



## **INTERACCIÓN DE LOS EFECTORES INMUNES EN EL MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA ALERGIA ALIMENTARIA**

**Autores:** Cenía de la Caridad Pérez Labrada<sup>1</sup>, Dayana Rosa Tellez Velázquez<sup>2</sup>, Gretel de la Caridad Urizarri Roselló<sup>3</sup>, Ana Elia Delgado Mosquera<sup>4</sup>, Meliza Milán Rodríguez<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Oftalmología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma. e-mail: [ceniaperez00@nauta.cu](mailto:ceniaperez00@nauta.cu)

<sup>2</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina General Integral. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma

<sup>3</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma.

<sup>4</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Oftalmología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma.

<sup>5</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Neurología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma.

### **Resumen**

**Introducción:** La alergia alimentaria es una patología que ha cobrado auge en los últimos años a nivel mundial. Afecta a diversos grupos de edades y tiene un fuerte determinante genético, pero los mecanismos principales que median esta afección son de tipo inmunológico. **Objetivo:** Describir la interacción de los efectores inmunes involucrados en el proceso de alergia a los alimentos.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica con el empleo de 21 artículos (80% de los últimos 5 años), 7 en español y 14 en inglés.

**Resultados:** La bibliografía revisada reportó que la alergia alimentaria es una respuesta humoral mediada por IgE, la cual desencadena un mecanismo que involucra a otras células de la inmunidad innata y adquirida, las cuales mediante la producción de mediadores químicos inducen respuestas inflamatorias en algunos tejidos.

**Conclusiones:** La alergia alimentaria se produce ante un desequilibrio en los diversos mecanismos que garantizan la tolerancia a los antígenos alimentarios. El mecanismo inmunopatológico de la alergia alimentaria está determinado por la interacción entre efectores como



IgE, mastocitos, eosinófilos y basófilos. Las manifestaciones clínicas se deben, principalmente a la acción de los mediadores químicos.

**Palabras clave:** alergia alimentaria, antígenos, tolerancia.

### **Introducción**

El término inmunidad deriva de la palabra latina *immunitas*, que se refiere a la protección frente a procesos legales de que disfrutaban los senadores romanos mientras permanecían en el ejercicio de su cargo. Históricamente, el término inmunidad ha hecho referencia a la protección frente a la enfermedad y, de forma más específica, frente a las enfermedades infecciosas.<sup>1</sup>

Los historiadores atribuyen a Tucídides, en el siglo V a. C. en Atenas, la primera mención a la inmunidad frente a una infección. La idea de una inmunidad protectora puede haber existido desde mucho tiempo antes, como indica la antigua costumbre china de hacer a los niños resistentes a la viruela haciéndoles inhalar polvos obtenidos de lesiones cutáneas de pacientes que se recuperaban de la enfermedad.<sup>1</sup>

En las décadas siguientes estas teorías fueron estudiadas por hombres de ciencia como Louis Pasteur, Charles Chamberland, Émile Roux, Koch, Metchnikoff, Ehrlich, Behring von Bordet, Richet y el joven Landsteiner, bajo la influencia de los descubrimientos de anticuerpos, diagnóstico serológico, anafilaxia y numerosos otros fenómenos y técnicas.<sup>2</sup>

Las células y las moléculas responsables de la inmunidad constituyen el sistema inmunitario, y a su respuesta conjunta y coordinada a la introducción de sustancias extrañas se le llama respuesta inmunitaria. La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra los microbios infecciosos. Sin embargo, sustancias extrañas no infecciosas pueden desencadenar respuestas inmunitarias.<sup>1</sup>

Los trastornos causados por respuestas inmunitarias se llaman enfermedades por hipersensibilidad. Existen reacciones de hipersensibilidad inmediata y otras de hipersensibilidad retardada.<sup>1,2</sup>

Actualmente, uno de los retos de la inmunología es combatir respuestas inmunopatológicas desencadenadas por el organismo ante sustancias



generalmente inocuas para el anfitrión, que se manifiesta por signos y síntomas característicos cuando este se expone a ellos, a lo que se le denomina alergia.<sup>3</sup>

En la labor diaria del médico general integral prevalece la llegada de pacientes con cuadros clínicos característicos de hipersensibilidad alérgica a alimentos. Por ello se realiza una revisión actualizada que permita esclarecer las bases inmunológicas de estos eventos de salud y que, a su vez, fortalezca la preparación de los galenos en el control y tratamiento de estas afecciones.

