

## Sensitivity and specificity of the modified epicutaneous patch test in the diagnosis of respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*

### Sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada en el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*

Alexis Rosales,<sup>1</sup> Aída Inés López-García,<sup>1</sup> Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup> Oswaldo Arana-Muñoz,<sup>1</sup> José Sergio Papaqui-Tapia,<sup>1</sup> Chrystopherson Gengyny Caballero-López,<sup>1</sup> Lorena Ortega-López,<sup>1</sup> Armando Cruz-Hernández,<sup>1</sup> Israel Pablo Ruiz-Márquez,<sup>1</sup> Francisco Valle-Rodríguez<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The skin prick test is recognized as the gold standard for the specific diagnosis of allergy.

**Objective:** To determine the sensitivity and specificity of the epicutaneous patch test that has been modified for the diagnosis of respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*.

**Methods:** An observational, interpretative, prolective, and transversal study. The included patients were between 6 and 49 years old, with symptoms of a respiratory allergy, and a skin test was performed on them by using the European standardized prick test and a modified epicutaneous patch test with the variable of the scarification that occurred before the antigen was applied, and its homogenization with a wooden applicator, which occurred after the antigen was applied. The levels of sensitivity, specificity, and prevalence influence and positive and negative predictive values were calculated.

**Results:** 104 patients were included, of which 72 (69.2%) were women. The age category of the patients was  $24 \pm 11.3$  years of age. 78.9% of the patients were diagnosed with allergic rhinitis, 1.9% were diagnosed with asthma, and 19.2% were diagnosed with both rhinitis and asthma. The prevalence of the respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus* was of 62.5%; 94.23% with a correct diagnosis. The sensitivity and specificity of the test was of 93.85% and 94.87%; the positive and negative predictive values were of 96.83% and 90.24%, and the positive and negative likelihood ratios were of 18.30 and 0.06.

**Conclusions:** The modified epicutaneous patch test was highly sensitive and specific; it decreased the risk of allergen carryover and it lowered the cost of the material that was used.

**Keywords:** *Dermatophagoides pteronyssinus*; Skin prick test; Respiratory allergy diagnosis

Este artículo debe citarse como: Rosales A, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Arana-Muñoz O, Papaqui-Tapia JS, Caballero-López CG, Ortega-López L, Cruz-Hernández A, Ruiz-Márquez IP, Valle-Rodríguez F. Sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada en el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):38-43



## Resumen

**Antecedentes:** La prueba por punción cutánea es el estándar de oro en el diagnóstico específico de alergia.

**Objetivo:** Determinar sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada para el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

**Métodos:** Estudio observacional, interpretativo, prolectivo y transversal. Se incluyeron pacientes de seis a 49 años de edad, con cuadro clínico de alergia respiratoria, en quienes se realizó punción cutánea con técnica europea y prueba epicutánea con la variante de escarificación previa a la aplicación del antígeno y posterior homogenización del mismo con aplicador de madera. Se calculó sensibilidad, especificidad, influencia de la prevalencia, valores predictivos positivo y negativo.

**Resultados:** Se incluyeron 104 pacientes, 72 (69.2 %) del sexo femenino. La edad fue de  $24 \pm 11.3$  años, 78.9 % tuvo diagnóstico de rinitis alérgica, 1.9 % de asma y 19.2 % de rinitis y asma. La prevalencia de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus* fue de 62.5 %; 94.23 % estaba correctamente diagnosticado. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 93.85 y 94.87 %, los valores predictivos positivo y negativo de 96.83 y 90.24 % y los cocientes de probabilidades positivo y negativo de 18.30 y 0.91.

**Conclusiones:** La prueba epicutánea modificada fue altamente sensible y específica, disminuyó el riesgo de contaminación por arrastre de alérgenos y los costos en el material utilizado.

