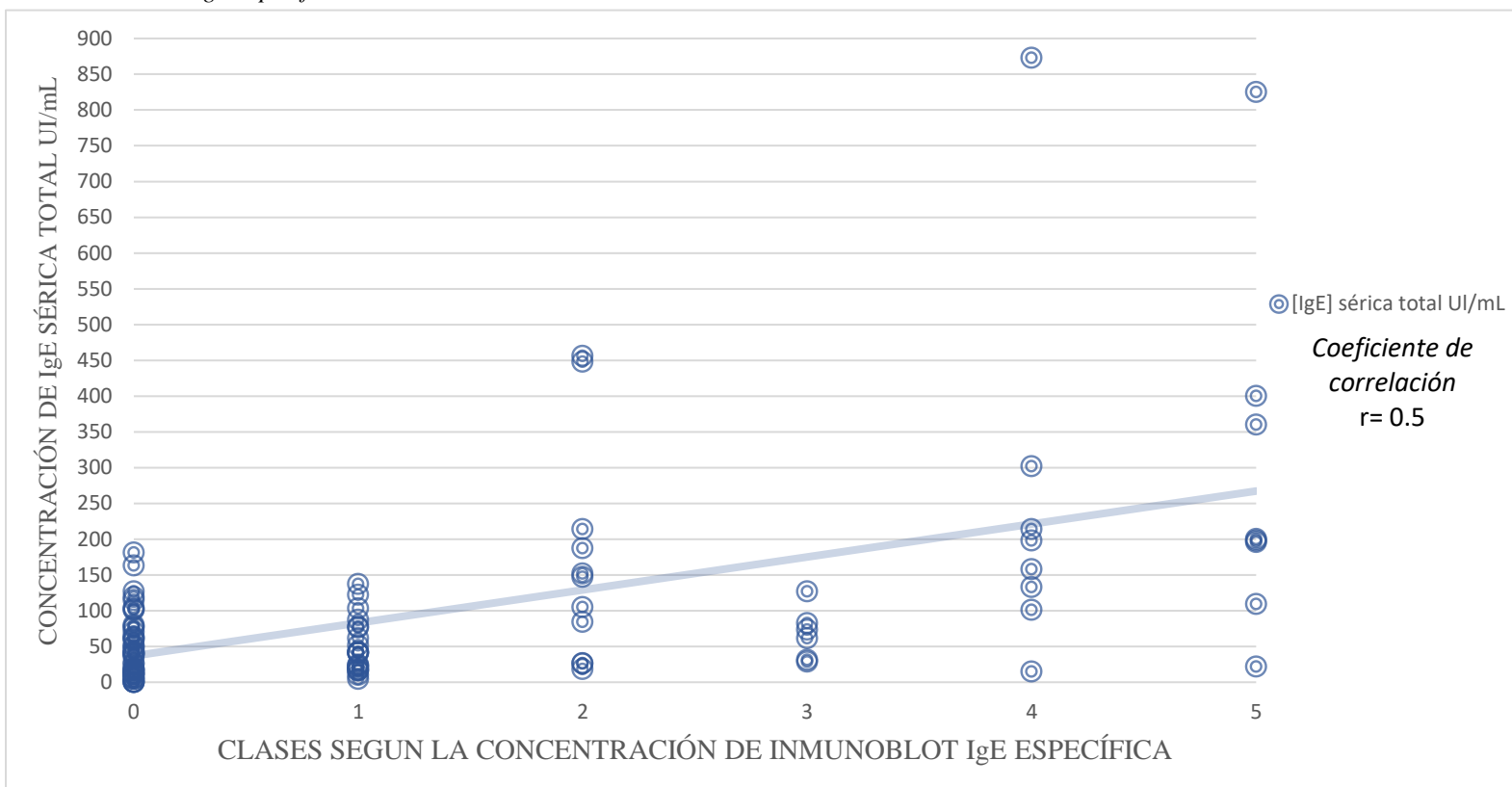
$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2] [n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

