
Anafilaxia

Anaphylaxis

C. Rubio, E. Lasa, E. Arroabarren, S. Garrido, B.E. García, A.I. Tabar

RESUMEN

La anafilaxia es un cuadro clínico potencialmente mortal, infradiagnosticado. Los agentes desencadenantes más frecuentes son los fármacos y los alimentos. El tratamiento inmediato correcto con adrenalina, aunque se sabe que está claramente indicado, no se realiza con la frecuencia deseada debido fundamentalmente al elevado número de casos de anafilaxia que no se diagnostican como tales. En los pacientes que ya han sufrido un primer episodio de anafilaxia, el diagnóstico etiológico posterior es crucial para evitar la aparición de nuevos episodios. La única situación de anafilaxia en la que hay que valorar inmunoterapia con el alérgeno, es aquella en la que el agente causal es el veneno de himenópteros.

Palabras clave. Anafilaxia. Adrenalina. Triptasa.

An. sis. sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 2): 103-110.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a potentially mortal, underdiagnosed clinical picture. The most frequent triggering agents are drugs and foodstuffs. The first therapeutic option, adrenaline, although clearly indicated, is not carried out with the desired frequency due basically to the high number of cases of anaphylaxis that are not diagnosed as such. In patients with a first episode of anaphylaxis, posterior aetiological diagnosis is crucial to avoid the appearance of new episodes. The only case of anaphylaxis in which immunotherapy with the allergen must be evaluated, is that in which the causal agent is the poison of hymenopters.

Key words. Anaphylaxis. Adrenaline. Triptase.

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Correspondencia:
Eva Lasa Luaces
Sección de Alergología
C.S. Conde Oliveto (3^o planta)
Plaza de la Paz s/n
31002 Pamplona
E-mail: evamarialasa@mixmail.com

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una situación clínica grave infradiagnosticada¹ y por consiguiente, el tratamiento inmediato correcto con adrenalina no se realiza con la frecuencia deseada². El diagnóstico etiológico cuando aparece esta entidad es fundamental para evitar la aparición de nuevos episodios³.

Está aumentando el número de casos de anafilaxia en el mundo, aunque no existen todavía fuentes fiables para determinar la incidencia global de esta entidad ya que la mayoría de los estudios hacen referencia a casos fatales, quedando relegados los casos leves (posiblemente porque han pasado desapercibidos)⁴. La realización de estudios experimentales en sujetos ya diagnosticados está limitada, debido al riesgo que supone exponerlos de nuevo al posible agente causal⁴.

Definición

Desgraciadamente no existe una definición universalmente aceptada para esta entidad⁵. Comúnmente se define la anafilaxia como un síndrome clínico de potencial riesgo vital caracterizado por su rápida instauración y sus manifestaciones multisistémicas^{3,5}. Este cuadro clínico se produce como resultado de la acción de los mediadores químicos liberados de forma súbita por mastocitos o basófilos. Esta liberación puede producirse como consecuencia de un mecanismo inmunológico IgE mediado (reacción anafiláctica) o un mecanismo no inmunológico (reacción anafilactoide). Ambas son clínicamente indistinguibles⁶. En este trabajo únicamente se hace referencia a las reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

El mecanismo fisiopatológico mediante el cual se produce una reacción anafiláctica (únicamente se describe a continuación las reacciones anafilácticas mediadas por IgE) se conoce como reacción de hipersensibilidad de tipo I o mediada por IgE según la clasificación de Coombs y Gell⁷, o como reacción alérgica según la clasificación de Sell⁸. En este proceso intervienen fundamentalmente tres elementos: alérgeno, IgE

específica y células diana (mastocito y basófilo).

