

**MAPEO TECNOLÓGICO DE SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADAS
CON LOS DISPOSITIVOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS
ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

MIGUEL ÁNGEL ZABALETA GÓMEZ



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
PROGRAMA QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS**

2020

**MAPEO TECNOLÓGICO DE SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADAS
CON LOS DISPOSITIVOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS
ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

MIGUEL ÁNGEL ZABALETA GÓMEZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de Químico
Farmacéutico

JUAN RICARDO URREGO ALVAREZ, Q.F Ph.D.

Director



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
PROGRAMA QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS**

2020

Nota de aprobación del jurado

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

La Universidad de Cartagena ni el jurado examinador, se hacen responsables de los conceptos emitidos en el presente trabajo

CARTAGENA DE INDIAS, 2020

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada la memoria de mi padre, quién me animó a este campo de estudio, por sus palabras y consejos que me dio cuando vivía físicamente.

A mi familia quienes con su amor, paciencia, esfuerzo y apoyo me han permitido llegar a cumplir hoy una meta.

Le agradezco a mi tutor de tesis, Dr. Juan Ricardo Urrego Álvarez por su dedicación, apoyo y la confianza que me brindó.

A mis profesores de pregrado, por sus enseñanzas académicas y de cómo enfrentar la vida, además les agradezco a todas las personas que integran esta gran universidad.

A todos mis amigos, por apoyarme y por extenderme su mano en momentos difíciles.

Finalmente le agradezco a la Universidad de Cartagena y a Dios.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Enfermedades alérgicas.....	6
2.1.1. Alergia.....	6
2.1.1.1. Sensibilización alérgica.....	7
2.1.1.2. Inflamación alérgica.....	8
2.1.2. Epidemiología de las enfermedades alérgicas.....	10
2.1.3. Alérgeno.....	13
2.1.4. Inmunoglobulina E (IgE).....	15
2.2.1 Sistemas de diagnóstico para las enfermedades alérgicas.....	15
2.2.1.1. Singleplex ImmunoCAP.....	16
2.2.1.2. ImmunoCAP multiplex (ISAC).....	16
2.2.1.3. Immulite 2000.....	17
2.2.1.4. Diagnóstico de componente resuelto.....	18
2.2.1.5. Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).....	18
2.2.1.6. Biosensores inmunológicos.....	19
2.2.1.7. Parche.....	22
2.2.1.8. Aptámero.....	22
2.2.1.9. Prueba de punción cutánea.....	23
2.2.2.1. Prueba intradérmica.....	24
2.2.2.2. Ensayos celulares: prueba de activación de basófilos.....	25
2.3. Propiedad intelectual.....	26
2.3.1. Propiedad industrial.....	26
2.3.2. Patente.....	26
2.3.2.1. Requisitos de patentabilidad.....	26
2.4. Solicitud de patente.....	27
2.4.1 Antecedentes de la invención.....	27
2.4.2. Descripción detallada.....	27
2.4.3. Dibujos de la invención.....	28
2.4.4. Resumen de la solicitud.....	28
2.4.5. Reivindicaciones de la invención.....	28

2.5.	Espacenet ®	28
2.6.	Sistema Internacional de Clasificación de Patentes (IPC)	28
2.7.	Sistema de Clasificación Cooperativa de Patentes (CPC)	29
2.8.	Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI)	30
2.9.	Prospección tecnológica	30
2.10.	Tecnología emergente	30
2.11.	Mapeo de patentes	31
2.12.	Vigilancia tecnológica	31
2.13.	Curva en “S”	31
2.14.	Fases del desarrollo de la tecnología	31
2.15.	Evolución acumulativa de las solicitudes de patentes	32
2.16.	Gephi	32
2.17.	Derecho de Prioridad	32
2.18.	Algoritmo Fruchterman Reingold	33
3.	METODOLOGÍA	33
3.3.	Etapas del procedimiento de investigación	33
3.3.1.	Etapa I: Definición de la base de datos.	33
3.3.2.	Etapa II: Determinación de los Códigos de clasificación de búsqueda 34	
3.3.3.	Etapa III: Estrategia de búsqueda y captura de patentes	34
3.3.4.	Etapa IV: Procesamiento de los datos	35
3.3.5.	Etapa V: Clasificación de las tecnologías y los solicitantes de las patentes 36	
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
6.	BIBLIOGRAFÍA	56
	ANEXOS	57

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Nomenclatura de algunos alérgenos.....	14
Tabla 2. Número de solicitudes de patentes según los códigos CPC.....	39
Tabla 3. Número de solicitudes de patentes según los códigos IPC.	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrategia de búsqueda usando "Búsqueda avanzada" en Espacenet@.	35
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos como método de diagnóstico para las enfermedades alérgicas.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 3. Distribución de las solicitudes por tipo de patente.	38
Figura 4. Evolución anual acumulativa de las solicitudes de patente relacionadas con los dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas entre los años 1968 a 2019 teniendo en cuenta la fecha de prioridad.....	41
Figura 5. Distribución de las solicitudes de patentes por país de depósito utilizando el número de publicación.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 6. Distribución de las solicitudes patentes relacionadas con los dispositivos como métodos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas por tipo de solicitante..	¡Error! Marcador no definido.
Figura 7. Distribución mundial de las solicitudes de patentes por empresas líderes en solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos utilizados para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Esta es una representación del algoritmo Fruchterman-Reingold en Gephi. Teniendo en cuenta que solo las empresas que solicitaron más de una patente se consideraron en el análisis (N = 20). Los nodos se movieron manualmente para evitar el solapamiento de etiquetas, el tamaño del nodo y el número representan la cantidad de solicitudes de patentes. El color se basa en la región continental: Verde para Europa, rojo para Asia, azul para América del Norte. US: Estados Unidos de América. DE: Alemania. GB: Reino Unido. JP: Japón. KR: Corea del Sur. CN: China.	46
Figura 8. . Clasificación de las solicitudes de patentes por tipo de tecnología.....	47
Figura 9. Subclasificación de la tecnología inmunoensayo. ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 10. Subclasificación de la tecnología relacionada con los chips	49
Figura 11. Clasificación de las solicitudes de patentes por tipo de alérgeno.	52
Figura 12. Distribución de las solicitudes de patentes referente a los alérgenos alimentarios.	52
Figura 13. Distribución de las solicitudes de patentes referente a los alérgenos ambientales.	53

LISTA DE ABREVIATURAS

CEPAL: Clasificación de Patentes Europeas.

CPC: Clasificación Cooperativa de Patentes.

CUP: Convenio de la Unión de París.

DBPCFC: Desafío doble ciego controlado con placebo.

EPO: Oficina Europea de Patentes.

FcεRI: Receptor de IgE de alta afinidad.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL-13: Interleukin 13.

IL-4: Interleukin 4.

IPC: Clasificación Internacional de Patentes.

Kd: Constante de disociación.

LC-MS/MS: Cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem.

ml: mililitro.

N: Nodo.

ng: nanogramo.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

OMPI: Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

RAST: Prueba de radioalergoadsorción.

TH2: T helper 2.

USPC: Clasificación de Patentes de los Estados Unidos.

USPTO: Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas son complejas y multifactoriales, siendo un grave problema de salud pública en el mundo. Por su complejidad, existe un gran interés en el desarrollo de nuevos métodos para su diagnóstico y tratamiento. Actualmente en la práctica clínica, la mayoría de los métodos diagnósticos usan los extractos totales alergénicos. No obstante, recientemente han surgido nuevas alternativas que pueden mejorar el diagnóstico clínico y el tratamiento como es el uso de proteínas recombinantes alergénicas que permiten conocer el perfil de sensibilización de manera exacta y así seleccionar mejores candidatos para el tratamiento con vacunas, además han surgido innovaciones en la tecnología de ELISA, como en la inmovilización de anticuerpos, en el campo de la bioingeniería microfluídica, desarrollo de biosensores y en el procesamiento de imágenes, entre otros. El presente estudio tiene por objetivo mapear los desarrollos tecnológicos referentes a los dispositivos utilizados como métodos de diagnóstico para las enfermedades alérgicas en el depósito de patentes de la Oficina Europea de Patentes (EPO). Se analizaron 224 solicitudes de patentes, las cuales cumplían con los criterios de inclusión establecidos y se analizaron aspectos clave como: tipo de depositante, país de depósito, tipo de tecnología usada y el tipo de fuente alergénica a detectar. Se observó que las tecnologías empleadas en el diagnóstico de las alergias mediante dispositivos varios siguen siendo emergentes, además los países que dominaron en los depósitos fueron China y Estados Unidos, a su vez las empresas chinas fueron las mayores solicitantes y las solicitudes de patentes relacionadas con las tecnologías de inmunoensayo fueron los líderes y el diagnóstico asociado a alérgenos alimentarios fueron los más reivindicados por los solicitantes.

1. INTRODUCCIÓN

Las alergias están dentro de las enfermedades crónicas más frecuentes en todo el mundo, es una de las principales causas de morbilidad hospitalaria y de ingresos a urgencia, por consiguiente, cabe destacar que su prevalencia está creciendo en los países del primer mundo, así como en los países pertenecientes al segundo y al tercer mundo, sobre todo los de habla inglesa y algunos de Latinoamérica, es decir, es un problema de salud pública, independiente al Índice de Desarrollo Humano (Miranda-machado & Hoyos-sánchez, 2016)

Un diagnóstico preciso de la alergia es esencial para proporcionar consejos apropiados sobre cómo prevenir y controlar las reacciones alérgicas (Sicherer & Sampson, 2014). El diagnóstico de las alergias depende de una historia clínica exhaustiva, así como de un marcador objetivo de sensibilización alérgica (Kattan & Sicherer, 2015). Las pruebas actuales de primera línea para evaluar la sensibilización a los alérgenos son las pruebas de punción cutánea y los inmunoensayos que miden principalmente los niveles de IgE específicos en suero, sin embargo, estos enfoques tienen una alta tasa de resultados falsos positivos y son malos predictores de la gravedad de las reacciones alérgicas (Carr et al., 2005; Vashist & Luong, 2018). Por lo tanto, a menudo se requiere confirmación diagnóstica con un doble ciego controlado con placebo (DBPCFC), si bien el DBPCFC se considera la prueba de diagnóstico de referencia, este ensayo es costoso, técnicamente desafiante, requiere de mucho tiempo y trabajo, además están asociados con importantes riesgos de seguridad, ya que pueden desencadenar reacciones anafilácticas (Muraro et al., 2014).

De igual forma existen limitaciones en los métodos convencionales que utilizan extractos de alérgenos totales para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas debido, por ejemplo a la presencia de otros componentes que pueden llegar a ser tóxicos, a la contaminación con alérgenos de otras fuentes, o la presencia de variaciones lote a lote debido a procedimientos de fabricación, sin embargo las nuevas técnicas de diagnóstico, denominadas colectivamente diagnóstico resuelto por componentes, han surgido como herramientas prometedoras para solventar dichos problemas, además de aumentar la especificidad en el diagnóstico de alergias asociadas a sensibilización por leche de vaca, huevo de gallina, maní, avellana, camarón entre (Flores Kim, McCleary, Nwaru, Stoddart, & Sheikh, 2018; Kattan & Sicherer, 2015; Valenta, Karaulov, Niederberger, Zhernov, et al., 2018).

Cabe resaltar también, el surgimiento de nuevas tecnologías asociadas al diagnóstico de las enfermedades alérgicas como el desarrollo de dispositivos de aplicación simultánea de alérgenos con reducción al dolor, inmunoensayos automatizados, donde pueden ser analizados varios alérgenos a la vez con poca cantidad de suero o sangre, además la aparición de dispositivos portátiles acoplados a teléfonos inteligentes para la detección de alérgenos, lo cual permite una interpretación objetiva y sencilla de los resultados contribuyendo entre otras cosas, ahorro de tiempo y dinero y una mayor adherencia a los esquemas terapéuticos posteriores al diagnóstico (Carr et al., 2005; Lupinek et al., 2014; Suzuki et al., 2011; Vashist & Luong, 2018).

Actualmente, la importancia de las patentes y su conexión directa con el desarrollo de la tecnología y la sociedad es indiscutible, ya que fomentan la investigación científica y su difusión, impulsando la creación de nuevos mercados, ofreciendo indicadores maduros y objetivos que reflejan las tendencias tecnológicas de desarrollo industrial(Chang, Lai, & Chang, 2009; Ferreira, 2009). Estos mapeos de patentes contribuyen a la toma de decisiones rápidas y confiables para la generación de nuevas invenciones, que muchas veces los desarrolladores no las consideran de manera intuitiva en la planeación de estrategias comerciales y desarrollo tecnológico (Blanchard, 2007; Moehrle & Passing, 2016).

En este orden de ideas, los estudios de tendencias tecnológicas están dentro de los principales soportes para llevar a cabo consensos y políticas para mitigar los problemas de salud. (Porter, Roessner, Jin, & Newman, 2002). Existen varios ejemplos de mapeo de solicitudes de patentes entre los que encontramos tecnologías asociadas a la inmunoterapia con alérgenos, tecnologías asociadas a implantes, tecnologías asociadas a evaluar agentes con potencial antimicrobiano y en tecnologías asociadas a la innovación de la vacuna contra el VIH (Clark et al., 2011; Leitzke, Souza, Burmann, Diniz, & Guerra, 2018; Silva et al., 2016; Valadas et al., 2018).

Por tal motivo en este trabajo se busca mapear los desarrollos tecnológicos referentes a los dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas en el depósito de patentes de la Oficina Europea de Patentes (EPO) , clasificando los tipos de tecnologías y de alérgenos empleados, utilizando los códigos del Sistema de Clasificación Cooperativa de Patentes (CPC) y de la

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) para la búsqueda de las patentes relacionadas con los dispositivos empleados en el diagnóstico de alergias, determinando la distribución geográfica y la evolución acumulativa de las solicitudes de patentes.

2. MARCO TEÓRICO

A continuación, se hará énfasis en conceptos relacionados con el desarrollo de la temática.

2.1. Enfermedades alérgicas

2.1.1. Alergia

El término alergia fue acuñado en el año 1906 por Clemens von Pirquet para describir reacciones exageradas del sistema inmune que exceden la inmunidad normal (Valenta, Karaulov, Niederberger, Gattinger, et al., 2018) . Gell y Coombs clasificaron las reacciones hiperinmunitarias que conducen a trastornos inmunes como la alergia, la autoinmunidad o el rechazo de trasplantes en los tipos I a IV, donde la tipo I corresponde a la alergia asociada a IgE, los tipos II y III describen hiperreacciones mediadas por IgG y tipo IV define reacciones mediadas por células T(Coombs, 1975).

La reacción hiperinmunitaria tipo I es una respuesta inmunológica anormal dada por el aumento de los anticuerpos IgE específicos, que tienen afinidad con los basófilos o mastocitos que actúan como receptores y en una segunda exposición al alérgeno se desencadena la liberación de mediadores proinflamatorios que causan la enfermedad (Akdis & Akdis, 2015). Es importante resaltar que un avance importante en la comprensión de la hipersensibilidad de Tipo I fue el descubrimiento en 1966 de la inmunoglobulina E (IgE) como responsable de la inflamación alérgica (Ishizaka, Ishizaka, & Hornbrook, 1966). Los principales componentes de la inflamación alérgica de tipo inmediato fueron anticipados por Prausnitz y Kuestner, quienes demostraron que la inflamación alérgica era específica para ciertos

alérgenos, podía ser transferida por un factor sérico específico (IgE) y requería un componente tisular (mastocitos) (Valenta, Karaulov, Niederberger, Gattinger, et al., 2018).

2.1.1.1. Sensibilización alérgica

Es la capacidad del alérgeno para provocar una respuesta de células TH2, donde la IL-4 e IL-13 impulsan la producción de IgE al promover la recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina en las células B. Los anticuerpos IgE circularán por todo el cuerpo y se unirán a sus receptores específicos, el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) se expresa principalmente en mastocitos, basófilos y en células presentadoras de antígeno en sujetos alérgicos (Blank, Charles, & Benhamou, 2016). El receptor de baja afinidad (FcεRII, CD23) se expresa principalmente en células B de individuos alérgicos (Sutton & Davies, 2015).

Muchos factores afectan la probabilidad de desarrollar sensibilización como el genotipo del huésped, tipo de alérgeno, concentración de alérgenos en el medio ambiente y la cooperación de otros agentes que pueden aumentar el proceso de sensibilización, el microbioma, la función de barrera de las vías respiratorias y la mucosa intestinal así como la piel. El deterioro de la función de barrera conduce a una mayor penetración de alérgenos, además la sensibilización alérgica también puede ser causada por una variedad de factores ambientales como infecciones virales, inflamación, humo de cigarrillo pero también propiedades intrínsecas de los alérgenos, ya que pueden resultar en una mayor alergenidad, como la actividad de la proteasa, a su vez pueden activar el sistema inmune innato directamente o al interferir con las señales de protección constitutivamente activas o ejercer efectos

adyuvantes Th2, sin embargo, esto se aplica solo a unos pocos alérgenos, mientras que la mayoría de los alérgenos no parecen tener propiedades intrínsecas que contribuyan a su alergenicidad (Valenta, Karaulov, Niederberger, Gattinger, et al., 2018).

2.1.1.2. Inflamación alérgica

Es producida en sujetos sensibilizados después de la exposición a un alérgeno específico. Una sola exposición a alérgenos produce una reacción aguda, que se conoce como una reacción de fase temprana o una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I (Galli, Tsai, & Piliponsky, 2008).

Reacciones de fase temprana

Las reacciones de fase temprana (o reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I) ocurren a los pocos minutos de la exposición al alérgeno y reflejan principalmente la secreción de mediadores inflamatorios por los mastocitos en el sitio afectado. En individuos sensibilizados, estos mastocitos ya tienen IgE específica de alérgeno unida a sus receptores de IgE de alta afinidad de superficie (FcεRI) (Galli et al., 2008).

Cuando se produce la reticulación de moléculas de IgE adyacentes por alérgenos bivalentes o multivalentes, la agregación de FcεRI desencadena un complejo proceso de señalización intracelular que da como resultado la secreción de tres clases de productos biológicamente activos: los almacenados en los gránulos citoplasmáticos, mediadores derivados de lípidos y recién sintetizados. citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, así como otros productos. La secreción de mediadores preformados ocurre cuando la membrana de los gránulos

citoplasmáticos de los mastocitos se fusiona con la membrana plasmática en un proceso llamado desgranulación o exocitosis compuesta, exponiendo el contenido del gránulo al ambiente externo. Los mediadores liberados incluyen aminas biogénicas, proteoglicanos de serglicina (heparina y condroitín sulfato), serina proteasas (triptasas, quimasas y carboxipeptidasas), otras enzimas, ciertas citocinas y factores de crecimiento que pueden asociarse con los gránulos como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) (Galli et al., 2008).

