

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA CUTÁNEA A PRICK TESTS CON DISTINTOS ÁCAROS DEL POLVO DOMÉSTICO EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES ATÓPICOS

A descriptive study of the prick test cutaneous characteristics response to different mites of the household dust in a population of atopic patients.

Guillermo Lucena¹, Sandra Tabares², Adela Sembaj³

RESUMEN

Antecedentes. La prueba de prick test (PT) diagnóstica en pacientes alérgicos con poco riesgo de reacciones adversas.

Objetivo. Evaluar la sensibilización en adultos que concurren al Servicio de Alergia del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba a extractos de ácaros de prevalencia y comparar las respuestas.

Diseño y métodos. En un estudio transversal, observacional, aplicamos el PT a 53 adultos de ambos sexos con rinitis y/o asma que asistieron al Hospital entre enero y diciembre del 2017. Se utilizaron lancetas Diater con 5000 PNU de Allergopharma (M1), Diater (M2); Q pharma (M3) y R. Guerra (M4). Se analizaron con software InfoStat 2018/p los test t y Chi cuadrado, con $p < 0,05$. Resultados. Para Dermatophagoides pteronissynus (DP), Dermatophagoides farinae (DF) y Blomia tropicalis (BT) se observó que la pápula M1 vs. M2, M3 y M4 fueron diferentes ($p < 0,05$), igual que la mácula M1 vs. M3 y M4 ($p < 0,01$). La pápula de DP aumentó a medida que la concentración de IgE incrementó hasta 350 kU/l. Un 48% de las reacciones para DP y DF fueron solo positivas para uno de ellos.

Conclusiones. Observamos que se podría diagnosticar sensibilidad a estos antígenos con solo medir las pápulas, que las potencias de las distintas marcas muestran heterogeneidad y que existe alta reactividad específica entre los ácaros de prevalencia.

Palabras claves: prick test, mácula, pápula, ácaros.

ABSTRACT

Background: The Prick test (PT) detects sensitive patients with low risk of adverse reactions.

Objective: To evaluate the sensitization in adults who attend the Allergy Service of the Hospital Nacional de Clínicas of Córdoba towards extracts of prevalent mites and compare the responses.

Design and methods: In an observational and transversal study, we applied PT to 53 adults of both sexes with rhinitis and/or asthma who attended at Hospital between January and December 2014. Diater lancets with 5000 PNU from Allergo-Pharma (M1), DIATER (M2) were used; Q pharma (M3) and R. Guerra (M4). The t test and Chi square were analyzed with InfoStat 2018/p software, with $p < 0,05$.

Results: For Dermatophagoides pteronissynus (DP), Dermatophagoides farinae (DF) and Blomia tropicalis (BT) we observed that the M1 vs M2, M3 and M4 papule were different ($p < 0,05$), M1 vs M3 and M4 macula ($p < 0,01$). The papule DP increased as the IgE concentration increased to 350 kU/l. A 48,8% of the reactions for DP and DF were only positive for one of them.

Conclusions: Diagnosis is achieved just by measuring the hives. The responses to different makes of antigens show heterogeneity, and there is a high degree of specific reaction to the Dermatophagoides spp. subtypes.

Key words: prick test, macula, papule, mites

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(4):158-162

INTRODUCCIÓN

Los antígenos contenidos en los ácaros: *Dermatophagoides pteronissynus*, *Dermatophagoides farinae* y *Blomia tropicalis*, son los que generan mayor frecuencia de reactividad en nuestra población^{1,2}. El *prick test* (PT) es la técnica actualmente más utilizada para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas^{3,4} y pone en evidencia una reacción de hipersensibilidad inmediata local, cutánea y mediada por IgE para cada antígeno, debido a la degranulación de los mastocitos en individuos previamente sensibilizados^{5,6}. En el consultorio, la forma más rápida y adecuada de evaluar la respuesta a un antígeno es la medición del tamaño de la pápula que este provoca en la piel del antebrazo del paciente.