Obteniendo como resultado de la formula un valor de $r=0.5$, donde la interpretación nos dice, que el resultado de este coeficiente de correlación es moderada positiva (ver anexo 6 Interpretación del coeficiente de correlación r de Pearson). Esto demuestra estadísticamente que hay una correlación en la distribución de las clases obtenidas en la prueba Inmunoblot IgE específica contra la concentración de IgE sérica total, lo que significa, que a una mayor concentración de IgE sérica total, aumentará la clase de la prueba Inmunoblot IgE específica (ver figura 2: Distribución de las concentraciones de IgE sérica total contra las clases obtenidas en la prueba Inmunoblot IgE específica).

Sin embargo, es necesario mencionar que con el valor obtenido r de Pearson se demuestra que la prueba Inmunoblot IgE específica y las concentraciones de IgE sérica total no son pruebas diagnósticas equiparables, por causa de la diferencia observada en ambas pruebas, en el caso de la prueba IgE sérica total no es una prueba específica para alérgenos, nos ayuda a evidenciar si la sintomatología reportada es a causa de la IgE y por parte del Inmunoblot IgE específica es la estandarización generalizada que tiene esta prueba, esto descuida las características individuales de cada región.

Figura 2.

Distribución de las concentraciones de IgE sérica total contra las clases obtenidas en la prueba Inmunoblot IgE específica.



Nota. El gráfico representa la distribución de los resultados de las concentraciones de IgE sérica total contra las clases obtenidas en la prueba Inmunoblot IgE específica.

CONCLUSIÓN

Se concluye que existe una correlación moderada positiva en las pruebas IgE sérica total e Inmunoblot IgE específica.

También, por parte de la población estudiada y con ayuda de la prueba Inmunoblot IgE específica se concluye que el alérgeno con mayor incidencia para inhalables es ceñigo (w10) y para los alérgenos en alimentos patata (f35).

Finalmente, se concluye que la prueba IgE sérica total es más conveniente en tiempo y costo para obtener un resultado, sin embargo, no es específica para alérgenos, tal como la prueba Inmunoblot IgE específica.

ANEXOS

Anexo 1.

Encuesta sobre manifestaciones alérgicas.



Encuesta Sobre Manifestaciones Alérgicas en Pacientes que Acuden al Laboratorio de Análisis Clínicos HUP



NOMBRE DEL PACIENTE _____

EDAD _____ GENERO _____

1. ¿Es la primera vez que se realiza un estudio de alergias?

Si _____ No _____

2. ¿Actualmente toma algún medicamento para alergia?

Si _____ No _____ Cual _____

3. Tiene o ha tenido alguno de los siguientes síntomas

SINTOMAS	SI	NO
Conjuntivitis		
Rinitis		
Asma		
Manifestaciones cutáneas (urticaria, erupción, enrojecimiento)		
Reacciones alimentarias		
Sensación de sequedad o picazón de garganta		
Labios y/o lengua inflamada		
Ansiedad y/o Agitación		
Tos		
Reacción anafiláctica		
Otro:		

Esta encuesta tiene como propósito, conocer las principales manifestaciones clínicas y la población con mayor afluencia en procesos alérgicos. Los resultados serán tomados con fines de investigación.

Anexo 2.

Tabla de ensayo de Alérgenos para Inhalables.

Posición	Código del alérgeno	Nombre del alérgeno	Posición	Código del alérgeno	Nombre del alérgeno
1	g2	Gramma común	19	w14	Amaranto
2	g5	Ballico	20	w15	Armuelle
3	g6	Hierba timotea	21	w100	Acedera
4	g10	Sorgo	22	d1	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
5	g14	Avena	23	d2	<i>Dermatophagoides farinae</i>
6	t3	Abedul	24	h1	Polvo domestico
7	t7	Roble	25	i6	Cucaracha alemana
8	t19	Acacia	26	e1	Gato
9	t210	Ligustro	27	e2	Perro
10	t20	Mezquite (<i>Prosopis juliflora</i>)	28	es4	Mezcla de pájaro en cautividad 1
11	t14	Álamo	29	m1	Penicillium notatum
12	t15	Fresno blanco	30	m2	Cladosporium herbarum
13	w1	Ambrosia común	31	m3	Aspergillus fumigatus
14	w4	Ambrosia falsa	32	m5	Candida albicans
15	w6	Artemisa común	33	m6	Alternaria alternata
16	w8	Diente de león	34	ccd	Marcador CCD
17	w10	Ceñigo	35	ind	Banda de control
18	w11	Salsola	36		

Tomado de EUROIMMUN, 2022.

