

El Colegio Mexicano de Pediatras especialistas en Inmunología Clínica y Alergia

PRESENTA

Perfil de sensibilización molecular en pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por IgE: un estudio multicéntrico

Autor principal: Mónica Rodríguez-González

Hospital Español, Servicio de Alergia

Autor corresponsal: Martín Bedolla-Barajas

Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Co-autores (orden alfabético)

Saraid Cerda Reyes

Unidad de Especialidades Médicas. Hospital Central Militar

María del Carmen Costa Domínguez

Hospital Español, Servicio de Alergia

Sara Elva Espinosa-Padilla

Laboratorio de Inmunodeficiencias Primarias, Torre de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría

Francisco Javier Espinosa Rosales

Centro de Inmunología, Alergia y Pediatría, Hospital Ángeles Lomas

Dante Hernández-Colín

Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Désirée Larenas-Linnemann

Centro de Excelencia en Asma y Alergia, Hospital Médica Sur.

Alejandra Medina Hernández

Universidad Autónoma del Estado de Querétaro

Ciudad de México a 17 de noviembre del 2021

Titulo: Perfil de sensibilización molecular en pacientes con enfermedades alérgicas
mediadas por IgE: un estudio multicéntrico

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades alérgicas afectan a millones de personas. El espectro clínico incluye la alergia respiratoria (rinitis alérgica, asma alérgica), la alergia alimentaria, la alergia a veneno de himenópteros, la alergia al látex y la alergia a medicamentos. Como parte del abordaje diagnóstico del paciente se determina la presencia de Inmunoglobulina E (IgE) específica mediante prueba cutánea o mediante la determinación sérica de IgE (en ambos casos la IgE específica hacia el extracto alergénico). En la última década ha sido bien establecida la utilidad diagnóstica de la determinación sérica de IgE específica hacia componentes alergénicos moleculares (también conocido como CRD por sus siglas en inglés para *component resolved diagnosis*). El abordaje molecular ofrece información adicional y precisa ya que permite ahondar en el diagnóstico identificando a la molécula alergénica, para distinguir entre sensibilización especie-específica o por reactividad cruzada, estratificar de acuerdo a riesgos e impactar en las indicaciones terapéuticas. **Objetivo.** Determinar el perfil de sensibilización a las moléculas alergénicas en los pacientes con alergia mediada por IgE. **Métodos.** Se desarrollará un sitio web para el registro del perfil de sensibilización alérgica de pacientes con alergia mediada por IgE que acudan a consulta de alergia tanto en medicina institucional como en medicina privada y en quienes como parte de su abordaje diagnóstico se cuente con resultados del perfil de sensibilización alérgica basado en moléculas. Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, de corte transversal. **Resultados esperados.** Conocer el perfil de sensibilización alérgica molecular en pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por IgE.

**Perfil de sensibilización molecular en pacientes con enfermedades alérgicas
mediadas por IgE: un estudio multicéntrico**

Propuesta de nombre corto:

Registro de sensibilización molecular en pacientes con enfermedades alérgicas.

RESEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El perfil de sensibilización molecular del paciente con alergia mediada por IgE discrimina entre sensibilización especie-específica o sensibilización por reactividad cruzada por lo que mejora la precisión diagnóstica, orienta el tratamiento (para la selección de alérgenos en inmunoterapia o dietas de exclusión) y el pronóstico con base en patrones moleculares. En México, no se cuenta con estudios que hayan determinado el perfil de sensibilización alérgica molecular mediadas por IgE en niños y adultos con enfermedades alérgicas. El registro del perfil de sensibilización molecular a través del uso de un sitio web representa una oportunidad única para describir los patrones de sensibilización alérgica molecular en niños y adultos mexicanos con enfermedades alérgicas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil de sensibilización alérgica molecular en niños y adultos con enfermedades alérgicas mediadas por IgE?

