



La prueba *skin endpoint titration* en la práctica del otorrinolaringólogo para el abordaje de la rinitis alérgica

The skin endpoint titration test in the otolaryngologist's practice for the diagnosis of allergic rhinitis.

Liliana Elizabeth Hernández-Carpio,¹ José Antonio Pirrón-Lozano,² Javier Woo-Monhue³

Resumen

La rinitis alérgica es una enfermedad común que puede coexistir con otras alteraciones en el campo profesional del otorrinolaringólogo; aunque la prescripción de fármacos antihistamínicos y antiinflamatorios es la opción terapéutica más común para tratar esta enfermedad, su tratamiento causal requiere identificar los alérgenos que la ocasionan, para lo que existen diversas pruebas. Además de analizar las bases para identificar alérgenos mediante las pruebas cutáneas, este documento describe el desarrollo y la evolución de la prueba intradérmica *skin endpoint titration* (SET, diseñada por otorrinolaringólogos) que ofrece resultados de tipo cuantitativo. Se comenta la técnica vigente para realizarla, interpretarla, sus ventajas y potenciales desventajas en comparación con otras pruebas para detectar alergia. Con el adiestramiento adecuado y si se cuenta con los recursos apropiados, la aplicación de esta prueba por el otorrinolaringólogo permite ampliar su abordaje diagnóstico, además de facilitar la toma de decisiones médico-quirúrgicas relativas al amplio espectro de la enfermedad alérgica nasal.

PALABRAS CLAVE: Rinitis alérgica; otorrinolaringólogos.

Abstract

Allergic rhinitis is a common disease that can coexist with other alterations in the professional field of the otolaryngologist; although prescribing anti-histamine and anti-inflammatory drugs is the most common therapeutic option against this disease, treating its cause requires the identification of the allergens that cause it, which can be determined with different tests. Besides analyzing the basis of allergen identification with skin tests, this document describes the development and evolution of the intradermal test skin endpoint titration (designed by otolaryngologists), which offers quantitative results; we present the current technique to perform it, analyze it, its advantages and potential disadvantages compared with other tests to detect allergy. With proper training and provided that adequate resources are available, the use of this test by the otolaryngologist allows to broaden the diagnostic approach, in addition to making easier to take medical and surgical decisions, related to the wide spectrum of allergic nasal disease.

KEYWORDS: Rhinitis, allergic; Otolaryngologists.

¹ Otorrinolaringóloga y cirujana de cabeza y cuello. Práctica privada.

² Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello, Hospital ABC Santa Fe, Ciudad de México.

³ Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello, Hospital de Jesús, Ciudad de México.

Recibido: 21 de mayo de 2018

Aceptado: 20 de agosto de 2018

Correspondencia

Liliana Elizabeth Hernández Carpio
dracurie_li@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Carpio LE, Pirrón-Lozano JA, Woo-Monhue J. La prueba *skin endpoint titration* en la práctica del otorrinolaringólogo para el abordaje de la rinitis alérgica. An Orl Mex. 2018 julio-septiembre;63(3):121-129.

ANTECEDENTES

Una de las enfermedades que el especialista en Otorrinolaringología atiende con frecuencia es la rinitis alérgica. Este cuadro tiene prevalencia alta, en Estados Unidos afecta hasta 20% de la población,¹ por lo que es común encontrarlo en forma aislada o acompañado de otros cuadros cuyo origen no es alérgico, pero que afectan las vías respiratorias superiores.

La rinitis alérgica está mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo I, en la que la interacción entre antígeno y anticuerpo lleva a la producción de inmunoglobulina IgE, la liberación de histamina y otras aminas vasoactivas.

El cuadro clínico incluye los siguientes síntomas: obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos en salva; la existencia de dos síntomas o más sugiere el diagnóstico de rinitis alérgica.

La clasificación actual divide la enfermedad en una forma leve y otra moderada o severa, cualquiera de ellas puede ser intermitente o persistente;² esta clasificación sustituye a la nomenclatura previa que calificaba a la enfermedad como estacional o perenne.