1. Cátedra de Alergia e Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

2. TecLab, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

3. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Correspondencia: Guillermo Lucena, guillermoenrique.lucena@gmail.com.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Financiamiento parcial de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, y de aportes personales.

Recibido: 16/03/2020 | Aceptado: 12/08/2020

TABLA I. Dimensiones de pápula y mácula de los antígenos desafiados y la relación entre ellas.

		Pápula (mm)	Mácula (mm)	Pápula/mácula
DP	M1	5,70±3,91	16,35±12,63	0,49±0,29
	M2	3,80±2,47	10,91±9,99	0,51±0,32
	M3	2,33±2,09	6,56±7,06	0,54 ±0,32
	M4	3,33±0,29	23,39±7,19	0,54±0,27±
DF	M1	5,02±4,24	12,83±12,33	0,58±0,31
	M2	2,72±1,93	6,41±7,77	0,68±0,31
	M3	4,28±3,48	11,56±11,01	0,48±0,21
	M4	3,17±2,42	7,24±7,15	0,64±0,30
BT	M1	3,56±2,42	8,28±7,86	0,63±0,30
	M2	1,94±1,84	3,85±4,60	0,68±0,28
	M3	2,44±2,77	6,11±8,04	0,64±0,33

Los resultados se expresan como la media ± error estándar, en milímetros (mm). Se consideró $p < 0,05$. DP: *Dermatophagoides pteronissynus*. DF: *Dermatophagoides farinae*. BT: *Blomia tropicalis*.

Existen distintos criterios para evaluar la respuesta del antígeno, como por ejemplo el diámetro o área de habón. Diferentes factores, como los propios del paciente, del extracto aplicado⁷, de la técnica⁸ y también determinados fármacos¹⁰, pueden modificar la respuesta obtenida al momento de la realización de estos estudios^{11,12}. Esta gran cantidad de factores de distintos orígenes, que influyen de manera decisiva en la prueba, nos motivó a tratar de observar qué relevancia relativa pueden tener algunos de estos factores, en el resultado final.

El objetivo del presente trabajo fue conocer distintas características de las respuestas cutáneas de PT a un grupo de antígenos de ácaros del polvo doméstico de distintas marcas comerciales disponibles en nuestro medio, en una población de pacientes atópicos. Y comparar esas respuestas cutáneas y asociarla a los niveles de IgE total sérica.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en el que seleccionamos pacientes que consultaban en forma espontánea por asma y rinitis alérgica en los meses de enero a diciembre del 2017 en el servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas, y requerían la realización de PT para su diagnóstico. Los pacientes recibieron una clara explicación del protocolo de investigación basado en los principios de la declaración de los derechos de los pacientes en investigaciones clínicas de Helsinki, las normas CIOMS y la Ley Nacional de Hábeas Data 25326/2000 (Ley de Protección de Datos Personales). Firmaron un consentimiento para participar en el proyecto, el que fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

A todos los pacientes se les realizó la prueba de hipersensibilidad inmediata por PT. Esta se realizó con alérgenos de ácaros estandarizados, fabricados en los laboratorios AllergoPharma (M1), Diater (M2), Q pharma (M3), y fabricados por el Farmacéutico Ricardo Guerra (M4). Todos los anti-

