



OPTIMIZANDO EL ABORDAJE DEL ASMA BRONQUIAL

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Optimizando el abordaje del asma bronquial. Manuel Alcántara Villar (coordinador)

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2023. ISBN: 978-84-7305-396-8. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/7376>

CAPÍTULO 3

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO ALERGOLOGICO EN EL ASMA

ALICIA HABERNAU MENA
Complejo Hospitalario de Mérida, Badajoz

1. Introducción

El asma es un síndrome más que una enfermedad, que engloba diversos endotipos y fenotipos, que se diferencian entre ellos en la fisiopatología y la forma de presentación de la enfermedad. Afecta a personas de diferentes edades, desde la primera infancia a la senectud. El asma en adultos es una de las enfermedades respiratorias más relevantes a nivel mundial, y en niños y adolescentes supone la enfermedad crónica más frecuente. Este síndrome tiene diferentes etiologías o desencadenantes y los alérgenos respiratorios suponen más de un 80% de las causas del asma en niños y alrededor del 60% en adultos, es decir, el fenotipo alérgico es el más frecuente en todas las edades. Asma y rinitis están relacionadas frecuentemente con atopía, y la presencia de atopía aumenta la probabilidad de asma. Es por ello que el estudio alérgico es imprescindible en la mayoría de los pacientes adultos y en la totalidad de niños y adolescentes diagnosticados de asma. La relación temporal con la exposición a aeroalérgenos debería ser documentada para analizar la relevancia clínica, aunque hay que tener en cuenta que la inflamación en vía aérea tras la exposición a alérgenos no siempre produce síntomas

agudos, sino que en ocasiones los síntomas aparecen de forma tardía y en algunos casos no aparecen síntomas.

El objetivo del estudio de alergia es determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones. Puede realizarse en cualquier paciente con asma, independientemente de su edad.

Para establecer un diagnóstico de asma alérgica, es necesario demostrar y constatar la relevancia clínica de los alérgenos en los síntomas del paciente. (Figura 1)

2. Historia clínica

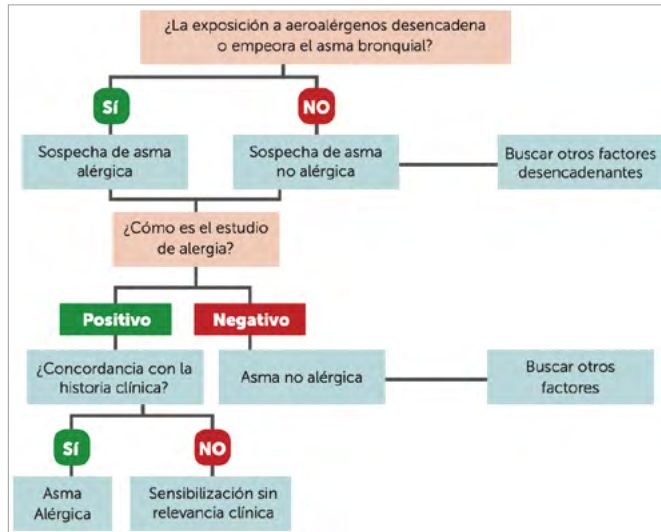
La historia clínica es la herramienta fundamental para el diagnóstico de alergia. Es necesario identificar factores de riesgo como antecedentes familiares o personales de atopia (asma, rinitis, dermatitis atópica, alergia a medicamentos o alimentos), y exposiciones a alérgenos. Se debe conocer la profesión del paciente para descartar enfermedad laboral, y el hábitat para saber si existe exposición a alérgenos. Además, se debe prestar especial atención a identificar el alérgeno responsable y su relación temporal con los síntomas (intervalo entre el contacto y la aparición de los síntomas, secuencia, temporalidad ...), la evolución y la estacionalidad de la clínica.