**Objetivo:** Describir la interacción de los efectores inmunes involucrados en el proceso de alergia a los alimentos.

#### **Materiales y métodos:**

Se realizó una revisión bibliográfica, empleando documentos y artículos en bibliotecas y portales digitales como Infomed y Scielo, haciendo uso de la información más actualizada relacionada con el tema. Se utilizaron 21 artículos, 7 en español y 14 en inglés, el 80% de los últimos 5 años. Estos artículos fueron seleccionados según su ajuste al objeto de estudio, para lo cual se realizó una evaluación profunda y detallada de los mismos. En esta fase se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.

#### **Desarrollo**

La inmunidad adaptativa sirve a la importante función de defender al anfitrión contra las infecciones microbianas, pero las respuestas inmunitarias también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedades.<sup>1</sup>

Las respuestas inmunitarias erradican normalmente a los microorganismos infecciosos sin una lesión importante de los tejidos del anfitrión. Sin embargo, estas respuestas se controlan en ocasiones de forma inadecuada, se dirigen inadecuadamente a los tejidos del anfitrión o las desencadenan microorganismos comensales o antígenos ambientales habitualmente inocuos.



En estas situaciones, la respuesta inmunitaria normalmente beneficiosa produce la enfermedad.<sup>1,3</sup>

Los trastornos causados por respuestas inmunitarias se llaman enfermedades por hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata dan lugar a alergia, hipersensibilidades e inflamación crónica, síntomas que se manifiestan en el transcurso de períodos muy breves después del estímulo inmunitario. Otros tipos de reacciones de hipersensibilidad tardan horas o días en manifestarse, y se denominan reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado.<sup>4</sup>

En la medicina clínica las afecciones derivadas de la hipersensibilidad inmediata, particularmente de la hipersensibilidad tipo I o mediada por anticuerpos IgE se denominan alergias o atopias, y los antígenos que las desencadenan alérgenos. La mayoría de ellos son proteínas ambientales frecuentes, productos animales y sustancias químicas que pueden modificar las proteínas propias.<sup>3,4</sup>

### **Alergia alimentaria**

Alergia es una respuesta inmune nociva, de tipo inflamatorio, mediada por IgE, que se desencadena en individuos que, por predisposición genética, se sensibilizan a antígenos externos llamados alérgenos, los cuales no son patógenos para la mayoría de los individuos. Esta predisposición genética se conoce como atopia.<sup>1,3,5</sup>

La alergia alimentaria se define como un efecto adverso en la salud proveniente de una respuesta inmune específica que se presenta de una manera reproducible luego de la administración de un alimento determinado. En este sentido, es importante diferenciarlo de la intolerancia alimentaria, la cual es definida como una reacción de hipersensibilidad a un alimento, producida por mecanismos no inmunológicos, tal es el caso de reacciones tóxicas (escombroidosis), farmacológicas (cafeína, teofilina), metabólicas (intolerancia a la lactosa) y por causas no definidas.<sup>6,7</sup>