genos son de procedencia nacional en su comercialización al momento de realizar el estudio. Se utilizaron lancetas Diater para realizar las punturas con los extractos alérgicos, y las mismas fueron de uso individual y no se compartieron con otros pacientes. En cada análisis se incluyó un control negativo que consistió en una solución glicerinada y un control positivo con histamina en glicerina. El procedimiento se realizó por completo en horario vespertino, en el antebrazo, previa limpieza de la piel con alcohol 70%. Se procedió a la realización del PT según el protocolo estandarizado¹⁹. A todos los pacientes un mismo profesional (GL) aplicó los reactivos en un mismo momento. Las respuestas obtenidas se midieron con una regla milimetrada. La reacción a un alérgeno fue considerada positiva cuando la media aritmética de los diámetros de la pápula fue al menos 3 mm¹. El registro de tamaño menor a 3 mm se consideró como respuesta negativa. Se decidió no realizar una comparación con los testigos positivos o negativos, ya que se buscó establecer la capacidad diagnóstica de cada antígeno. Para el análisis de los resultados, se incluyeron aquellos pacientes en los que al menos un antígeno produjo pápula positiva¹³. Se extrajo a cada paciente una muestra de sangre en el laboratorio central del Hospital Nacional de Clínicas para determinar en suero por ELISA la concentración de IgE total (Wiener Lab, Argentina) considerando como valor normal de referencia entre 0 y 100-130 kU/l.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software InfoStat 2018/p para el análisis de los datos y se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo. Para las variables cuantitativas se calculó la media más menos el desvío estándar y se compararon mediante test t de Student. El número de pacientes positivos para cada antígeno se expresó como porcentaje del total, y se analizó por test Chi cuadrado. Las diferencias entre grupos se analizaron por ANOVA y la asociación entre variables por test de Spearman.

RESULTADOS

La población estuvo compuesta por 53 pacientes, el 65% fueron hombres y 35% mujeres. El promedio de edad fue 52,25 años con un rango de 24 a 87 años.

Se presenta en la **Tabla 1** la dimensión de la pápula y mácula y la relación pápula/mácula generada por la presencia de los antígenos *Dermatophagoides pteronissynus* spp (DP), *Dermatophagoides farinae* spp (DF) y *Blomia tropicalis* (BT) provenientes de las cuatro marcas utilizadas. Se compararon los diámetros de las máculas y pápulas formadas para cada antígeno y se observaron variaciones según las diferentes marcas utilizadas aplicando el análisis del test ANOVA. Para DP las diferencias estadísticas para el tamaño de la pápula fueron: M1 vs. M2, M3 y M4 ($p < 0,05$), M2 vs. M3 ($p < 0,01$). El tamaño de la mácula mostró diferencias significativas entre M1 vs. M3 y M4

TABLA 2. Frecuencia de pacientes que reaccionaron en forma positiva o negativa frente al antígeno según la marca comercial.

	DP en mm		DF en mm		BT en mm	
	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos
M1	0,87 (47)	0.13 (7)	0.70 (38)	0.30 (16)	0.61 (33)	0.39 (21)
M2	0,65 (35)	0.35 (19)	0.52(28)	0.48 (26)	0.69 (17)	0.31(37)
M3	0,50 (9)	0.50 (9)	0.67(36)	0.20 (11)	0.70 (13)	0.30 (11)
M4	0,63(26)	0.37 (15)	0.43(23)	0.35(19)	--	--

Los números representan la frecuencia relativa y entre paréntesis la cantidad de pacientes. DP: Dermatophagoides pteronissynus. DF: Dermatophagoides farinae. BT: Blomia tropicalis.

TABLA 3. Frecuencia de pacientes con pápulas mayores o menores al 20% del tamaño de la macula como respuesta a los antígenos según la marca.

	DP en mm		DF en mm		BT en mm	
	> 20%	< 20%	> 20%	< 20%	> 20%	< 20%
M1	92 (48)	8 (49)	91	9	100	0
M2	100 (54)	0	93	2	100	0
M3	85 (11)	15 (2)	100	0	100	0
M4	100 (36)	0	97	3	---	--

Los números representan la frecuencia expresada en porcentajes. Se analizó por Chi cuadrado considerando $p < 0,05$. DP: Dermatophagoides pteronissynus. DF: Dermatophagoides farinae. BT: Blomia tropicalis.

($p < 0,01$), M2 vs. M3 ($p < 0,01$). Para DF la dimensión de la pápula generada mostró diferencias entre M1 vs. M2 y M4 ($p < 0,05$) y para el tamaño de la mácula M1 vs. M2 y M4 ($p < 0,05$). En el caso de la extensión de la mácula que se forma al aplicar antígenos de BT, las diferencias fueron significativas entre: M1 vs. M2 ($p < 0,01$) y el tamaño de la pápula entre M1 vs. M2, ($p < 0,01$). Otras comparaciones no resultaron significativas. Se observa que la relación pápula/mácula para cada antígeno no mostró diferencias entre las diferentes marcas utilizadas.