El estudio ARIA (*Allergic rhinitis and its impact on asthma*) desarrolló la clasificación de la rinitis alérgica que se muestra en la **Figura 1**.³

La rinitis alérgica puede acompañar a otras enfermedades frecuentes en la consulta del otorrinolaringólogo. La inflamación alérgica de la vía aérea superior deteriora la respuesta de ésta a las infecciones virales (particularmente a los rinovirus, por el incremento de moléculas de adhesión intercelular [ICAM]-1) y la barrera epitelial porque la liberación de interleucina 13 afecta la motilidad ciliar y facilita la invasión de los virus a la mucosa nasal.⁴

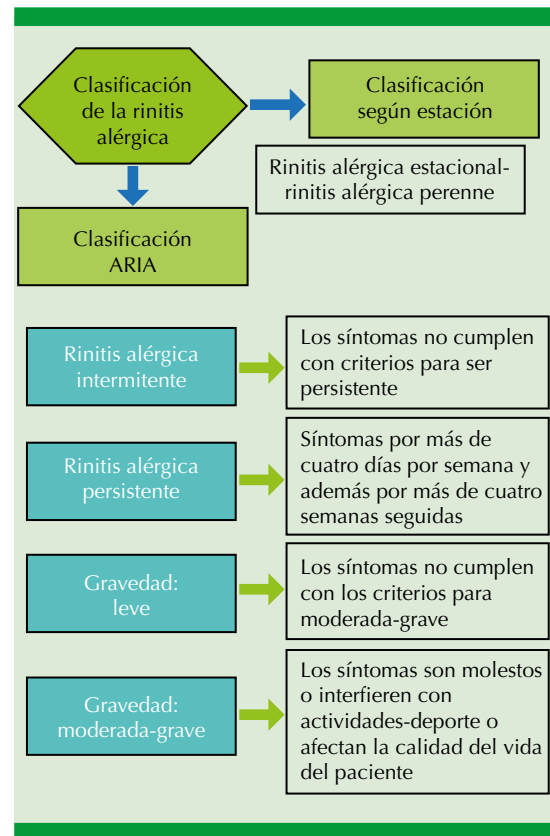


Figura 1. Clasificación ARIA de la rinitis alérgica.

La inflamación alérgica de la mucosa nasal también altera el drenaje del complejo osteomeatal, lo que puede favorecer la aparición de sinusitis;⁵ la alergia es particularmente más frecuente en pacientes con sinusitis y pólipos nasales que en pacientes sin poliposis.⁶ La inflamación alérgica se asocia significativamente con la existencia de otitis media crónica y otitis media recurrente⁷ y con índice de discapacidad vocal más alto en pacientes con laringitis.⁸

Los alérgenos que con mayor frecuencia ocasionan rinitis y otras enfermedades alérgicas son: el polen del roble (*Quercus*), ácaros del polvo (*Dermatophagoides farinae*) y cucaracha (*Blatella germanica*).⁹ Las malezas (*Cynodon*), el fresno (*Fraxinus*)¹⁰ y el olivo (*Olea*)¹¹ también



se han reportado como causas frecuentes de rinitis alérgica; el pelo de los perros y el de los gatos también contienen alérgenos que pueden inducir respuestas variables de acuerdo con la edad de exposición.¹²

El tratamiento que se prescribe con mayor frecuencia contra la rinitis alérgica es farmacológico. En los casos leves intermitentes se prescriben antihistamínicos (bloqueadores H1) por vía oral combinados con vasoconstrictores locales (si no existe contraindicación), con lo que pueden controlarse los síntomas asociados por el exceso de histamina circulante, como la rinorrea, el prurito y los estornudos en salva. En los casos de rinitis moderada-severa persistente, cuyos síntomas más frecuentes son la obstrucción nasal debida a elementos inflamatorios adicionales a la histamina, el tratamiento farmacológico que se prescribe con más frecuencia es la administración de esteroides por vía nasal.²