**Palabras clave:** *Dermatophagoides pteronyssinus*; Prueba por punción cutánea; Diagnóstico de alergia respiratoria

## ORCID

Alexis Rosales, 0000-0002-5671-4139; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Oswaldo Arana-Muñoz, 0000-0002-0714-8329; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Chrystopherson Gengyny Caballero-Lopez, 0000-0001-9003-3006; Lorena Ortega-López, 0000-0003-4995-0069; Armando Cruz-Hernández, 0000-0002-1612-082X; Israel Pablo Ruiz-Márquez, 0000-0003-4158-5693; Francisco Valle-Rodríguez, 0000-0002-0552-7560

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Puebla, Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Recibido: 2018-08-09

Aceptado: 2018-12-10

DOI: 10.29262/ram.v66i1.533

Correspondencia: Alexis Guadalupe Rosales Blanco.  
sixela87\_13@hotmail.com

## Abreviaturas y siglas

IgE, inmunoglobulina E

## Antecedentes

Las enfermedades alérgicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE) constituyen una de las patologías crónicas y recurrentes más frecuentes en todo el mundo. Se considera que 20 % de la población mundial sufre alguna enfermedad mediada por IgE:

asma, rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, eccema atópico, anafilaxia y alergia alimentaria. Organizaciones como la Organización Mundial de la Salud y la Iniciativa Global para el Asma han estimado que el asma afecta aproximadamente a 200 millones de seres humanos y de estos se considera que más de 50 %

de los casos de asma del adulto y aproximadamente 80 % de asma infantil son de origen alérgico; afecta entre 5 y 15 % de la población infantil mundial.<sup>1,2,3</sup> La rinitis alérgica es una enfermedad que afecta aproximadamente a 20 % de la población adulta de Estados Unidos e incluso a 40 % de los niños.<sup>4</sup>

Las pruebas cutáneas han representado la herramienta diagnóstica primordial en alergia desde su introducción en 1873 por Blackley, quien en una pequeña área de su propia piel a la que había raspado aplicó granos de polen de hierbas; el resultado fue hinchazón y eritema.<sup>1,5,6,7,8</sup> En 1908, Mantoux introdujo la prueba intradérmica, que tuvo una rápida aplicación diagnóstica.<sup>1,7</sup> Schick y Cooke propusieron la prueba intracutánea como herramienta de diagnóstico; algunos años después, en 1924, Lewis y Grant describieron las pruebas por punción y la establecieron como prueba estándar; en 1970 fue modificada por Pepys.<sup>5,9,10</sup>

Estos métodos han sido utilizados por décadas sin otras modificaciones, aunque en años recientes han sido mejorados con diferentes dispositivos.<sup>1,5,6</sup> Se consideran el estándar de oro en el diagnóstico específico de alergia debido a su simplicidad, rapidez de realización, bajo costo, seguridad y alta sensibilidad, sin embargo, si se realizan inadecuadamente y sin entrenamiento pueden proporcionar resultados falsos positivos o negativos.<sup>1,2,5,11,12,13</sup>

La prueba recomendada por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology y el Colegio Americano de Alergia Asma e Inmunología American College of Allergy, Asthma, and Immunology para diagnóstico de alergia mediada por IgE alérgeno-específica se realiza en la cara volar del antebrazo o de forma alternativa en el tercio superior, región interescapular de la espalda. La fosa antecubital es la porción más reactiva del brazo y la muñeca la menor, el lado cubital es más reactivo que el radial, la prueba se debe hacer 5 cm por arriba de la muñeca y 3 cm por debajo de la fosa antecubital. El sitio de prueba se marca con un bolígrafo, de modo que las reacciones individuales no se confundan, la distancia entre los sitios de prueba debe ser de 2 cm, ya que si se realiza demasiado cerca puede dar lugar a resultados falsos positivos. Una gota de la solución del extracto del alérgeno es aplicada con pipeta en cada marca, posteriormente una lanceta de metal especial con un milímetro de longitud en la punta se pasa a través de la gota con

una ligera presión durante un segundo, con la misma presión aplicada para cada prueba, la capa epitelial de la piel debe ser penetrada sin producir sangrado. Debe emplearse una nueva lanceta para cada alérgeno, ya que si se utiliza la misma podría resultar en contaminación cruzada; el exceso de la gota del alérgeno sobre la piel se seca con una toalla de papel un minuto después. Estas técnicas producen menos trauma y tienen mayor reproductibilidad.<sup>6,9,14,15,16,17,18</sup>