ANTECEDENTES

El análisis diagnóstico del paciente con alergia está fundamentado en los síntomas y en la identificación de la sensibilización alérgica mediada por Inmunoglobulina E (IgE) específica al extracto alérgico (por ejemplo, polen del ciprés) o a un componente molecular del alérgeno (por ejemplo, Cup a 1 del polen del ciprés). Actualmente en México, la prueba cutánea es la técnica de elección para identificar la sensibilización alérgica a aeroalérgenos o trofoalérgenos, ya que es un procedimiento costo efectivo, seguro, con una adecuada sensibilidad y de resultados inmediatos; sin embargo, sólo identifica el perfil de sensibilización al extracto alérgico. En México, se han realizado estudios epidemiológicos en relación con el perfil de sensibilización al extracto alérgico; donde se han identificado a los ácaros de polvo casero, los pólenes de pastos y árboles como los principales agentes responsables de producir la sensibilización^{1,2}; con respecto a la alergia alimentaria, los estudios epidemiológicos muestran la sospecha clínica de alergia alimentaria y/o la sensibilización a alimentos^{3,4}. En cuanto al síndrome aeroalérgenos-alimentos (síndrome de alergia oral) hay estudios nacionales que informan cuáles son los alimentos que ocasionan la sintomatología⁵.

El diagnóstico molecular permite identificar el perfil de sensibilización del paciente dirigido a los componentes moleculares del alérgeno y mejora la precisión diagnóstica ya que permite identificar moléculas de sensibilización especie-específica de moléculas de reactividad cruzada, permite identificar moléculas asociadas con un mayor riesgo de reacciones sistémicas, permite orientar la respuesta al tratamiento (ya sea selección de alérgenos para inmunoterapia, ya sea para excluir alimentos en dieta). El diagnóstico molecular puede realizarse únicamente *in vitro*, tras la determinación sérica en los

pacientes con alergia mediada por IgE; mejora la sensibilidad y especificidad analítica, así como la especificidad diagnóstica en comparación con la prueba cutánea, provee resultados cuantitativos o semi-cuantitativos (según la plataforma) y el procesamiento es automatizado. En la actualidad existen diferentes alternativas comerciales para realizar determinaciones de IgE específica *in vitro*, dichas pruebas diagnósticas deben de ofrecer un balance óptimo ente sensibilidad y especificidad, así como ofrecer una amplia gama de alérgenos tanto nativos como recombinantes. Immuno CAP es la prueba *in vitro* considerada el estándar de referencia ya que es la que cuenta con mayor soporte de evidencia y con base en ella se comparan las demás pruebas *in vitro*. En México están disponibles como plataformas de análisis sencillo o *singleplex* ImmunoCAP (*Thermo Fisher Scientific*) e Immulite (Siemens) y como plataformas de análisis múltiple o *multiplex* ImmunoCAP ISAC (*Thermo Fisher Scientific*) y ALEX (*Macro Array Diagnostics*). Las características de cada una se resumen en la siguiente tabla⁶:

Método diagnóstico <i>in vitro</i>	Componentes moleculares de alérgenos	Método de lectura	Método de resultados
ImmunoCAP	>100	Fluorimetría	<i>Singleplex</i> /cuantitativa
Immulite	33	Quimioluminiscencia	<i>Singleplex</i> /cuantitativa
ImmunoCAP ISAC	112	Fluorimetría	<i>Multiplex</i> /semicuantitativa
ALEX	>170	Colorimetría	<i>Multiplex</i> / IgE total semicuantitativa/ IgE específica cuantitativa

Los resultados no son comparables ni intercambiables de un método diagnóstico a otro, pues no se dispone de unidades de referencia estandarizadas entre los métodos; por esta razón, es aconsejable utilizar el mismo método durante el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente, de no hacerlo así, puede repercutir negativamente en dichos aspectos.