Aunque el tratamiento farmacológico es eficaz, no está dirigido a manejar la causa de la reacción alérgica. Para ello se requiere identificar el o los alérgenos que en cada paciente ocasionan la inflamación de la mucosa nasal (y de otros tejidos contiguos), para posteriormente modificar la respuesta mediante inmunoterapia específica; este tratamiento es en la actualidad el único que interviene en la causa de las enfermedades alérgicas, por lo que ofrece un resultado superior a largo plazo que únicamente tratar los síntomas con medicamentos.¹³

Las pruebas para identificar alérgenos tradicionalmente las han realizado especialistas en alergia, pero actualmente existen metodologías estandarizadas que permiten a otros especialistas usarlas, siempre y cuando hayan recibido el adiestramiento apropiado. Por la frecuencia de la rinitis alérgica en la población, para el otorrinolaringólogo es relevante conocer y tener acceso a la realización de pruebas para

identificar alérgenos porque complementa su información diagnóstica y le permite tomar una mejor decisión terapéutica, ya sea clínica o quirúrgica.

Historia de las pruebas para la detección de alérgenos

Las características que permiten reconocer una enfermedad alérgica se describieron desde finales del siglo XIX e inicios del siglo XX; en 1873 Blackley describió la alergia al polen y Von Piquet integró la definición de alergia en 1905. A partir de entonces distintos especialistas se dedicaron a diagnosticar y tratar las enfermedades alérgicas, que hasta alrededor de 1950 eran tratadas por médicos internistas, otorrinolaringólogos, oftalmólogos y dermatólogos. A partir del decenio de 1980 la especialidad del alergólogo se reconoció en todo el mundo, con lo que aumentó el nivel de detalle para evaluar las enfermedades alérgicas y se amplió su campo de estudio, lo que ha permitido que su análisis se extienda hacia otras especialidades médicas.¹⁴

Para implementar adecuadamente un tratamiento con inmunoterapia específica, se requiere identificar los alérgenos específicos para un paciente; esta evaluación se realiza mediante pruebas cutáneas o mediante mediciones de laboratorio en una muestra sanguínea. La IgE se identificó en el decenio de 1960, por lo que antes de esa fecha el único recurso para evaluar los alérgenos específicos fue la estimulación directa del paciente con ellos, principalmente en la piel; entre las ventajas de usar el tejido cutáneo para evaluar la respuesta alérgica están la reproducibilidad y la seguridad de sus resultados, por lo que esta vía se usó como el sitio principal para analizar alérgenos durante los primeros 50 años en que se administró inmunoterapia. Como resultado, la metodología para realizar e interpretar las pruebas cutáneas se ha analizado y mejorado ampliamente.¹⁵

Asimismo, en 1967 pudo identificarse la inmunoglobulina asociada con la atopia (la IgE) y a partir de 1972 se dispuso comercialmente de una prueba en sangre para determinar IgE específica para un antígeno; esta prueba utiliza un marcador radioactivo dirigido contra la IgE (anti-IgE) y se conoce como *radioallergosorbent test* (RAST). La prueba se realiza en un laboratorio y permite medir cuantitativamente la sensibilidad a alérgenos individuales; las determinaciones que se obtienen con este medio tienen buena correlación con los resultados de las pruebas para evaluación de alérgenos que se realizan por vía intradérmica en la mayoría de los casos.¹⁶

En el área de la Otorrinolaringología, el tratamiento de las enfermedades alérgicas empezó con French K Hansel, quien describió que el factor alérgico se manifestaba en muchos casos de sinusitis crónica, desde antes que se identificara la IgE. Este autor publicó en 1936 su trabajo "Alergia de la nariz y los senos paranasales" y desarrolló una técnica para el diagnóstico en la que usaba alérgenos diluidos 10 veces; que posteriormente utilizó para guiar un tratamiento mediante inmunoterapia.