3. Técnicas diagnósticas

En la actualidad disponemos de distintas técnicas diagnósticas que nos permiten llevar a cabo un diagnóstico alergológico preciso:

- Técnicas de screening (IgE total, Phadiatop), se utilizan como primer escalón diagnóstico para establecer la sospecha diagnóstica.
- Pruebas cutáneas intraepidérmicas ó prick test y la determinación de IgE específica frente al extracto completo de la fuente alérgica
- Diagnóstico molecular, llamado también diagnóstico por componentes. Este método detecta la positividad frente a determinados proteínas o componentes de un alérgeno y permite distinguir fenómenos de reactividad cruzada y establecer perfiles clínicos según patrones de sensibilización.

Figura 1. Estudio de alergia en asma. Es necesaria la concordancia de la historia clínica y los resultados de las pruebas (GEMA 5.2).



3.1. Técnicas de screening

3.1.1. IgE total

La inmunoglobulina E es el anticuerpo implicado en los procesos de hipersensibilidad inmediata tipo I. La cifra elevada de IgE total es un marcador de atopia. Aunque los niveles elevados de IgE sérica total se asocian a enfermedades atópicas, su determinación tiene un valor limitado como método de cribado para las enfermedades alérgicas, ya que no siempre indica patología, por lo tanto, pueden existir niveles elevados en personas sanas, y el hecho de tener unos niveles de IgE total normal no excluye la posibilidad de padecer un proceso alérgico. Generalmente no tiene valor para el diagnóstico y raramente proporciona información útil. Su medición si tiene valor clínico en pacientes con sospecha de Aspergilosis broncopulmonar alérgica y ciertas inmunodeficiencias con el síndrome Hiper IgE o de Job. Para confirmar la etiología alérgica necesitamos las pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica, de mayor valor diagnóstico que la elevación de la IgE total. Los pacientes con dermatitis atópica suelen tener niveles más elevados de IgE total con respecto a otras enfermedades alérgicas. No existe una

cifra de IgE definida como punto de corte a partir del cual los niveles se consideraran anormalmente altos, aunque el 78 % de los individuos atópicos presenten niveles superiores a 100 kU/L. Sin embargo, la IgE total se eleva progresivamente hasta la edad de 10-15 años, y puede alcanzar cifras de 300 kU/L en la adolescencia sin asociarse a ninguna enfermedad alérgica. Existen factores que modifican los niveles de IgE como la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la raza, y factores genéticos.

Existen otras patologías que se asocian a IgE total elevada, como son infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas y neoplasias. (Tabla 1)

3.1.2. PhadiatoP

El Phadiatop® es una técnica in vitro, cualitativa, que detecta la presencia de sensibilización mediada por IgE a los alérgenos inhalantes o alimentarios en una muestra de sangre. Si la prueba es positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos más frecuentes. Su especificidad es muy alta (> 90%), con pocos falsos negativos, con una sensibilidad algo menor, con alto número de falsos positivos.

La utilidad de esta prueba viene determinada por una razón coste-beneficio. Es un buen marcador analítico de alergia, y en presencia de sintomatología, justifica la remisión del paciente para estudio por parte del alergólogo, por lo que estaría indicada su utilización en atención primaria. Su valor como técnica de screening es superior a la IgE total aislada y muestra un patrón de sensibilización a los alérgenos más frecuentes.

3.2. Técnicas de estudio de la fuente alérgica

3.2.1. Pruebas cutáneas

Las herramientas más importante para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas es la historia clínica, seguida de la realización de pruebas cutáneas frente a los alérgenos sospechosos. Los alérgenos que pueden desencadenar síntomas respiratorios son las aeroalérgenos (partículas ambientales) como los pólenes, ácaros, epitelios de animales, hongos ambientales o cucarachas; menos frecuentes los alimentos ó medicamentos.