Desde una perspectiva anatómica, el tejido linfoide asociado al intestino es el mayor órgano inmunitario del organismo y resulta esencial en la coordinación



de dos reacciones inmunitarias contrapuestas: protección frente a patógenos y supresión de respuestas inmunitarias inapropiadas contra antígenos inocuos procedentes de alimentos y bacterias comensales. El tubo digestivo está poblado desigualmente por un conjunto de células que participan en la inmunidad innata y adaptativa frente a antígenos extraños. Estas son linfocitos intraepiteliales y una población numerosa de células inmunitarias moradoras de la lámina propia, además de estructuras linfáticas organizadas, como placas de Peyer, folículos linfoides aislados y ganglios linfáticos mesentéricos, que drenan el intestino delgado y grueso. <sup>8,9,10</sup>

Estas estructuras son las encargadas de coordinar y controlar no solo la respuesta frente a microorganismos, sino también un fenómeno de suma importancia conocido como tolerancia oral. <sup>7,8</sup>

Esta se define como ausencia de respuesta sistémica a los antígenos tras la exposición inicial por vía oral. La participación relativa de los distintos lugares en la inducción de tolerancia podría depender de la naturaleza del antígeno y de cómo se maneja una vez superada la barrera epitelial intestinal. El medio ambiente inmunológico del sistema inmunitario de la mucosa facilita la tolerancia gracias a las interacciones coordinadas entre antígenos, CD y linfocitos T. La respuesta normal del sistema inmunitario de la mucosa, tolerancia inmunitaria activa a los antígenos alimentarios, está mediada en su mayor parte por un subgrupo especializado de CD digestivas que inducen Treg en respuesta a antígenos ingeridos por vía oral. Factores inmunitarios locales, incluida la producción de TGF $\beta$  y ácido retinoico por las propias CD digestivas, promueven esta respuesta de tolerancia. <sup>9,10</sup>

En este sentido, es amplio el debate respecto a la inducción de tolerancia en los lactantes. Los primeros estudios indicaron que la demora en la introducción de los sólidos combinada con la evitación materna durante la gestación y la lactancia podría proteger frente a la enfermedad alérgica al prevenir la sensibilización. Hasta hace muy poco tiempo, las directrices de expertos para lactantes con antecedentes familiares de alergia recomendaban típicamente demorar la introducción de alimentos alérgicos. Más recientemente, se ha planteado que los niños expuestos a cereales antes de los 6 meses



(comparados con los expuestos después de esta edad) están protegidos frente al desarrollo de IgE específica de trigo. Entonces, está cada vez más acertada la teoría de que demorar la introducción de alimentos en la dieta del lactante (especialmente de alimentos alérgenos) no es beneficioso. <sup>4</sup>

Según el concepto actual, las alergias y las enfermedades autoinmunitarias son el resultado de un desequilibrio entre una respuesta protectora Treg y una respuesta efectora que induce la enfermedad Th2. En el mantenimiento de este equilibrio también son importantes las concentraciones de IgG4 e IgA, denominados "anticuerpos protectores". <sup>11,12</sup>

### **Interacción de efectores inmunes**

Casi todos los alérgenos alimentarios importantes son glucoproteínas hidrosolubles que son relativamente estables ante calor, ácido y proteasas y, por ende, se digieren lentamente. Algunos alérgenos alimentarios (p. ej., la principal glucoproteína en los cacahuates [maní] es Arah1) también son capaces de actuar de manera directa como un adyuvante, y de promover una respuesta TH2 y producción de IgE en individuos susceptibles. Aunque existen más de 160 alimentos que pueden provocar reacciones alérgicas a las personas con alergias a los alimentos, la ley identifica a los ocho alimentos alérgenos más comunes. Estos dan cuenta del 90 por ciento de las reacciones alérgicas y constituyen la fuente de los que se derivan muchos otros ingredientes. Los ocho alimentos identificados por la ley son: leche; huevos; pescado (perca, lenguado, bacalao); crustáceos (cangrejos, langostas, camarones); frutos secos (almendras, nueces, pacanas); maní/cacahuete; trigo; soya. <sup>2,4,7</sup>