Las moléculas de IgE específica son formadas y secretadas por las células plasmáticas, previo reconocimiento del alérgeno y activación de clones de linfocitos B y T. Estas moléculas de IgE específica poseen la capacidad de unirse a los receptores de alta afinidad para la porción Fc que mastocitos y basófilos expresan en su membrana. La reacción se desencadena cuando los alérgenos sensibilizantes se adhieren a los sitios de unión presentes en la región Fab de la IgE que ya está unida a la célula diana (mastocito o basófilo), poniendo en marcha una cadena de acontecimientos que conducen a la degranulación celular y a la consiguiente liberación de mediadores que son los responsables de los síntomas clínicos observados en las reacciones anafilácticas⁹.

Son mediadores preformados, almacenados en los gránulos y liberados en el momento de la activación celular⁵:

– Histamina: aumenta la permeabilidad vascular, provoca la contracción del músculo liso, tiene acción quimiotáctica para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas (PG), el sistema parasimpático y la secreción de moco. Su acción es breve, y es inhibida por los antihistamínicos H1 y en menor medida por los H2. Los niveles plasmáticos de histamina se correlacionan con la gravedad del cuadro¹⁰.

– Serotonina: juega un papel poco importante.

– Heparina: ejerce una función anticoagulante.

– Enzimas como la hidrolasa y la triptasa que pueden activar al C3. La triptasa es la única proteína que se concentra de forma selectiva en los gránulos de los mastocitos humanos. Los niveles plasmáticos de triptasa son un indicador de la actividad de los mastocitos y se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia¹⁰.

Otros mediadores, derivados del metabolismo del ácido araquidónico y que son generados de nuevo, tras la activación de la fosfolipasa A₂ a partir del momento de la desgranulación, son⁵:

– Tromboxano A₂, PGF₂ y PGD₂: contraen el músculo liso bronquial, mientras que la PGE₂ lo dilata.

– Leucotrienos: LTC₄, LTD₄ y LTE₄ producen una contracción del músculo liso bronquial más tardía pero más duradera que la producida por la histamina. Además aumentan la permeabilidad vascular y facilitan la migración de células inflamatorias.

También hay que tener en cuenta el papel del factor de activación plaquetar (FAP), que promueve la liberación por parte de las plaquetas de factores quimiotácticos para eosinófilos, y el de los factores quimiotácticos como LTB₄, ECF-A (factor quimiotáctico de eosinófilos para anafilaxis) y NCF-A (factor quimiotáctico de neutrófilos para anafilaxis)⁵.

FACTORES DE RIESGO

Los adultos tienen mayor predisposición que los niños para padecer una reacción anafiláctica³, aunque hay que señalar que la anafilaxia por alimentos es más frecuente en niños³. Las mujeres presentan mayor susceptibilidad para la reacción anafiláctica por látex (probablemente por una mayor exposición profesional) y para la reacción anafilactoidea por AAS y relajantes musculares⁴.

La sensibilización es más frecuente si el contacto con el antígeno se produce a través la mucosa que a través de la piel. La administración del antígeno por vía parenteral aumenta la frecuencia de aparición de reacciones anafilácticas así como la gravedad de las mismas⁴.

Entre los sujetos atópicos existe una mayor incidencia de anafilaxia debida a alimentos y al látex⁴.

Los sujetos sometidos a tratamiento con betabloqueantes no presentan una mayor incidencia de anafilaxia, pero cuando ésta aparece en uno de ellos, el cuadro es de mayor gravedad y refractareidad al tratamiento¹¹.

ETIOLOGÍA

Son múltiples los agentes que se han descrito como desencadenantes de reacciones anafilácticas³. Así entre las causas más frecuentes de este cuadro clínico se encuentran los fármacos¹², algunos alimentos¹³, el látex^{14,15}, las picaduras de himenópteros¹⁶, determinados parásitos (*Anisakis simplex*)¹⁷, el ejercicio físico¹⁸ y el frío. Todavía existe un porcentaje de casos no filiados y que se engloban dentro del concepto de anafilaxia idiopática¹⁹ (Fig. 1).