Tabla 1. Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

Enfermedades que cursan con IgE total elevada
<p>Enfermedades de prevalencia alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad atópica • Infecciones parasitarias • Cirrosis hepática • Mononucleosis
<p>Enfermedades de prevalencia baja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Infecciones: candidiasis sistémica, lepra, coccidiomicosis, SIDA • Enfermedades cutáneas: penfigoide ampoloso, dermatitis acral, eritema nodoso • Neoplasias: mieloma IgE, enfermedad de Hodgkin • Trasplante de médula ósea • Inmunodeficiencias: síndrome hiperIgE, síndrome de DiGeorge, Wiskott-Aldrich, síndrome de Omenn, deficiencia selectiva de IgA • Otras: enteropatía por gluten, hemosiderosis pulmonar primaria, nefritis intersticial medicamentosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, fibrosis quística, síndrome de Guillain-Barré

Las pruebas cutáneas constituyen el primer método utilizado para detectar alérgenos responsables de la enfermedad respiratoria alérgica y establecer así el diagnóstico etiológico. Estas pruebas reproducen la reacción inflamatoria alérgica localmente en el punto de punción sobre la superficie cutánea. Los alérgenos que se van a analizar en el estudio del asma se seleccionan de acuerdo con la historia clínica del paciente y su hábitat. Según los síntomas y las diferentes situaciones individuales de cada paciente se eligen una serie de alérgenos sospechosos para la realización de prick test; entre ellos podemos estudiar los pólenes ubicuos en cada zona, ácaros del polvo y almacén, hongos ambientales y epitelios de animal con los que el paciente puede tener contacto, desde típicas mascotas como perro o gato, también roedores, caballo o aves, hasta animales exóticos, cada vez más frecuentes en los domicilios. En la Tabla 2 se recogen los aeroalérgenos incluidos en la batería estándar utilizados en la práctica clínica habitual en nuestro medio.

La identificación de la sustancia responsable permite ofrecer al paciente medidas de evitación para disminuir o evitar por completo el contacto con el alérgeno como parte importante del tratamiento.

Tabla 2. Batería de aeroalérgenos utilizados en las pruebas intraepidérmica o prick test GEMA 5.2.

Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus/farinae</i> <i>Lepidoglyphus destructor, Blomia tropicalis</i>
Epitelios	Gato, perro
Pólenes	Gramíneas, <i>Olea europaea</i> , <i>Cupressus</i> spp, <i>Platanus</i> spp, <i>Salsola kali</i> , <i>Parietaria judaica</i> , <i>Artemisia vulgaris</i>
Hongos	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>

*Se pueden añadir otros extractos según exposición ambiental (como alérgenos profesionales) o por prevalencia geográfica.

Las pruebas cutáneas también permiten llevar un seguimiento y establecer el pronóstico de las enfermedades alérgicas. En la alergia respiratoria, la polisensibilización a múltiples alérgenos se asocia al curso persistente y grave de la enfermedad, y hay que tenerla en cuenta en las decisiones de tratamiento. El tamaño de la prueba cutánea no se correlaciona directamente con la gravedad de los síntomas respiratorios, si pueden tener más relación en caso de alergia a alimentos.

3.2.1.1. Tipos de pruebas cutáneas

Existen tres tipos de pruebas cutáneas para el diagnóstico alergológico: prick-test (prueba intraepidérmica), prueba intradérmica (intradermorreacción) de lectura inmediata y tardía, y las pruebas epicutáneas (parches). Según el tiempo de la lectura del resultado de la prueba, se clasifican en pruebas de lectura inmediata y de lectura tardía. (Tabla 3)

Tabla 3. Tipos de pruebas cutáneas.

LECTURA INMEDIATA	LECTURA TARDÍA
Prueba intraepidérmica o <i>prick test</i> (PT)	Prueba epicutánea
Intradérmica o intradermorreacción (ID)	Intradérmica o intradermorreacción (ID)

Las pruebas para estudiar la patología alérgica respiratoria son principalmente el prick-test (PT). La intradermorreacción se utiliza en casos muy seleccionados para estudio de sensibilización a algunos hongos ambientales. Las pruebas cutáneas de lectura tardía están indicadas en pacientes con una reacción

de hipersensibilidad tipo IV, cuyas manifestaciones se inician horas e incluso días después de la exposición; en esta reacción no intervienen anticuerpos, sino unas células, llamadas linfocitos T. Un ejemplo de estas reacciones de hipersensibilidad lo encontramos en casos de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

Para las pruebas cutáneas se utiliza siempre un control positivo (Histamina 10mg/ml) y un control negativo (Suero salino), que dan validez a las pruebas.