Los efectores inmunes que participan en el mecanismo de producción de la alergia alimentaria son: linfocitos T cooperadores productores de IL-4, IL-5 e IL-13, la inmunoglobulina E (IgE), mastocitos, eosinófilos y basófilos. El anticuerpo IgE es responsable de la sensibilización de los mastocitos y proporciona el reconocimiento del antígeno en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La IgE es el isotipo de anticuerpo que contiene la



cadena pesada  $\epsilon$ . Esta se une a los receptores para el Fc situados en los mastocitos y los activa. La formación de enlaces covalentes entre alérgeno de IgE sobre mastocitos, a lo largo del tracto gastrointestinal superior o inferior, puede inducir contracción de músculo liso y vasodilatación localizadas y, así, síntomas como vómitos o diarrea. La IgE circula como un anticuerpo bivalente y está normalmente presente en el plasma en concentraciones muy bajas, las cuales se elevan significativamente en los trastornos patológicos como las infecciones por helmintos y la atopia acentuada. En un sujeto alérgico a un antígeno particular, una gran proporción de la IgE unida al Fc $\epsilon$ RI en la superficie de los mastocitos es específica frente a ese antígeno. La exposición al antígeno entrecruza suficientes moléculas de IgE como para activar al mastocito. Por el contrario, en los sujetos no atópicos, las moléculas de IgE unidas a los mastocitos son específicas frente a muchos antígenos diferentes, todos los cuales pueden haber inducido una producción baja de IgE. Por tanto, ningún antígeno aislado entrecruza suficientes moléculas de IgE como para activar el mastocito. <sup>2,3,4,13</sup>

Los anticuerpos IgE solos no son destructivos. En lugar de eso, causan hipersensibilidad mediante unión a receptores Fc específicos para sus regiones constantes (Fc $\epsilon$ R), los cuales son expresados por diversas células de la inmunidad innata, entre ellas mastocitos, basófilos y eosinófilos. La unión de anticuerpos IgE a Fc $\epsilon$ R activa estos granulocitos, lo cual induce una cascada de señalización que hace que las células liberen hacia la sangre el contenido de gránulos intracelulares, un proceso llamado desgranulación. El contenido de los gránulos varía de una célula a otra, pero típicamente incluye histamina, heparina y proteasas. Junto con otros mediadores que son sintetizados por granulocitos activados (leucotrienos, prostaglandinas, quimiocinas y citocinas), estos mediadores actúan sobre tejidos circundantes y otras células inmunitarias, lo cual causa síntomas de alergia. Los autores encuentran de especial interés, que la vida media sérica de la IgE es bastante breve (sólo de dos a tres días), pero cuando está unida a su receptor sobre una célula de la inmunidad innata, la IgE es estable durante semanas. La IgE en realidad se une a dos receptores diferentes, el Fc $\epsilon$ RI de alta afinidad, del cual dependen casi



todos los síntomas que se asocian con alergia, y el FcεRII de afinidad más baja, que regula la producción de IgE por células B, así como su transporte a través de células. <sup>6,8,14</sup>

En las enfermedades alérgicas, los linfocitos T foliculares ( $T_{FH}$ ) son necesarios para la diferenciación de los linfocitos B productores de IgE, y los linfocitos cooperadores (TH2) desempeñan una función central en la reacción inflamatoria en los tejidos. Es probable que las células dendríticas del epitelio a través del cual entran los alérgenos capturen los antígenos, los transporten a los ganglios linfáticos de drenaje, los procesen y presenten los péptidos a los linfocitos T vírgenes CD4+. Los linfocitos T se diferencian entonces en linfocitos Th2 o en linfocitos T cooperadores foliculares, que secretan citocinas. Los principales factores que estimulan el desarrollo del subgrupo TH2 son las citocinas, especialmente la IL-4, que pueden producir varios tipos celulares. Además, la linfopoyetina estromal túnica, una citocina secretada por las células epiteliales de la piel, el intestino y los pulmones, potencia la capacidad de las células dendríticas tisulares y las células linfocíticas innatas de promover la diferenciación TH2. <sup>2,4,15</sup>