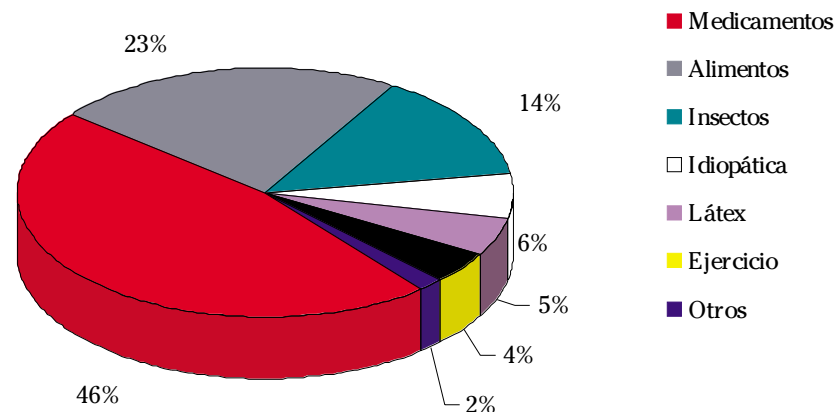


Figura 1. Factores etiológicos de la anafilaxia (datos propios de la Sección de Alergología del Hospital Virgen del Camino de Pamplona).

Los fármacos constituyen el principal grupo de agentes causantes de anafilaxia en adultos^{3,12}. Los antibióticos pertenecientes al grupo de los betalactámicos son los fármacos que con mayor frecuencia producen un cuadro anafiláctico¹². También hay que destacar el papel de los AINES, especialmente las pirazonas, como causantes de reacciones anafilácticas²⁰ y cualquiera de ellos como desencadenante de reacciones anafilactoideas. La anafilaxia debida a la inmunoterapia con alérgenos puede aparecer en el contexto de una técnica errónea de administración o dosificación, pero también puede aparecer como efecto secundario. Esto ocurre con mayor frecuencia en pacientes clínicamente inestables^{21,22}.

Los alimentos constituyen la primera causa de anafilaxia en niños y la segunda en adultos³. Entre ellos destaca el papel de las frutas, frutos secos y mariscos en adultos, y el de la leche, los huevos y legumbres en niños³. En términos generales podríamos afirmar que cuanto más se consume un alimento más fácilmente puede convertirse en alérgico, si bien hay ocasiones en las que las sensibilizaciones pueden aparecer tomando poca cantidad de un alimento e incluso con un intervalo de meses entre ingestas. La exposición a ciertos alimentos puede estar enmascarada por otros alimentos⁴. Por otra parte, no debemos olvidar la posibilidad de reactividad cruzada entre alimentos, especialmente entre aquellos con proximidad taxonómica.

La sensibilización al látex y en consecuencia la incidencia de casos de anafilaxia secundarios a este alérgeno, se encuentra en franco aumento¹³. Ocurre de forma mucho más llamativa en la población sometida a mayor exposición: personal sanitario¹⁴, pacientes con espina bífida, trabajadores de la industria del látex, pacientes sometidos a hemodiálisis, multiintervenidos, etc. El látex presenta reactividad cruzada con determinadas frutas con las que comparte ciertos determinantes alérgicos (kiwi, plátano, castaña, aguacate y papaya), por lo que un sujeto con hipersensibilidad al látex puede presentar una reacción anafiláctica al ingerir dichos frutos¹³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La reacción se desarrolla habitualmente en algunos segundos o minutos, pero puede durar más de una hora⁵, siendo la consecuencia de los efectos fisiopatológicos de la liberación de mediadores. La velocidad de aparición y las características clínicas varían en función de la sensibilización del sujeto y la concentración y vía de entrada del alérgeno. La rapidez con que se inicia se correlaciona con la gravedad del cuadro de tal manera que, a menor período de latencia entre el contacto con el alérgeno y el desencadenamiento de la reacción, mayor la gravedad de ésta³.