Al considerar el tamaño de pápula mayor a 3 mm como una reacción positiva¹, se observó que M1 produce una mayor cantidad de respuestas positivas para todos los antígenos probados en este estudio. Se muestra en la **Tabla 2** la frecuencia de resultados positivos y negativos para cada antígeno según el tamaño medio de las pápulas. Se observó que la frecuencia de respuesta positiva para DP fue diferente entre M1 vs. M3 ($p = 0,007$). Para DF, la diferencia se observó entre M1 vs. M2, M4 ($p = 0,048$). Otras comparaciones no resultan significativas.

Observamos también una correlación positiva entre los tamaños de cada pápula y sus máculas. Entonces, se calculó la posibilidad estimada de predecir correctamente el tamaño de la mácula, se intentó asignar un valor de predicción para el tamaño de la mácula a partir del de la pápula. Los resultados muestran una alta probabilidad, o incluso certeza, para el caso de BT, que conociendo el diámetro de pápula, la mácula sea al menos un 20% mayor que esta (**Tabla 3**). Se calculó que, existe un 25% de posibilidad de predecir que el tamaño de pápula sea menor a un 20% del tamaño de la mácula, y un 94% de probabilidad de predecir un tamaño de mácula al menos un 20% mayor al obtenido en la pápula.

Es conocido que DP y DF pueden presentar reactividad

TABLA 4. Frecuencia de pacientes con respuesta positiva o discordante para los antígenos DP y DF.

Categoría 1 +/-	Categoría 2 +/+
48,8 (88)	51,1 (92)

Los números representan la frecuencia relativa expresada en porcentaje, entre paréntesis la frecuencia absoluta. Categoría 1: pacientes que reaccionaron de manera diferente para ambos antígenos (+/-). Categoría 2: pacientes con respuesta positiva para ambos antígenos (+/+). Chi cuadrado $p = 0,67$. DP: Dermatophagoides pteronissynus. DF: Dermatophagoides farinae.

crucada. Para evaluar esta situación, se analizó la respuesta de cada paciente a DP y DF de todas las marcas. En primer lugar, eliminamos los pacientes que mostraron reacción negativa para ambos antígenos. Entre los que tenían reacción positiva, se establecieron dos categorías, aquellos en los que la respuesta fue positiva para un antígeno y negativa para el otro, constituyendo la categoría 1. La categoría 2 agrupa a aquellos pacientes con respuesta positiva para ambos antígenos. En la **Tabla 4** se muestra que hay un 48,8% de sujetos que resultaron positivos para uno solo de los antígenos. El análisis de los valores de IgE total sérica arrojó un valor medio de $285 \pm 36,9$ kU/l para toda la población. El valor de IgE total plasmática no se asoció con diferencias entre respuestas cutáneas al PT test positivas o negativas. De modo que, la concentración plasmática de IgE no indicaría la capacidad de reacción inmunológica del individuo¹⁴. A continuación, se asignaron rangos a la concentración de IgE total con el objeto de analizar si concentraciones mayores de IgE total se corresponden con pápulas de mayor tamaño según el antígeno aplicado. Sus resultados se muestran en el **Gráfico 1**. Para las reacciones producidas por el antígeno DP observamos que los valores medios del tamaño de la pápula se incrementan a medida que la concentración de IgE aumenta hasta valores de 350 kU/l. Observamos también que el perfil de incremento del tamaño de la pápula con el rango de IgE para los antígenos DF y BT alcanzan un máximo en el rango de 81 a 150 kU/l. Se trató de asociar las dos variables y, al estar los valores IgE total categorizados, se utilizó el test de Spearman que arrojó un valor de 0,73 indicando asociación entre las variables para la primera parte de la curva (**Gráfico 1**).

Si consideramos las respuestas positivas y negativas para cada antígeno según los niveles categorizados de IgE total, observamos que a las respuestas cutáneas positivas les corresponden los valores medios más elevados de IgE total sérica (**Tabla 5**).