En la década de 1990 surgieron diversos estudios que compararon herramientas disponibles para llevar a cabo las pruebas cutáneas por punción.<sup>5,11,12,17</sup> En 1997 Camacho *et al.* describieron una variante de la técnica donde previo a la colocación del extracto alérgico se realizó escarificación cutánea.<sup>19</sup>

Los dispositivos utilizados para realizar la prueba por punción son lancetas puntiagudas; en ocasiones, lanceta o dispositivo se sumerge en el extracto del alérgeno y luego se pincha la piel; en otros casos, el extracto del alérgeno se aplica en la piel, la cual se pincha con la lanceta. La lanceta más común es con punta sencilla, pero hay algunas con doble punta como las duotip, así como la multi-test para probar múltiples alérgenos simultáneamente. No se recomiendan agujas hipodérmicas, ya que son difíciles de controlar y pueden introducirse profundamente, aumentando el riesgo de sangrado. En algunas ocasiones se utiliza el mismo dispositivo para varios pinchazos y se limpia con una gasa o algodón con alcohol a 75 % entre cada uno, para reducir la posibilidad de traspaso de alérgenos, sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que el riesgo de arrastre de alérgenos se mantiene.<sup>6,20,21,22,23</sup>

La prueba por punción cutánea confirma la sensibilización a un alérgeno específico, pero debe ser interpretada junto con la historia clínica y los síntomas de cada paciente, estas pruebas son altamente específicas y sensibles (70 a 95 % y 80 a 97 % respectivamente). El valor predictivo positivo para el diagnóstico de rinitis alérgica persistente basado en la historia clínica fue de 77 % y para alergia intermitente de 82 a 85 %, que aumenta a 97 a 99 % si se utiliza con la prueba de punción cutánea.<sup>13,17</sup> Cuando hay cambios en la sintomatología se requiere repetir el estudio para detectar nuevas sensibilizaciones.<sup>16,19</sup> La reproductibilidad de la prueba por punción cutánea es una indicación de qué tan bien se están gestionando las variables controlables como el sitio de aplicación de la prueba, ángulo de

aplicación del dispositivo, cantidad de presión aplicada, distancia entre sitios de punción, precisión en mediciones de la pápula; y no controlables como la edad, factores raciales, daño de la piel y enfermedades crónicas.<sup>5,10,24,25</sup>

## Métodos

Estudio observacional, interpretativo, prolectivo y transversal. Se incluyeron pacientes con cuadro clínico de alergia respiratoria del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México, con edades entre seis y 49 años, de uno y otro sexo, en un periodo de 14 meses. Se realizó prueba por punción cutánea con técnica europea estandarizada y prueba epicutánea modificada en la cara volar de ambos antebrazos, ambas con solución salina normal e histamina (1 mg/mL), como controles negativo y positivo, respectivamente.

Se consideró prueba positiva una erupción de más de 3 mm respecto al control negativo. La prueba epicutánea modificada consistió en limpieza de la región con algodón o gasa con alcohol a 70 % (elimina la grasa de la propia piel o de productos hidratantes que dificulta la realización correcta de la punción); se señaló la piel en la cara anterior del antebrazo con un marcador, con números al lado de donde se colocaron las gotas de los extractos, se separaron los números al menos 2 cm evitando la zona próxima a la muñeca (5 cm) y de flexión del codo (3 cm). Se realizó una escarificación en la cara anterior del antebrazo con una lanceta metálica estéril de alergia, con punta de 1 mm, marca ALK Abelló Lancet Sterile Disposable®, en un ángulo de 45° para elevar una porción de la epidermis sin causar sangrado, posteriormente se aplicó una gota del extracto alérgico estandarizado de *Dermatophagoides pteronyssinus* del laboratorio IPI ASAC® (Madrid, España), distribuyéndolo uniformemente con un aplicador de madera de 2 mm de la empresa Productos Prácticos de Madera; se limpió suavemente el excedente en la piel con una toalla de papel un minuto después.