La liberación de mediadores preformados y derivados de lípidos contribuye a los signos y síntomas agudos asociados con las reacciones de fase temprana. Estos signos y síntomas varían según el sitio de la reacción, pero pueden incluir vasodilatación (que en parte refleja la acción de los mediadores sobre los nervios locales y produce eritema (enrojecimiento) de la piel o la conjuntiva), un aumento notable de la permeabilidad vascular (que conduce a la inflamación del tejido y, en los ojos, formación de lágrimas), contracción del músculo liso bronquial (produciendo obstrucción del flujo de aire y sibilancias), y aumento de la secreción de moco (exacerbando la obstrucción del flujo de aire en las vías respiratorias inferiores y produciendo secreción nasal), además los mediadores también pueden estimular los nociceptores de los nervios sensoriales (nervios no mielinizados tipo fibra C y nervios A δ finamente mielinizados) de la nariz, la piel y las vías respiratorias, lo que resulta en estornudos, picazón o tos (Galli et al., 2008).

2.1.2. Epidemiología de las enfermedades alérgicas

Las alergias son enfermedades complejas que resultan de interacciones entre múltiples factores ambientales, en que el cambio climático, la urbanización y la pérdida de biodiversidad alteran las fuentes, las emisiones y las concentraciones de los principales aeroalérgenos y contaminantes del aire, de ahí que se generen los grandes desafíos críticos que enfrenta la salud y la calidad de vida de un número cada vez mayor de pacientes alérgicos en la actualidad y en las próximas décadas (Cecchi, Amato, & Annesi-maesano, 2018).

Partiendo del hecho que estas enfermedades afectan a un segmento considerable de la población, lo que resulta en una carga socioeconómica significativa, ya que 300 millones de personas aproximadamente tienen asma, rinitis alérgica y la mitad de la población mundial tendrá una enfermedad alérgica en 2050, resaltando que el 50% de la población en general ya presenta sensibilización alérgica por lo menos a un alérgeno (Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, 2011).

Por otro lado, según un estudio internacional de Fase III de asma y alergias en la infancia la prevalencia de la rinitis alérgica varió entre 0,8 a 14,9% en niños de 6-7 años y 1,4 a 39,7% en niños de 13-14 años (Dp et al., 1997). Se puede indicar así mismo que en Asia, esta enfermedad afecta a una gran población en Corea del Sur con un 27% (Alsowaidi, Abdulle, Shehab, Zuberbier, & Bernsen, 2010; An et al., 2012).

Dentro de este marco, en los últimos 25 años Polonia ha experimentado una transformación política, social y ambiental a medida que avanzaba hacia prácticas más occidentalizadas, trayendo como consecuencia , el aumento la prevalencia del asma (Brozek, Lawson, Szumilas, & Zejda, 2015).

En Colombia, se han llevado a cabo varios estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de las enfermedades alérgicas, dentro de las cuales se encuentra, un estudio realizado en seis ciudades colombianas Bogotá, Cali, Medellín, Barranquilla, San Andrés y Bucaramanga con un tamaño de muestra de 6507. En la prevalencia del asma los autores encontraron que esta enfermedad es más frecuentes en niños de 5 a 11 años y en las ciudades de Bucaramanga y san Andrés. Con respecto a la rinitis alérgica, el grupo con mayor prevalencia fue el de 12 a 18 años y las ciudades con mayores casos de rinitis alérgicas fueron Medellín y Bucaramanga, por último en la dermatitis alérgica el grupo de 1 a 4 años tuvo la mayor prevalencia (Dennis et al., 2004). Además se puede apreciar, un estudio llevado en Cartagena para evaluar la prevalencia de la alergia alimentaria con un tamaño de muestra de 3099 individuos con edades entre 1 y 83 años, los autores evidenciaron que las mujeres tuvieron mayor prevalencia que los hombres, la rinitis tuvo mayor frecuencia, las verduras y frutas fueron los alimentos más implicados y la prevalencia fue mayor en individuos mayores a 16 años (Marrugo, Hernández, & Villalba, 2008). A su vez, en Cartagena realizaron un estudio para evaluar la prevalencia de la urticaria con un tamaño de muestra de 547 pacientes entre 1 y 58 años. La prevalencia fue de 7.1, donde el 55% de los pacientes con urticaria presentaron rinitis o asma (Miranda-machado & Hoyos-sánchez, 2016)

Por otro lado, en Cartagena evaluaron la prevalencia del asma infantil con un tamaño de muestra de 571 pacientes de entre 1 a 22 años de edad de escuelas públicas y privadas. La prevalencia fue de 8.7 y evidenciaron que el asma en Cartagena es subdiagnosticada (Miranda-machado & Hoyos-sánchez, 2016). Por otra parte, en la ciudad de Cali, llevaron a cabo un estudio para determinar la prevalencia del asma y la rinitis infantil, donde incluyeron 198 niños con una edad promedio de 3.3 años. La prevalencia global del asma en niños preescolares de la ciudad de Cali fue 20.6%, siendo mayor en niños de estratos socioeconómicos bajos, además la prevalencia global de rinitis alérgica fue 18.1%. Además se encontró que el riesgo de presentar asma entre los niños de estrato social bajo es 2.3 veces más que de los niños en estratos altos, mientras que la probabilidad de presentar rinitis en ese mismo estrato socioeconómico es rara (Arévalo-herrera et al., 2003).

Nuevos estudios muestran que niños residentes en la ciudad tienen mayor riesgo de padecer enfermedades alérgicas que los niños que habitan en zonas rurales, este fenómeno puede estar influido por la gran exposición a contaminantes ambientales como la polución en las grandes ciudades, que está asociada con recuentos polínicos más altos y continuos. Los síntomas del asma son exacerbados por la exposición a partículas como dióxido de sulfuro y dióxido de nitrógeno, sin embargo se ha encontrado que una reducción de estos contaminantes ambientales, produjo un aumento de la prevalencia en muchos países, incluyendo el Reino Unido. Por tanto, se considera que este punto no puede ser tenido en cuenta como factor de riesgo para enfermedades alérgicas. El hábito de fumar y la condición de fumador pasivo se han relacionado con un aumento del riesgo para desarrollar enfermedad

alérgica. El humo del tabaco es sin lugar a dudas el mayor contaminante al interior de las viviendas. Los hallazgos previos demuestran que los niños expuestos a humo de tabaco presentan con mayor frecuencia alergia y asma clínico, y en gran medida el tabaquismo de los padres marca su pronóstico (Arévalo-herrera et al., 2003).

2.1.3. Alérgeno

Sustancia no infecciosa que puede inducir la producción de IgE, de modo que la exposición posterior a esa sustancia induzca una reacción alérgica. Las fuentes comunes de alérgenos incluyen hierba y pólenes de árboles, caspa de animales (desprendimientos de la piel y el pelaje), partículas fecales de ácaros del polvo doméstico, ciertos alimentos (especialmente maní, nueces de árbol, pescado, mariscos, leche y huevos), látex, algunos medicamentos y venenos de insectos (Galli et al., 2008).

Los nombres de alérgenos son asignados por el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la OMS / IUIS a través de un proceso de presentación definido, este proceso garantiza que se asigne un nombre apropiado, aprobado y no redundante al alérgeno para cualquier publicación posterior. El beneficio de este sistema de nomenclatura es que los alérgenos se nombran de manera debidamente documentada, coherente y sin ambigüedades, creando y manteniendo la claridad entre las comunidades científica, clínica y reguladora (Pomés et al., 2018).

Los nombres de alérgenos consisten en las tres primeras letras del género, una letra del epíteto de la especie, seguida de un número arábigo. Los criterios esenciales para la aceptación de una proteína como alérgeno en la base de datos son Información sobre la purificación y caracterización de la proteína alérgica

candidata (peso molecular, punto isoelectrico), incluida la secuencia de aminoácidos, descripción de los donantes de suero humano alérgicos utilizados para probar la unión de IgE a la proteína candidata, demostración de unión específica de IgE con cinco sueros de pacientes relevantes (Pomés et al., 2018).

Tabla 1. Nomenclatura de algunos alérgenos.

Alérgenos: nombres		
Fuente de alérgenos	sistemáticos y originales	Peso molecular (kd)
A. Polen de malezas		
Asterales		
<i>Ambrosia</i>		
<i>artemisiifolia</i> (ambrosía corta)	Amb a 1; antígeno E	38
	Amb a 2; antígeno K	38
	Amb a 3; Ra3	11
	Amb a 5; Ra5	55
	Amb a 6; Ra6	10
	Amb a 7; Ra7	12
D. ácaros		
<i>Dermatophagoides</i>		
<i>pteronysinus</i> (ácaro)	Der p 1; antígeno P ₁	25
	Der p 2	14
	Der p 3; tripsina	28/30

2.1.4. Inmunoglobulina E (IgE)

Fue descubierta en 1966 y ha tenido gran importancia tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de trastornos alérgicos. La cuantificación de IgE específica de alérgenos es uno de los principales criterios de diagnóstico para alergias, además es el anticuerpo con la concentración más baja en sangre (50–200 ng / ml de IgE en individuos sanos frente a ~ 10 mg / ml para IgG) y el receptor de alta afinidad para IgE (Kd de ~ 10^{-9} a 10^{-10} M es FcεRI (Balbino, Conde, Marichal, Starkl, & Reber, 2018; Dullaers et al., 2012).

2.2.1 Sistemas de diagnóstico para las enfermedades alérgicas

La cuantificación de IgE específica de alérgenos y la historia clínica son las piedras angulares de la sensibilización a los alérgenos específicos, donde la primera prueba de laboratorio fue el RAST, el desarrollo de esta prueba permitió la primera identificación confiable de la IgE específica de alérgenos. Sobre la base de las ideas expuestas, la introducción de moléculas o componentes alérgicos, paralelamente ha contribuido en el desarrollo y mejoramiento de las tecnologías (automatización y rendimiento en la muestra) para el inmunodiagnóstico de las alergias (Valenta et al., 1991).

Los ensayos ImmunoCAP son una generación de RAST, se pueden realizar como singleplex (ImmunoCAP) y durante la última década, como multiplex (ImmunoCAP Immuno Solid Phase phase Allergen Chip [ISAC]) y han sido considerados como métodos clásicos para la detección cuantitativa de IgE debido a su uso generalizado

en muchos estudios clínicos en comparación con una prueba de pinchazo en la piel (Hage, Hamsten, & Valenta, 2017; Yang, Lee, Choi, Park, & Ryu, 2018).

2.2.1.1. Singleplex ImmunoCAP

Se basan en la unión de anticuerpos IgE específicos de alérgenos en suero u otros fluidos corporales a alérgenos acoplados a una fase sólida. La IgE unida se detecta posteriormente con una IgE antihumana marcada con enzimas, donde la intensidad de la fluorescencia es proporcional a la cantidad de IgE específica de alérgeno (Hage et al., 2017).

Este tipo de análisis se caracteriza por determinar los niveles de IgE frente a un analito alergénico específico, basado en el sistema de calibración de IgE total de la Organización Mundial de la Salud. Además, el exceso de alérgeno inmovilizado en la superficie del derivado de celulosa, permite la unión completa de los anticuerpos IgE, trayendo como consecuencia una alta sensibilidad, un amplio rango de ensayo lineal con buena precisión y reproducibilidad sin interferencia de los anticuerpos IgG (Hage et al., 2017).

2.2.1.2. ImmunoCAP multiplex (ISAC)

Es una tecnología que tiene la capacidad de cuantificar simultáneamente los niveles de IgE contra más de 100 moléculas alergénicas, es importante resaltar que el principio del ensayo es similar a ImmunoCAP singleplex, sin embargo, aquí las diversas moléculas alergénicas se detectan en pequeñas cantidades en un portaobjetos de vidrio recubierto con polímero en lugar de un alérgeno inmovilizado en una gran matriz de celulosa, los anticuerpos IgE unidos a los alérgenos se

detectan utilizando IgE antihumana marcada y la fluorescencia se mide con un escáner láser(Hage et al., 2017).

2.2.1.3. Immulite 2000

Es un inmunoensayo quimioluminiscente de tercera generación que permite tener al mismo tiempo 138 alérgenos diferentes, este sistema detecta los niveles de IgE en una fase fluida utilizando anticuerpos monoclonales y una escala estandarizada continúa calibrada. Su principio se basa en que los extractos alergénicos se acoplan a una matriz soluble biotinilada mediante diferentes agentes que varían según la naturaleza de los alérgenos. En un primer paso, el alérgeno, el suero del paciente y una perla recubierta con estreptavidina se incuban durante 30 minutos con agitación constante, luego se procede a un lavado y se agrega una mezcla de anticuerpos monoclonales anti-IgE conjugados con fosfatasa alcalina (2^a incubación de 30 minutos) (Lippi et al., 2007).

La velocidad del dispositivo es de 100 pruebas / hora y el primer resultado se obtiene después de 65 minutos (Guilloux & Hamberger, 2004). Los resultados se expresan en ng / ml; factor de conversión: ng FEU (unidades equivalentes de fibrinógeno) / ml · 0.5 ¼ ng / m (Lippi et al., 2007).

Las tecnologías Multiplex tienen la misma escala de calibración de 0 a 100 kUA / L y ofrecen una amplia gama de alérgenos en la plataforma de diagnóstico lo que facilita la prueba de alérgenos, pero difieren en los métodos de detección y sistemas de automatización (Yang et al., 2018).

2.2.1.4. Diagnóstico de componente resuelto

Es una solución de diagnóstico basada en microarrays capaz de analizar simultáneamente anticuerpos IgE específicos contra 112 componentes alergénicos, proporcionando patrones de sensibilidad para pacientes multisensibilizados o complejos, además permite diferenciar la reactividad cruzada, ayuda a descartar alergia, revela sensibilizaciones inesperadas y proporciona más información sobre pacientes con anafilaxia idiopática, a su vez, esta técnica ayuda a anticipar el riesgo y el tipo de reacción asintomática, local o sistémica (Miguel-Rodríguez et al., 2019)

2.2.1.5. Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)

El inmunoensayo se ha convertido en uno de los métodos más comunes en diagnóstico clínico e investigación. El ensayo de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA) por definición estricta, abarca cualquier inmunoensayo de fase sólida recubierto con anticuerpo o antígeno con una enzima involucrada en el proceso de generación de señal (He, 2013).

El procedimiento ELISA básico implica el recubrimiento de placas, el bloqueo, el lavado y la generación y medición de señales. La prueba ELISA, generalmente se realiza en placas de 96 pocillos o en tiras de 8 o 12 pocillos hechas de poliestireno, que se unen pasivamente a las proteínas (He, 2013).

En ELISA, los anticuerpos se unen comúnmente directamente al poliestireno a menos que los antígenos se unan para detectar anticuerpos en la muestra. Luego el área residual no recubierta de cada pocillo se satura con una proteína inerte (como BSA) para evitar cualquier unión inespecífica de los reactivos. Seguido, las muestras se agregan a los pocillos y se incuban para que el analito (antígeno o

anticuerpo de las muestras) se una a los anticuerpos recubiertos. Después el lavado de los pocillos elimina los materiales unidos no específicamente, lo que permite que los ELISA mida el analito específico dentro de la preparación. Finalmente, la reacción se cuantifica con un anticuerpo conjugado a enzima específico que, junto con un sustrato, induce un cambio proporcional en una reacción de color. La acumulación de capas a medida que avanza el ensayo, con el analito retenido entre los anticuerpos inmovilizados y los conjugados con enzimas, es la razón por la cual los ELISA se conocen coloquialmente como ensayos sándwich (He, 2013).

Desarrollar un método ELISA solía ser una tarea extraordinariamente compleja, que requería conocimientos y habilidades multidisciplinarios. Pero en la última década, las tecnologías involucradas en ELISA han mejorado significativamente, aunque los principios básicos siguen siendo los mismos (He, 2013).

2.2.1.6. Biosensores inmunológicos

Un biosensor utiliza un sistema biológico para medir una sustancia y diferenciar esta de otras en una matriz. Este dispositivo de medición consta de tres componentes: Un receptor biológico de especificidad apropiada para el analito (o material de prueba que se va a medir); un transductor para convertir el evento de reconocimiento en una señal física adecuada como óptica, electroquímica, termométrica y piezoeléctrica y un sistema de detección, que incluye análisis y procesamiento, que generalmente es eléctrico (Reed & Gimzewski, 2013).

Los biosensores son pequeños, autónomos, baratos, robustos e interactúan con los sistemas de laboratorio central existentes; puede ser usadas por personal no calificado; no necesitan una medición volumétrica de la muestra; solo se debe

agregar la muestra de prueba sin necesidad de agregar un reactivo adicional y el registro de datos es de fácil entendimiento (Reed & Gimzewski, 2013).

Los biosensores pueden clasificarse por sus modos de transducción como ópticos, electromecánicos, electroquímicos y adquisición de imágenes. Es importante mencionar que la mayoría de los biosensores electroquímicos están diseñados para la detección de alérgenos alimentarios (Pires, Dong, Hanke, & Hoivik, 2014).

Adquisición de imágenes

Se basa en obtener imágenes de las ronchas en un área de la piel que ha sido sometida a una prueba de punción cutánea para calcular su forma. El fundamento de esta tecnología radica en variar la iluminación de excitación en la piel (Neethirajan, Weng, Tah, Cordero, & Ragavan, 2018; Yanase et al., 2013).

Óptico

Detecta variaciones en la intensidad de la luz, índice de refracción o el patrón de interferencia (Mozaffari, Ebnali-Heidari, Abaeiani, & Moravvej-Farshi, 2018).

Electroquímico

La detección electroquímica implica la interacción de especies químicas con electrodos o sondas. Esta interacción da como resultado variaciones de señales eléctricas, tales como potencial o corriente, lo que permite el análisis cuantitativo de analitos objetivo. El fenómeno electroquímico se ocupa de dos efectos principales, se promueven reacciones químicas al pasar una corriente eléctrica a través del sistema de electrodos o las respuestas de los electrodos se activan debido a reacciones químicas específicas. Estos efectos generalmente ocurren en una célula electrolítica. Las reacciones de oxidación y reducción que ocurren en la superficie

de los electrodos son la base de las transferencias de electrones entre el electrolito (muestra) y los electrodos. En una celda electrolítica típica, el sistema de electrodos está formado por el electrodo de trabajo donde se analiza la detección de cierto analito. La configuración se completa agregando un tercer electrodo, titulado contraelectrodo. Este contraelectrodo se usa para minimizar la corriente eléctrica que fluye a través del electrodo de referencia, manteniendo así su potencial constante durante el funcionamiento de la celda electrolítica (Pires et al., 2014).