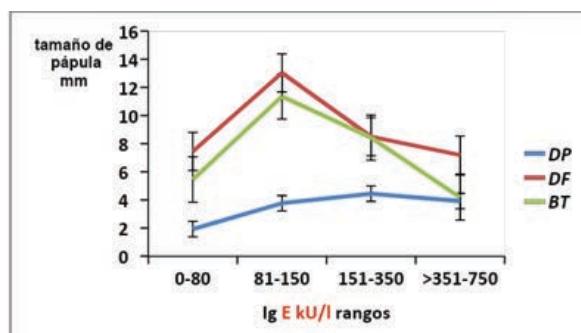


Gráfico I. Tamaño de la pápula producida frente a los diferentes antígenos según la concentración de IgE total sérica. Los valores representan la media, barra vertical el error estándar del tamaño de la pápula expresado en mm para cada categoría de IgE total plasmática. En azul se representa los valores de IgE plasmática enfrentados al antígeno DP (*Dermatophagoides pteronissynus*), en rojo para DF (*Dermatophagoides farinae*) y en verde para BT (*Blomia tropicalis*).

DISCUSIÓN

Dentro de las principales preocupaciones en el diagnóstico clínico se encuentra comprobar si el método empleado es confiable^{14,15}. Se dispone de métodos de detección *in vitro* de IgE total circulante que son un valioso complemento a los tests *in vivo* como los aquí empleados. Estos estudios *in vitro* aportan mayor exactitud a la detección de IgE específica aunque no necesariamente un mayor valor diagnóstico a la clínica. Estos métodos de diagnóstico dependen de costos, accesibilidad a la tecnología, así como de los profesionales que realizan estas prácticas. Hay trabajos que proponen usar la detección de IgE *in vitro* como *screening* para orientar a los PT¹⁶. En nuestro medio sigue siendo el *prick test* la opción más rápida y accesible¹⁷.

En este trabajo analizamos en qué medida las distintas marcas de antígenos comerciales responden con una pápula mayor o menor según cada antígeno. Trabajos previos realizados sobre aeroalérgenos muestran una gran variabilidad entre marcas¹⁸, dado que el interrogante acerca de la cantidad de antígeno e incluso su determinante antigénico son variables en el diagnóstico alergológico. Es por ello que intentamos establecer una relación de eficacia diagnóstica través de una comparación simple de las reacciones cutáneas observadas¹⁵, y así la M1 parece más potente en algunas de sus respuestas. Pero a pesar de obtener una pápula mayor con uno de los productos usados, sabemos que esto no necesariamente expresa mayor efectividad, ya que podría ser simplemente una gradación de una misma respuesta^{19,20}.

A continuación, nos enfocamos en los pacientes como sujeto de diagnóstico, asignando valores positivos o negativos a cada prueba, en lugar de comparar estadísticamente el tamaño de mácula o pápula^{21,22}. Observamos que M1 detecta un mayor número de pacientes como positivos para la prue-

TABLA 5. Concentración de IgE total sérica expresada en kU/l, según la respuesta de la pápula frente a los antígenos DP, DF y BT para todas las marcas evaluadas.

	RN	RP	p valor
DP	198±134.3	325.75±47.495	0.02
DF	251.5±15.9	323.25±38.9	0.03
BT	227.66±65.9	336±98.6	0.02

Los valores representan medias ± desvío estándar de la concentración. Se considera respuesta positiva (RP) cuando el diámetro de la pápula fue mayor o igual a 3 mm y negativa (RN) cuando fue menor a 3 mm. Se comparó la diferencia de medidas de RP y RN para cada antígeno con test t de Student, considerando un $p < 0,05$. DP: *Dermatophagoides pteronissynus*. DF: *Dermatophagoides farinae*. BT: *Blomia tropicalis*.

ba, estableciendo una diferencia clínicamente contundente respecto de las otras utilizadas en este estudio. Para el antígeno DP se observó mayor positividad de los pacientes a M1. Para el DF las diferencias no fueron significativas, salvo, entre M1 y M2. Por último, teniendo en cuenta que M4 no comercializa BT, se detectó una diferencia a favor de M1 comparado con M2. Hasta el momento no se conoce que en nuestro medio se registren estudios similares.