Se ha descrito el perfil de sensibilización molecular en distintas poblaciones, los estudios de cohorte poblacional MeDALL (*Mechanisms of the Development of Allergy*) y MAS (*German Multicenter Allergy Study*) han permitido dar seguimiento al patrón del perfil de sensibilización en población pediátrica, así como estratificar a la población de acuerdo con el perfil de sensibilización molecular y a la evolución de la sintomatología alérgica, principalmente en el asma. Los resultados obtenidos a partir de estos estudios han permitido establecer los conceptos de “dispersión molecular” y de “molécula iniciadora”, que hacen referencia al patrón molecular que se adquiere con el paso del tiempo y cuáles son las moléculas alérgicas que se presentan al inicio⁷. También se ha mostrado que existe una proporción directa entre la edad y el número de moléculas alérgicas^{8,9}. El diagnóstico molecular permite conocer cuál es la proteína alérgica, su función biológica y propiedades físico-químicas. Esto adquiere relevancia en el contexto clínico ya que se puede establecer la sensibilización a un panalérgeno (presente en diferentes fuentes alérgicas) y discriminar un sobre-diagnóstico de pacientes “polisensibilizados”¹⁰; en alergia alimentaria orienta hacia las formas de preparación cuando hay proteínas lábiles o resistentes al calor y a la digestión¹¹. En México, no contamos con estudios epidemiológicos previos que hayan descrito el perfil de sensibilización molecular en pacientes con alergia mediada por IgE. El diagnóstico

molecular representa toma de decisiones orientadas hacia la medicina personalizada en el campo de la alergia.

En las últimas décadas han surgido iniciativas internacionales para determinar el perfil de pacientes con ciertos escenarios clínicos. Los médicos registran variables epidemiológicas, clínicas y biomarcadores que han permitido la recolección de datos, análisis y conocimiento acerca del perfil en vida real de los pacientes desde diversas partes del mundo. En el campo de la alergia e inmunología clínica destaca el registro de pacientes con asma grave: ISAR (*International Severe Asthma Registry*)¹², registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias: *LASID PID Registry*¹³, registro de pacientes con anafilaxia: *Anaphylaxie*¹⁴, registro de pacientes con urticaria crónica: *CURE*¹⁵. En México se podría innovar con la iniciativa acerca del registro del perfil de sensibilización molecular alérgica.

HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio de carácter descriptivo, no amerita el planteamiento de una hipótesis.

OBJETIVOS

General

1. Determinar el perfil de sensibilización alérgica molecular en pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por IgE.
 - a. Describir los componentes moleculares que más frecuentemente sensibilizaran a los pacientes con alergia respiratoria.
 - b. Describir los componentes moleculares que más frecuentemente sensibilizaran a los pacientes con alergia alimentaria.
 - c. Describir los componentes moleculares que más frecuentemente sensibilizaran a los pacientes con alergia al látex.
 - d. Describir los componentes moleculares que más frecuentemente sensibilizaran a los pacientes con alergia al veneno de himenópteros.
 - e. Describir los componentes moleculares que más frecuentemente sensibilizaran a los pacientes con historia de anafilaxia.
 - f. Describir los componentes moleculares que más frecuentemente sensibilizaran a los pacientes con dermatitis atópica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se tratará de un estudio de corte transversal, retrolectivo, multicéntrico.

Universo de estudio

Pacientes con enfermedad alérgica mediada por IgE.

Muestra y muestreo

Se hará un muestreo no probabilístico, casos consecutivos.

Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se tomará en consideración la fórmula para estimar una proporción (prevalencia) en población infinita:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2(pq)}{d^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra.

Z_{α} = valor de Z relacionado con α , 1.96, seguridad del 95%.

p = proporción esperada, 90%.

q = 1 – p, 10%.

d^2 = precisión, 3%.

Entonces, bajo los siguientes supuestos, un nivel de confianza del 95%, un error alfa permitido del 5%, una precisión del 3% y una frecuencia de sensibilización a ácaros del polvo casero en pacientes con enfermedades alérgicas del 90%, el tamaño mínimo de la muestra es de 384 sujetos, ajustado a una pérdida posible del 20%, entonces la muestra es de 480 pacientes.

Grupo de estudio

Se tratará de un solo grupo de estudio,

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor a un mes de vida.
- Padecer alguna de las siguientes enfermedades alérgicas: rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, asma alérgica, alergia alimentaria mediada por IgE, síndrome de la alergia oral, alergia al látex, alergia al veneno de himenópteros, anafilaxia, dermatitis atópica.
- Contar con resultado del perfil de sensibilización positivo al menos a UN componente molecular alergénico determinado *in vitro* por alguna de las siguientes técnicas comercialmente disponibles: ALEX, IMMUNOCAP, IMMUNOCAP-ISAC, IMMULITE.
- Aceptar participar en el estudio a través de firmar un consentimiento informado por escrito. Aceptar participar en el estudio a través de firmar un asentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- Paciente con alergia a medicamentos.
- Contar con resultado del perfil de sensibilización molecular negativo.