Anexo 3.

Tabla de ensayo de Alérgenos para Alimento.

Tabla 2 de Alérgenos para Alimentos					
Posición	Código del alérgeno	Nombre del alérgeno	Posición	Código del alérgeno	Nombre del alérgeno
1	f1	Clara de huevo	19	f49	Manzana
2	f75	Yema de huevo	20	f292	Maíz
3	f2	Leche de vaca	21	f25	Tomate
4	f78	nBos d8 Caseína (leche de vaca)	22	f31	Zanahoria
5	f95	Melocotón	23	f35	Patata
6	f96	Aguacate	24	f92	Plátano
7	f44	Fresa	25	f216	Repollo
8	fs32	Mezcla de cítricos 2 (f30, f32, f33y f34)	26	f191	Calabaza
9	f4	Harina de trigo	27	f263	Pimiento verde
10	f7	Harina de avena	28	f284	Pavo
11	f9	Arroz	29	f83	Pollo
12	f45	Levadura	30	f26	Carne de cerdo
13	f13	Cacahuete	31	f27	Carne de vacuno
14	f14	Alubia de soja	32	fs27	Mezcla de quesos1
15	f20	Almendra	33	f24	Gamba/Camarón
16	fs35	Mezcla de frutos secos 1 (f17, f20, f144 y f158)	34	f40	Atún
17	f12	Guisante	35	fs12	Mezcla de mariscos3 (f3, f24, f37, f40 y f41)
18	f15	Judía blanca	36	CCD	Marcador CCD

Tomado de EUROIMMUN, 2022.

Anexo 4.

Clases y rangos interpretativos para la prueba Inmunoblot IgE específica.

Clase	Concentración KU/l	Resultado	Interpretación
0	<0.35	Ningún anticuerpo específico detectado.	Negativo
1	0.35 - <0.7	Título de anticuerpos muy bajo, a menudo sin síntomas clínicos en presencia de sensibilización.	Positivo
2	0.7 - <3.5	Título de anticuerpos bajo, con sensibilización, a menudo con síntomas clínicos en el rango superior de la clase.	Positivo
3	3.5 - < 17.5	Título de anticuerpos significativo, habitualmente con presencia de síntomas clínicos.	Positivo
4	17.5 - < 50	Título de anticuerpos elevado, casi siempre con síntomas clínicos.	Positivo
5	50 - <100	Título de anticuerpos muy elevado	Positivo
6	>100	Título de anticuerpos muy elevado	Positivo

Tomado de EUROIMMUN, 2022.

Anexo 5

Valores de Referencia para los Niveles Séricos de IgE Total

EDAD	Rango de referencia IgE (UI/ml)
1 mes	0.04 – 1.28
6 semanas	0.08 – 6.12
2 meses	0.18 – 3.76
3 meses	0.18 – 3.76
4 meses	0.18 – 3.76
5 meses	0.18 – 3.76
6 meses	0.44 – 16.3
7-9 meses	0.76 – 7.31
10-12 meses	0.76 – 7.31
1 año	0,80 – 15.2
2 años	0.31 – 29.5
3 años	0.19 – 16.9
4-5 años	1.07 – 68.9
6-8 años	1.03 – 161.3
9-10 años	0.98 – 570.6
14 años	2.06 – 195.2
15 años y más	1.53 – 114

Tomado de Gunn et al., 2003.