Las manifestaciones clínicas que aparecen con mayor frecuencia son las cutáneas (urticaria y angioedema), seguidas por las respiratorias y en tercer lugar las cardiovasculares^{3,5} (Fig. 2):

- Manifestaciones cardiovasculares: hipotensión, arritmias.
- Manifestaciones respiratorias: congestión nasal, rinorrea, estornudo, edema laríngeo, broncoespasmo.
- Manifestaciones cutáneas: prurito, eritema, urticaria, angioedema.
- Manifestaciones gastrointestinales: náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal.
- Manifestaciones neurológicas: cefaleas, acúfenos, vértigos, relajación de esfínteres, convulsiones, pérdida de conciencia.

En casos de mala evolución natural o de no administrar el tratamiento adecuado de forma inmediata puede producirse un desenlace fatal¹ como consecuencia de una obstrucción respiratoria secundaria a edema de laringe o broncoespasmo severo, o al colapso circulatorio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico. Recoger una historia clínica detallada es esencial para la confirmación del diagnóstico inicial y la correcta actuación posterior. Debe recoger información detallada acerca de los acontecimientos inmediatamente anteriores al inicio del cuadro, tales como la ingesta de alimentos, la toma de fármacos, la realización de ejer-

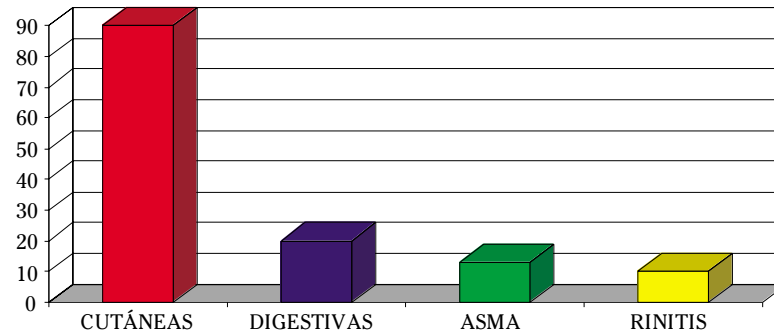


Figura 2. Frecuencia de aparición de las distintas manifestaciones clínicas en la anafilaxia.

Tabla 1. Niveles de β -Tryptasa en suero o plasma en distintas entidades clínicas a valorar en el diagnóstico diferencial de la anafilaxia.

ENTIDAD CLÍNICA	TRIPTASA
Niveles normales	<1
Anafilaxia sistémica	
-Grave	>5
-Postmortem	>10
-Moderada	1-5
Mastocitosis sistémica	
- Situación basal	≥ 1
- Aguda	>1
Shock séptico, shock cardiogénico, síncope vasovagal, enfermedad del suero, vasculitis, traumatismo, síndrome del shock endotóxico, reacción de Mazzotti.	<1

cicio, la picadura de insectos, contacto con materiales de látex^{3,4,23}.

También contamos con distintas técnicas "in vitro" que pueden ayudar en el diagnóstico. Entre ellas se encuentran la determinación de la triptasa e histamina en el suero del paciente. La triptasa es una endoproteasa presente de forma exclusiva en los mastocitos, de manera que resulta ser un marcador selectivo para identificar la activación de estas células. Además la triptasa tiene una prolongada vida media en sangre. Estas dos características hacen que la triptasa sea útil en el diagnóstico a posteriori de anafilaxia. Puesto que la concentración plasmática de triptasa es máxima a los 45 minutos de haberse iniciado la reacción, la extracción de la muestra ha de realizarse transcurrida una hora del inicio

de los síntomas^{4,10}. Los niveles de triptasa sérica en distintas entidades clínicas, se detallan en la tabla 1. Otro parámetro de laboratorio sería la determinación de histamina en plasma, pero éste resulta poco práctico debido, entre otros motivos, a la corta vida media de dicha sustancia y a la activación de la liberación de histamina con el traumatismo producido para la extracción de la muestra (la determinación de histamina estaría falseada)^{4,10}.