3.2.1.2. Sensibilidad y especificidad de las pruebas

El prick test (PT) para aeroalérgenos es una prueba segura con gran rentabilidad diagnóstica, alta sensibilidad y buena especificidad. Son muy fiables siempre que se interpreten en el contexto clínico del paciente. Son las pruebas más extendidas, habituales, seguras, sencillas y rápidas. Las sensibilizaciones sin manifestaciones clínicas, se denominan sensibilizaciones subclínicas. Los alérgenos alimentarios tienen una menor especificidad, ya que es frecuente una prueba cutánea positiva en un paciente que tolera el alimento. Sin embargo, en el estudio de alergia a medicamentos, un PT positivo significa que es muy probable la alergia al fármaco, pero un resultado negativo, no descarta la alergia.

Existen factores que pueden influir en los resultados de estas pruebas como el dermatografismo, enfermedades cutáneas, calidad del extracto, errores en la técnica, o interferencia por fármacos (p. ej., antihistamínicos o corticoides tópicos) (Tabla 4). De ahí la importancia de realizar un control positivo y un control negativo. En el dermatografismo encontraremos control negativo positivo. Sin embargo, si el tamaño del habón del alérgeno es claramente mayor que el del control negativo, la prueba puede resultar orientativa y se puede interpretar como positiva. Además, las pruebas cutáneas pueden dar falsos negativos en casos de anafilaxia reciente, edad avanzada o cualquier enfermedad grave.

Los PT se utilizan para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas de tipo inmediato, es decir las mediadas por IgE, entre las que se incluye el asma alérgica. Una prueba cutánea positiva significa la presencia de sensibilización frente al alérgeno. La sensibilización no es sinónimo de enfermedad alérgica, no tiene ningún valor si no se acompaña de síntomas tras la exposición al alérgeno. Podemos encontrar pruebas cutáneas positivas (sensibilización) por un fenómeno denominado de reactividad o alergia cruzada, que se debe a la proximidad taxonómica entre dos especies vegetales o animales que comparten alérgenos. Sin embargo, la sensibilización a distintos alérgenos con reactividad cruzada no siempre

Tabla 4. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas (Prick e ID) y tiempo que deben evitarse para su realización.	
Medicamento	Suprimir durante
Antihistamínicos	
• Astemizol	1-2 meses
• Cetiricina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina, bilastina	1-10 días
Cromoglicato, nedocromil, montelukast	No interfieren
B-adrenérgicos, antiH2, teofilina	6-72h
Antidepresivos	
• Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	>10 días
Corticoide tópico	2-3 semanas
Corticoide sistémico	
• Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)	No es necesario suspender
Otros	
• Ketotifeno	>7 días

se manifiesta con alergia clínica. Es muy frecuente encontrar reactividad cruzada en pacientes alérgicos al polen y alimentos vegetales, que no siempre cursan con síntomas con todos los pólenes ni con los alimentos a los que son positivos.

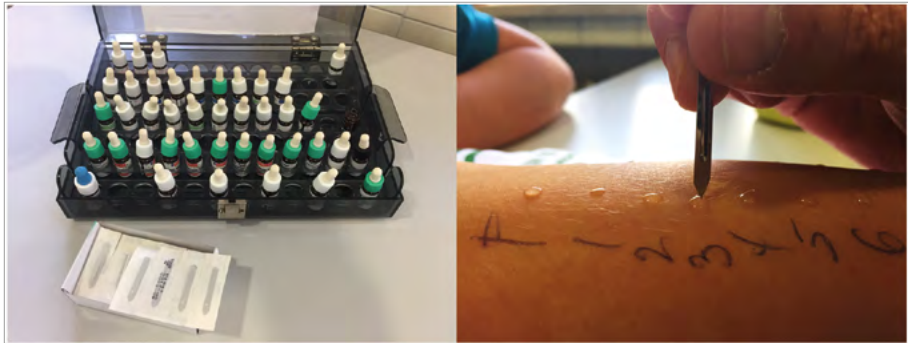
Algunos estudios resaltan que con los prick test hasta un 10% de los pacientes presenta pruebas positivas, es decir sensibilización sin relevancia clínica o por reactividad cruzada.