Mecánico

Los sistemas mecánicos a escala micro y nanométrica, principalmente voladizos, se han estudiado durante décadas para aplicaciones de sensores. Los dispositivos basados en voladizo generalmente operan en dos modos diferentes después de la unión del analito, desviación estática, donde la unión en un lado de un voladizo causa una tensión superficial desequilibrada que resulta en una desviación medible; modo dinámico y resonante, donde la unión en un voladizo provoca variaciones de su masa y, en consecuencia, desplaza la frecuencia resonante. Se pueden emplear varios métodos físicos para activar o detectar el movimiento en voladizo, incluidos los métodos mecánicos, ópticos, electrostáticos y electromagnéticos. Los dispositivos basados en voladizo se pueden realizar con diferentes formas y tamaños utilizando procesos de fotolitografía convencionales y micromaquinado a granel o de superficie. La detección basada en la mecánica puede no requerir etiquetado de biomoléculas. A menudo, las etiquetas hacen que el método de detección sea más complicado, lento y costoso, y podrían interferir con la función de los antígenos o anticuerpos. Otra característica de la tecnología

en voladizo es el potencial para fabricar grandes conjuntos de sensores para detección multimolecular (Pires et al., 2014).

2.2.1.7. Parche

Las primeras descripciones de prueba de parche de atopia datan de 1982, como "reacciones cutáneas inducidas en pacientes con dermatitis atópica mediante la aplicación de alérgenos alimentarios o aeroalérgenos en la piel no lesionada". Este tipo de prueba tiene como objetivo detectar reacciones alérgicas de tipo retardado, observadas en afecciones como dermatitis atópica (EA) o no mediados por IgE y no mediada por IgE (Hammond & Lieberman, 2018).

2.2.1.8. Aptámero

Los aptámeros son moléculas cortas de ADN / ARN que se obtienen de secuencias aleatorias de la biblioteca de oligonucleótidos mediante una tecnología de selección llamada evolución sistemática del ligando mediante enriquecimiento exponencial (SELEX). Los aptámeros pueden unirse específicamente a objetivos que incluyen iones, moléculas pequeñas, proteínas e incluso células enteras con alta afinidad. Los aptámeros poseen ventajas tales como tamaño pequeño, alta afinidad, buena estabilidad térmica, fácil síntesis con bajo costo y buena reproducibilidad, y fácil modificación con grupos funcionales, y por lo tanto son prometedores en muchas aplicaciones (Wang, Sun, & Zhao, 2020).

2.2.1.9. Prueba de punción cutánea

Es el método *in vivo* más simple para evaluar la presencia de sensibilización a IgE en humanos. Cuando se introduce un alérgeno específico a través de una lanceta en la piel de las personas alérgicas, los mastocitos dérmicos comienzan a desgranularse debido a la reticulación de la IgE específica del alérgeno unida a sus receptores de membrana. La desgranulación conduce a la liberación inmediata de histamina y otros mediadores, lo que induce una respuesta cutánea, caracterizada clínicamente por una roncha y eritema (brote) circundante que se puede medir para evaluar el grado de sensibilidad cutánea (Ansotegui et al., 2020).

La prueba de punción cutánea debe realizarse en piel normal, generalmente se aplican, por razones prácticas, en la superficie volar del antebrazo; pero otros sitios son igualmente efectivos. La fosa antecubital es la porción más reactiva del brazo, mientras que la muñeca es la menos reactiva. El lado cubital del brazo es más reactivo que el área radial. En los bebés, la espalda es el sitio preferido para la prueba de punción cutánea. Se recomienda que las pruebas no se realicen dentro de los 5 cm de la muñeca y a 3 cm de la fosa antecubital. Las pruebas cutáneas no deben realizarse en sitios de la piel con dermatitis activa, dermatografismo severo y tatuajes. El envejecimiento de la piel y el daño solar afectarán la reactividad de la piel. La ubicación de cada gota alérgica se puede marcar con un bolígrafo o una cuadrícula de prueba separadas 2 cm o más entre sí para evitar mezclarlas. La solución alérgica colocada en la piel debe pincharse inmediatamente (Ansotegui et al., 2020).

El dispositivo de punción se pasa a través de la gota en un ángulo de 90 ° a la piel con una presión suave durante 1 segundo. Debido a la variabilidad entre pacientes en la reactividad cutánea, es necesario incluir controles negativos y positivos al mismo tiempo que las pruebas de alérgenos en cada evaluación de pruebas cutáneas. Las soluciones de control positivo son fosfato de histamina, utilizado a una concentración de 5,43 mmol / L o 2,7 mg / ml, equivalente a 1 mg / ml de base de histamina y el control negativo puede ser solución salina o albúmina de suero humano glicerinado al 50% - solución salina (Ansotegui et al., 2020).

Las pruebas cutáneas deben leerse en el pico de su reacción y de manera estandarizada. Cualquiera sea el método, la prueba cutánea inmediata induce una respuesta que alcanza un pico en 8-10 minutos para la histamina y 15-20 minutos para los alérgenos. Las recomendaciones para la interpretación de la prueba son, considerar que el resultado de una prueba de punción cutánea es positivo si el diámetro de la roncha es 3 mm mayor que el control negativo y un resultado negativo en la prueba de punción cutánea si el diámetro de la roncha es inferior a 3 mm con un control positivo simultáneo de histamina (Ansotegui et al., 2020)

2.2.2.1. Prueba intradérmica

Las pruebas intradérmicas son importantes para revelar tanto la alergia inmediata mediada por IgE como la hipersensibilidad de tipo retardado. Cuando se usa para el diagnóstico de alergia tipo 1, se presenta un mayor riesgo de reacciones adversas, por lo que requiere altos niveles de experiencia técnica e interpretativa, por esta razón, generalmente se limita a un entorno clínico donde el equipo y el tratamiento de emergencia están fácilmente disponibles. La prueba

intradérmica está indicada principalmente en caso de sospecha de alergias respiratorias con prueba de punción cutánea negativo (Kränke & Aberer, 2009).

En la prueba intradérmica, se inyectan por lo general 0.02 mL con pequeñas agujas para producir una pequeña ampolla, y la medida de resultado es un aumento en el tamaño de la roncha con reacción de brote a los 20 minutos. El extracto alérgico debe diluirse (10–1000 veces o más) de las concentraciones utilizadas para la prueba de punción cutánea (Ansotegui et al., 2020).

2.2.2.2. Ensayos celulares: prueba de activación de basófilos

Los basófilos, como los mastocitos, se reconocen como células efectoras importantes en las respuestas de hipersensibilidad inmediata. Los basófilos expresan el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) y, por lo tanto, portan anticuerpos específicos de IgE (sIgE) en su superficie y se degranulan cuando el alérgeno retícula estos complejos de sIgE / FcεRI. Esta desgranulación de basófilos se puede detectar y cuantificar mediante técnicas de citometría de flujo. Dado que los mastocitos, una célula residente en tejidos que también expresa FcεRI, no son accesibles para *in vitro* pruebas de diagnóstico (Ansotegui et al., 2020).

La prueba de activación de basófilos se basa en la cuantificación citométrica de flujo de las alteraciones de los marcadores de activación específicos en la superficie (CD63, CD203c) o dentro de los basófilos (proteína quinasa activada por mitógeno p38 fosforilada, P-p38MAPK). Estos cambios pueden detectarse y cuantificarse en una sola célula mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales específicos acoplados a un fluorocromo (Hausmann, Gentinetta, Bridts, & Ebo, 2009)

2.3. Propiedad intelectual

Es un derecho al monopolio de una invención creada por la mente humana a partir de un conocimiento a priori y a posteriori derivado de la destreza y el esfuerzo de su inventor, teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, se quiere con ello significar que el término de propiedad intelectual sólo cubre a derechos absolutos, ya que abarca los campos industriales, científicos, literarios y artísticos, que son considerados derechos relativos (Márquez Robledo, 2004; Mutter, 2010; WIPO, 2004).

2.3.1. Propiedad industrial

Abarca aquellos bienes intangibles que surgen del desarrollo de la tecnología, industria y comercio, además, en cuanto a su protección esta requiere de un registro ante un organismo para su reconocimiento (OMPI, 2005).

2.3.2. Patente

Es el monopolio absoluto a una invención concedido por un estado al titular por un periodo de 20 años dentro de un límite geográfico, a cambio de la divulgación de la información que se apoya la investigación (Guasch, 2007).

2.3.2.1. Requisitos de patentabilidad

Para poder patentar se deben cumplir tres requisitos universales para así validar el derecho a la protección de la propiedad intelectual, la cual debe ser novedosa, útil y no evidente (Alemán Badel, 2012).

- Novedad, es decir, la idea no ha sido ingeniada por terceras personas por lo tanto no se encuentra en el estado de la técnica, tratando de profundizar, la información científica y técnica de la invención no debe existir antes de la fecha para la radicación de la solicitud de patente y esta se clasifica en novedad absoluta, la cual abarca antecedentes ocurridos a nivel mundial y novedad relativa que engloba antecedentes ocurridos en el país de origen (Alejandro, Rozas, Alejandra, & Leiva, 2017; OMPI, 2005)
- Utilidad: La patente debe ser apta para una aplicación industrial, es decir debe ser producida o utilizada en cualquier tipo de industria (Alejandro et al., 2017; OMPI, 2005)
- No evidencia, Es decir no debe ser obvia para una persona experta en el campo científico involucrado de la invención (Congreso, 2013).

2.4. Solicitud de patente

Documento radicado por el titular de la invención hacia la oficina de patente y está constituido por el título de la invención, nombre del inventor y solicitante, resumen, descripción detallada de la invención que indica cómo se construye, antecedentes, reivindicaciones y dibujos (Chile, 2010; OMPI, 2005).

2.4.1 Antecedentes de la invención

Plasman el estado de la técnica de la invención (OMPI, 2005).

2.4.2. Descripción detallada

Explicación de la invención para que pueda ser comprendida y posteriormente pueda ser reproducible (OMPI, 2005).

2.4.3. Dibujos de la invención

Explicación breve y clara de la invención, no debe contener argumentos que estén ausentes en las demás secciones (OMPI, 2005).

2.4.4. Resumen de la solicitud

Explicación breve y clara de la invención, no debe contener argumentos que estén ausentes en las demás secciones (OMPI, 2005).

2.4.5. Reivindicaciones de la invención

Es una de las partes más importantes del documento de patente y determina el alcance y la cobertura de la protección que se obtiene al concederse la patente (Harhoff, 2016).

2.5. Espacenet ®

Es una base de datos que se caracteriza por ofrecer de manera gratuita el acceso a más de 100 millones de documentos de patente expedidas desde 1836 principalmente proporcionadas por la Oficina Europea de Patentes (EPO) y la Comisión Europea, dadas en su mayoría por solicitudes de patente y en baja proporción por patentes otorgadas a nivel global, dentro de este orden de ideas, este banco originado por la ciencia se utiliza para tener un conocimiento general sobre el estado de la técnica, información de los últimos desarrollos tecnológicos llevados a cabo por los investigadores académico y la industria (Office, 2019).

2.6. Sistema Internacional de Clasificación de Patentes (IPC)

Fue Introducido el 7 de octubre de 1975 por el Arreglo de Estrasburgo de 1971, se caracteriza por ser usado a nivel mundial, se puede indicar así mismo que, su

actualización se lleva a cabo todos los años el primero de enero, dando como consecuencia una reclasificación a excepción de los documentos históricos. Además es importante señalar que, esta clasificación presenta una estructura jerárquica y se subdivide en secciones, clases, subclases, grupos, subgrupos y principalmente se divide en ocho secciones tecnológicas tales como Necesidades Humanas, Realizar Operaciones, Química, textiles, construcciones fijas e ingeniería mecánica, acompañadas de los símbolos A,B,C,D,E,F,G y H respectivamente (Office, 2019).

2.7. Sistema de Clasificación Cooperativa de Patentes (CPC)

Símbolo de clasificación el cual surgió exactamente el 1 de enero de 2013, con el propósito de reemplazar la Clasificación de Patentes Europeas (CEPAL) y la Clasificación de Patentes de los Estados Unidos (USPC) mediante un sistema bilateral realizado por estas dos entidades las cuales llevan su dirección, además es usado por la Oficina Europea de Patentes (EPO), la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) y algunas otras oficinas nacionales, para así reducir los tiempos para solicitar la patente, sin embargo, hay que resaltar que los símbolos de CPC hacen que la clasificación sea más exacta y eficiente, debido a que tiene más de 250000 subáreas, también se puede admitir que igual a la clasificación IPC, los documentos de la CPC, sufren actualizaciones que dan paso a la reclasifican con respecto al nuevo sistema y es una extensión del símbolo de IPC que le añade una clasificación al documento de patente en una categoría especializada. Se estima que el 90% de los documentos que requieren una clasificación CPC recibirán uno dentro de los ocho meses posteriores a la publicación (Office, 2019).

El código CPC abarca las mismas secciones con respecto al IPC para etiquetar las tecnologías, sin embargo, para que a un documento de patente se le asigne el símbolo de CPC, indistintamente si el documento posee el símbolo IPC y su procedencia, este se debe enviar a un examinador apropiado, posteriormente este lo asigna a una clase de CPC. Este símbolo es una extensión del IPC que clasifica aún más el documento de patente en una categoría especializada (Office, 2019).

2.8. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI)

Es un organismo especializado del Sistema de Naciones Unidas radicado en Ginebra (Suiza) que presta asistencia a gobiernos y organizaciones con el fin de fomentar las políticas sobre la propiedad intelectual que recompensen la creatividad, estimulen la innovación y contribuyan al desarrollo económico, social y cultural de todos los países, salvaguardando a la vez el interés público (OMPI, 2007).

2.9. Prospección tecnológica

La prospección tecnológica es un seguimiento crítico y sistemático que brinda información sobre los desarrollos tecnológicos con respecto al tiempo, que moldean los caminos y los horizontes del porvenir hacia el futuro, mediante el desarrollo de políticas públicas, organizacionales e institucionales (Robinson, 2009).

2.10. Tecnología emergente

Innovación basada en la ciencia que tiene el potencial de crear una nueva industria o transformar las existentes, pero no han demostrado su valor ni se han establecido

en ningún tipo de consenso. Las tecnologías emergentes se caracterizan por tener un rápido crecimiento, un impacto prominente, incertidumbre y ser ambiguas y novedosas (Lee, Kwon, Kim, & Kwon, 2018).

2.11. Mapeo de patentes

Es un medio eficaz para descubrir y pronosticar oportunidades tecnológicas que establecen las estrategias de desarrollo, ya que las patentes integran la información de tecnologías investigadas y desarrolladas, permitiendo conocer, los indicadores maduros y las tendencias tecnológicas, los competidores en el mercado (Lee, Kang, & Shin, 2015; Pil, Lim, Lee, Cho, & Kang, 2018)

2.12. Vigilancia tecnológica

Herramienta de la gestión de la innovación que busca obtener información técnico científica, precisa y actualizada, que conlleva a su interpretación y transformarla en ideas para la toma de decisiones (Fernando Palop Marro, 2012)

2.13. Curva en “S”

Surge cuando se representa la evolución del rendimiento obtenido en un dominio de aplicación con el uso de una tecnología que se obtiene con el tiempo o con las inversiones realizadas (Aguilar et al., 2012).

2.14. Fases del desarrollo de la tecnología

- **Emergente:** La tecnología parece prometedora (Aguilar et al., 2012).

- **Crecimiento:** La tecnología va madurando y haciéndose más útil (Aguilar et al., 2012).
- **Madurez:** Ha alcanzado su nivel de rendimiento adecuado para su incorporación a todo tipo de proyectos (Aguilar et al., 2012).
- **Saturación:** No es posible mejorar más su rendimiento (Aguilar et al., 2012).
- **Obsolescencia:** Tras un periodo en saturación, la tecnología se hace obsoleta porque el rendimiento comparativo con otra posible tecnología competidora la convierte en perdedora (Aguilar et al., 2012).

2.15. Evolución acumulativa de las solicitudes de patentes

Es un análisis descriptivo de las solicitudes de patentes depositadas a lo largo de los años, es decir, estos datos evidencian el número acumulado de solicitudes de patente por fecha de prioridad, el cual permite observar las fases de crecimiento de la tecnología (Silva et al., 2016).

2.16. Gephi

Es un software para el análisis de datos exploratorio, útil para analistas de datos y científicos interesados en comprender gráficos (Benito Amat, 2014).

2.17. Derecho de Prioridad

El derecho de prioridad se traduce en el otorgamiento de un plazo durante el cual, si se presentara una segunda solicitud idéntica en un país del convenio de la unión de París (CUP) sería posible reconocer a ambas, a todos los efectos, la fecha de presentación de la primera solicitud (PARIS, 1979).

2.18. Algoritmo Fruchterman Reingold

Es un algoritmo de distribución dirigido por la fuerza entre dos nodos, estos están representados por anillos de acero y los bordes son resortes entre ellos. En este sentido, la idea básica del algoritmo es minimizar la energía del sistema moviendo los nodos y cambiando las fuerzas entre ellos y permiten una comparación simultánea más fácil de los datos (Gajdoš, Jeřowicz, Uher, & Dohnálek, 2016).

3. METODOLOGÍA

Es un tipo de estudio descriptivo, ya que detalla la recopilación de las solicitudes de patentes referentes a los dispositivos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. En cuanto al enfoque de investigación, es de corte transversal.

3.3. Etapas del procedimiento de investigación

En el marco de la prospección tecnológica, la investigación incluyó seis etapas, en primer lugar, se definió la base de datos, luego se determinaron los códigos de clasificación de búsqueda, posteriormente se estableció la estrategia de búsqueda y captura de patentes, procesamiento de los datos, clasificación de las tecnologías, tipo de alergia y los solicitantes de las solicitudes de patentes, finalmente el análisis de los datos.

3.3.1. Etapa I: Definición de la base de datos.

Para el análisis de las solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, las tecnologías se consultaron en la base de datos de la Oficina Europea de Patentes (Espacenet®). Se eligió esta base de datos porque periódicamente recibe datos de más de noventa oficinas de

patentes nacionales en todo el mundo lo que permite una búsqueda global exhaustiva.