Como método diagnóstico de la etiología de la anafilaxia, contamos con la determinación de IgE específica frente al alérgeno potencialmente causante de la reacción. Esta determinación se puede realizar mediante pruebas "in vitro" (determinación de IgE específica sérica) o mediante pruebas "in vivo" (prick y/o intradermo-

rreacción, según técnicas descritas²⁴). Las pruebas intradérmicas han de realizarse con precaución debido al riesgo que existe de que éstas desencadenen la reacción anafiláctica²¹. En los pacientes que han sufrido un episodio de anafilaxia como consecuencia de un determinado alérgeno, los niveles de IgE específica y pruebas cutáneas con él resultarán positivos.

En raras ocasiones es preciso realizar un test de provocación con el alérgeno para confirmar el diagnóstico. Únicamente se considerará necesario en el caso de que la clínica no sea lo suficientemente evidente y el resto de determinaciones realizadas sean negativas. La llevaremos a cabo con la mínima dosis de alérgeno y bajo estricta supervisión, con el fin de suspenderla ante la aparición de sintomatología por leve que esta sea e instaurar tratamiento si fuera necesario⁴.

TRATAMIENTO

Objetivos

El objetivo que se ha de conseguir con el tratamiento correcto de la anafilaxia es evitar la mortalidad cuando se instaura un cuadro de anafilaxia en un sujeto, y posteriormente una vez este sea superado evitar la aparición de nuevos episodios.

Tratamiento inmediato²⁵

Es de máxima importancia actuar con rapidez, ya que de ello depende, en los cuadros severos, que el desenlace no sea fatal. Tras una valoración rápida del compromiso cardiorrespiratorio, como se realiza en toda situación de máxima urgencia, ante la mínima sospecha de un cuadro de anafilaxia siempre ha de administrarse de forma precoz adrenalina y a continuación, determinar las medidas posteriores a adoptar. La adrenalina inhibe la liberación de mediadores mastocitarios, dilata las vías respiratorias y estimula el sistema cardiovascular. La dosis de adrenalina que se debe administrar en adultos es de 0,3 a 0,5 ml en una solución 1/1000, y 0,1ml por cada 10 Kg de peso en niños. Según la evolución se puede repetir la dosis de adrenalina cada 10-15 minutos hasta un máximo de 3 dosis, a partir de la cual se requeriría

estrecha monitorización cardíaca en un servicio de cuidados intensivos. La vía de administración más adecuada de la adrenalina es la vía intramuscular ya que, debido a una mayor perfusión, se alcanza un pico de concentración plasmática más alto y con mayor rapidez que por vía subcutánea. La localización de elección para la inyección es la cara anterior del muslo donde se ha demostrado una mayor absorción en menos tiempo que en la región deltoidea. Debido al riesgo de inducción de isquemia miocárdica, infarto o arritmia que supone la administración de adrenalina, la vía endovenosa se reserva para situaciones límites, y se lleva a cabo bajo monitorización cardíaca.

Junto con la administración de adrenalina, el tratamiento inicial de la anafilaxia se dirige al mantenimiento de la vía aérea, la presión arterial y la perfusión tisular. Los fármacos como los antihistamínicos, hidrocortisona, aminofilina, salbutamol y expansores del plasma son los más frecuentemente utilizados en estas situaciones. Las indicaciones de uso de dichos fármacos, así como las dosis y vías de administración, no difieren de las utilizadas en otras situaciones de urgencia médica.

Tratamiento a largo plazo

El objetivo del tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes que ya han sufrido un episodio de anafilaxia es evitar la aparición posterior de nuevos episodios²⁶. Para conseguirlo se debe llevar a cabo un abordaje multidisciplinar del paciente, en el que tienen que estar coordinados el alergólogo y el médico de atención primaria y/o pediatra.

La prevención de la anafilaxia en pacientes que ya han sufrido un episodio es individualizada y se basa en la evitación de los agentes conocidos como desencadenantes de episodios anteriores²⁶.

En la anafilaxia inducida por fármacos hay que evitar el fármaco que se ha identificado como causante^{12,26}. A veces surge la obligación de restringir la toma de todos los fármacos de un mismo grupo, por lo que hay ofrecer al paciente otras alternativas terapéuticas.