3.2.1.3. Metodología

La metodología consiste en depositar una gota del extracto alérgico sobre la piel, generalmente en la cara anterior del antebrazo, y se hace una suave punción con una lanceta de punta muy corta para que el alérgeno penetre en la capa más externa de la piel, la epidermis. Con esta punción el extracto penetra y contacta directamente con los mastocitos, que son las células responsables de las reacciones alérgicas. Si el paciente está sensibilizado, los mastocitos reaccionan, liberando unas sustancias que producen inflamación, lo que se traduce en la aparición de una roncha o habón, rodeada de un eritema. Se realiza una lectura en 15-20 minutos, y se considera positiva si aparece un habón con un diámetro mínimo de 3 mm (Figura 2). Se puede realizar con diferentes extractos:

aeroalérgenos, alérgenos ocupacionales, alimentos, medicamentos o insectos principalmente. Para el estudio de enfermedad respiratoria se utilizan principalmente aeroalérgenos, aunque a veces existe alergen volátiles como los caldos de cocción de alimentos o ciertos fármacos que pueden producir clínica respiratoria.

Figura 2. Los extractos alérgénicos se suministran en frascos cuentagotas de uso múltiple. Técnica de punción en prick test.



De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría de los casos asma alérgica. No obstante, en personas con una sensibilización débil, puede ser necesario la realización de pruebas con mayor sensibilidad. En estos casos, se recomienda hacer pruebas intradérmicas. Para su realización se inyecta el extracto (a una concentración determinada dependiente de cada extracto) en la capa profunda de la piel (dermis). Se procede a la lectura de forma similar a como se hace en el prick (a los 15-20 minutos). La prueba intradérmica tiene mayor complejidad, mayor coste y laboriosidad, por todas estas razones tiene más riesgo de falsos positivos y un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas en personas muy sensibles. (Figura 3)

Aunque pueden parecer sencillas en general las pruebas cutáneas requieren de personal entrenado para su realización, de extractos de calidad, y de experiencia del especialista para su indicación e interpretación.

3.2.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica (IgEe) es una técnica in vitro que nos permite detectar en el suero del paciente, anticuerpos de tipo IgE específicos frente

Figura 3. Técnica de punción en intradermorreacción.



a un alérgeno determinado y nos va a indicar sensibilización a dicho alérgeno, sin confirmar alergia a dicha sustancia. Aunque las pruebas cutáneas son el método de elección, existen circunstancias donde está indicado la medición de IgE:

- Pacientes que no pueden interrumpir los antihistamínicos u otros fármacos que inhiban las pruebas cutáneas
- Pacientes con dermatofimosis o lesiones en la piel
- Evitar riesgos en pacientes muy sensibles

Existen varios métodos de medición de IgE, el RAST (radioabsorbent test) que es el método más antiguo y el sistema CAP Phadia o InmunoCAP (inmunoensayo fluoroenzimático), un método cuantitativo, que es la prueba más utilizada.

De forma general y en el laboratorio se considera como referencia en la IgE los valores elevados por encima de 0,35 kU/l. Sin embargo, los niveles de IgE que se asocian a síntomas dependen de cada alérgeno. En general, los niveles de IgE específica para alérgenos inhalados, como por ejemplo el polen o los ácaros del polvo, son superiores a los de los alérgenos alimentarios, sin tener definidos puntos de corte.

Igual que para las pruebas cutáneas, los valores de la IgE deben tener concordancia con la historia clínica, y en algunos casos es necesario un test de provocación, sobre todo en casos de alimentos o medicamentos, para confirmar o descartar el diagnóstico definitivo. En caso de neumoalérgenos no se realiza de forma rutinaria las pruebas de provocación, reservando estas pruebas para centros de referencia o en estudios de investigación. La determinación de IgE frente a alérgenos completos no nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada entre alérgenos con proteínas comunes.