Hansel encontró mejores resultados en muchos de sus pacientes con una dosis moderada de inmunoterapia (basada en su técnica de dilución por 10), que en quienes recibían inicialmente una dilución estándar baja de antígeno y se aumentaba la concentración hasta encontrar una reacción.¹⁷

La técnica de Hansel la refinó posteriormente (al final del decenio de 1940) Herbert Rinkel, un alergólogo que no estaba satisfecho con los resultados del régimen de inmunoterapia de dosis máxima tolerada. Su modificación consistió en hacer diluciones por 5 y evaluar cada alérgeno en pacientes individuales; esta metodología es la base de la prueba cutánea *skin endpoint titration* (SET), que los otorrinolaringólogos han

utilizado desde el final del decenio de 1950. La estandarización de esta técnica la desarrolló el Dr. James Willoughby, y la forma estandarizada de la prueba SET se ha usado durante los últimos 50 años, algo que no ha sucedido con la prueba cutánea no estandarizada conocida como prueba por punción (*prick test*).¹⁷

Ventajas y desventajas de las pruebas cutáneas para identificar alergia

El principio de las pruebas cutáneas para identificar alérgenos es que, cuando existe sensibilización previa mediada por IgE, al aplicar un alérgeno por debajo de la superficie de la piel se induce la liberación de histamina, lo que ocasiona que aumente la permeabilidad vascular y se forme una roncha alrededor de la zona estimulada; adicionalmente, los mediadores inflamatorios inducen vasodilatación, por lo que la región de la roncha también adquiere eritema. Ambas reacciones, la formación de la roncha y el eritema, son respuestas cutáneas que se usan para diagnosticar alergia; en el paciente sin sensibilización, las pruebas cutáneas no causan esas reacciones en la piel.¹⁵

En general, las pruebas cutáneas tienen como ventaja sobre las pruebas *in vitro* que evalúan un espectro más amplio de alérgenos, ofrecen resultados inmediatos en la clínica y son menos costosas. Entre sus desventajas están la necesidad de realizar múltiples punciones cutáneas, la imposibilidad para realizarse cuando existen lesiones dérmicas graves y el riesgo de que durante la prueba aparezcan eventos adversos sistémicos.¹⁵

Al principio, para realizar las pruebas cutáneas se hacía una pequeña abrasión en la piel (*scratch*), con lo que una solución con el antígeno por evaluar podía pasar a una capa más sensible, pero que todavía era superficial. Esta técnica permitía identificar respuestas a alerge-



nos, pero ha dejado de recomendarse porque el grosor de la piel varía de paciente a paciente y porque la reproducibilidad de la abrasión en la piel uniforme en tamaño y profundidad es baja,¹⁵ además de que causa mayor irritación mecánica;¹⁸ aunque se utilizó ampliamente, esta técnica se volvió obsoleta a medida que se desarrollaron procedimientos más inocuos con mayor precisión.¹⁹

A partir de la prueba de abrasión en la piel se desarrolló otra prueba epicutánea, la prueba por punción; en esta modalidad, se usa una solución concentrada de alérgeno, que llega hasta una región más profunda de la piel mediante una maniobra para rasparla con una aguja hueca o con una lanceta. Para llevarla a cabo, se coloca una gota de la solución para cada alérgeno que va a evaluarse y se pasa la lanceta o la aguja hueca sobre la piel, con un dispositivo que estandariza la cantidad de la solución administrada y la profundidad del raspado; en esta prueba se recomienda usar una aguja para cada antígeno por evaluar.¹⁵

Realizar la prueba por punción individual ocasiona sólo molestias mínimas, por lo que es posible realizar pruebas múltiples, con dispositivos que permiten evaluar distintos alérgenos simultáneamente; el uso de estos dispositivos permite hacer la prueba más rápidamente y reduce la probabilidad de que los resultados dependan de la técnica del evaluador.¹⁵ La prueba por punción es precisa²⁰ y ha sido adoptada por algunos grupos de especialidad para la identificación de alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.²¹ Hay algunos factores que pueden modificar la precisión de la prueba, entre los que destacan: la habilidad del evaluador para realizarla, el tipo de dispositivo usado en la prueba, el color de la piel, la reactividad particular de la piel en el día en que se realiza la prueba, la potencia y la estabilidad de los reactivos de prueba²⁰ y el estrés del paciente.²²