3.3.2. Etapa II: Determinación de los Códigos de clasificación de búsqueda

Se usó la "búsqueda de clasificación" para determinar los códigos centrados en los campos tecnológicos relacionados con los dispositivos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas a partir de la palabra clave alérgeno en inglés. El motivo por el cual se utilizó la búsqueda de clasificación fue para saber el significado del código al momento de incorporarlo a la estrategia de búsqueda.

Se utilizaron los códigos que tenían mayor relación con los dispositivos usados para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas: **Clasificación Cooperativa de Patentes (CPC):** A61B10/0035, A61B5/411, C12Q1/686, G01N1/28, G01N27/327, G01N33/02, G01N33/68, G01N33/535, G01N33/558, G01N33/559, G01N33/6854, G01N33/577, G01N2333/70539, G06T2207/30088; **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61B5/00, A61B10/00, G01N33/02, G01N33/50, G01N33/53, G01N33/68, G01N33/535, G01N33/543, G01N33/558.

3.3.3. Etapa III: Estrategia de búsqueda y captura de patentes

La estrategia de búsqueda que se usó fue la "búsqueda avanzada (Figura 1). El modo compacto se activó para descargar la mayor cantidad de solicitudes de patente, sin embargo, es importante resaltar que existen algunas limitaciones en este sitio web, tales como, las listas se exportaron página por página con 30 registros a la vez en este. Sin embargo, se evaluó que este nivel de poder de exportación fue suficiente para respaldar los objetivos.



Figura 1. Estrategia de búsqueda usando "Búsqueda avanzada" en Espacenet®.

3.3.4. Etapa IV: Procesamiento de los datos

Las duplicaciones de datos se eliminaron mediante la herramienta "eliminar duplicados" en el software Microsoft Office Excel 2013®, dado que las solicitudes de patente pudieron haberse realizado en varios países, lo que llevó a diferentes fechas de solicitud de patente, en este análisis se consideró la fecha de prioridad, además se descartaron aquellas que no se refirieron al uso de los dispositivos como métodos de diagnóstico para las enfermedades alérgicas, a pesar que estuvieron dentro de la estrategia de búsqueda y que no contaron con el documento completo (Título, resumen, reivindicaciones, solicitante, Descripción de la solicitud de patente, gráficos o dibujos y antecedentes de la invención).

3.3.5. Etapa V: Clasificación de las tecnologías y los solicitantes de las patentes

Los datos se analizaron para clasificar la naturaleza del solicitante, es decir, solicitantes de patentes del mundo académico, empresas o inventores independientes y los diferentes tipos de tecnologías utilizadas en los dispositivos como métodos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas al leer el resumen, la descripción detallada y las reivindicaciones de cada solicitud de patente y cuando hubo dudas, se analizó todo el documento. Las solicitudes de patentes se clasificaron en diferentes tipos de tecnologías referentes a los dispositivos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas y se realizó una clasificación para determinar la fuente alérgica en el que se centraron las solicitudes.

3.3.6. Etapa VI: Análisis de los resultados

Los datos finales filtrados se exportaron para su visualización utilizando Microsoft Office Excel 2013® y al software de mapeo de red Gephi (<http://gephi.github.io/>) implementando el algoritmo Fruchterman-Reingold.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el proceso sistemático de revisión de solicitudes de patentes que se ilustra en la siguiente figura:

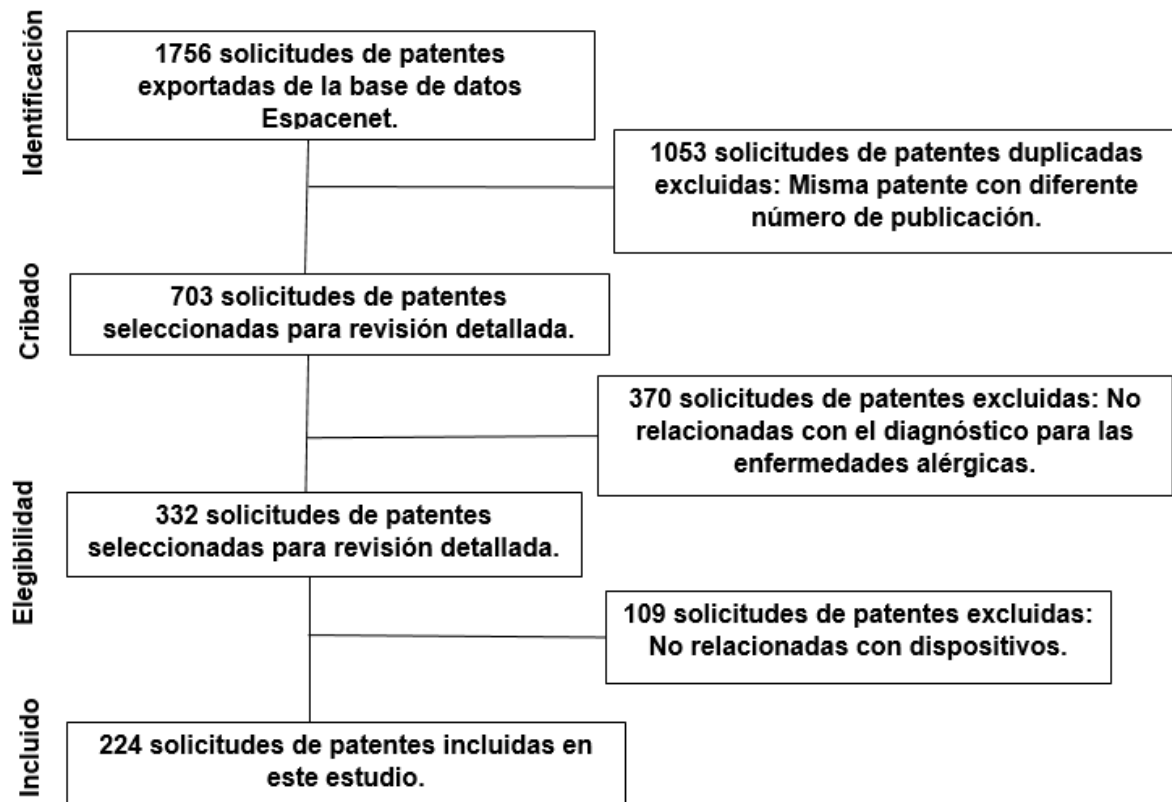


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos como método de diagnóstico para las enfermedades alérgicas.

Inicialmente, se obtuvo 1756 solicitudes de patentes, de las cuales 1053 fueron excluidas de la base de datos correspondientes a duplicados. De las 703 solicitudes de patentes restantes seleccionadas para su evaluación, se excluyeron 479 solicitudes porque no tenían relación alguna con dispositivos o tecnologías usadas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Finalmente, un total de 224

solicitudes de patentes fueron incluidas para los análisis descriptivos de este estudio.

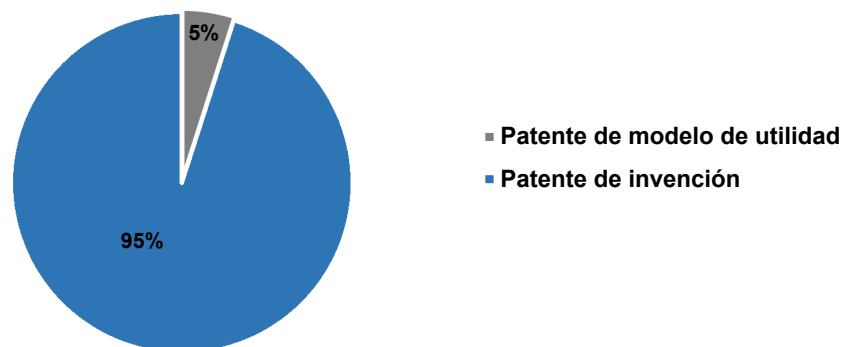


Figura 3. Distribución de las solicitudes por tipo de patente.

Como muestra la figura 3, en cuanto a la distribución de las solicitudes por tipo de patente se obtuvo en la búsqueda que un 95 % correspondían a las de invención y las de modelo de utilidad con un 5%. Esta última radicada en su totalidad en China por diferentes tipos de solicitantes del país asiático distribuidos de la siguiente manera: Ocho solicitudes aportadas por empresas, donde Shaoxing Medical Biotech INC radicó tres, dos solicitudes por independientes y una por un centro de investigación académico. En el artículo titulado “A look at the abundance of Chinese utility models” se argumenta que la rentabilidad es el motivo por el cual se usa este tipo de patentabilidad en China, y es poco probable que sean rechazadas por el experto en la materia, además, disfrutan de los mismos estándares de aplicabilidad y estabilidad de las patentes (Wolter & Pfaffenzeller, 2016).

A continuación, se relacionan los códigos CPC combinados con la palabra "alergen" como lo muestra la siguiente tabla.

Tabla 2. Número de solicitudes de patentes según los códigos CPC.

CÓDIGO CPC COMBINADA CON LA PALABRA "ALLERGEN" EN EL TÍTULO O RESUMEN	NÚMERO DE SOLICITUDES DE PATENTES VISUALIZADAS EN ESPACENET	NÚMERO DE SOLICITUDES DE PATENTES EXPORTADAS
A61B10/0035	76	48
A61B5/411	103	66
C12Q1/686	6	6
G01N1/28	3	3
G01N27/327	1	1
G01N33/02	17	17
G01N33/68	90	50
G01N33/535	19	19
G01N33/558	51	47
G01N33/559	1	1
G01N33/6854	305	119
G01N33/577	15	15
G01N2333/70539	1	1
G06T2207/30088	6	6
TOTAL	694	399

De los 14 códigos el que tuvo más número de solicitudes de patentes exportadas fue el código G01N33/6854 con un total de 119, utilizado para el análisis de materiales por métodos específicos que implican inmunoglobulinas (Ver anexo 3).

A continuación, se relacionan los códigos IPC combinados con la palabra "alergen" como lo muestra la tabla 2.

Tabla 3. Número de solicitudes de patentes según los códigos IPC.

CÓDIGO IPC COMBINADA CON LA PALABRA "ALLERGEN" EN EL TÍTULO O RESUMEN	NÚMERO DE SOLICITUDES DE PATENTES VISUALIZADAS EN ESPACENET	NÚMERO DE SOLICITUDES DE PATENTES EXPORTADAS
A61B5/00	96	80
A61B10/00	158	111
G01N33/02	43	39
G01N33/50	170	101
G01N33/53	783	432
G01N33/68	615	338
G01N33/535	31	31
G01N33/543	238	162
G01N33/558	71	63
TOTAL	2205	1357

De los 9 códigos el que más número de solicitudes de patentes exportadas fue el código G01N33/53 con un total de 432, utilizado para los ensayos de unión bioespecífica (Ver anexo 1).

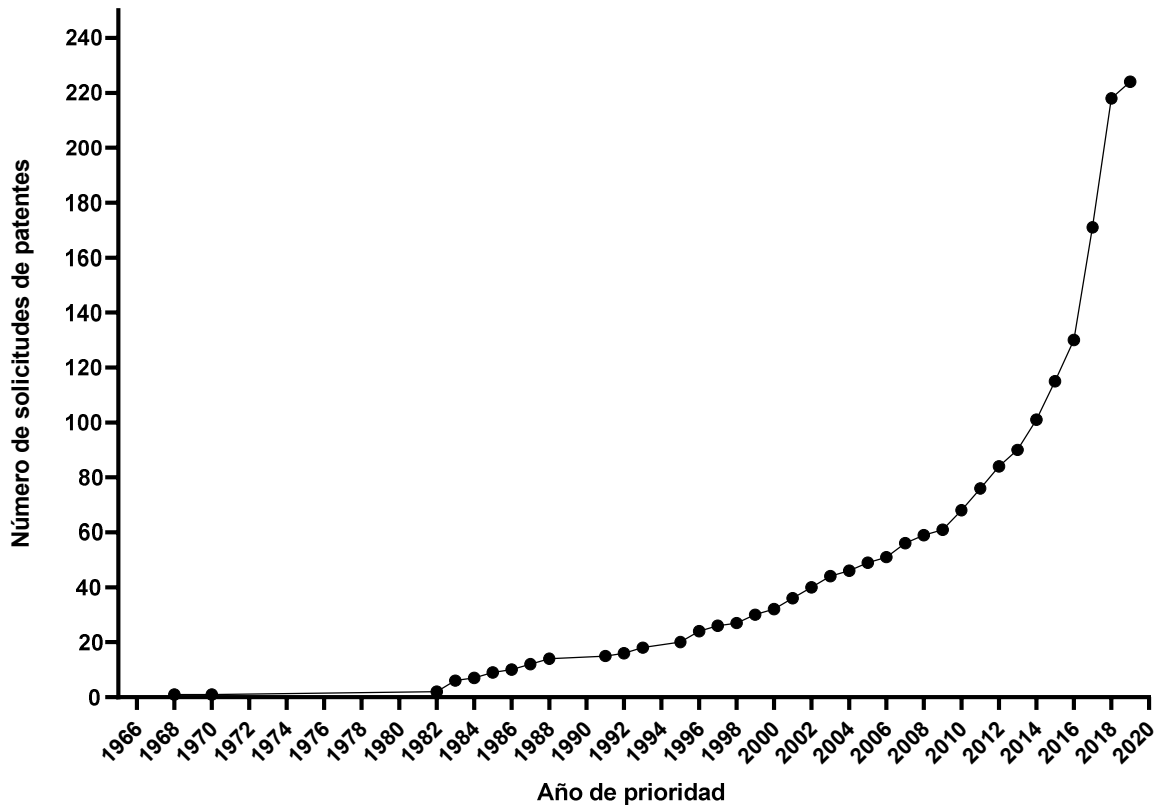


Figura 4. Evolución anual acumulativa de las solicitudes de patente relacionadas con los dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas entre los años 1968 a 2019 teniendo en cuenta la fecha de prioridad.

En el análisis de la evolución acumulativa de las solicitudes de patentes, se observa que a partir del año 2008 comenzó un aumento progresivo de las solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, por tanto, se puede decir que varias tecnologías en el área aún están emergiendo, teniendo un posible potencial para el desarrollo de nuevos conocimientos y de mercado (Figura 4). Es probable que este crecimiento esté relacionado con mejoras en la automatización y el rendimiento de los métodos de detección, inclusive tal vez sea por la producción biotecnológica de alérgenos recombinantes. Estos desarrollos buscan crear una medicina personalizada para

disminuir los casos de diagnóstico erróneo y aumentar la efectividad de la inmunoterapia(González et al., 2019; Sastre & Sastre-Ibañez, 2016) .

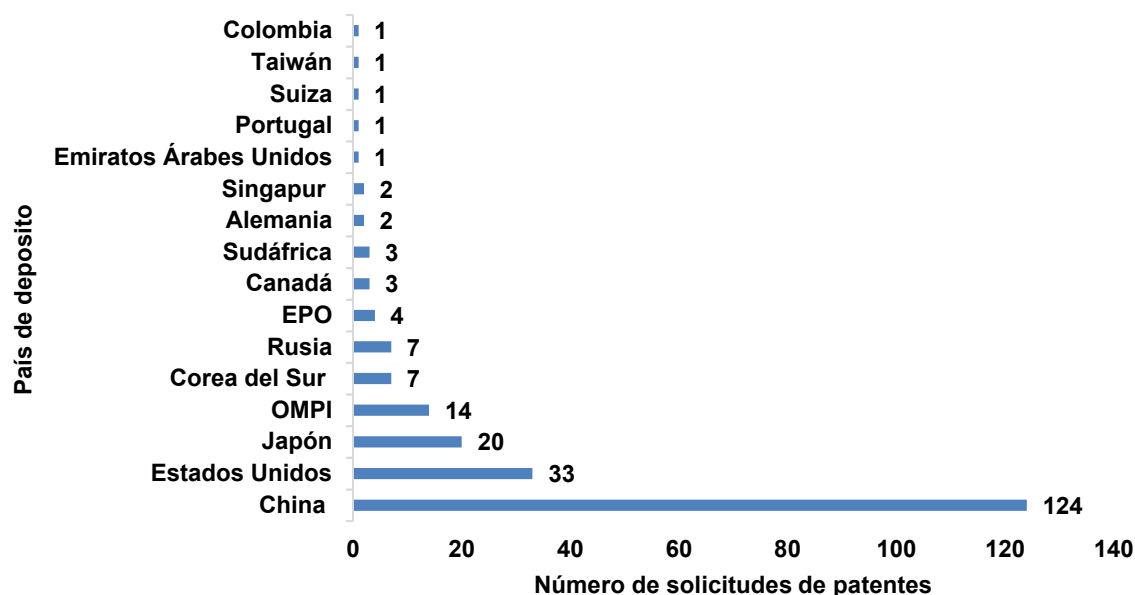


Figura 5. Distribución de las solicitudes de patentes por país de depósito utilizando el número de publicación.

Las 224 solicitudes de patente recuperadas mostraron que China fue el país con mayor número de depósitos relacionados con los dispositivos utilizados para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas con 124 depósitos, este liderazgo ha sido fruto del intento del país asiático por cambiar su modelo económico basada en la producción a una base de conocimiento. De acuerdo con los reportes emitidos por la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China, en el que dan a conocer que durante los últimos 15 años el país ha aumentado por 38 veces las solicitudes de patentes a causa de una mayor inversión pública en investigación y desarrollo aproximadamente del 132.5% del PIB y de establecer las normas internacionales que rigen a los sistemas de Europa y de Estados Unidos en materia

de propiedad intelectual (Guan & Yam, 2015; Hu & Mathews, 2008; Liegsalz & Wagner, 2013).

Sin embargo, a pesar de que el desarrollo cuantitativo de China es impresionante, es dudoso, ya que el número de examinadores de patentes no han aumentado proporcionalmente con el número de solicitudes de patentes, es decir, el aumento resultante en la carga de trabajo de los examinadores sugiere que el proceso de evaluación podría no ser tan exhaustivo como en otros países, lo que podría llevar a otorgar patentes de menor calidad (Liang, 2012).

Por otro lado, los Estados Unidos de América (EE. UU) ocupó el segundo lugar de la lista con 33 depósitos, esto se puede explicar por las oportunidades tecnológicas importantes en biotecnología en este país y de mercado, a su vez, Japón presentó 20 depósitos, debido a que la oficina de patentes de Japón (JPO) estableció la Red de Propiedad Industrial Avanzada (AIPN) con el propósito de proporcionar un sistema de traducción automática, permitiendo a los solicitantes japoneses o extranjeros a obtener patentes a nivel nacional o internacional con mayor rapidez (Coriat & Orsi, 2002; Silva et al., 2016).

