

FORMACIÓN PRÁCTICA EN ALERGOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



CAPÍTULO 2

MANEJO DE LA ANAFILAXIA POR EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ Y M^a JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ
U. de Alergología. H Clínico Campus de la Salud. Granada

JULIÁN LÓPEZ CABALLERO
U. de Alergología. Hospital Vithas La Salud. Granada

1. Introducción

El término **Anafilaxia** fue acuñado por Richet y Portier en 1902, con la presentación de sus experimentos, a la Sociedad de Biología en París, sobre la reacción producida en un perro tras una segunda inyección de extracto de toxina de la *Anémoma sulcata* (ortiga de mar), y por los que posteriormente recibieron el premio Nobel en 1913.

No existe una definición universalmente admitida o criterios claros para su diagnóstico, lo que conduce frecuentemente a confusión en el diagnóstico y en el tratamiento. La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave, de instauración rápida y que puede causar la muerte (1).

2. Epidemiología

La falta de reconocimiento por los pacientes o sus cuidadores, el infradiagnóstico por profesionales de la salud, el uso de una variedad de definiciones de casos, y medidas de ocurrencia como la incidencia o prevalencia, son problemáticas en muchos estudios epidemiológicos. A pesar de esto, la anafilaxia no es un fenómeno raro y se estima una prevalencia del 0,3 a 5,1% en estudios internacionales (2,3), aunque con diferencias geográficas. Así, en una revisión de 10 estudios Europeos se encontró una incidencia de 1,7 a 1,9 personas/año con un incremento en las dos últimas décadas. En general, la tasa de letalidad de la anafilaxia es baja, no sobrepasando el 0,001 % (4).

3. Causas de la anafilaxia

Como agentes desencadenantes bien reconocidos de las reacciones anafilácticas, se incluyen alimentos, fármacos y picadura de insectos y hasta en el 20% de los casos el agente no es identificado (Anafilaxia Idiopática). A nivel de Servicios de Urgencia, la causa más frecuente en la infancia son los alimentos y en adultos los fármacos y el veneno de himenópteros y por sexos es más frecuente en mujeres que hombres, especialmente con alimentos vegetales y AINEs (4).

Muchos de los factores desencadenantes específicos para el desarrollo de anafilaxia son universales; sin embargo, existen algunas variaciones geográficas importantes. Los alimentos desencadenantes varían de acuerdo con los hábitos alimenticios locales y métodos de preparación. En EEUU y en algunos países de Europa y Asia, la leche, el huevo, cacahuete, nuez, mariscos y pescados son alimentos desencadenantes comunes. En otros países del sur de Europa, las frutas como el melocotón son importantes.

Las poblaciones de insectos difieren de continente a continente y de región a región en el mismo continente. Los himenópteros se han estudiado ampliamente sólo en Europa, América del Norte y Australia, siendo abejas y avispas los principalmente implicados en la anafilaxia que sigue a picadura de insectos.

Los fármacos más a menudo implicados en las reacciones anafilácticas son los antibióticos betalactámicos y otros agentes antinfeciosos no betalactámicos y antiinflamatorios no esteroideos. Cualquier AINE, selectivamente, puede

desencadenar anafilaxia por mecanismo diferente a otras enfermedades exacerbadas por AINE, como asma, rinitis, poliposis nasal, y urticaria.

Como sería de esperar, la importancia de cualquier fármaco o grupo farmacológico, está directamente relacionado con su uso, como ejemplo, en los últimos años asistimos a un incremento importante de reacciones adversas, entre ellas anafilaxia, en relación directa con la administración de Quinolonas, desde que su utilización se ha generalizado

Los agentes de diagnóstico que son, relativamente, causa de anafilaxia incluyen medios de contraste radiológico (MCR) y sustancias colorantes orgánicas tales como fluoresceína.