Existen algunos alérgenos que sólo inducen una reacción cutánea cuando alcanzan capas más profundas de la piel, por lo que las pruebas por punción tienen menor sensibilidad para identificarlos; para evaluar esos alérgenos se usan las pruebas intradérmicas, con lo que se asegura que la solución con el alérgeno entre en contacto con tejido no queratinizado. La desventaja de las pruebas intradérmicas es que, al colocar una solución concentrada de alérgeno en una región vascularizada de la piel aumenta el riesgo de reacciones adversas sistémicas durante la evaluación;¹⁵ una estrategia para reducir este riesgo es realizar las pruebas intradérmicas únicamente para evaluar los alérgenos que en las pruebas por punción arrojen un resultado negativo.²³

Un estudio de 2017 encontró una prueba intradérmica positiva en 44% de los pacientes con pruebas por punción negativas.²⁴ Otro estudio del mismo año identificó que en pacientes con pruebas por punción negativas, las pruebas intradérmicas fueron positivas en 23% de los casos; sólo 35% de estos pacientes con pruebas intradérmicas positivas tuvieron también pruebas séricas positivas.²⁵

Otra modalidad de las pruebas cutáneas es el parche atópico, en la que se evalúa la hipersensibilidad retardada cuando los pacientes muestran pruebas por punción o intradérmicas negativas. Esta prueba se usa más en pacientes con dermatitis alérgica o con alergia a alimentos y consiste en colocar las soluciones utilizadas en la prueba por punción en papel filtro, o alérgenos purificados en hidrogel o petrolato, adherirlos sobre la piel y evaluar la respuesta cutánea que inducen en 48 a 72 horas.²⁶ Aunque esta prueba teóricamente permitiría identificar más alérgenos, particularmente en pacientes con dermatitis atópica, sus resultados no se han comparado con otras pruebas en ensayos clínicos con distribución al azar;²⁷ además, cuando la prueba resulta positiva requiere pruebas individuales confirmatorias.¹⁸

La prueba *skin endpoint titration* (SET)

El *skin endpoint titration* (SET) es una prueba intradérmica en la que se usan diluciones seriadas de alérgenos (de menor a mayor concentración) para inducir una respuesta cutánea significativa (**Figura 2**); en ella se determina la concentración mínima de alérgeno que se requiere para generar una roncha, que se cuantifica mediante la comparación del tamaño de ésta con la que ocasiona una con una dilución negativa de control. La respuesta *endpoint* se alcanza al determinar la concentración más baja de alérgeno que produce una roncha 2 mm mayor que la del control negativo y con la que una concentración mayor induce una roncha al menos 2 mm mayor que la anterior. El *endpoint* significa el grado de sensibilidad e indica un punto seguro para iniciar la inmunoterapia.

Al usar distintas diluciones la prueba SET tiene una característica cuantitativa, que facilita realizar el análisis estadístico de sus resultados. Esta prueba tiene la ventaja de las pruebas intradérmicas, con el beneficio adicional de ofrecer resultados más cuantitativos, con lo que se compensa la desventaja potencial de requerir mayor tiempo para realizarla; la prueba SET permite identificar la cantidad mínima de un alérgeno necesaria para ocasionar una reacción alérgica y se ha convertido en la prueba cutánea de elección para muchos otorrinolaringólogos.²⁸

El primer paso técnico de la prueba SET es la aplicación de los controles positivo, negativo y glicerina (**Figura 2**); cuando estos controles no dan resultados apropiados, la prueba debe suspenderse, por la baja probabilidad de que las pruebas siguientes den resultados confiables. El siguiente paso es crear ronchas con los antígenos de prueba. Todas las ronchas deben medir 4 mm y la reacción debe medirse 10 a 15 minutos después de la inyección del alérgeno.

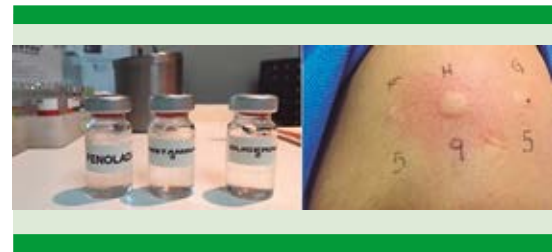


Figura 2. Aplicación de soluciones de control. F: reacción a la inyección de solución fenolada; H: reacción a la inyección de histamina; G: reacción a la inyección de glicerina.