Los linfocitos TH2 diferenciados migran a los tejidos en que hay una exposición al alérgeno, donde contribuyen a la fase efectora inflamatoria de las reacciones alérgicas. Secretan citocinas, incluidas las IL-4 e IL-5, que actúan en combinación con los mastocitos y los eosinófilos para promover respuestas inflamatorias a los alérgenos dentro de los tejidos. La IL-4 induce la expresión del ICAM -1 endotelial que promueve el reclutamiento de eosinófilos y otros linfocitos TH2 en los tejidos. La IL-5 secretada por los linfocitos Th2 activa a los eosinófilos. La IL-13 estimula a las células epiteliales (p. ej., en las vías respiratorias) para que secreten cantidades aumentadas de moco, y la producción excesiva de moco es también una característica frecuente de estas reacciones. <sup>1,2,4</sup>

Los linfocitos Th2 secretan citocinas, incluidas las IL-4 e IL-5, que actúan en combinación con los mastocitos y los eosinófilos para promover respuestas inflamatorias a los alérgenos dentro de los tejidos. La IL-4 induce la expresión del ICAM -1 endotelial que promueve el reclutamiento de eosinófilos y otros linfocitos TH2 en los tejidos. La IL-5 secretada por los linfocitos Th2 activa a los



eosinófilos. La IL-13 estimula a las células epiteliales (p. ej., en las vías respiratorias) para que secreten cantidades aumentadas de moco, y la producción excesiva de moco es también una característica frecuente de estas reacciones. <sup>1,2,4</sup>

Los linfocitos B específicos frente a los alérgenos se activan por los linfocitos cooperadores foliculares presentes en los órganos linfáticos, como en las respuestas del linfocito B dependientes del linfocito T. En respuesta al ligando del CD40 y las citocinas, sobre todo la IL-4, producidas por estos linfocitos T cooperadores, los linfocitos B sufren un cambio de isotipo de cadena pesada y producen IgE. <sup>5,7,16</sup>

Es evidente que estas respuestas son predominantemente de tipo humoral, y como tal, una vez que cesa la agresión se retorna al estado basal gracias a su capacidad de autolimitación. Sin embargo, se desarrolla una memoria inmune mediada por: plasmocitos de vida larga y linfocitos B de memoria. <sup>2,4</sup>

La susceptibilidad de los individuos a respuestas atópicas tiene un fuerte componente genético que se ha mapeado a varios locus posibles mediante estudios de asociación de gen candidato, análisis de ligamiento en el ámbito del genoma, y estudios de expresión del genoma. Como podría esperarse a partir de la patogenia de la alergia y el asma, muchos de los locus de gen asociados codifican para proteínas que participan en la generación y regulación de la capacidad de respuesta inmunitaria (p. ej., receptores de la inmunidad innata, citocinas y quimiocinas y sus receptores, proteínas de MHC), así como en el remodelado de las vías respiratorias (p. ej., factores de crecimiento y enzimas proteolíticas). Otras proteínas que han quedado implicadas en predisposición hereditaria a alergia y asma son factores de transcripción y proteínas que regulan modificaciones epigenéticas <sup>17,18,19</sup>

En general las principales manifestaciones clínicas a identificar en la alergia alimentaria son: urticarias, sensación de hormigueo o comezón en la boca, inflamación de la cara, lengua o labios, vómitos o diarrea, calambres



abdominales, tos o silbidos al respirar, mareo o aturdimiento, inflamación de la garganta y cuerdas vocales, dificultad para respirar, pérdida de conciencia. <sup>20,21</sup>