Anexo 6

Interpretación del coeficiente de correlación r de Pearson

Rangos de valores	Interpretación
0.00 – < 0.10	Correlación nula
0.10 - < 0.30	Correlación débil
0.30 - < 0.50	Correlación moderada
0.50 - < 1.00	Correlación fuerte

Tomado de Hernández et al., 2018.

BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Ávila, L. Pérez, J. Del Río, BE. Rosas, MA. Lerma, L. Sienra, JJ. (2002). Hypersensitivity detected by skin tests to food in allergic patients in the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Alerg Mex.* 2002;49(3): p74-p79.
- ❖ Baillieu F. (2015). Inmunoglobulina E: revisión y actualización de su rol en la salud y enfermedad. *Archivos de alergia e inmunología clínica.*
- ❖ Brashers, V. y Rote, N (2019). *Fisiopatología bases biológicas de la enfermedad en adultos y niños* 8a edición. Ed. medica panamericana. <https://medicapanamericana.bibliotecabuap.elogim.com>
- ❖ Calderón, O. Monge, J. Sanchez, M (2020). Comportamiento de la IgE total y de marcadores específicos de sensibilización alérgica en una población del valle costa rica, *Revista ciencia & salud: integrando conocimientos. UCIMED.*
- ❖ Carrillo, T. Verdeguer, O. (2021). *La alergia al polvo: los ácaros ¿Qué son y cómo evitarlos?* Zubeldía, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. (2021). *El libro de las enfermedades alérgicas.* Fundación BBVA, 2^a ed. (p423)
- ❖ Charpy, J. Laux, M. Klingebiel, C. Apoil, P. Goret, J. (2023). Investigación biológica de alergias: introducción y cuantificación del sistema Noveos de Hyper Biomedical para ensayos del alérgeno IgE específica. *Spectra Diagnostic.*
- ❖ Diaz, D. Muñoz, L. Álvarez, M. (2021). Mecanismos de daño en las reacciones de hipersensibilidad. *Medicine.* p1867-p1872. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.001>
- ❖ Escarrer, M. Julia, J. Quevedo, S. Prieto, A. Sandoval, M. Quesada, F. Álvaro, M. (2021). Cambios en la epidemiología y en la práctica clínica de la alergia mediada por la IgE en pediatría. Ed. *Anales de pediatría.* <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.014>
- ❖ EUROIMMUN. (2022). Instrucciones del ensayo EUROLINE México (IgE), protocolo para el procedimiento de la prueba in vitro Inmunoblot IgE específica.

- ❖ Fernández, M. Vera, R. (2021). La alergia a los alimentos. ¿Cómo convivir con ella? Eds. Zubeldía, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. El libro de las enfermedades alérgicas. Fundación BBVA, 2^aed. (cap. 20)
- ❖ Goikoetxea, M. Sabaté, M. (2021). Los análisis de sangre para el estudio de la alergia. Eds. Zubeldía, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. El libro de las enfermedades alérgicas. Fundación BBVA, 2^a ed (cap. 42).
- ❖ González, M. Meza, R. Sánchez, B. (2021). Alergias alimentarias en pediatría: frecuencia, características clínicas y alergenios más frecuentes en pacientes de un consultorio pediátrico de alergia de referencia. *Pediatra*. (Asunción), Vol. 48; N°3. <https://doi.org/10.31698/ped.48032021006>
- ❖ Gunn, V. Nechyba, C. (2003). Manual Harriet Lane de pediatría. 16^aed. Elsevier.
- ❖ Hernández, J. Espinosa, J. Peñaloza, M. Rodríguez, J. Chacón, J. Toloza, C. Torrado, M. Carrillo, S. Bermúdez, V. (2018). Sobre el uso adecuado del coeficiente de correlación de Pearson: definición, propiedades y suposiciones. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* Vol. 37; N°5.
- ❖ Instituto de salud para el bienestar. (2022). Día Mundial de la Alergia 8 de julio. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-de-la-alergia-8-de-julio>
- ❖ Jaume, M. Julia, J. Quevedo, S. y Álvaro, M. (2021). Cambios en la epidemiología y en la práctica clínica de la alergia mediada por IgE en pediatría. *Anales de pediatría*. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.014>
- ❖ Jáuregui, I. (2021). Los antihistamínicos. Eds. Zubeldía, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. El libro de las enfermedades alérgicas. Fundación BBVA, 2^a ed (Cap. 46).
- ❖ Lenin, C y Cabrera A. (2011). Puesta al día en medicina interna temas de inmunología y alergias. Ed. Alfíl.
- ❖ Ochoa, M. (2021). Agentes responsables de las enfermedades alérgicas. Eds. Zubeldía, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. El libro de las enfermedades alérgicas. Fundación BBVA, 2^aed. (cap. 5)