Para la prueba SET se preparan seis diluciones de alérgeno, la más débil es la número 6 (1:312,500), seguida progresivamente por la 5 (1:25,500), la 4 (1:12,500), la 3 (1:2,500), la 2 (1:500) y la 1 (1:100).²⁹ La prueba inicia con la inyección intradérmica de 0.01 mL de la dilución número 6, con lo que se espera que se produzca una roncha de 5 mm. Cuando no se obtiene ese crecimiento después de 10 minutos, se inyecta la siguiente dilución con mayor concentración de alérgeno (número 5). De manera subsecuente, se aplican diluciones progresivamente más concentradas hasta que se encuentra una roncha de 7 mm; este hallazgo se confirma con la siguiente dilución, que debe producir una roncha de 9 mm; la dilución con la que se alcanza el primer crecimiento es el punto final (*endpoint*), en el que se basa la inmunoterapia (**Figura 3**).

Cuando no existe una respuesta positiva con la dilución número 2, la mayoría de los clínicos interrumpen la prueba y consideran que el paciente no tiene sensibilización a ese antígeno. No debe usarse una dilución número 1 cuando la prueba con la dilución número 2 es negativa.

El SET es una prueba cutánea cuantitativa y cualitativa, altamente reproducible, con sensibilidad adecuada y extremadamente segura; durante mucho tiempo fue el único método de diagnós-

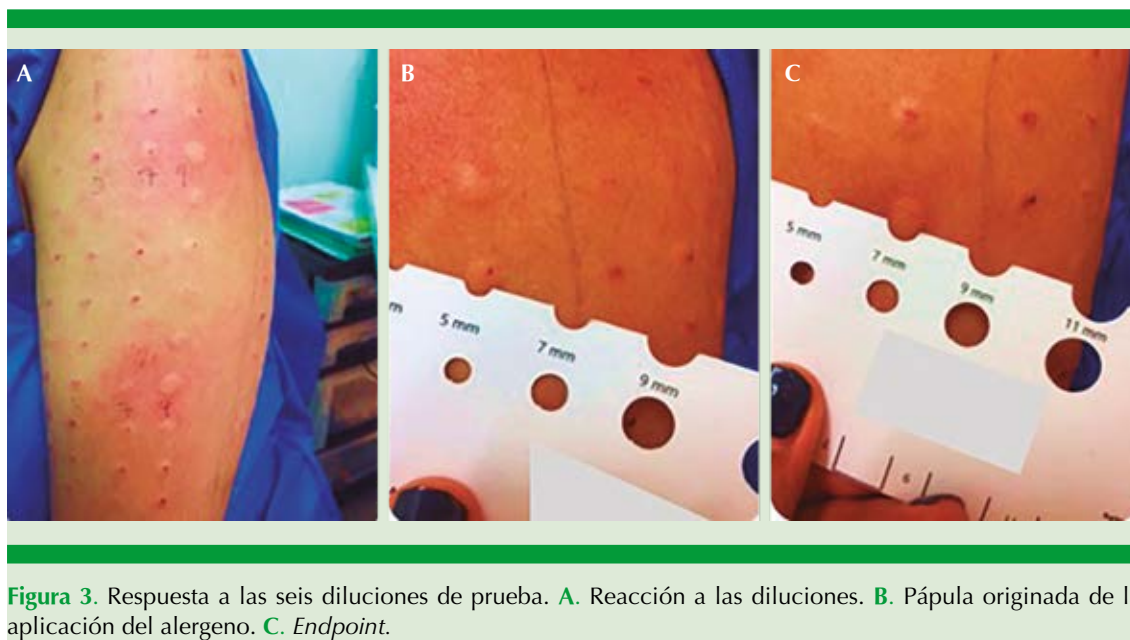


Figura 3. Respuesta a las seis diluciones de prueba. **A.** Reacción a las diluciones. **B.** Pápula originada de la aplicación del alérgeno. **C.** Endpoint.