Criterios de eliminación

- Pacientes que, posterior al enrolamiento de sus datos clínicos y paraclínicos decidan retirar su consentimiento para seguir participando en el estudio.

Operacionalización de las variables

En el presente estudio se analizarán las siguientes variables.

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medida	Estadísticos
Edad	Edad indicada por el paciente	Cualitativa nominal	1= 0 a 5 años 2= 6 a 11 años 3= 12 a 18 años 4= 18 a 59 años 5= 60 o más años	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Sexo	Condición biológica que identifica al paciente como hombre o mujer	Cualitativa nominal	0= masculino 1= femenino	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Escolaridad	Grado escolar completo	Cualitativa ordinal	1= ninguna 2= primaria completa 3= secundaria completa 4= preparatoria completa 5 = licenciatura completa 6 = posgrado	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Vivienda	Condición que identifica dónde está localizado el	Cualitativa nominal	0= rural 1= urbano	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.

	hogar. Definir, ¿Qué será cada una de ellas?			
Historia familiar de atopia	Historia en familiar de primer grado de enfermedad alérgica (rinitis alérgica, asma, alergia alimentaria, alergia a medicamentos, alergia a picadura de himenópteros, dermatitis atópica)	Cualitativa nominal	0 = no 1 = sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Rinitis Alérgica	Entidad caracterizada por síntomas nasales crónicos, con exacerbación intermitente o de forma persistente.	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Asma	Entidad caracterizada por síntomas respiratorios crónicos, controlado, parcialmente controlado o descontrolado.	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Alergia oral	Entidad caracterizada por síntomas localizados a orofaringe inducidos tras la ingesta de alimentos	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Alergia alimentaria	Entidad caracterizada por síntomas inducidos tras la ingesta de alimentos,	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.

	generalmente sistémicos, reproducibles cada vez que come el alimento.			
Alergia al látex	Entidad caracterizada por síntomas inducidos tras la exposición o contacto de material que contenga látex.	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Alergia a veneno de himenópteros	Entidad caracterizada por síntomas inducidos tras el piquete de himenópteros, generalmente sistémicos	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Anafilaxia	Entidad caracterizada por afección multisistémica tras el contacto o la exposición de un alérgeno	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Dermatitis atópica	Entidad caracterizada por lesiones ecematosas en piel acompañadas de prurito intenso.	Cualitativa nominal	0= no 1= sí	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Escala de gravedad de la alergia	Estratificación según la gravedad de las manifestaciones clínicas (objetivo por médico)	Cualitativa ordinal	0 = leve 1 = moderada 2 = grave	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.
Escala de gravedad de la alergia	Estratificación según la gravedad de las manifestaciones clínicas (subjetivo por paciente)	Cualitativa ordinal	0 = ninguna 1 = leve 2 = moderada a grave	Frecuencia, proporciones, prueba de la chi cuadrada.

	Utilizando Escala Visual Análoga			
Niveles de IgE específica sérica hacia componentes moleculares alergénicos	Niveles séricos >0.35 kUA/L de IgE específica a los Componentes moleculares comercialmente disponibles en plataforma ALEX, ImmunoCAP, Immulite.	Cuantitativa continua	kUA/L	Media, mediana, rango intercuartil, prueba t de Student o U de Mann-Whitney
Niveles de IgE específica sérica hacia componentes moleculares alergénicos	Niveles séricos > 0.35 kUA/L de IgE específica a los Componentes moleculares comercialmente disponibles en plataforma ImmunoCAP-ISAC	Cualitativa nominal En la casilla previa, ver negritas, pareciera que es dicotómica.	ISU-E	

Descripción de procedimientos

Se invitará a participar en el estudio a todos aquellos alergólogos con certificación vigente por parte del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia (CONICA) así como médicos residentes de la subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica en México cuyos centros formadores acepten participar como colaboradores del proyecto. Se tendrá un código de registro para alergólogo. El registro se llevará a cabo únicamente en los pacientes que cuenten con resultados positivos hacia componentes moleculares alergénicos y se considera un requisito para ingresar los datos del paciente al registro.