Teniendo en cuenta que en este análisis se realizó utilizando el número de publicación, se observó que varios solicitantes optaron por una solicitud de patente internacional, donde se pueden apreciar 14 solicitudes de patente para la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) y 4 solicitudes de patente para la Oficina Europea de Patentes (EPO), las ventajas de elegir estas instituciones internacionales como beneficiario de una patente en comparación con el depósito directo en las oficinas nacionales correspondientes, es el ofrecimiento

de beneficios a los titulares, tales como: Un solo acto de presentar un formulario de solicitud internacional en virtud del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), la posibilidad de reducir el número de solicitudes separadas en países o regiones en los que el solicitante necesita protección, por lo tanto, una sola solicitud de patente puede ser válida en varios países en una sola publicación. Además, es posible reducir los costos de las patentes teniendo solo una solicitud internacional (Silva et al., 2016). Ahora bien, con respecto a los estos resultados se puede decir que, la mayor producción de solicitudes se encuentra principalmente en países desarrollados donde el mercado de consumo puede ser un factor importante para explicar el gran número de depósitos, ya que la prevalencia de alergia en esos países es alta, especialmente la alergia causada por alérgenos alimentarios, además, dichos países podrían tener oficinas de propiedad intelectual con una burocracia reducida, con un fortalecimiento en sus leyes de propiedad intelectual y con procesos acelerados de revisión de solicitudes de patentes (Ben-Shoshan et al., 2015; Ruchi S. Gupta, MD, MPH, Elizabethh . Springston, BA, Manoj R. Warriar, MD, Bridget Smith, PhD, Rajesh Kumar, MD, Jacqueline Pongracic, MD, and Jane . Holl, Md, 2015).

La Oficina Canadiense de Propiedad Intelectual (CIPO), por ejemplo, estableció nuevos estatutos, en donde el titular puede acelerar el proceso de evaluación de una solicitud y obtener una primera acción administrativa en tan solo 2 o 3 meses (Naimark, Yamada, & Committee, 2005).

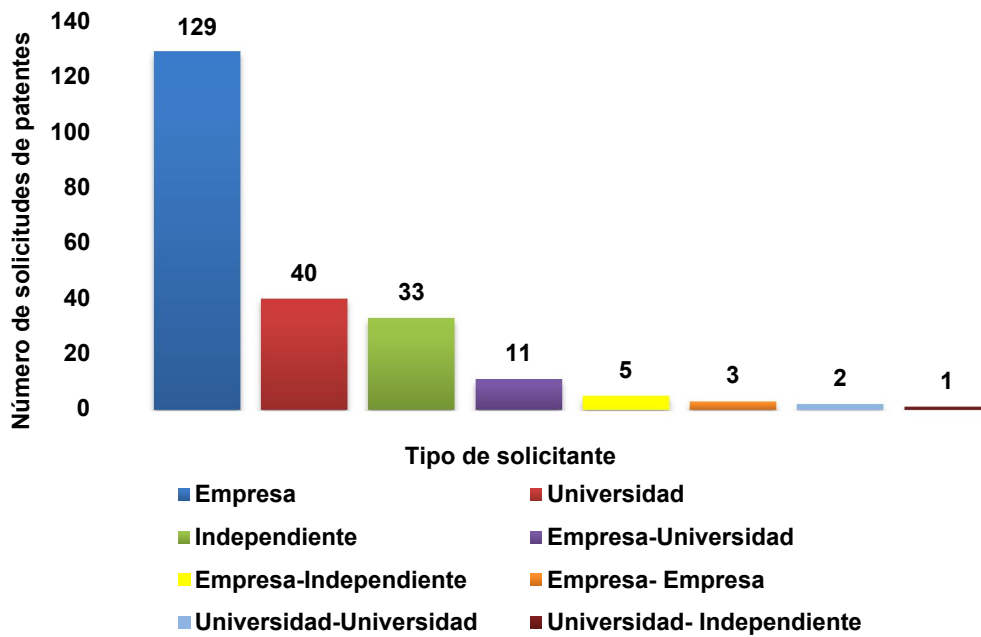


Figura 6. Distribución de las solicitudes patentes relacionadas con los dispositivos como métodos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas por tipo de solicitante.

El análisis de clasificación por solicitantes como lo muestra la figura 6, refleja que las empresas son los líderes con 129 solicitudes, seguido por las Universidades o Institutos de investigación con 40, sin embargo, algunas patentes se solicitaron en conjunto entre los diferentes tipos de solicitantes. El conjunto que más solicitó fue Empresa- Universidad con 11 solicitudes de patentes. Llama la atención ver la colaboración entre Empresa-Empresa con 3 y Universidad- Universidad 2, tal vez esto se ha dado por la política que estableció el gobierno chino en 2008 sobre “La estrategia nacional de propiedad intelectual” donde las empresas deben incorporar la propiedad intelectual a sus normas técnicas, además ha permitido y alentado a las universidades a comercializar todo tipo de propiedad (Liang, 2012).

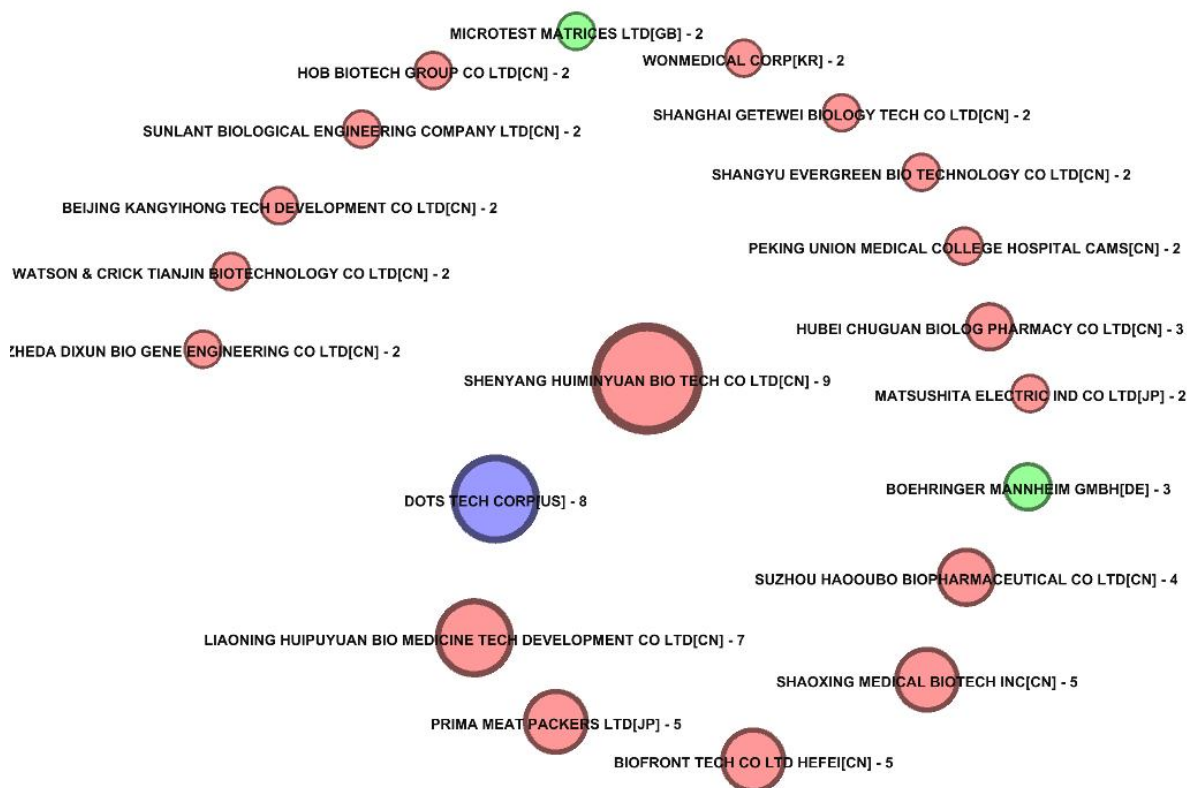


Figura 7. Distribución mundial de las solicitudes de patentes por empresas líderes en solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos utilizados para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Esta es una representación del algoritmo Fruchterman-Reingold en Gephi. Teniendo en cuenta que solo las empresas que solicitaron más de una patente se consideraron en el análisis (N = 20). Los nodos se movieron manualmente para evitar el solapamiento de etiquetas, el tamaño del nodo y el número representan la cantidad de solicitudes de patentes. El color se basa en la región continental: Verde para Europa, rojo para Asia, azul para América del Norte. **US:** Estados Unidos de América. **DE:** Alemania. **GB:** Reino Unido. **JP:** Japón. **KR:** Corea del Sur. **CN:** China.

Teniendo en cuenta los resultados, el dominio tecnológico de los dispositivos como métodos de diagnóstico para las enfermedades alérgicas le pertenece a las empresas asiáticas como lo muestra la figura 7, especialmente a China, donde indican que las de propiedad privada son aquellas que producen cada vez más

investigación y desarrollo de alta calidad (Boeing, Mueller, & Sandner, 2016) dentro de las cuales se destaca la empresa Shenyang Huiminyuan Biotech CO LTD con 9 solicitudes, enfocadas en la invención de nuevos métodos para detectar aeroalérgenos utilizando ELISA, sin embargo, estas solo se inclinan a obtener la prioridad a nivel nacional y por tanto el tamaño de la familia de patente es más reducido, lo cual conduce a la poca globalización y protección de la invención por todo el mundo (Harhoff, Scherer, & Vopel, 2003).

Por otro lado, la empresa estadounidense Dots Tech CORP presentó 8 solicitudes de patentes, enfocadas en gran parte en la tecnología de Aptámero y en Europa se puede apreciar la empresa alemana Boehringer Mannheim GMBH con 3 solicitudes de patentes reivindicada con el uso de la tecnología de inmunoensayo.

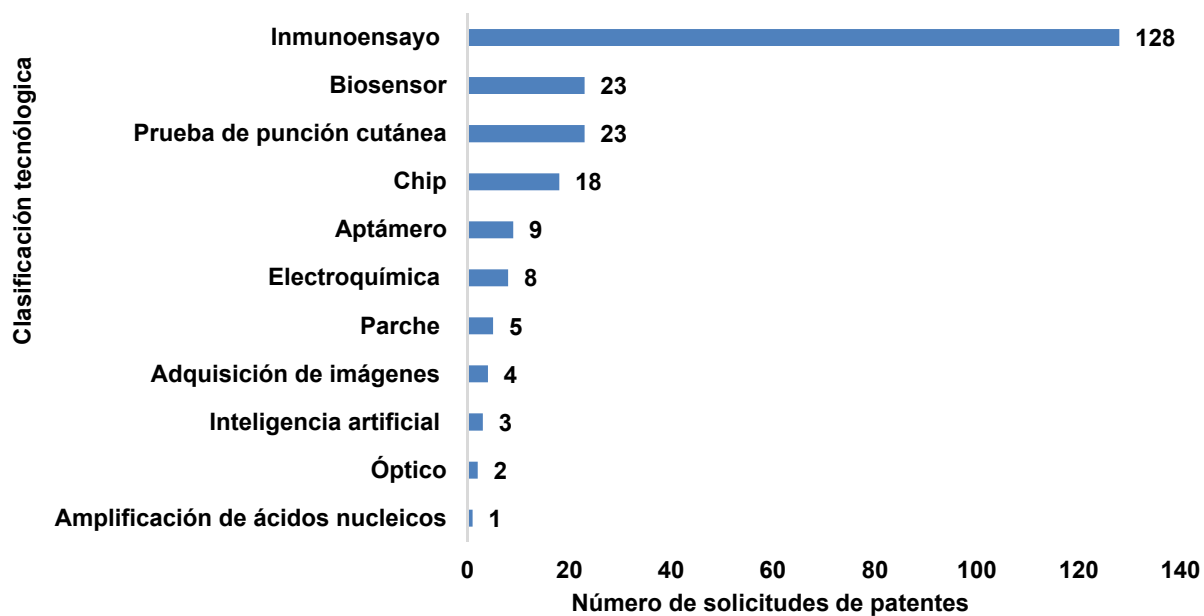


Figura 8. . Clasificación de las solicitudes de patentes por tipo de tecnología.

En el análisis de las tecnologías se muestra un cierto número de reivindicaciones relacionadas con solicitudes que contienen Inmunoensayo con 128 solicitudes, seguido por pruebas de punción cutánea y biosensores con 23, además se puede apreciar el uso de los Chip con 18 solicitudes de patentes. En la primera categoría tecnología anteriormente mencionada, se puede decir, que los métodos predominantes son aquellos que involucraron el Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) con 44 solicitudes de patentes, sin embargo, muchos reivindicaron otros tipos de tecnología en el campo del inmunoensayo tales como Inmuncromatografía con 19 solicitudes (Figura 9).

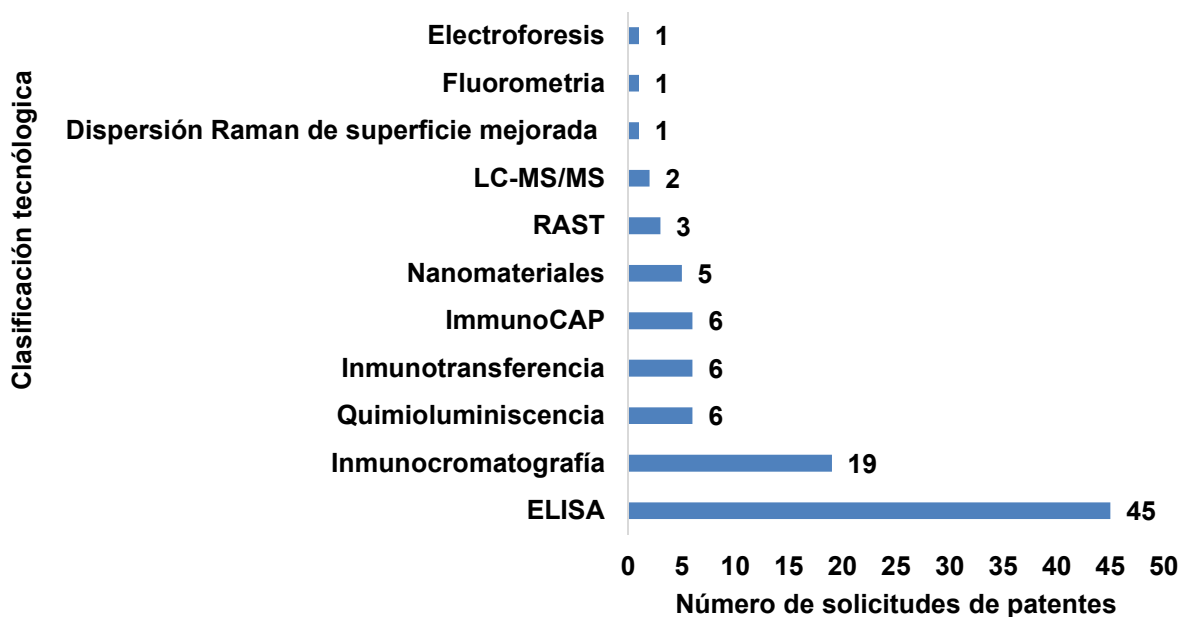


Figura 9. Subclasificación de la tecnología inmunoensayo.

Es importante resaltar que muchas solicitudes de patentes reivindicaban accesorios para mejorar el método que abarca la tecnología del inmunoensayo, como: Placas de detección con dos solicitudes de patentes, base circular, estación de detección y mesa redonda con una solicitud, por ejemplo, en la solicitud de patente con número de publicación CN108445235, los solicitantes buscaban mejorar los resultados de la prueba, mediante un accesorio impermeable, además, con respecto a la solicitud de patente que abarca a la mesa redonda con número de publicación CN207662918, los solicitantes reivindicaron detectar múltiples alérgenos al mismo tiempo, permitiendo el ahorro de personal y recursos materiales.

Por otro lado, se encuentra la tecnología relacionada con los chips que se muestra en la figura 10 donde se destacan los chips de microarrays con el 61% de las solicitudes y la tecnología chip microfluídico alérgico con el 39%, esta última se caracterizan por el ahorro de reactivos, operación de alto rendimiento, bajo costo, fácil automatización, portabilidad y alta precisión y requiere poca cantidad de muestra para realizar el estudio (Zhao et al., 2013; Zheng et al., 2015).

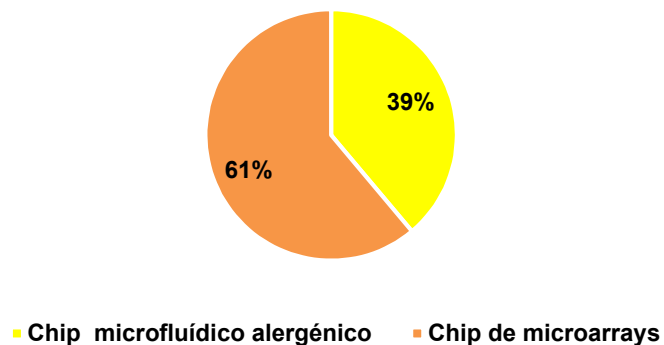


Figura 10. Subclasificación de la tecnología relacionada con los chips

Por otra parte, se encontraron 2 solicitudes de patentes relacionadas con la Inteligencia artificial, esta tecnología emergente ayuda a los equipos de atención médica a reducir el tiempo de documentación, almacenando los datos del paciente digitalmente formando así, una base de datos computarizada que se puede utilizar para un diagnóstico más preciso, además, mejora la calidad del servicio de salud a un costo menor y de comunicar adecuadamente la información, siguiendo con este orden de ideas, es importante resaltar que esta tecnología puede emplearse de manera rentable para satisfacer la escasez de atención médica en las zonas rurales (Haleem, Javaid, & Khan, 2019; Javaid & Haleem, 2019).

Con respecto a las pruebas de punción cutánea se destaca aquella invención con número de publicación US2018214136 que reivindica la reducción del dolor al momento de aplicar los alérgenos purificados en niños y aquella que utiliza la tecnología móvil acompañada con un código de identificación para caracterizar al alérgeno que tiene como número de publicación US2018199878, este tipo de campo en el diagnóstico se utiliza en gran medida en la rinitis alérgica, sin embargo, estas nuevas herramientas necesitan primero ser probadas por reglas de privacidad, aceptabilidad, usabilidad y rentabilidad (Bousquet et al., 2019).