En el caso de la anafilaxia por alimentos¹³ es imprescindible la conducta de evitación a pesar de que ello puede suponer grandes dificultades²⁶. El paciente tiene que saber que el alérgeno causante se puede encontrar enmascarado en otros alimentos (aditivos alimentarios, ingredientes de alimentos manufacturados) y que con mínimas cantidades de ingesta del alérgeno se puede desencadenar la reacción (evitar la contaminación del plato por utensilios de cocina con restos del alimento causante, evitar la contaminación de un alimento por el alimento causante)⁴.

La evitación del látex^{14,15} también puede suponer dificultades, especialmente si el paciente pertenece al ámbito profesional sanitario ya que además de evitar el contacto cutáneo hay que evitar el contacto con los alérgenos aerosolizados del látex. Para solucionar este problema se están llevando a cabo intervenciones ocupacionales y se están creando lugares de trabajo libres de látex. También hay que tener en cuenta las posibles exposiciones accidentales al látex como puede ocurrir al ingerir un alimento que ha sido manipulado con guantes de látex, someterse a exploraciones médicas, contactar con material de caucho (ruedas) o juguetes tan simples como los globos hinchables. No hay que olvidar que el paciente también debe evitar la ingesta de ciertos alimentos que presentan reactividad cruzada con este alérgeno (kiwi, plátano, patata, castaña, aguacate y papaya).

Si la anafilaxia ha sido producida por picadura de un himenóptero¹⁶, el paciente tiene que aprender a reconocer a estos insectos para rehuirlos y evitar aquellas situaciones que aumenten la probabilidad de una picadura por dicho insecto⁴ (caminar descalzo por la hierba, vestirse con prendas llamativas, trabajos de jardinería, recoger fruta de los árboles, acercarse a contenedores de basura,...). En los pacientes con anafilaxia cuyo agente causal es el veneno de himenópteros hay una clara indicación de inmunoterapia específica, ya que la administración de ésta reduce de forma importante la aparición de un episodio de reacción sistémica en caso de nueva picadura²⁷.

Es fundamental explicar al paciente que a pesar de la puesta en marcha de medidas

profilácticas para evitar la aparición de nuevos episodios de anafilaxia, estos pueden desencadenarse, por lo que el paciente debe aprender a reconocer los síntomas prodrómicos o iniciales de la enfermedad para que cuando los detecte inmediatamente se ponga en contacto con un servicio médico. Dada la rapidez de evolución del cuadro de anafilaxia una vez que se instaura, se debe además enseñar al paciente a auto administrarse la adrenalina y educarle para que lleve siempre consigo el fármaco.

CONCLUSIÓN

La anafilaxia es una reacción sistémica grave que surge como consecuencia de la liberación de mediadores inflamatorios de mastocitos y basófilos cuya activación se produce por medio de un mecanismo inmunológico mediado por IgE. Los desencadenantes más frecuentes son los fármacos y alimentos, seguidos por el látex, las picaduras de himenópteros, el *Anisakis simplex*, el ejercicio físico y el frío. Las manifestaciones clínicas pueden ser cutáneas (presentes en la mayoría de los cuadros anafilácticos), cardiovasculares, respiratorias, digestivas o neurológicas. Se trata de un proceso potencialmente letal, por lo que son fundamentales el diagnóstico y el tratamiento precoces. El diagnóstico es básicamente clínico, pero existen diversos métodos diagnósticos que resultan útiles. En primer lugar tendríamos la extracción, a la hora del inicio de la reacción, de una muestra sérica para la determinación de triptasa. Posteriormente se realizarán pruebas cutáneas y determinaciones de IgE específica frente a los alérgenos sospechosos de ser causantes de la reacción. Es excepcional la necesidad de pruebas de provocación para el diagnóstico. En cuanto al tratamiento inicial de la anafilaxia, es de elección el uso de adrenalina en inyección intramuscular en el vasto lateral del cuádriceps. Las medidas de soporte son las comunes para cualquier tipo de situaciones de urgencia. Como tratamiento posterior, será necesaria la evitación del agente causal, cuando éste se haya identificado, y la educación del paciente para el tratamiento de una posible repetición del cuadro clínico (adrenalina autoinyectable, corticoides, antihistamínicos).