### **Conclusiones**

La alergia alimentaria se produce ante un desequilibrio en los diversos mecanismos que garantizan la tolerancia a los antígenos alimentarios, coordinados principalmente por el tejido linfoide asociado al aparato gastrointestinal. El mecanismo inmunopatológico de la alergia alimentaria está determinado por la cooperación entre efectores como IgE, mastocitos, eosinófilos y basófilos. Los alimentos con mayor incidencia registrada como alérgenos alimentarios son la leche, huevo, pescado, mariscos, frutas secas y soya. Estos alérgenos, después de un proceso de sensibilización por parte del organismo, inducen una respuesta predominantemente humoral, mediada por el anticuerpo IgE, en la que también participan linfocitos T cooperadores(Th2) y linfocitos foliculares, linfocitos B, así como una serie de células innatas como mastocitos, eosinófilos y basófilos. Una vez que se desencadena la respuesta estos efectores liberan una serie de mediadores químicos que actúan sobre los tejidos y producen las manifestaciones clínicas características de la alergia.

### **Referencias Bibliográficas**

1. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai. Inmunología celular y molecular. 8va edición. Elsevier, España: Editorial Saunders; 2015.
2. Owen Judith A., Punt Jenni, Stranford Sharon A., Jones Patricia P. Kuby Inmunología. 7ma edición. México: McGRAW-HILL Education Editorial; 2014.
3. Pérez Martín O G, Gudelia Irma. Inmunología en el humano sano. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
4. Dean D. Metcalfe, Hugh A. Sampson, Ronald A. Simon, Gideon Lack. Alergias alimentarias. Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios. 5ta edición. Elsevier, España: Editorial Saunders; 2016.
5. Gutiérrez Diego. Manual Práctico de Alergia alimentaria. 1ra edición. España; 2013.



6. Antonio Peláez Hernández, Ignacio J. Dávila González. Tratado de Alergología. Tomo II. 1ra edición. España; 2007.
7. Robyn E. O’Hehir, Stephen T. Holgate y Aziz Sheikh. Middleton. Alergología esencial. Elsevier, España. Elsevier Inc; 2017
8. Amund Riiser. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clinical Immunology* (2015) 11:35. doi:10.1038/ctg.2016.54
9. West CE, Renz H, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Allen KJ, Vuillermin P, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):3–13.
10. Simon F. Thomsen. Epidemiology and natural history of atopic diseases, *European Clinical Respiratory Journal.* 2015 (citado el 9 de diciembre de 2019). 2:1. Disponible en: <https://doi.org/10.3402/ecrj.v2.24642>.
11. Benjamin T. Prince, Mark J. Mandel, Kari Nadeau, and Anne Marie Singh. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatr Clin North Am*(Internet). 2015 (Citado el 9 de diciembre de 2019); 62(6). <http://doi:10.1111/all.12174>.
12. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2017;93(2-3):97-108.
13. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014; 7:12. Disponible en: [www.nlm.nih.gov/medlineplus](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus)
14. Obata Y, Furusawa Y, Hase K. Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. *Immunol Cell Biol.* 2015. <http://doi:10.1016/j.jaci.2014.05.049>
15. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2016. <http://doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04133.x>.
16. Boyce J y cols. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol.*; 2010. <http://www.fda.gov/MedWatch>



17. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:380-400. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG116/Guidance>
18. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 8th edn. New York: Garland Publishing, a member of the Taylor & Francis Group; 2018. <http://doi:10.3389/fimmu.2015.00415>
19. Jay A. Lieberman & Scott H. Sicherer, *Diagnosis of Food Allergy: Epicutaneous Skin Tests, In Vitro Tests, and Oral Food Challenge*. *Curr Allergy Asthma Rep*. Published online: 5 de octubre de 2010. Disponible en: <http://doi:10.1053/j.gastro.2015.02.006>
20. Olivier CE, Argentão DGP, Santos RAPG, Silva MD, Lima RPS, Zollner RL. Skin Scrape Test: An Inexpensive and Painless Skin Test for Recognition of Immediate Hypersensitivity in Children and Adults. [Open Allergy J](#) .2018.
21. Cox, L. Overview of Serological-Specific IgE Antibody Testing in Children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015.