IMMUNOCAP IgE >0.35 kUA/L

ALEX IgE >0.35 kU/L

IMMUNOCAP-ISAC IgE > 0.35 ISU-E

IMMULITE IgE > 0.35 kU/L

Además, se registrarán otras variables demográficas (género, edad, escolaridad, tipo de vivienda) y complementarias al diagnóstico alergológico (antecedente de atopia, gravedad de la enfermedad alérgica, perfil de sensibilización por prueba cutánea, *prick by prick* o por IgE específica al extracto total, niveles séricos de IgE total, eosinófilos en sangre periférica, alérgeno seleccionado para inmunoterapia con alérgeno o alimento seleccionado para dieta de exclusión).

SITIO WEB DEL REGISTRO

El registro se llevará a cabo por medio de una aplicación web que estará alojada en el dominio <https://resema.org>

En este sitio web se podrán registrar los y las alergólogas con lo que obtendrán un usuario y una contraseña con los que podrán entrar al sitio, mantener un perfil y registrar a sus pacientes sensibilizados.

El sitio del registro contará con un formulario de registro de perfiles de sensibilización alérgica, con el que cada especialista puede capturar sus registros de sensibilización.

El sistema de registro de perfiles de sensibilización SRPS contará con todos los reactivos de los sistemas de diagnóstico de alergia molecular. Estos reactivos pueden ir aumentando conforme las pruebas vayan evolucionando.

El sistema permite exportar la relación de de los perfiles y contabilizar la reactividad hacia un alérgeno u otro en una población o lugar geográfico.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL SITIO WEB DEL REGISTRO

El sitio del registro se desarrollará con base en Wordpress. Esto por la facilidad con la que se administra y por que puede alojarse prácticamente en cualquier hospedaje web.

La base de datos es fácilmente administrable ya que es una base de datos SQL que se puede exportar o a la que se le puede extraer la información de una forma sencilla.

Además, al ser un desarrollo de software libre y de código abierto se puede extender funcionalmente por medio de plugins y puede ser administrado por cualquier desarrollador en un futuro o se le puede extraer la información de una forma sencilla.

Los perfiles de sensibilización se guardarán en la base de datos como Custom Post Types. Esto nos permite guardarlos como objetos independientes para que cada reactivo se guarde como metadatos, estos metadatos pueden ser exportados o filtrados por región geográfica.

Plan de análisis estadístico:

- En las variables cuantitativas con distribución normal se estimará la media y su respectiva desviación estándar.
- Las variables categóricas se expresarán como frecuencias y proporciones.
- Las variables continuas se compararan con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con su distribución.
- Las variables cualitativas se compararán con la prueba de la Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher.
- Un valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo.
- El análisis de los datos se realizará con el programa IBM SPSS *Statistics Version 23.0 software*.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las actividades realizadas durante este estudio no implican la realización de procesos experimentales. Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularán con lo establecido en los artículos comprendidos en el Capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987. Además, se regirán por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (principios generales; riesgo, costos y beneficios; requisitos científicos y del protocolo de investigación; comités de ética; privacidad y confidencialidad; consentimiento informado; publicación y difusión de resultados) y de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la Comisión Nacional de Bioética. Para el ingreso al presente estudio se obtendrá Consentimiento Informado (a todos los pacientes mayores de 18 años, así como a los

cuidadores primarios de los pacientes menores de 18 años) y Asentimiento Informado según corresponda (ver Anexos 6 y 7). Así como la autorización para utilizar los datos del registro obtenido con fines de investigación científica y de publicaciones científicas.