La alergia al látex es causa de anafilaxia en personal sanitario, pacientes multioperados y aquellos sometidos a múltiples procedimientos diagnóstico-terapéuticos en los que se utilicen objetos que contienen látex (guantes, sondas, catéteres, válvulas, etc.) y sin olvidar las posibles reacciones cruzadas con un amplio grupo de alimentos, fundamentalmente frutas de origen tropical en lo que conocemos como Síndrome Látex-fruta.

4. Diagnóstico

4.1. Sospecha clínica

Debe sospecharse una anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel o a las mucosas, o a ambas, y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio. En la tabla 1 se recogen los criterios ampliamente aceptados con especial énfasis en la rápida instauración una serie de signos y síntomas, los cuales mejoran significativamente la identificación de la anafilaxia con alta sensibilidad (96,7%) y especificidad (82,2%) (5). Dependiendo del agente, la clínica se instaurará en un tiempo inferior a 2 horas, normalmente en 30 minutos tras la ingesta de un alérgeno alimentario y más precozmente en caso de picadura de insectos o medicación administrada vía parenteral.

En la mayoría de los casos aparecen síntomas cutáneos (84%), seguidos de afectación cardiovascular (72%) y respiratoria (68%) (6). Los síntomas respiratorios

aparecen más frecuentemente en niños y los cardiovasculares en adultos. Síntomas digestivos como náuseas y vómitos también pueden estar asociados con anafilaxia.

La presencia de cianosis, saturación $O_2 \leq 92\%$ (94% en niños), confusión e hipotonía, pérdida de conocimiento o incontinencia, confieren gravedad a la anafilaxia (7) Se habla de choque (shock) anafiláctico siempre que exista afectación cardio-vascular con hipotensión.

4.2. Evaluación de la gravedad de la reacción

El sistema del Resucitación Council (ABCDE) (8), es una forma racional de establecer la gravedad de los síntomas, que permite rápidamente evaluar la gravedad y rapidez de evolución. Los criterios diagnósticos principales son:

1. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas.
2. Dificultad respiratoria alta (A) y/o baja (B) y/o problemas circulatorios (C).
3. Desorientación y/o inquietud y/o gran malestar general y/o mareo (D).
4. Concomitancia con signos y síntomas en piel y/o mucosas (E) (eritema, prurito, edema, máculas.

Otros signos acompañantes frecuentes son náuseas, vómitos, y dolor abdominal cólico. En niños menores de dos años es frecuente el decaimiento y el llanto. En niños mayores, principalmente asmáticos, suele iniciarse una tos persistente que progresa a disfonía y sibilancias.

La presentación bifásica de la reacción anafiláctica puede ocurrir entre 4 y 12 horas de los primeros síntomas y hasta en un 20% de los casos y ser de mayor gravedad. El riesgo de presentación bifásica se asocia con el retraso o insuficiente dosis de adrenalina o la no administración de corticoides.

4.3. Factores que incrementan el riesgo de reacciones graves y cofactores que amplifican la anafilaxia

Por parte del paciente se incluyen factores relacionados con la edad, presencia de enfermedades concomitantes como el asma y otras enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad cardiovascular, mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria y patologías alérgicas graves. Algunas medicaciones concurrentes

como los beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden también aumentar el riesgo.

Además, los episodios anafilácticos graves o mortales podrían estar asociados con defectos en las vías de degradación de ciertos mediadores, por ejemplo, los niveles basales elevados de triptasa, histamina, bradiquinina (debido a la baja actividad de la ECA en suero), y factor activador de plaquetas (PAF).

Los cofactores aumentan el riesgo de que ocurra una reacción alérgica o de que su gravedad sea mayor. Estos cofactores incluyen el ejercicio, la fiebre, la infección aguda, el estado premenstrual, y el estrés emocional.

En este sentido, la anafilaxia inducida por el ejercicio es la mejor estudiada y a menudo implica la ingestión concomitante de un alimento específico (apio, frutos secos o mariscos) o cualquier otro alérgeno alimentario. La anafilaxia inducida por ejercicio se observan con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes.

La ingestión concomitante de alcohol o un AINE que al aumentar la permeabilidad intestinal y secundariamente la absorción de alérgenos, han sido señalados como cofactores en casos de alergia a alimentos.