Con respecto a la importancia de la medición de las máculas de las reacciones, sometimos a un test de previsibilidad de tamaño de las máculas relacionadas con las pápulas obtenidas. Observamos un valor predictivo para que el tamaño de pápula obtenido puede pronosticar una mácula al menos 20% más grande. Esto relativiza el valor de la medición de la mácula y es, a la luz de estos resultados, innecesario tomar ese registro.

Demostramos que los antígenos pueden tener reactividad específica suficiente como para justificar no utilizar una mezcla de ellos. Los *Dermatophagoides* y sus subespecies *farinae* y *pteronissynus* son un ejemplo¹⁶. Es conveniente usarlos en forma separada al momento de realizar diagnóstico en alergología²³. La Tabla 4 muestra que la frecuencia con la que los pacientes reaccionan a DP y no a DF, y viceversa, es casi la misma de los pacientes que reaccionan a ambos. Los resultados obtenidos revelan un alto porcentaje de pacientes que muestran una gran reactividad individual y una necesidad de usar el antígeno específico y no una mezcla de ambos.

Varios factores influyen en la obtención final del tamaño de pápula^{23,24}. Asociamos el tamaño de la pápula con los valores de IgE total circulantes. Se incluyeron a los pacientes en grupos crecientes de valores de IgE de forma que la cantidad de casos fuera similar o comparable. Observamos asociación del tamaño de la pápula para cada antígeno y los niveles de IgE total sérica. La reacción a DP muestra una progresión lineal hasta el rango de 151-350 kU/l; en cambio, BT y DF producen un máximo de concentración de IgE en el rango de 81-150 kU/l. Es llamativo que para DF y BT la progresión de la respuesta cutánea no haya sido lineal y haya mostrado un valor máximo de respuesta cutánea. Creemos que debería estudiarse un número mayor de casos, ya que se observó una gran dispersión de los valores. Un total de 53 pacientes constituyó la muestra de este estudio. Si bien el número total de pacientes es limitado, al apli-

car al mismo tiempo a cada paciente tres antígenos de cuatro marcas comerciales diferentes se multiplicaron los resultados, aumentando el peso de tamaño de la muestra y la significación de los resultados obtenidos²⁵. Este hecho hace que sesgos habituales al utilizar estas pruebas de aplicación manual, como el distinto tono muscular del operador, se reduzcan en nuestro trabajo por ser la misma persona entrenada y especializada en aplicar estas técnicas (GL)²⁶.

Con los datos analizados en este trabajo podemos concluir que con solo medir las pápulas de cada reacción se podría alcanzar el diagnóstico, ya que sus máculas mostraron un tamaño predecible 20% mayor que las pápulas. Por otra parte, ob-