tico enseñado por la Academia Americana de Alergia en Otorrinolaringología, después de la descripción inicial del Dr. Hansel. Sin embargo, en años más recientes, la Academia ha combinado la evaluación de una prueba *multiprnick* con el SET, en una técnica llamada prueba cuantitativa modificada.¹⁷

La ventaja de la prueba SET sobre las pruebas por punción es que detecta todos los niveles de respuesta alérgica, incluso los grados de menor expresión; además, la confirmación con una dilución adicional más potente disminuye la probabilidad de que una respuesta cutánea aberrante se califique como positiva. Como la prueba SET es cuantitativa, permite identificar el nivel de sensibilidad del paciente, con lo que la inmunoterapia específica puede prepararse a medida que se requiere,¹⁵ al identificar la concentración inicial más alta de alérgeno que puede administrarse con seguridad.³⁰

La Academia Americana de Otorrinolaringología recomienda que los otorrinolaringólogos reali-

cen o interpreten pruebas específicas de alergia (cutáneas o sanguíneas) en pacientes con rinitis alérgica; como alternativa recomienda referir el paciente con algún clínico que haga las pruebas.³¹ Si se cuenta con las medidas adecuadas para identificar factores de riesgo de anafilaxis y se desarrolla un sistema adecuado de control de calidad,³² el otorrinolaringólogo capacitado puede agregar la prueba SET a sus recursos diagnósticos.

Una encuesta efectuada en 2014 en Estados Unidos de alergia y rinoconjuntivitis encontró que en 61.8% de los pacientes alérgicos diagnosticados por otorrinolaringólogos se hicieron pruebas de alergia.³³ Esta práctica no se ha documentado en México, pero la prueba SET en los pacientes con rinitis alérgica permite complementar el tratamiento que el otorrinolaringólogo debe implementar para tratar enfermedad agregada, como otitis media crónica supurativa,³⁴ o para el diagnóstico diferencial de enfermedades que pueden requerir cirugía, como la rinosinusitis.^{35,36}

CONCLUSIÓN

En la práctica del otorrinolaringólogo, la evaluación del paciente con rinitis alérgica mediante pruebas cutáneas forma parte importante de las herramientas para el diagnóstico y control de la enfermedad.

Esto permite ofrecer a los pacientes una opción terapéutica que puede optimizar el tratamiento médico convencional con antihistamínicos y esteroides; estos pacientes requerirán menor frecuencia en la administración de estos medicamentos y en ocasiones podrán pasar un mayor periodo libre de tratamiento farmacológico y sus reacciones secundarias asociadas.

La prueba SET es una opción válida, confiable y segura dentro de la práctica del otorrinolaringólogo en su consulta diaria para evaluar y tratar la rinitis alérgica.