BIBLIOGRAFÍA

1. SCHWARTZ HJ. Anaphylaxis: a potentially fatal, avoidable, and often ignored clinical problem. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 93.
2. HERMAN D. Allergic emergencies. *Rev Prat* 1996; 46: 981-984.
3. ACERO S, TABAR AI, GARCÍA BE, ECHECHIPÍA S, OLAGUIBEL JM. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 133-137.
4. CASTELLS MC, HORAN RF, EWAN PW, CHURCH MK, SHEFFER AL. Anafilaxia. En: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editores. *Alergología*. Harcourt, 2001: 163-174.
5. KEMP SF, LOCKEY RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 341-348.
6. MIDDELTON E, REED CE, ELLIS EF, ADKINSON NF, YUNGINGER JW, BUSSE WW. *Allergy. Principles and practice*. St. Louis, Missouri 1993: 1525-1536.
7. COOMBS RRA, GELL PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, editores. *Clinical aspects of immunology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975: 761-781.
8. SELL S. Immunopathology. En: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, editores. *Clinical immunology: principles and practice*. St Louis: Mosby, 1996: 449-477.
9. ÁLVAREZ DE MON M, DE LA HERA A. Implicaciones patogénicas del sistema inmunitario. En: García-Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J, editores. *Patología General: Semiología clínica y fisiopatología*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1995: 177-188.
10. LIN RY, SCHWARTZ LB, CURRY A, PESOLA GR, KNIGHT RJ, LEE HS et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 65-71.
11. TOOGOOD JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *CMAJ* 1987; 137: 587-588, 590-591.
12. LENLER PETERSEN P, HANSEN D, ANDERSEN M, SORENSEN HT, BILLE H. Drug-related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968-1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1185-1188.
13. BOCK SA, MUÑOZ-FURLONG A, SAMPSON HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-193.
14. EBO DG, STEVENS WJ, DE CLERK LS. Latex anaphylaxis. *Acta Clin Belg* 1995; 50: 87-93.
15. MASOOD D, BROWN JE, PATTERSON R, GREENBERGER PA, BERKOWITZ L. Recurrent anaphylaxis to unrecognised latex hypersensitivity in two health-care professionals. *Ann Allergy* 1995; 74: 311-313.
16. CHARPIN D, BIMBAUM J, VERVLOET D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1010-1015.
17. AUDICANA MT, FERNÁNDEZ DE CORRES L, MUÑOZ D, FERNÁNDEZ E, NAVARRO JA, DEL POZO MD. Recurrent anaphylaxis by *Anisakis simplex* parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 558-560.
18. GUINEPAIN MT, ELOIT C, RAFFARD M, BRUNET MORET MJ, RASSEMONT R, LAURENT J. Exercise induced anaphylaxis: useful screening of food sensitisation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 491-496.
19. KRASNICK J, PATTERSON R, HARRIS KE. Idiopathic anaphylaxis: long-term follow-up, cost and out-look. *Allergy* 1996; 51: 724-731.
20. BERKES EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and others NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 137-148.
21. STEWART GE, LOCKEY RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-578.
22. KEMP SF. Adverse effects of allergen immunotherapy: assessment and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20: 571-591.
23. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S465-528.
24. TURKELTAUB PC. Percutaneous and intracutaneous diagnostic tests on IgE-mediated diseases (immediate hypersensitivity). En: Kemp SF, Lockey RF, editores. *Diagnostic testing of allergic diseases*. New York; Marcel Dekker, 2000: 53-87.
25. Project Team of the resuscitation Council (UK). Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 1999; 16: 243-247.
26. YOCUM MW, KHAN DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
27. GOLDEN MD, KAGEY-SOBOTKA A. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385-390.