Por otra parte, la gravedad de la reacción en muchos casos se asocia a su nivel de la IgEe, pero esto no se cumple en todos los pacientes. Además, el valor de los niveles de IgEe dependerán de los niveles de IgE total, de esta forma tendrá más relevancia clínica niveles altos de IgEe frente a un alérgeno en paciente con niveles de IgE total bajos, que en pacientes con niveles de IgE total elevados

3.3. Técnicas de estudio del perfil molecular

3.3.1. *IgE frente a componentes*

Todos los alérgenos están compuestos por numerosas proteínas, algunas de ellas con capacidad de producir una reacción alérgica. El cambio más destacado del diagnóstico alergológico *in vitro* ha radicado en la posibilidad de determinar IgE específica frente al alérgeno específico que origina la reacción alérgica. Desde hace algunos años tenemos una nueva herramienta diagnóstica conocida como alergia molecular o diagnóstico por componentes. Consiste en la determinación de la IgEe frente a las proteínas alergénicas, bien nativas purificadas o recombinantes, a las que los pacientes están sensibilizados. Este diagnóstico molecular, permite reconocer un pequeño fragmento o grupo de aminoácidos del alérgeno (conocidos como epítopos o determinantes antigénicos) que son los verdaderos causantes de la reacción inmunológica y de la enfermedad alérgica. Estos alérgenos, los podemos clasificar como específicos o genuinos de una fuente alergénica, o como marcadores de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alergénicas.

Esta nueva técnica diagnóstica ha permitido, por una parte, obtener una mayor precisión en el diagnóstico alergológico, y también, explicar la presentación de distintos perfiles clínicos en pacientes con sensibilizaciones similares, o diferente respuesta a la Inmunoterapia. Este diagnóstico molecular permite asociar determinadas sensibilizaciones a proteínas o componentes proteicos que producen manifestaciones clínicas (más o menos graves); o bien explicar algunos fenómenos de reactividad cruzada, tales como los que ocurren cuando un paciente sensibilizado a ácaros del polvo doméstico presenta una reacción alérgica tras la ingesta de una gamba. En la actualidad, sabemos que este hecho es debido a que los anticuerpos IgE frente a un alérgeno de los ácaros (Der p10 o tropomiosina) son capaces de reconocer una proteína alergénica similar presente en la gamba, y de ahí la reactividad cruzada entre ácaros y crustáceos por una proteína con un origen filogenético común.

Las IgE frente a un alérgeno completo identifican distintas fracciones de un alérgeno, sin poder distinguir el genuino o auténtico causante de la enfermedad y sin poder distinguir casos de reactividad cruzada.

El diagnóstico por componentes mejora el manejo del paciente con alergia respiratoria al permitirnos:

- Identificar los perfiles individuales de sensibilización IgE y poder establecer determinados patrones específicos para diferentes áreas geográficas que se asocien con perfiles clínicos.
- Identificar en pacientes polisensibilizados la existencia de verdadera sensibilización a proteínas específicas genuinas ó por el contrario, de sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada (proteínas homólogas presentes en diferentes fuentes alérgicas).
- Optimizar la indicación y composición de la inmunoterapia, incrementar su seguridad al identificar perfiles de sensibilización de riesgo y avanzar hacia una medicina más personalizada

Existen tres métodos para la identificación de componentes alérgicos: técnicas cuantitativas de IgE frente a componentes alérgicos individuales y dos plataformas que ofrecen un catálogo con un gran número de componentes alérgicos (ISAC® y ALEX®)