FINANCIAMIENTO

No se cobrará por ninguno motivo al paciente ni a los médicos, no habrá ningún tipo de incentivo de tipo monetario. Se solicitará apoyo económico para cubrir con los gastos derivados del sitio web, así como el mantenimiento del mismo y el asesoramiento a los alergólogos al momento del registro y al momento de ingresar los datos de sus pacientes. Se solicitará apoyo económico de ThermoFisher Scientific, Laboratorio de Alergia Molecular, Abalat, Laboratorio Médica Sur dirigido al Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia A.C. (COMPEDIA). Con el apoyo también se cubrirán los gastos derivados del procesamiento de los datos con equipo de metodología y analítica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Ago-Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021	Ene-Dic 2022
Elaboración del Protocolo	X			

Presentación de protocolo a médicos participantes	X			
Evaluación por Comités		X		
Solicitud de patrocinio para costo del micrositio		X	X	
Socialización del proyecto				X
Reclutamiento de colaboradores				X
Reclutamiento de pacientes				X
Recolección de datos				X
Obtención y análisis de los resultados				X
Presentación del trabajo en foros de discusión				X
Preparación del manuscrito				X
Publicación del manuscrito				X
Informes a Comités de Investigación				X

Referencias

- ¹ Larenas-Linnemann, D., Michels, A., Dinger, H., Shah-Hosseini, K., Mösges, R., Arias-Cruz, A., Ambriz-Moreno, M., Barajas, M. B., Javier, R. C., de la Luz Cid Del Prado, M., Moreno, M. A., Almaráz, R. G., García-Cobas, C. Y., Garcia Imperial, D. A., Muñoz, R. G., Hernández-Colín, D., Linares-Zapien, F. J., Luna-Pech, J. A., Matta-Campos, J. J., Jiménez, N. M., ... Rodríguez-Ortiz, P. G. (2014). Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clinical and translational allergy*, *4*, 20. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-20>
- ² Ramirez-Leyva, D. H., Díaz-Sánchez, L., Citlaly-Ochoa, M., & Ornelas-Aguirre, J. M. (2021). Patterns of allergen sensitization in patients with asthma in Yaqui Valley, Mexico. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1941086>
- ³ Bedolla-Pulido, T. R., Bedolla-Barajas, M., Morales-Romero, J., Bedolla-Pulido, T. I., Domínguez-García, M. V., Hernández-Colín, D. D., & Flores-Merino, M. V. (2019). Self-reported hypersensitivity and allergy to foods amongst Mexican adolescents: Prevalence and associated factors. *Allergologia et immunopathologia*, *47*(3), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.09.004>
- ⁴ Ruiz Segura, L. T., Figueroa Pérez, E., Nowak-Wegrzyn, A., Siepmann, T., & Larenas-Linnemann, D. (2020). Food allergen sensitization patterns in a large allergic population in Mexico. *Allergologia et immunopathologia*, *48*(6), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.02.004>
- ⁵ Bedolla-Barajas, M., Bedolla-Pulido, T. R., Flores-Merino, M. V., Jiménez-Rosales, A., & Domínguez-García, M. V. (2019). Oral allergy syndrome amongst young Mexicans: prevalence and associated factors. *European annals of allergy and clinical immunology*, *51*(1), 15–20. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.59>
- ⁶ Casas, María L., Esteban, Ángel, González-Muñoz, Miguel, Labrador-Horrillo, Moisés, Pascal, Mariona and Teniente-Serra, Aina. "Proyecto VALIDA: Validation of ALlergy In vitro Diagnostics Assays (Herramientas y recomendaciones para la valoración de las pruebas in vitro en el diagnóstico de la alergia): " *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 1, no. 4, 2020, pp. 20200022. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0022>
- ⁷ Matricardi, P. M., Dramburg, S., Potapova, E., Skevaki, C., & Renz, H. (2019). Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *143*(3), 831–843. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1021>
- ⁸ Scala E. Alessandri C. Bernardi M.L. Ferrara R. Palazzo P. Pomponi D. et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23 077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 911-921

⁹ Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, Bazurro G, Tosca M, Rossi G.A. et al. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 433-440

¹⁰ Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 1.

¹¹ Scala E, Alessandri C, Palazzo P, et al. IgE recognition patterns of profilin, PR-10, and tropomyosin panallergens tested in 3,113 allergic patients by allergen microarray-based technology. *PLoS ONE* 2011; 6: e24912.

¹² <https://isaregistries.org/the-registry-2/>

¹³ <https://lasidregistry.org/>

¹⁴ <https://www.anaphylaxie.net/en/>

¹⁵ <https://www.urticaria-registry.com/>