En adición, se encontraron 9 solicitudes de patentes relacionadas a la tecnología de aptámeros, donde la empresa estadounidense Dots Tech CORP presentó 6, es importante mencionar que esta se ha utilizado ampliamente en diversas áreas de la investigación biológica, incluidos los estudios inmunológicos y se han aplicado intensamente en el desarrollo de muchos métodos analíticos efectivos. La importancia de los aptámeros en el diagnóstico se basa en varios factores, entre

ellos el siguiente: La producción de aptámeros es relativamente barata, son productos estables, pueden regenerarse rápidamente, no pierden la especificidad, pueden modificarse particularmente mediante conjugación con varios grupos funcionales como fluoróforos (Nezlin, 2016).

En la solicitud de patente con número de publicación US2019250146, con la que se presentó una invención relacionada con la tecnología óptica para la generación de una imagen holográfica, para observar la degranulación de los inmunocitos en sangre acoplada a un chip microfluídico, con el uso de esta tecnología se facilita la preparación de la muestra, una detección en tiempo real, economía reflejada en bajos gastos, bajo consumo de energía, automatización y potencial para realizar análisis multiplex (Mozaffari et al., 2018). A su vez se encontró una solicitud de patente con número de publicación CO2018007546 relacionada con la tecnología anteriormente mencionada, depositada en Colombia y solicitada en conjunto por la Universidad de Cartagena, Universidad Tecnológica de Bolívar y la Universidad Industrial de Santander, donde se puede destacar como inventor al doctor Javier Marrugo Cano, cuya invención permite el escaneo del antebrazo y la espalda con una sola imagen, lo que reduce la posibilidad de errores humanos durante la medición. Asimismo, resuelve la necesidad de entrar en contacto con el paciente y se requiere menos tiempo, lo que mejora aún más la medición y el proceso de reconstrucción (Pineda et al., 2019).

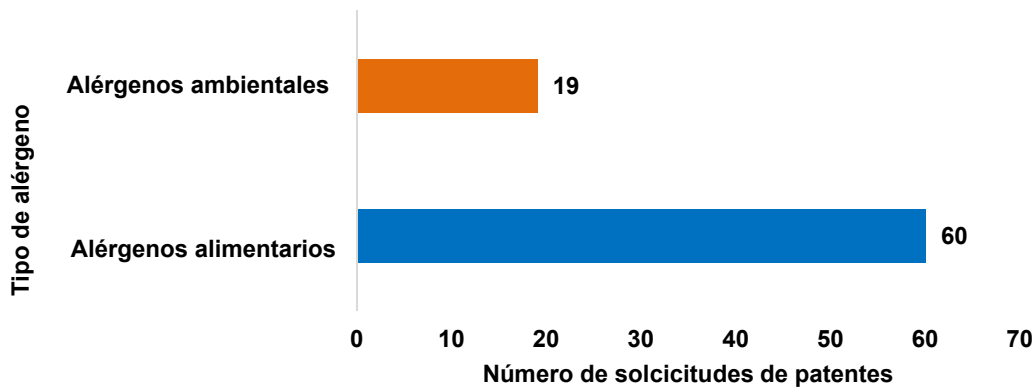


Figura 11. Clasificación de las solicitudes de patentes por tipo de alérgeno. También se evaluó el tipo de fuente alérgica que trataban las solicitudes como se muestra en la figura 11, donde sesenta de ellas eran para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas ocasionadas por los alimentos.

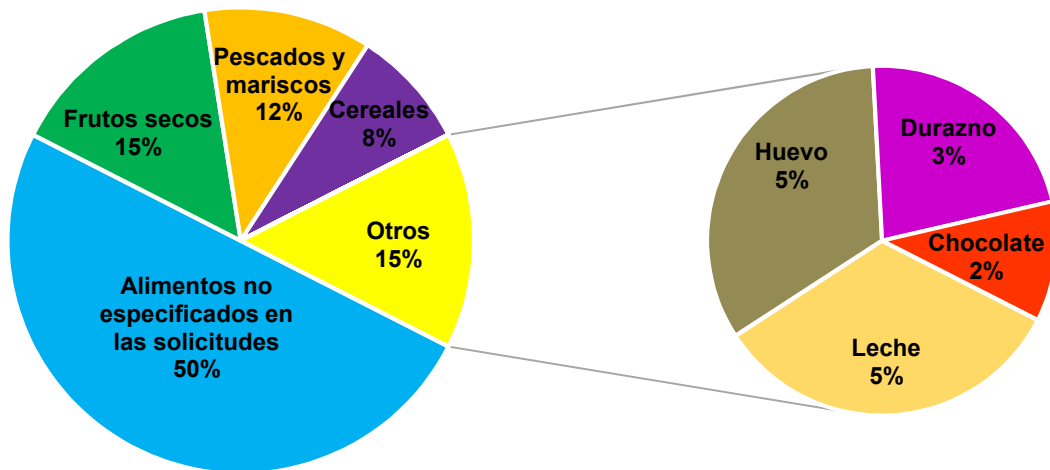


Figura 12. Distribución de las solicitudes de patentes referente a los alérgenos alimentarios.

El 50% establecían en sus reivindicaciones el diagnóstico en general hacia los alimentos, seguido por los frutos secos con un 15%, dentro de las cuales 3 solicitudes de patentes estaban dirigidas para el diagnóstico de la alergia hacia el

maní, 2 solicitudes para el diagnóstico de la alergia hacia la avellana, dos de manera general para estos productos, y por último, una para el diagnóstico de la nuez y una para la alergia ocasionada por la almendra.

Retomando la figura 11, se encontró 19 solicitudes de patentes que establecían en sus reivindicaciones el diagnóstico para los alérgenos ambientales.

Adicionalmente, se observa en la siguiente figura que el 53% de las solicitudes estaban enfocadas para el diagnóstico de las alergias ocasionadas por los aeroalérgenos y el 42% especificaba su uso para el diagnóstico de las alergias producidas por los ácaros.

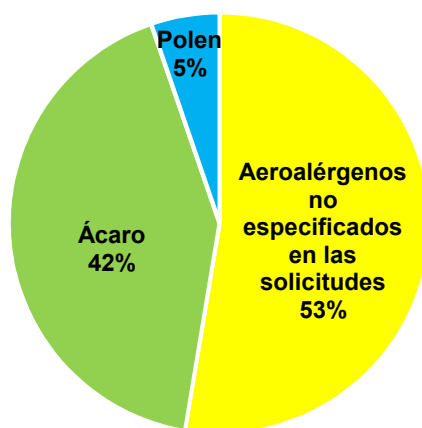


Figura 13. Distribución de las solicitudes de patentes referente a los alérgenos ambientales.

Dentro de esta perspectiva, los ácaros y el polen son importantes fuentes de aeroalérgenos en el mundo y en los países desarrollados, respectivamente (Baldacara et al., 2013; Smith et al., 2014).

Además, aproximadamente el 50% de los pacientes alérgicos están sensibilizados con los ácaros y el 43% con el polen, por otra parte, las alergias ocasionadas por los alimentos representen un 8% de las enfermedades alérgicas a nivel mundial, sin embargo, su diagnóstico muchas veces pone en riesgo la vida del paciente, como son las pruebas de provocación oral con alimentos, por ello, es evidente la necesidad de nuevos métodos para el diagnóstico para las alergias alimentarias in vitro, para evitar el uso de métodos invasivos de diagnóstico in vivo (Cox et al., 2008).

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las tecnologías relacionadas con los dispositivos como métodos de diagnóstico para las enfermedades alérgicas algunas siguen siendo emergentes, creando así, nuevas oportunidades para la generación y presentación de nuevas solicitudes de patentes para el progresivo avance del diagnóstico por componentes, el cual constituye la principal novedad en el desarrollo de tecnologías asociadas.

Tomando como referencia lo dicho anteriormente, se puede decir que las herramientas modernas de ingeniería de proteínas se están utilizando junto con las herramientas bioinformáticas, con el objetivo de desarrollar derivados hipoalérgicos y sistemas digitales.

Por otra parte, no existe un código específico para alérgenos de ácaros, a pesar de que la alergia causada por estos artrópodos tenga una alta prevalencia en todo el

mundo. Y no existe un código específico que abarque todas las tecnologías relacionadas con los dispositivos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

Es conveniente anotar que el análisis de las solicitudes de patentes en este campo, se ha basado en que una patente es un buen ejemplo para identificar el conocimiento tecnológico desarrollado por los investigadores, sin embargo, no todos los inventores presentan solicitudes para sus invenciones, a pesar de esta limitación, este mapeo de solicitudes patentes pudo resaltar las tendencias claves que se están llevando a cabo en el área.

Para futuras investigaciones, se sugiere un estudio del grado de industrialización y comercialización y el valor de las solicitudes de patentes de tecnologías relacionadas con los dispositivos como métodos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, en adición se recomienda que las oficinas nacionales de patentes establezcan un código específico para este campo.

6. BIBLIOGRAFÍA

Aguilar, S., Ávalos, A. F., Giraldo, D. P., Quintero, S., Zartha, J. W., & Cortés, F. B. (2012). La Curva en S como Herramienta para la Medición de los Ciclos de Vida de Productos. *Journal of Technology Management & Innovation Received*, 7(1).

Akdis, C. A., & Akdis, M. (2015). Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens. *Science Translational Medicine*, 7(280), 280ps6 LP-280ps6.

Alejandro, G., Rozas, C., Alejandra, M., & Leiva, B. (2017). Requisitos de patentabilidad de las invenciones en Cuba Apuntes desde el Derecho comparado Requirements for patentability of inventions. *Revista de Derecho*, 15, 21.

Alemán Badel, M. M. (2012). Las marcas y las patentes en el marco del proceso de integración de la comunidad andina. Universidad de Alcalá.

Alsowaidi, S., Abdulle, A., Shehab, A., Zuberbier, T., & Bernsen, R. (2010). Allergic rhinitis : prevalence and possible risk factors in a Gulf Arab population. *Epidemiology and genetics*, 65(14), 208–212..

An, S., Choi, H. G., Kim, S. W., Park, B., Lee, J. S., & Jang, J. H. (2012). Analysis of various risk factors predisposing subjects to allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immuno*, 143.

Ángel, L., & Zudaire, E. (2018). Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria In curso de actualización pediatría (pp. 145–157). Madrid.

Ansotegui, I. J., Melioli, G., Canonica, G. W., Caraballo, L., Villa, E., Ebisawa, M., ... Zuberbier, T. (2020). IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal*, 13(2), 100080.

Arévalo-herrera, M., Ph, D., Reyes, M. A., Victoria, L., Villegas, A., Badiel, M., & Herrera, S. (2003). Asma y rinitis alérgica en pre-escolares en Cali. *Colombia Médica*, 34(1), 4–8.

Balbino, B., Conde, E., Marichal, T., Starkl, P., & Reber, L. L. (2018). Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacology & Therapeutics J*, 191, 50–64.

Baldacara, R. P. de C., Fernandes, M. de F. M., Baldacara, L., Aun, W. T., Mello, J. F. de, & Pires, M. C. (2013). Prevalence of allergen sensitization, most important allergens and factors associated with atopy in children. *Sao Paulo Medical Journal*, 131, 301–308.

Benito Amat, C. (2014). Análisis y visualización de redes con Gephi. *Redes: Revista Hispana Para El Análisis de Redes Sociales*, 25.

Ben-Shoshan, M., Soller, L., Harrington, D. W., Knoll, M., La Vieille, S., Fracapane, J., Clarke, A. E. (2015). Eczema in early childhood, sociodemographic factors and lifestyle habits are associated with food allergy: A Nested case-control study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 166(3), 199–207.

Blanchard, A. (2007). Understanding and customizing stopword lists for enhanced patent mapping. *World Patent Information*, 29(4), 308–316.

Blank, U., Charles, N., & Benhamou, M. (2016). The high-affinity immunoglobulin E receptor as pharmacological target. *European Journal of Pharmacology*, 778, 24–32.

Boeing, P., Mueller, E., & Sandner, P. (2016). China's R&D explosion—Analyzing productivity effects across ownership types and over time. *Research Policy*, 45(1), 159–176.

Bousquet, J., Ansotegui, I. J., Anto, J. M., Arnavielhe, S., Bachert, C., Basagaña, X. ... Zuberbier, T. (2019). Mobile Technology in Allergic Rhinitis: Evolution in Management or Revolution in Health and Care? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(8), 2511–2523.

Brozek, G., Lawson, J., Szumilas, D., & Zejda, J. (2015). Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respiratory Medicine*, 109(8), 982–990.

Carr, W. W., Martin, B., Howard, R. S., Cox, L., Borish, L., the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, A., & Immunology. (2005). Comparison of test devices for skin prick testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(2), 341–346.

Cecchi, L., Amato, G. D., & Annesi-maesano, I. (2018). External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), 846–857.

Chang, S.-B., Lai, K.-K., & Chang, S.-M. (2009). Exploring technology diffusion and classification of business methods: Using the patent citation network. *Technological Forecasting and Social Change*, 76(1), 107–117.

Chile, U. de. (2010). *Acercando la propiedad industrial*. Santiago.

Cho, H. P., Lim, H., Lee, D., Cho, H., & Kang, K.-I. (2018). Patent analysis for forecasting promising technology in high-rise building construction. *Technological Forecasting and Social Change*, 128, 144–153.

Clark, K., Cavicchi, J., Jensen, K., Fitzgerald, R., Bennett, A., & Kowalski, S. P. (2011). Patent data mining: A tool for accelerating HIV vaccine innovation &. *Vaccine*, 29(24), 4086–4093.

Congreso, E. U. *Ley de Patentes, Título 35 del Código de Estados Unidos*, 284 § (2013).

Coriat, B., & Orsi, F. (2002). Establishing a new intellectual property rights regime in the United States: Origins, content and problems. *Research Policy*, 31(8), 1491–1507.

Cox, L., Williams, B., Sicherer, S., Oppenheimer, J., Sher, L., Hamilton, R., & Golden, D. (2008). Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the

American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101(6), 580–592.

Dennis, R., Caraballo, L., García, E., Caballero, A., Aristizabal, G., Córdoba, H., ... Cala, L. L. (2004). Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 93(6), 568–574.

Dp, S., Sihbald, B., Ander-, W. S. K. A. N. A. G., Keil, E. P., Ckw, U. L., Martinez, M. J., Asbei, M. I. (1997). Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric Allergy and Immunology*, (0905-6157), 17.

Dullaers, M., De Bruyne, R., Ramadani, F., Gould, H. J., Gevaert, P., & Lambrecht, B. N. (2012). The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(3), 635–645.

Fernando Palop Marro, J. F. M. C. (2012). *Guía Metodológica de Práctica de la Vigilancia Tecnológica e Inteligencia Competitiva*. (ERICA, Ed.). Medellín.

Ferreira, A. A. (2009). Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica. *Gestão & Produção*, 16(1997), 209–221.

Figueiredo, C. A., Amorim, L. D., Alcantara-Neves, N. M., Matos, S. M. A., Cooper, P. J., Rodrigues, L. C., & Barreto, M. L. (2013). Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene

hypothesis operates in Latin America. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(4), 1064–1068.e1.

Flores Kim, J., McCleary, N., Nwaru, B. I., Stoddart, A., & Sheikh, A. (2018). Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy*, 73(8), 1609–1621.

Gajdoš, P., Jeżowicz, T., Uher, V., & Dohnálek, P. (2016). A parallel Fruchterman–Reingold algorithm optimized for fast visualization of large graphs and swarms of data. *Swarm and Evolutionary Computation*, 26, 56–63.

Galli, S. J., Tsai, M., & Piliponsky, A. M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*, 454(7203), 445–454.

González, T. Y., Leonard, A., Gaude, V., Delplanque, A., Barre, A., Rougé, P., ... Peyrade, D. (2019). IgE detection in allergic patient's serum by absorption analysis of biofunctionalised microparticles. *Microelectronic Engineering*, 207, 27–32.

Guan, J., & Yam, R. C. M. (2015). Effects of government financial incentives on firms' innovation performance in China: Evidences from Beijing in the 1990s. *Research Policy*, 44(1), 273–282.

Guasch, L. M. (2007). Nuevas perspectivas en la evaluación de las patentes como parte del curriculum científico New perspectives to evaluate patents as a part of the scientific curriculum. *Revista española de documentación científica*, 218–240.

Guilloux, L., & Hamberger, C. (2004). Évaluation du dosage des IgE spécifiques sur l'Immulate® 2000 DPC Assessment of specific IgE assay using Immilite® 2000 DPC. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 19, 71–80.

Hage, M. Van, Hamsten, C., & Valenta, R. (2017). ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology Marianne. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(4), 974–977.

Haleem, A., Javaid, M., & Khan, I. H. (2019). Current status and applications of Artificial Intelligence (AI) in medical field: An overview. *Current Medicine Research and Practice*, 9(6), 231–237.

Hammond, C., & Lieberman, J. A. (2018). Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 153–163.

Harhoff, D. (2016). Patent Quality and Examination in Europe †. *American Economic Review*, 106(5), 193–197.

Harhoff, D., Scherer, F. M., & Vopel, K. (2003). Citations, family size, opposition and the value of patent rights. *Research Policy*, 32(8), 1343–1363.

Hausmann, O. V, Gentinetta, T., Bridts, C. H., & Ebo, D. G. (2009). The Basophil Activation Test in Immediate-Type Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(3), 555–566.

He, J. (2013). Chapter 5.1 - Practical Guide to ELISA Development. In D. Wild (Ed.), *The Immunoassay Handbook (Fourth Edition)* (Fourth Edition, pp. 381–393). Oxford: Elsevier.

Hu, M.-C., & Mathews, J. A. (2008). China's national innovative capacity. *Research Policy*, 37(9), 1465–1479.

Ishizaka, K., Ishizaka, T., & Hornbrook, M. M. (1966). Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. *The Journal of Immunology*, 97(6), 840–853.

Javaid, M., & Haleem, A. (2019). Industry 4.0 applications in medical field: A brief review. *Current Medicine Research and Practice*, 9(3), 102–109.

Kattan, J. D., & Sicherer, S. H. (2015). Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(1), 61–76.

Kowalski, M. L., Ansotegui, I., Aberer, W., Al-Ahmad, M., Akdis, M., Ballmer-Weber, B. K., ... Zuberbier, T. (2016). Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organization Journal*, 9, 33.

Kränke, B., & Aberer, W. (2009). Skin Testing for IgE-Mediated Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(3), 503–516.

Lee, C., Kang, B., & Shin, J. (2015). Novelty-focused patent mapping for technology opportunity analysis. *Technological Forecasting and Social Change*, 90, 355–365.

Lee, C., Kwon, O., Kim, M., & Kwon, D. (2018). Early identification of emerging technologies: A machine learning approach using multiple patent indicators. *Technological Forecasting and Social Change*, 127, 291–303.