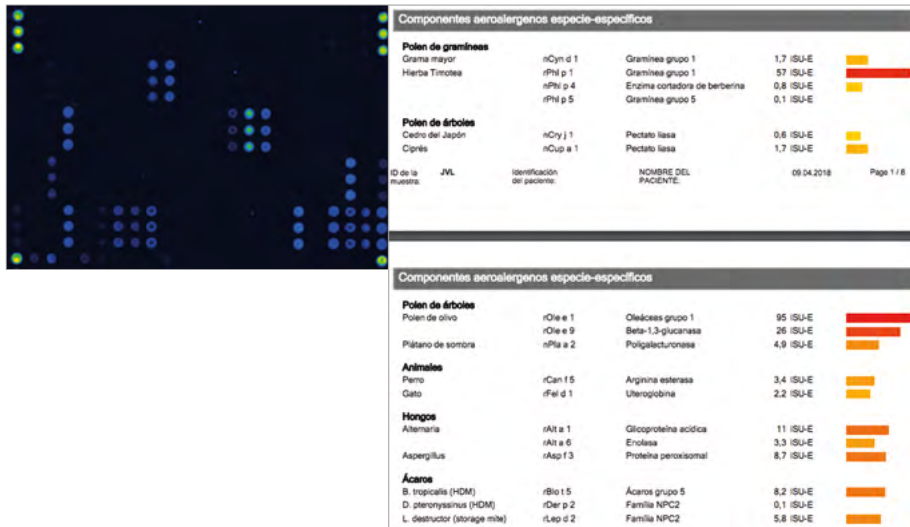
3.3.2. ISAC Immunocap

Además de la determinación individual de IgE específica frente a componentes alérgicos es posible determinar, de manera comercial, simultáneamente IgE con 112 componentes alérgicos en un solo biochip: (ImmunoCAP ISAC®) (Figura 4). Este sistema se reserva solo para casos complejos muy seleccionados por el mayor coste y complejidad tanto de la técnica como de la interpretación de los resultados. Los resultados se presentan en forma semicuantitativa (unidades estandarizadas ISAC / ISU) por lo que, aunque están relacionados, no pueden intercambiarse con los que se obtienen con las plataformas anteriormente descritas.

3.3.3. Técnica ALEX2

La introducción del estudio de componentes moleculares de proteínas alérgicas ha supuesto un avance en la medicina de precisión. Mas recientemente se ha incorporado el estudio de microarrays de componentes alérgico que nos

Figura 4. Ejemplo de técnica ISAC®.



aporta más información sobre el perfil alérgico del paciente. La nueva técnica ALEX (Allergy Explorer) analiza el alérgeno completo y los componentes moleculares, siendo en la actualidad el screening más completo, que puede medir el mayor panel de alérgenos moleculares del mercado, puede analizar 282 alérgenos (157 extractos completos y 125 componentes). ALEX es la prueba de diagnóstico in vitro más avanzada para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Se procesa con una sola muestra pequeña de sangre. Detecta sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios, reactividades cruzadas, y aporta especificidad a nivel molecular. Con la técnica diagnóstica de microarrays se consigue diferenciar la sensibilización frente a distintas proteínas, recombinantes o naturales purificadas, que pueden estar presentes en alimentos vegetales y pólenes, en ácaros y mariscos o en aves y huevo, etc. De esta forma, es posible detectar una serie de síndromes de reactividad cruzada causados porque, por ejemplo, un polen y un alimento contienen una misma proteína a la que el paciente es alérgico.

Con este tipo de técnica optimizaremos el diagnóstico etiológico y en la elección de la inmunoterapia ayudándonos así en alcanzar la mejor medicina de precisión.

4. Bibliografía

- 1) GARCIA ROBAINA J.C., et al (2015). «Técnicas diagnósticas in vivo», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª Edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
- 2) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.2. (2022). Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 3) GUERRERO GARCIA M. A. (2012). «Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas intracutáneas o de Intradermorreacción», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp. 1-14.
- 4) LOUIS-PHILIPPE BOULET, KRISTELLE GODBOUT. «Diagnosis of Asthma in Adults», Middleton’s Allergy Principles and Practice. Ninth Edition. Volumen I. ISBN: 978-0-323-75935-9. pp. 848-855.
- 5) PARRA ARROMDO A. (2012). «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp. 365-370.
- 6) ROMO GARCIA M.J., SERRANO ALTIMIRAS M. P. (2012). «Diagnóstico “in vivo” de las enfermedades alérgicas. Pruebas intraepidérmicas o prick- test. Y prick by prick», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp. 1-17.
- 7) SANZ LARRUGA M.L., et al (2015). «Técnicas de diagnóstico in vitro», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª Edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 215-234.
- 8) QUAN P.L. et al (2022). «Validation of a commercial allergen microarray platform for specific immunoglobulin E detection of respiratory and plant food allergens», Ann Allergy Asthma Immunol. 128(3), pp. 283-290.