En ambas técnicas se interpretaron los resultados de la prueba a los 15 minutos posteriores, de acuerdo con lo establecido por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology, obteniendo un registro permanente del tamaño de la reacción marcando el contorno de la pápula con un bolígrafo y transfiriéndolo con cinta de celofán al formato de recolección de datos.<sup>17</sup> La utilidad de la

prueba se estimó mediante el cálculo de la validez, reproducibilidad y medición de la seguridad de la prueba. Se calculó la sensibilidad, especificidad, influencia de la prevalencia, valores predictivos positivo y negativo.

## Resultados

Se incluyeron 104 pacientes, de los cuales 69.2 % fue del sexo femenino y 30.8 % del masculino. La edad promedio fue de  $24 \pm 10.86$  años; 1.9 % de los pacientes presentó diagnóstico de asma, 19.2 % rinitis alérgica y asma, mientras que 78.9 % cursó únicamente con diagnóstico de rinitis alérgica. De los 104 pacientes, 65 (62.5 %) fueron positivos al antígeno de *Dermatophagoides pteronyssinus*, de los cuales cuatro (3.8 %) fueron positivos solo en la prueba de punción cutánea europea estandarizada; 39 pacientes (37.5 %) fueron negativos al antígeno *Dermatophagoides pteronyssinus*, de los cuales dos pacientes (1.9 %) fueron negativos solo en la prueba de punción cutánea europea estandarizada. La prevalencia de la enfermedad fue de 62.50 %. El porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados fue de 94.23 %. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 93.85 y 94.87 %, respectivamente. Los valores predictivos positivo y negativo fueron de 96.83 y 90.24 %, respectivamente. El cociente de probabilidades positivo fue de 18.30 y el cociente de probabilidades negativo fue de 0.06. El índice kappa fue de 0.91, con un intervalo de confianza de 0.81 a 1.01. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo se mencionan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Comparación de la prueba europea estandarizada y prueba epicutánea modificada

	Prueba europea estandarizada*	Prueba epicutánea modificada
Sensibilidad	97 %	94 %
Especificidad	95 %	95 %
Valor predictivo positivo	99 %	97 %
Valor predictivo negativo	95 %	90 %

\*Heizerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3:1-10.

## Discusión

La alergia respiratoria es un problema de salud pública que está en aumento y se asocia con pobre calidad de vida.<sup>26</sup> El diagnóstico de alergia está basado en la relación entre la historia clínica y los síntomas desencadenados por exposición a alérgenos, así como la positividad a pruebas cutáneas.<sup>6,17,27,28</sup> La prueba por punción cutánea es el estándar de oro en la detección de alergia mediada por IgE, es mínimamente invasiva, de bajo costo, los resultados son inmediatos y es reproducible, proporcionando confirmación objetiva de la sensibilidad.<sup>17,29</sup>

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la prueba epicutánea modificada es altamente sensible y específica, estos valores son muy similares a los reportados en diferentes investigaciones realizadas con la prueba europea estandarizada,<sup>6,17,30,31</sup> por lo que se sugiere como una alternativa eficaz en el diagnóstico de alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus*, ya que disminuye el riesgo de contaminación por arrastre de alérgenos y reduce costos en el material utilizado en la práctica de esta técnica.