Leitzke, J., Souza, S. De, Burmann, V., Diniz, A., & Guerra, R. (2018). Antimicrobial potential of pyroligneous extracts – a systematic review and technological prospecting Juliana. *Brazilian Journal of Microbiology*, 49, 128–139.

Liang, M. (2012). Chinese patent quality: running the numbers and possible remedies mark. *The John Marshall Review of Intellectual Property Law Chinese*, 478(2012), 46.

Liegsalz, J., & Wagner, S. (2013). Patent examination at the State Intellectual Property Office in China. *Research Policy*, 42(2), 552–563.

Lippi, G., Salvagno, G. L., Rossi, L., Montagnana, M., Franchini, M., & Guidi, G. C. (2007). Analytical performances of the D -dimer assay for the Immulite 2000 automated immunoassay analyser. *Technical Report International Journal of Laboratory Hematology*, 415–420.

Lupinek, C., Wollmann, E., Baar, A., Banerjee, S., Breiteneder, H., Broecker, B. M., ... Valenta, R. (2014). Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The MeDALL allergen-chip. *Methods*, 66(1), 106–119.

Márquez Robledo, S. (2004). *Principios generales del derecho de autor*. Pontificia universidad javeriana.

Marrugo, J., Hernández, L., & Villalba, V. (2008). Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergologia et Immunopathologia*, 36(6), 320—324.

Miguel-Rodríguez, A. S., Armentia, A., Martín-Armentia, S., Martín-Armentia, B., Corell, A., Lozano-Estevan, M. C., & Peinado, I. I. (2019). Component-resolved diagnosis in allergic disease: Utility and limitations. *Clinica Chimica Acta*, 489, 219–224.

Miranda-machado, P. A., & Hoyos-sánchez, B. D. C. (2016). Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia. *Revista Alergia México*, 64(2), 163–170.

Moehrle, M. G., & Passing, F. (2016). Applying an anchor based patent mapping approach: Basic conception and the case of carbon fiber reinforcements. *World Patent Information*, 45, 1–9.

Mozaffari, M. H., Ebnali-Heidari, M., Abaeiani, G., & Moravvej-Farshi, M. K. (2018). Designing a miniaturized photonic crystal based optofluidic biolaser for lab-on-a-chip biosensing applications. *Organic Electronics*, 54, 184–191.

Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C.,... the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group.(2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69(8), 1008–1025.

Mutter, K. W. (2010). Propiedad intelectual y desarrollo en Colombia. *Estudios Socio-Jurídicos*; Vol. 8, Núm. 2 (2006).

Naimark, A., Yamada, R., & Committee, C. B. A. (2005). Human Genetic Materials: Making Canada's Intellectual Property Regime Work For The Health Of Canadians: Report Of The Expert Working Party On Human Genetic Materials, Intellectual Property And The Health Sector= Matériel Génétique Humain: Mettre Le Régime.

Neethirajan, S., Weng, X., Tah, A., Cordero, J. O., & Ragavan, K. V. (2018). Nano-biosensor platforms for detecting food allergens – New trends. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 18, 13–30.

Nezlin, R. (2016). Use of aptamers in immunoassays. *Molecular Immunology*, 70, 149–154.

Office, E. P. (2019). *Espacenet Resource Book*.

OMPI. (2005). *Manual de la OMPI de redacción de solicitudes de patente*. Ginebra.

OMPI. (2007). *Organización mundial de la propiedad intelectual 2007 panorama general (edición de 2007)*. Ginebra.

PARIS, c. de. *Convenio de París para la Protección de la propiedad industrial (1979)*.

Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, L. R. (2011). *World Allergy Organization. White book on allergy*.

Pineda, J., Vargas, R., Romero, L. A., Marrugo, J., Meneses, J., & Marrugo, A. G. (2019). Robust automated reading of the skin prick test via 3D imaging and parametric surface fitting. *PLOS ONE*, 14(10), 1–18.

Pires, N. M. M., Dong, T., Hanke, U., & Hoivik, N. (2014). Recent Developments in Optical Detection Technologies in Lab-on-a-Chip Devices for Biosensing Applications. *Sensors*, 14(8), 15458–15479.

Pomés, A., Davies, J. M., Gadermaier, G., Hilger, C., Holzhauser, T., Lidholm, J., ... Goodman, R. E. (2018). WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *Molecular Immunology*, 100, 3–13.

Porter, A. L., Roessner, J. D., Jin, X.-Y., & Newman, N. C. (2002). Measuring national 'emerging technology' capabilities. *Science and Public Policy*, 29(3), 189–200.

Portier, D., & Richet, C. (1902). De l'action anaphylactique de certains venins.

Reed, J., & Gimzewski, J. K. (2013). Chapter 2.11 - Immunological Biosensors. In D. Wild (Ed.), *The Immunoassay Handbook (Fourth Edition)* (Fourth Edition, pp. 203–207). Oxford: Elsevier.

Robinson, D. K. R. (2009). Co-evolutionary scenarios: An application to prospecting futures of the responsible development of nanotechnology. *Technological Forecasting & Social Change*, 76(9), 1222–1239.

Ruchi S. Gupta, MD, MPH, Elizabeth. Springston, BA, Manoj R. Warriar, MD, Bridget Smith, PhD, Rajesh Kumar, MD, Jacqueline Pongracic, MD, and Jane. Holl, Md, M. (2015). The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *Pediatrics*, 128(1).

Sastre, J., & Sastre-Ibañez, M. (2016). Molecular diagnosis and immunotherapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 16(6).

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 291–307.e5.

Silva, E. S. da, Pinheiro, C. S., Quintella, C. M., Ferreira, F., C. Pacheco, L. G., & Alcântara-Neves, N. M. (2016). Advances in patent applications related to allergen immunotherapy. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(6), 657–668.

Smith, M., Jäger, S., Berger, U., Šikoparija, B., Hallsdottir, M., Sauliene, I., ... van Ree, R. (2014). Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe. *Allergy*, 69(7), 913–923.

Sutton, B. J., & Davies, A. M. (2015). Structure and dynamics of IgE–receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunological Reviews*, 268(1), 222–235.

Suzuki, K., Hiyoshi, M., Tada, H., Bando, M., Ichioka, T., Kamemura, N., & Kido, H. (2011). Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins. *Analytica Chimica Acta*, 706(2), 321–327.

Valadas, L. A. R., Filho, R. D. O., Lotif, M. A. L., Serpa, P. M. F., Francischone, C. E., & Martiniano, C. R. Q. (2018). Implantology patents deposited in Brazil: A technological prospection. *Dental Materials*, 34, e123.

Valenta, R., Duchene, M., Vrtala, S., Birkner, T., Ebner, C., Hirschwehr, R., Kraft, D. (1991). Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 88(6), 889–894.

Valenta, R., Karaulov, A., Niederberger, V., Gattinger, P., van Hage, M., Flicker, S., ... Pickl, W. F. (2018). Chapter Five - Molecular Aspects of Allergens and Allergy. In F. Alt (Ed.) (Vol. 138, pp. 195–256). Academic Press.

Valenta, R., Karaulov, A., Niederberger, V., Zhernov, Y., Elisyutina, O., Campana, R.,... Khaitov, M. (2018). Allergen Extracts for In Vivo Diagnosis and Treatment of Allergy: Is There a Future? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(6), 1845–1855.e2.

Vashist, S. K., & Luong, J. H. T. (2018). Chapter 1 - Immunoassays: An Overview. In S. K. Vashist & J. H. T. Luong (Eds.), *Handbook of Immunoassay Technologies* (pp. 1–18). Academic Press

Wang, C., Sun, Y., & Zhao, Q. (2020). A sensitive thrombin-linked sandwich immunoassay for protein targets using high affinity phosphorodithioate modified aptamer for thrombin labeling. *Talanta*, 207, 120280.

WIPO. (2004). *WIPO Intellectual Property Handbook (Second)*. Ginebra: OMPI.

Wolter, B., & Pfaffenzeller, O. (2016). A look at the abundance of Chinese utility models. *World Patent Information*, 45, 21–32.

Yanase, Y., Hiragun, T., Yanase, T., Kawaguchi, T., Ishii, K., & Hide, M. (2013). Application of SPR Imaging Sensor for Detection of Individual Living Cell Reactions and Clinical Diagnosis of Type I Allergy. *Allergology International*, 62(2), 163–169.

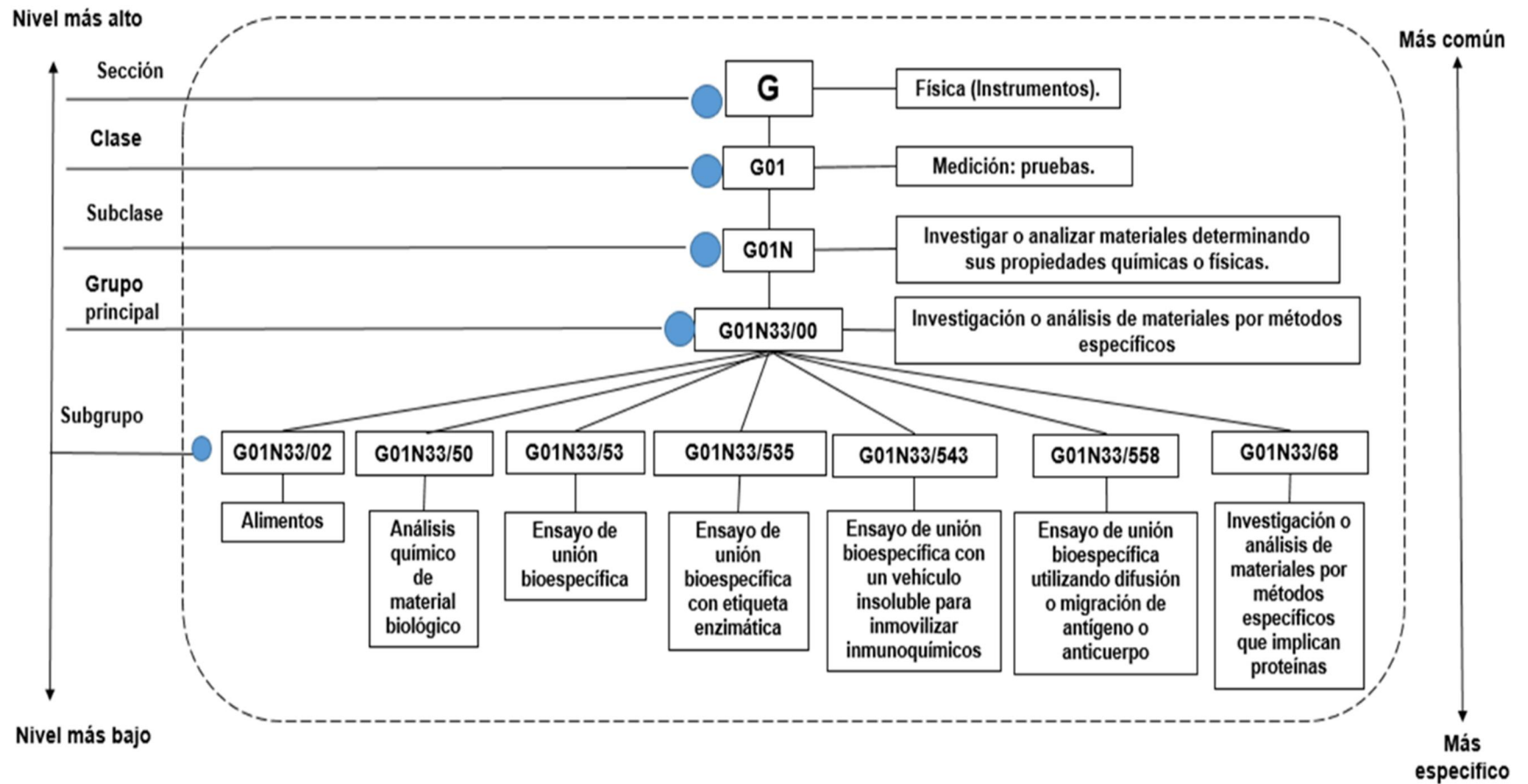
Yang, J., Lee, H., Choi, A. R., Park, K. H., & Ryu, J. H. (2018). Comparison of allergen-specific IgE levels between Immulite 2000 and ImmunoCAP systems against six inhalant allergens and ten food allergens. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 5513, 8.

Zhao, W., Zhang, L., Jing, W., Liu, S., Tachibana, H., Cheng, X., & Sui, G. (2013). An integrated microfluidic device for rapid serodiagnosis of amebiasis. *Biomicrofluidics*, 7(1), 11101.

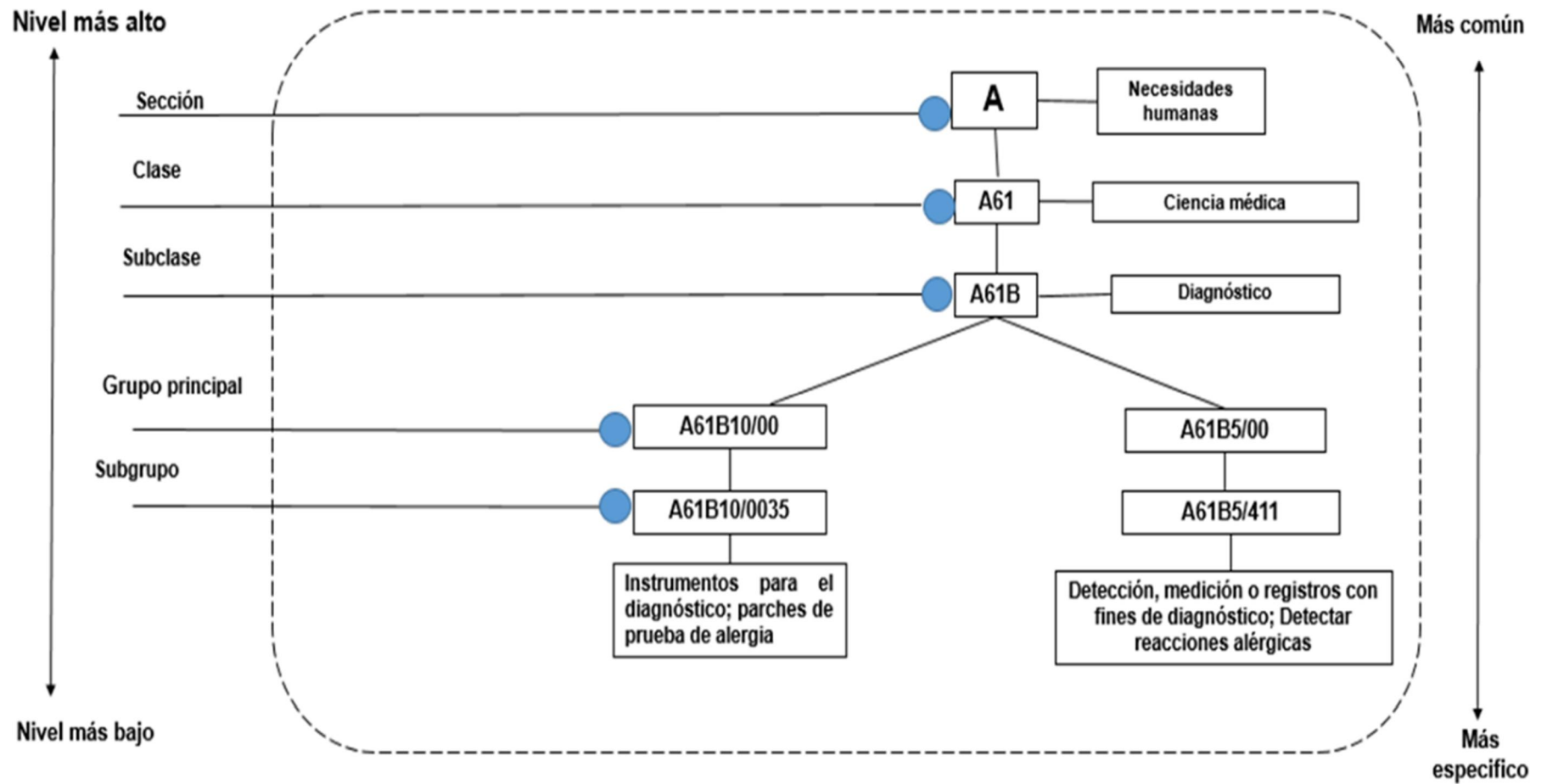
Zheng, L., Fu, Y., Jiang, X., Man, S., Ran, W., Feng, M.,... Sui, G. (2015). Microfluidic system for high-throughput immunoglobulin-E analysis from clinical serum samples. *Talanta*, 143, 83–89.