servamos una gran cantidad de individuos que no manifiestan reactividad cruzada a *Dermatophagoides* y por lo tanto es importante aplicar el PT a las especies por separado. En cuanto a la IgE, observamos una asociación entre los valores plasmáticos de IgE total sérica y las respuestas cutáneas obtenidas. Es necesario continuar con los estudios con mayor cantidad de pacientes para aumentar el peso de los resultados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a los pacientes que participaron en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3-10. DOI:10.1186/2045-7022-3.
- Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Thomas WR, et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J* 2017;10:14-40. DOI:10.1186/s40413-017-0145-4.
- Jensen-Jarolim E, Jensen AN, Canonica GW. Debates in allergy medicine: Molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future. *World Allergy Organ J* 2017;10:33-39. DOI:10.1186/s40413-017-0162-3.
- Rasool R, Shera IA, Nissar S, et al. Role of skin prick test in allergic disorders: a prospective study in Kashmiri population in light of review. *Indian J Dermatol* 2013;58:12-17. DOI:10.4103/0019-5154.105276.
- Kowalski ML, Ansoategui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement [published correction appears in *World Allergy Organ J* 2017;10: 6]. *World Allergy Organ J* 2016;9:33-76. DOI:10.1186/s40413-016-0122-3.
- Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M. The allergic emergency-management of severe allergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:379-387. DOI: 10.1111/ddg.12309.
- Lee SC, Sim DW, Lee J, et al. Comparison between Newly Developed and Commercial Inhalant Skin Prick Test Reagents Using In Vivo and In Vitro Methods. *J Korean Med Sci* 2018;33:e101. DOI:10.3346/jkms.201833.e101.
- Malling HJ, Allesen-Holm P, Karved LS, et al. Proficiency testing of skin prick testers as part of a quality assurance system. *Clin Transl Allergy* 2016;6:36-41. DOI:10.1186/s13601-016-0126-7.
- Ebbesen AR, Riis LA, Gradman J. Effect of Topical Steroids on Skin Prick Test: A Randomized Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018;8:285-290. DOI:10.1007/s13555-018-0238-1
- Ciebiada MG, Barylski M, Ciebiada M. Wheal and flare reactions in skin prick tests of patients treated with montelukast alone or in combination with antihistamines. *Inflamm Res*. 2014;63:191-195. DOI:10.1007/s00011-013-0688
- Supakthanasiri P, Klaewsongkram J, Chantaphakul H. Reactivity of allergy skin test in healthy volunteers Singapore *Med J* 2014;55:34-36. DOI:10.11622/smedj.2014007.
- Thomsen GF, Schläpffen V, Skadhauge LR, et al. Are allergen batch differences and the use of double skin prick test important? *BMC Pulm Med* 2015;15:33-40. DOI:10.1186/s12890-015-0021-3.
- Van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy* 2016;6:8-13. DOI:10.1186/s13601-016-0092-0.
- De Vos G, Nazari R, Ferastraou D, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:438-443. DOI:10.1016/j.jana.2013.03.006.
- Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:20-31. DOI:10.1186/s13223-016-0126-0.
- Mothes-LukschN, Jordakieva G, Hinterhölzl L, et al. Allergy diagnosis from symptoms to molecules, or from molecules to symptoms: a comparative clinical study *World Allergy Organization Journal* 2018; 11:22-33. DOI:10.1186/s40413-018-0199-y.
- Van Kampen V, de Blay F, Folletti I, et al. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy* 2013; 68: 651-8.
- Andersen HH, Lundgaard AC, Petersen AS, et al. The Lancet Weight Determines Wheal Diameter in Response to Skin Prick Testing with Histamine. *PLoS One* 2016;11:e0156211. DOI:10.1371/journal.pone.0156211.
- Haahrela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:407-16. DOI:10.1111/cea.12240.
- Tatar EC, Sürenoglu UA, Saylam G, et al. Is there any correlation between the results of skin-prick test and the severity of symptoms in allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26:e37 -e39. DOI:10.2500/ajra.2012.26.3750.
- Fatteh S, Rekkerth DJ, Hadley JA. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standards and consistency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:44-53. DOI:10.1186/1710-1492-10-44.
- Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5:31-50. DOI:10.5662/wjm.v5.i2.31.
- Kiecolt-Glaser JK, Heffner KL, Glaser R, et al. How stress and anxiety can alter immediate and late phase skin test responses in allergic rhinitis. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:670-80. DOI:10.1016/j.psyneuen.2008.11.010.
- Lesourd B, Winters WD. Specific immune responses to skin test antigens following repeated multiple antigen skin tests in normal individuals. *Clin Exp Immunol* 1982;50:635-43.
- Thomsen GF, Schläpffen V, Skadhauge LR, et al. Are allergen batch differences and the use of double skin prick test important? *BMC Pulm Med* 2015;15:33-40. DOI:10.1186/s12890-015-0021-3.
- Werther RL, Choo S, Lee KJ, et al. Variability in skin prick test results performed by multiple operators depends on the device used. *World Allergy Organ J* 2012;5:200-204. DOI:10.1097/WOX.0b013e31827e6513.