## Referencias

1. Estrada RE, Barragán MM. Pruebas cutáneas en alergia. En: Méndez IJ, Huerta LJ, Bellanti J, Ovilla MR, Escobar GA, editores. Alergia. Enfermedad multisistémica: fundamentos básicos y clínicos. Puerto Rico: Panamericana; 2008.
2. Sicherer HS, Wood AR, American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012;129:193-199. DOI: 10.1542/peds.2011-2382
3. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209. DOI: 10.1111/pai.12066
4. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Supl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/52/94>
5. Fatteh S, Rekkerth DJ, Hadley JA. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standars and consistency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1-9. DOI: 10.1186/1710-1492-10-44
6. Bernstein LI, Li TJ, Bernstein ID, Hamilton R, Spector LS, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(Suppl 3):S1-S148. Disponible en: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/allergydiagnostictesting.pdf>
7. Peláez HA, Dávila GI. Tratado de alergología. España: Ergon; 2007.
8. Nieto A, Nieto M, Mazón A. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:336-356. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/8/8>
9. Adkinson NF, Bochner SB, Busse WW, Holgate TS, Lemanske FR, O'Heir ER, et al. Middleton's Allergy. Principles and practice. EE. UU.: Mosby; 2014.
10. Justo X, Díaz I, Gil JJ, Gastaminza G. Prick test: evolution towards automated reading. *Allergy*. 2016;71(8):1095-1102. DOI: 10.1111/all.12921
11. Masse MS, Granger Vallée A, Chiriac A, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Demoly P, et al. Comparison of five techniques of skin prick tests used routinely in Europe. *Allergy*. 2011;66(11):1415-1419. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02679.x
12. Genser JK, Schmid GP. Diagnóstico de alergia in vivo: pruebas cutáneas. En: Akdis CA, Agache L, Demoly P, Hellings P, Muraro A, van Ree R, et al. Global atlas of allergy. Suiza: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. Disponible en: <http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>

13. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(3):407-416. DOI: 10.1111/cea.12240
14. Hendrick DJ, Davies RJ, D'Souza MF, Pepys J. An analysis of skin prick test reactions in 656 asthmatic patients. *Thorax*. 1975;30(1):1-2. DOI: 10.1136/thx.30.1.2
15. Pepys J. Laboratory methods in clinical allergy. *Proc Roy Soc Med*. 1972;65:271-272. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/003591577206500320>
16. Ruwff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K, et al. Skin test for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German society for Allergology and Clinical Immunology. *Pneumologie* 2011;65(8):484-495. DOI: 10.1055/s-0030-1256476
17. Heizerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:1-10. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3
18. Camacho-Ibarra VC, López-García AI, Galindo-García JA, Paz-Martínez D, Papaqui-Tapia J. Prevalencia de hipersensibilidad al látex en personal médico. *Rev Alerg Mex*. 1997;44(6):150-152.
19. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Burney PG, Canonica WG, et al. Practical guide to skin prick test in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
20. Ortega MJ, Huerta HR, Cossío OE. Pruebas cutáneas con extractos alérgicos. En: Larenas LD, Ortega MJ, Del Río-Navarro B, Rodríguez PN, Arias CA, Estrada A, et al. *Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011*. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(1):16-21. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
21. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;101(6):580-592. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60220-7
22. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy. *Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease. A manual for practitioners*. Australia: Australian Society of Clinical Immunology and Allergy; 2016.
23. Larenas LD, Guidos FG, Arias CA. Patrones de práctica de alergólogos mexicanos en cuanto a pruebas cutáneas con alérgenos durante 2005-2006. *Rev Alerg Mex*. 2008;55:10-17.
24. Nevis F, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:1-12. DOI: 10.1186/s13223-016-0126-0
25. Cardona VR, Serrano RC. *Alergia: abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento*. Puerto Rico: Panamericana; 2010.
26. Schou-Nielsen J, Meterán H, Ulrik CS, Porsbjerg C, Backer V. Natural history of skin prick test reactivity: a 20-year prospective study of a random population sample of children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):184-188. DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.001
27. Nam HY, Lee KS. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):608-613. DOI: 10.1016/j.anai.2017.03.005
28. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Hechfellner SE, Renz H, et al. Skin prick test and specific IgE in 10 years old children. Agreement and association with allergic diseases. *Allergy*. 2017;72(9):1-9. DOI: 10.1111/all.13148
29. Kwong YK, Jean T, Redjal N. Variability in measurement of allergen skin testing results among allergy-immunology specialists. *J Allergy Ther*. 2014;5:1-5. DOI: 10.4172/2155-6121.1000160
30. Önell A, Whiteman A, Nordlund B, Baldracchi F, Mazzoleni G, Hedlin G, et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017;72(4):590-597. DOI: 10.1111/all.13047
31. Nevis FI, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:1-12. DOI: 10.1186/s13223-016-0126-0