ANEXOS

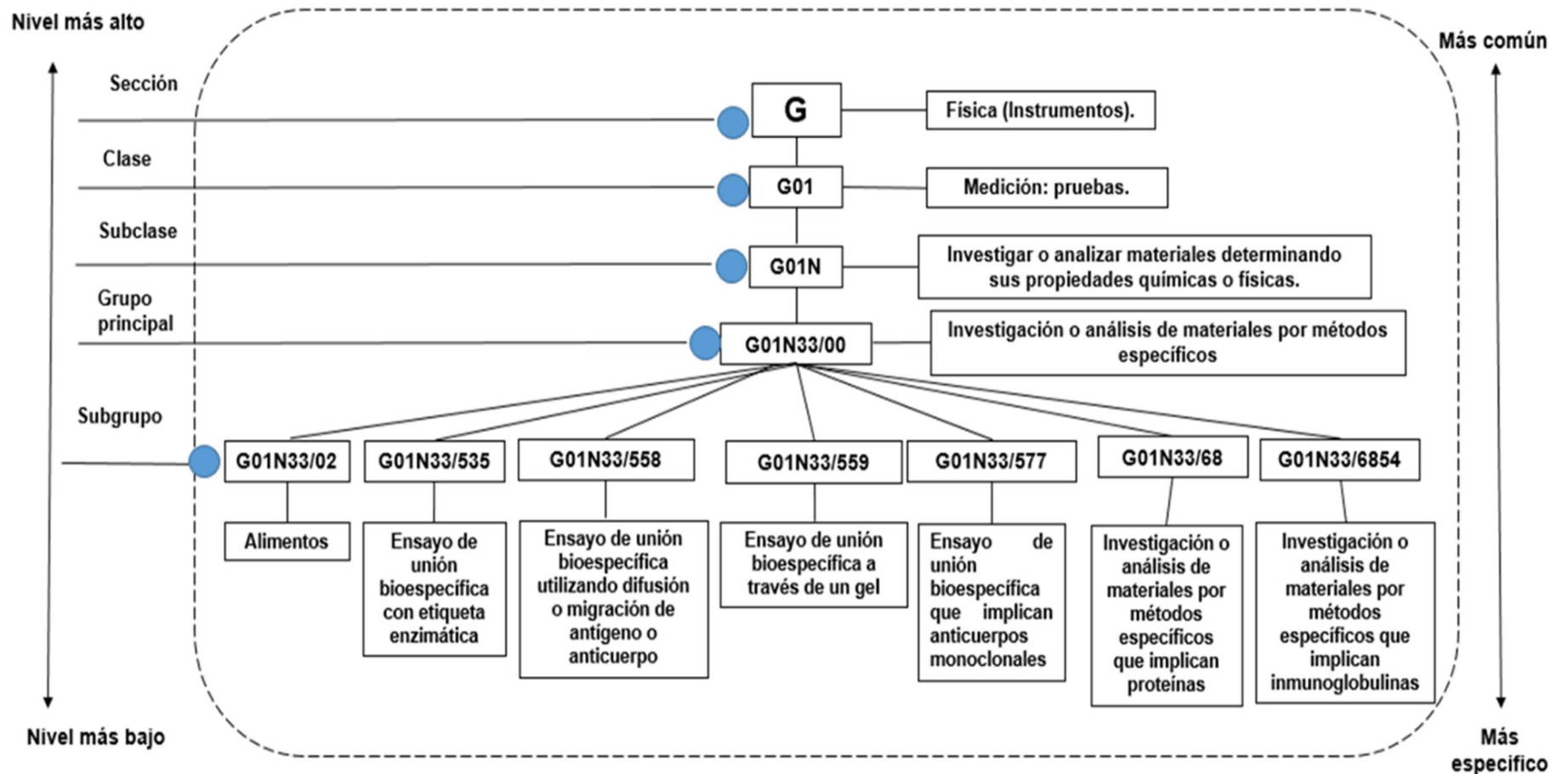
Anexo 1. Árbol jerárquico de los códigos de búsqueda IPC G01N33/02, G01N33/50, G01N33/53, G01N33/535, G01N33/543, G01N33/558, G01N33/68.



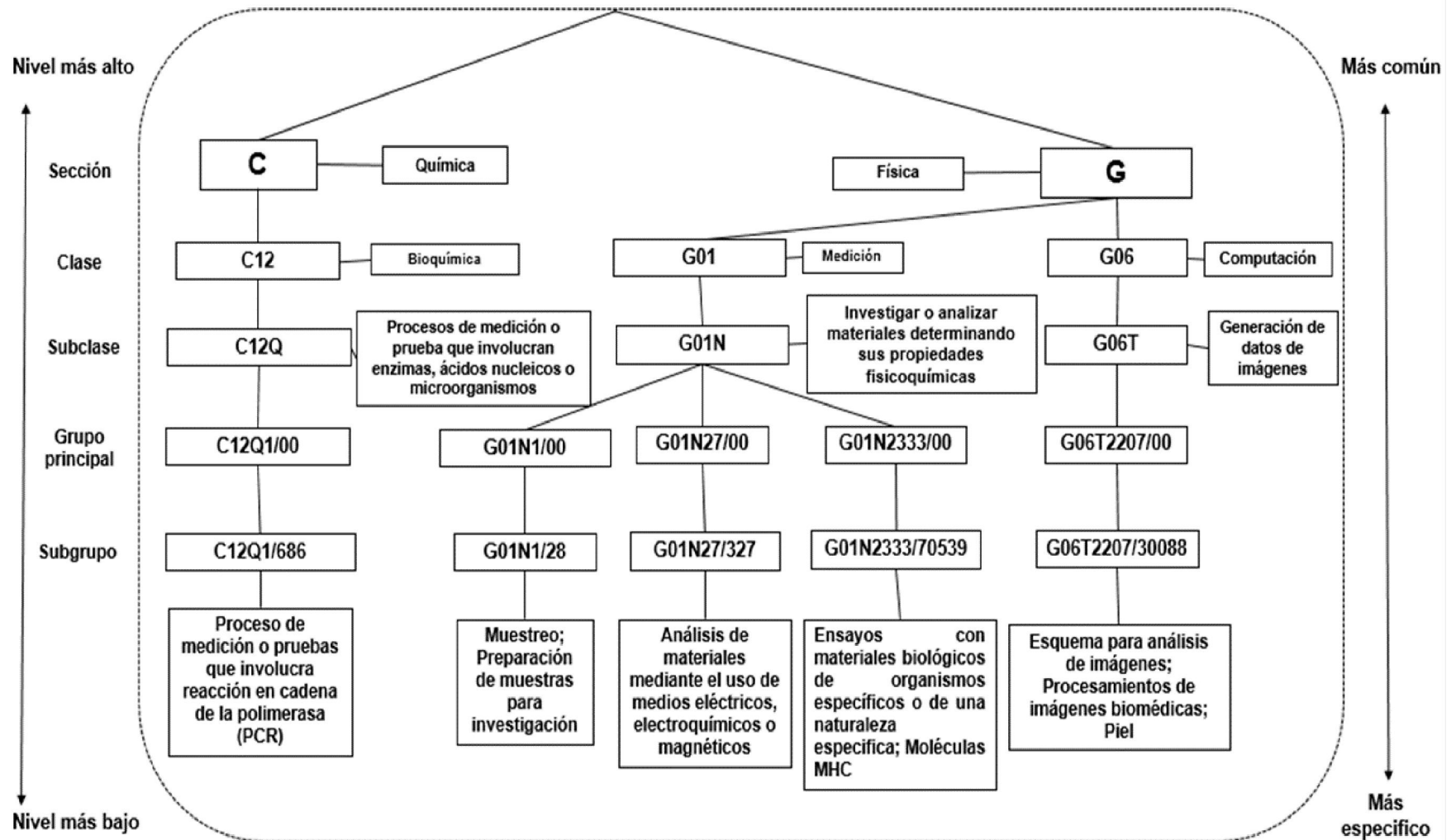
Anexo 2. Árbol jerárquico de los códigos de búsqueda IPC A61B10/00 Y A61B5/00



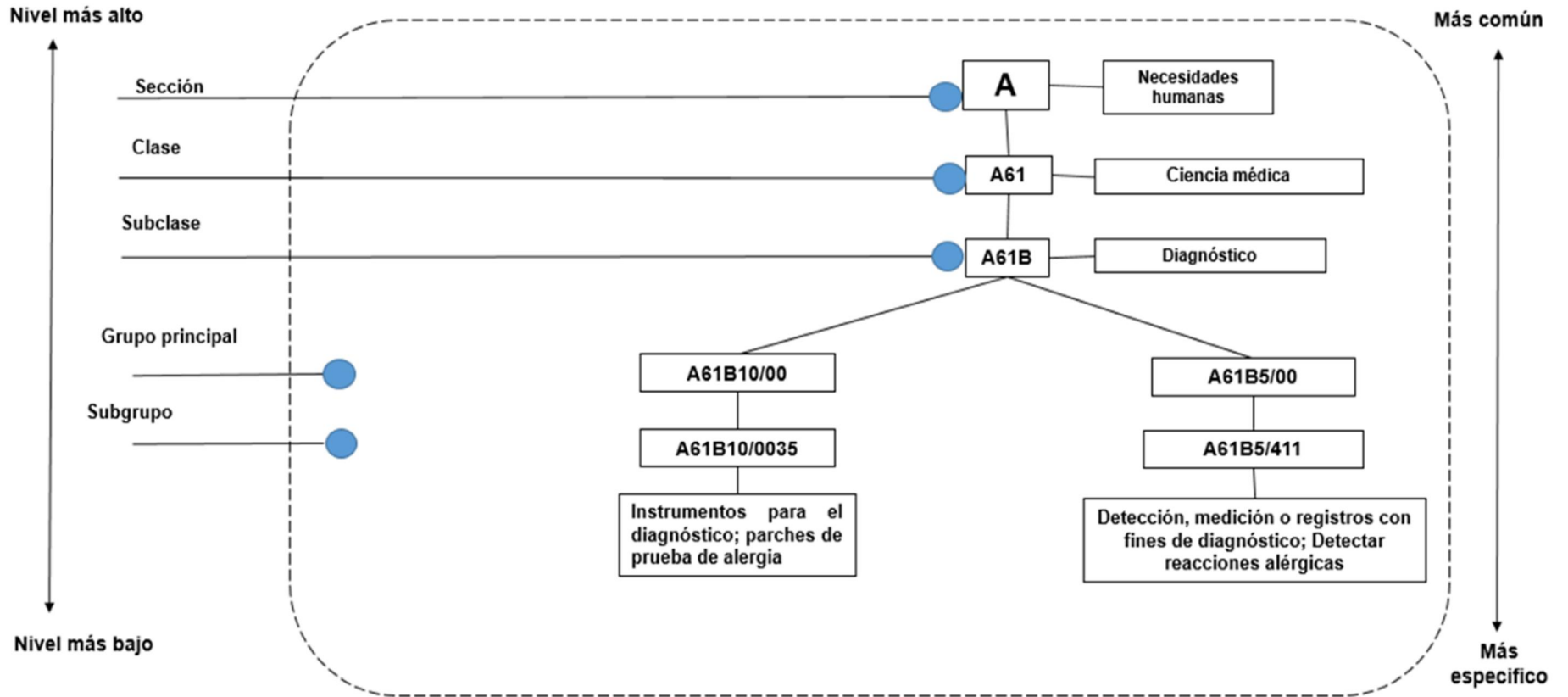
Anexo 3. Árbol jerárquico de los códigos de búsqueda CPC G01N33/02, G01N33/535, G01N33/558, G01N33/559, G01N33/577, G01N33/68, G01N33/6854



Anexo 4 Árbol jerárquico de los códigos de búsqueda CPC C12Q1/686, G01N1/28, G01N27/327, G01N2333/70539, G06T2207/30088



Anexo 5 Árbol jerárquico de los códigos de búsqueda CPC A61B10/0035, A61B5/411



Anexo 6 Distribución geográfica de las solicitudes de patentes teniendo en cuenta las empresas.

Europa		América del norte		Asia	
Empresa	Frecuencia	Empresa	Frecuencia	Empresa	Frecuencia
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]	3	DOTS TECH CORP [US]	8	SHENYANG HUIMINYUAN BIO TECH CO LTD [CN]	9
MICROTEST MATRICES LTD [GB]	2	ALLERGY AMULET INC [US]	1	LIAONING HUIPUYUAN BIO MEDICINE TECH DEVELOPMENT CO LTD [CN]	7
EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG [DE]	1	ALLIED RES INTERNAT INC [CA]	1	BIOFRONT TECH CO LTD HEFEI [CN]	5
EURO/DPC LIMITED [GB]	1	CIPHERGEN BIOSYSTEMS INC [US]	1	PRIMA MEAT PACKERS LTD [JP]	5
INDOOR BIOTECHNOLOGIES LTD [GB]	1	ENT SERVICES DEV CORPORATIO N LP [US]	1	SHAOXING MEDICAL BIOTECH INC [CN]	5
K & R IMMUTEST GMBH [DE]	1	GEN MILLS INC [US]	1	SUZHOU HAOOUBO BIOPHARMACEUTICAL CO LTD [CN]	4
KI MED I [RU]	1	GREER LAB INC [US]	1	HUBEI CHUGUAN BIOLOG PHARMACY CO LTD [CN]	3
MILTENYI BIOTEC GMBH [DE]	1	HESKA CORP [US]	1	BEIJING KANGYIHONG TECH DEVELOPMENT CO LTD [CN]	2
NII EPIDEMIOLOGII [RU]	1	HEWLETT PACKARD ENTPR DEV LP [US]	1	HOB BIOTECH GROUP CO LTD [CN]	2
PHADIA AB [SE]	1	IBM [US]	1	MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD [JP]	2
PHARMACIA AB [SE]	1	MINNESOTA MINING & MFG [US]	1	PEKING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL CAMS [CN]	2
ROXALL MEDIZIN GMBH [DE]	1	REMEMDIA LC [US]	1	SHANGHAI GETEWEI BIOLOGY TECH CO LTD [CN]	2
TECNOLOGÍA DBV [RU]	1	SENSORS UNLIMITED INC [US]	1	SHANGYU EVERGREEN BIO TECHNOLOGY CO LTD [CN]	2
VBC GENOMICS BIOSCIENCE RES GM [AT]	1	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS [US]	1	SUNLANT BIOLOGICAL ENGINEERING COMPANY LTD [CN]	2

VENTREX LAB INC [US]	1	WATSON & CRICK TIANJIN BIOTECHNOLOGY CO LTD [CN]	2
		WONMEDICAL CORP [KR]	2
		ZHEDA DIXUN BIO GENE ENGINEERING CO LTD [CN]	2
		ALLERGUARD LTD [IL]	1
		ACON BIOTECH HANGZHOU CO LTD [CN]	1
		ALLERGEN FREE TECHNOL KENKYUSH [JP]	1
		ALLEX TECH GROUP CO LTD [CN]	1
		ANHUI TIANZE MEDICAL APPARATUS AND INSTR CO LTD [CN]	1
		APPLIED MEDICAL ENZYME RES INST CORPORATION [CN]	1
		BEIJING XINHUALIAN XIEHE PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]	1
		BEIJING ZHONGJIAN BAOTAI BIOTECHNOLOGY CO LTD [CN]	1
		BIOTECHNOLOGY HEFEI CO LTD [CN]	1
		CO WEALTH MEDICAL SCIENCE & BI [TW]	1
		DAINIPPON PRINTING CO LTD [JP]	1
		DH TECHNOLOGIES DEV PTE LTD [SG]	1
		ENBIONICS CO LTD [KR]	1
		GENERAL HOSPITAL OF PLA SHENGYANG MILITARY REGION [CN]	1
		HANGZHOU AOMIN BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD [CN]	1
		HANGZHOU ZHEDA BIOLOG GENE ENG [CN]	1
		HARBIN MOYI	1

BIOTECHNOLOGY CO LTD [CN]	
IATRON LAB [JP]	1
INC ADMN AGENCY NAT AGR & BIO O [JP]	1
JIANGSU FLON BIOTECHNOLOGY CO LTD [CN]	1
JIANGSU HAOOUBO ECOLOGICAL MEDICINE CO LTD [CN]	1
JINAN DEHENG MEDICAL TECH CO LTD [CN]	1
KOREA CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [KR]	1
KYODO MILK IND CO LTD [JP]	1
LUTEIN INC [CN]	1
MITSUBISHI HEAVY IND LTD [JP]	1
NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]	1
NIPPON MEAT PACKERS [JP]	1
NISSHIN SEIFUN GROUP INC [JP]	1
QINGDAO MUNICIPAL HOSPITAL [CN]	1
RAPHAS CO LTD [KR]	1
SDR DIAGNOSTICS LTD [CN]	1
SEKISUI CHEMICAL CO LTD [JP]	1
SHANDONG PROVINCIAL HOSPITAL [CN]	1
SHANGHAI AILEX TECH CO LTD [CN]	1
SHANGHAI FRUITS MEDICAL INSTR CO LTD [CN]	1
SHANGYU ENERGREEN BIOTECH INC [CN]	1
SHARP KK [JP]	1

SHENZHEN BIOCUP TECH CO LTD [CN]	1
SHENZHEN CHENGUANG DAIRY INDUSTRY CO LTD [CN]	1
SHINTO FINE CO LTD [CN]	1
SHIONOGI & CO [JP]	1
SINNOWA MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD [CN]	1
SUZHOU RIXUAN DIGITAL TECH CO LTD [CN]	1
TECHNICAL CT FOR SAFETY OF IND PROD TIANJIN ENTRY [CN]	1
THE SECOND PEOPLES HOSPITAL OF YICHANG [CN]	1
TIANJIN ANBISEN BIOSCIENCE CO LTD [CN]	1
WUHAN ZHONGMIN TAIKE BIOLOGICAL TECH CO LTD [CN]	1
WUXI FLASH BIOLOGICAL TECH CO LTD [CN]	1
YANCHENG THIRD PEOPLES HOSPITAL [CN]	1
ZHEJIANG AILEX PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]	1
ZHEJIANG LANYI PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]	1
ZHEJIANG TIANKE HIGH TECH DEV CO LTD [CN]	1
ZHENGZHOU DONGQING INFORMATION TECH CO LTD [CN]	1
Total	112

Total	17	Total	22	Total	112
-------	----	-------	----	-------	-----

Anexo 7. Ficha de la vigilancia tecnológica

FICHA DE LA VIGILANCIA TECNOLÓGICA			
Nombre del Proyecto	Mapeo tecnológico de las solicitudes de patentes relacionadas con los dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas		
Fecha	Diciembre 4 del 2019		
Entidades/Grupo:	Grupo de Investigación en Tecnología Farmacéutica, Cosmética y de Alimentos –GITFCA- de la Universidad de Cartagena		
Investigador(es)	Juan Ricardo Urrego Álvarez, Miguel Ángel Zabaleta Gómez.		
Línea de investigación	Dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas		
Vigía tecnológico	Juan Ricardo Urrego Álvarez, Miguel Ángel Zabaleta Gómez.		
Objetivo general de la Vigilancia/ Estado del Arte (alcance)	Mapear los desarrollos tecnológicos referentes a los dispositivos utilizados en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas en el depósito de patentes de la Oficina Europea de Patentes (EPO).		
Objetivos específicos de la vigilancia/ Estado del Arte	<ol style="list-style-type: none"> 1. Determinar los códigos del Sistema de Clasificación Cooperativa de Patentes (CPC) y de la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) para la búsqueda de las solicitudes de patentes. 2. Determinar la distribución geográfica de las solicitudes de patentes. 3. Determinar la evolución acumulativa de las solicitudes de patentes. 4. Clasificar los tipos de tecnologías, los tipos de solicitantes y las fuentes alérgicas mencionadas en las solicitudes de patentes. 		
Periodo de análisis	Seis meses		
Año Inicio	2019	Año Finalización	2020

Indicadores	Número de solicitudes de patentes / Año Número de solicitudes de patentes / País Número de solicitudes de patentes/ Tipo de tecnología Número de solicitudes de patentes/ Tipo de solicitante Número de solicitudes de patentes/ Fuente alérgica		
Fuentes de consulta	Centros de referencia	No aplica	
	Bases de datos especializadas	https://worldwide.espacenet.com/	
	Bases de datos	Google académico, sciencedirect	
Palabras clave	Objetivo específico 1	Palabras en Español Alérgeno	Palabras en Ingles Allergen