Realizar este tipo de pruebas permite el manejo de la rinitis alérgica mediante la inmunoterapia, que es el único tratamiento específico que realmente modifica el curso natural de esta enfermedad con mejoría de la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Mims JW. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014 Sep;4 Suppl 2:S18-S20. doi: 10.1002/alr.21385.
2. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014 Sep;4(Suppl 2):S35-S40. doi: 10.1002/alr.21381.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Nov;108(Suppl 5):S147-334.
4. Tantilipikorn P. The relationship between allergic rhinitis and viral infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 Jun;22(3):249-52.
5. Cingi C, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report. *Clin Transl Allergy* 2017 Jun 1;7:17. doi: 10.1186/s13601-017-0153-z
6. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, Lin D, Conley DB, Peters AT et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011 Mar-Apr;1(2):88-94.
7. Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Xang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media. A meta-analysis. *Plos One* 2014 Jan 23;9(1):e86397.
8. Koç EAÖ, Koç B, Erbek S. Comparison of acoustic and stroboscopic findings and voice handicap index between allergic rhinitis patients and controls. *Balkan Med J* 2014;31:340-4.
9. Rojas-Méndez IC, et al. Frecuencia de reactividad cutánea hacia antígenos inhalables en pacientes con cuadro clínico de enfermedad alérgica. *Rev Alerg Mex* 2017;64(1):7-12.
10. Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD. Sensibilización a aeroalérgenos en sujetos con rinitis alérgica que viven en la zona metropolitana de Guadalajara, México. *Rev Alerg Mex* 2010;57:50-6.
11. Zazueta-Aldapa ID, Espinoza-Escobar L. Sensibilización alérgica en niños con asma y rinitis alérgica, del Hospital General del Culiacán. *Arch Salud Sin* 2010;4(2):49-53.
12. Shargorodsky J, García-Esquinas E, Umanskiy R, Navas-Acien A, Lin SY. Household pet exposure, allergic sensitization, and rhinitis in the US population. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:645-51.
13. Brehler R, Stöcker B, Grundmann S. Allergy- current insights into the prevention and diagnostic workup of immediate-type allergy and treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015 Aug;13(8):747-62.
14. de Weck AL. History of the World Allergy Organization: The first 50 years of IAA/IAACI/WAO. *World Allergy Organ J* 2011;4:193-230.
15. Fornadley JA. Skin testing for inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014 Sep; 4 Suppl 2:S41-5.
16. Osguthorpe JD. *In vitro* allergy testing. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014 Sep;4 Suppl 2:S46-S50.
17. Boyles JH. A comparison of techniques for evaluating IgE mediated allergies. *Ear, Nose Throat J* 2011;90:164-9.
18. Ruëff F, et al. Hauttest zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* 2011;65:484-95.
19. 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. doi: 10.1186/1710-1492-10-44.
20. 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. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0



21. Larenas-Linnemann D, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alergia Mex* 2011;58:3-51.
22. Hefner KL, et al. Stress and anxiety effects on positive skin test responses in young adults with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:13-8.
23. Larrabee YC, Reisacher W. Intradermal testing after negative skin prick testing for patients with high suspicion of allergy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:547-50.
24. Erel F, Sarioglu N, Kose M, Kaymakci M, Gokcen M, Kepekci AH et al. Intradermal skin testing in allergic rhinitis and asthma with negative skin prick tests. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017;16:193-7.
25. Ferastraoraru D, Shtessel N, Lobell E, Hudges G, Rosenstreich D, de Vos G. Diagnosing environmental allergies: comparison of skin-prick, intradermal, and serum specific immunoglobulin E testing. *Allergy Rhinol (Providence)* 2017;8:53-62.
26. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;12:539-44.
27. Fuiano N, Incorvaia C. Utility of the atopy patch test in the diagnosis of allergic rhinitis. *Iran J Otorhinolaryngol* 2016;28:169-75.
28. Gungor A, Houser SM, Aquino BF, Akbar I, Moinuddin R, Mamikoglu B, et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2004;83:54-60.
29. Mabry RL. *Skin Endpoint Titration*. American Academy of Otolaryngic Allergy. New York: Thieme; 1994.
30. Seshul M, Pillsbury H, Eby T. Use of intradermal dilutional testing and skin prick testing: clinical relevance and cost efficiency. *Laryngoscope* 2006;116:1530-38.
31. Seidman MD, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(Suppl 1):S1-43.
32. Mattos JL Lee S. Safety considerations in providing allergen immunotherapy in the office. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;24:226-30.
33. Blaiss MS, Dykewicz MS, Skoner DP, Smith N, Leatherman B, Craig TJ, et al. Diagnosis and treatment of nasal and ocular allergies: the Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:322-8.
34. Nemati S, Shakib RJ, Shaliba M, Araghi N, Azimi SZ. Allergic rhinitis in adults with chronic suppurative otitis media. *Iran J Otorhinolaryngol* 2015;27:261-6.
35. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM et al. International consensus statement on allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(Suppl 1):S22-S209.
36. Juan F, Ayiheng Q, Yugin F, Hua Z, Jun Y, Bin H. Risk factors of chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery. *Med Sci Monit* 2017;23:1064-8.