- ❖ Ortega, E. Vázquez, M. Tapia, J. Feria, A. Alergenos más frecuentes en pacientes alérgicos atendidos en un hospital de tercer nivel (2004). *Rev Alerg Mex.* 2004;51(4):145-150
- ❖ Pelta, R. (2021). La historia del desarrollo de los conocimientos en Alergología. *Malaria, coronavirus y alergia. Alérgicos ilustres.* Eds. Zubeldia, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. *El libro de las enfermedades alérgicas.* 2ª ed., (p27-p28).
- ❖ Pérez, O. (2018). *Alergias alimentarias.* Méndez-Sánchez N(Ed.), *Gastroenterología,* 3e. McGraw. Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=2369§ionid=18473007>
- ❖ Pimentel, J. Del Rio, B. Saucedo, O (2020). *Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica.* CMICA, *Revista alergia México.* <http://www.revistaalergia.mx>
- ❖ Rojas, E. Martínez, N. (2011). *Principios básicos en inmunología y alergia.* Eds. Pliego, C. Cabrera, A. Jiménez, N. *Puesta al día en medicina interna Temas de inmunología y alergias.* (pp. 3-4) <https://elibro.bibliotecabuap.elogim.com/>
- ❖ Rote, N. (2019). *Inmunidad innata: inflamación y curación de las heridas.* Eds. Brashers, V. Rote, N. *Fisiopatología bases biológicas de la enfermedad en adultos y niños 8ªed.* medica Panamericana (cap. 7).
- ❖ Rote, N. McCance, K. (2019). *Alteraciones en la inmunidad e inflamación.* Eds. Brashers, V. Rote, N. *Fisiopatología bases biológicas de la enfermedad en adultos y niños 8ªed.* medica Panamericana (cap. 9).
- ❖ Rote, N. McCance, K. (2019). *Inmunidad adaptativa.* Eds. Brashers, V. Rote, N. *Fisiopatología bases biológicas de la enfermedad en adultos y niños 8ªed.* Medica Panamericana. (cap. 8).
- ❖ Salinas, J (2012). *Mecanismos de daño inmunológico.* *Rev. Med. Clin. CONDES.* Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. *Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica.* *Rev. Alerg. Mex.* 2020;67(3):245-267.
- ❖ Sánchez, A. Sánchez J Cardona R. (2018). *Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria. Enfoque en ciudades del trópico.* *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):9.17.

- ❖ Siemens. (2022). Instrucciones del ensayo IgE sérica total, siendo el protocolo para el procedimiento de la prueba in vivo de la Inmunoglobulina E.
- ❖ Tlachi, L. Caballero, C. López, A. Papaqui, S. Arana, O. Cercaño, M. Marín, A. Garrido, F. (2014). Correlación entre la magnitud de la reactividad cutánea por punción y las concentraciones de la IgE sérica específica a pólenes en pacientes con alergia respiratoria. *Revista Alergia México*.
- ❖ Zubeldia, J. (2021). Mecanismo de las reacciones alérgicas. Eds. Zubeldia, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. *El libro de las enfermedades alérgicas*. Fundación BBVA, 2^a ed. (cap. 4).
- ❖ Zubeldia, J. Baeza, M. Chivato, T. Jauregui, I. Senent, C. (2021). *El libro de las enfermedades alérgicas*. Fundación BBVA, 2^a ed.