4.4. Pruebas de laboratorio

Aunque el diagnóstico de anafilaxia sigue basándose en la clínica y en la presencia de los signos síntomas detallados en la Tabla 1, de forma retrospectiva puede confirmarse con pruebas de laboratorio (fundamentalmente determinación de triptasa e histamina). Las muestras de sangre para la medición de los niveles de triptasa deben obtenerse entre 15 minutos y hasta 3 horas y para la medición de los niveles de histamina entre 15-60 minutos desde la aparición de los síntomas. El aumento de los niveles séricos de triptasa apoyan el diagnóstico clínico de anafilaxia por picaduras de insectos o inyección de medicamentos y en pacientes con hipotensión; sin embargo, los niveles están a menudo dentro de los límites normales en los pacientes con anafilaxia desencadenadas por alimentos y en normotensos. Es de mayor utilidad realizar varias determinaciones de triptasa incluyendo un nivel de referencia tras la recuperación, que su medición aislada durante la crisis (Figura 1). Sigue siendo experimental la determinación en sangre de otros biomarcadores, tales como PAF y carboxipeptidasa A3.

El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable si cualquiera de los tres siguientes criterios está presente:

1. Inicio agudo de los síntomas a nivel piel y/o mucosa y al menos uno de los siguientes:

Compromiso respiratorio.

Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción de un determinado órgano.

2. Aparición rápida de dos o más de los siguientes tras la exposición a un alérgeno potencial:

Afectación de piel y/o mucosa.

Compromiso respiratorio.

Disminución de la TA o síntomas asociados.

Síntomas gastrointestinales persistentes.

3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:

a) Lactantes y niños: PA baja o descenso superior al 30% de la PA sistólica.

b) Adultos: PA sistólica inferior a 90mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia.

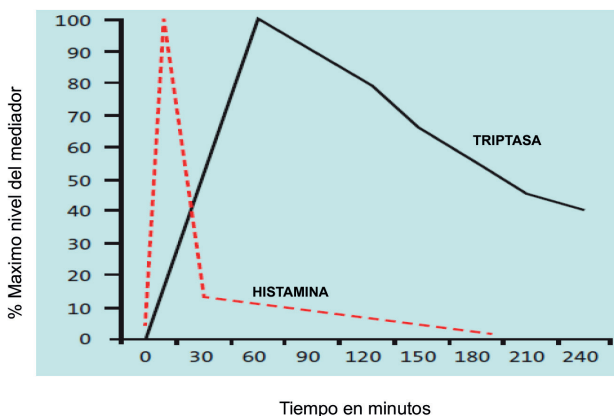


Figura 1. Curvas de triptasa e histamina durante un episodio de anafilaxia.

4.5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye procesos que afectan a órganos y sistemas mas frecuentemente afectados en la anafilaxia: asma, síncope, ataques de pánico/ansiedad. A veces una crisis de broncoespasmo grave con disnea, tos y sibilancias, que también pueden estar presentes en la anafilaxia, podría plantear dudas diagnósticas, no obstante, prurito, urticaria/angioedema, dolor abdominal e hipotensión no suelen estar presentes en la crisis asmática. Un diagnóstico diferencial más amplio se recoge en la Tabla 2.

Urticaria/Angioedema:

Urticaria idiopática, déficit de C1 inhibidor hereditario o adquirido, angioedema por IECA.

Enfermedades que simulan edema de la vía respiratoria alta:

Reacciones distónicas por metoclopramida, proclorperazina o antihistamínicos, reflujo esofágico agudo.

Síndromes que cursan con eritema o “flushing”:

Carcinoide, postmenopáusico, inducido por alcohol, carcinoma medular de tiroides, VIPomas, síndrome del hombre rojo.

Síndromes neurológicos:

Epilepsia, accidente cerebrovascular.

Otras causas de shock:

Séptico, cardiogénico, hemorrágico.

Distrés respiratorio agudo:

Asma, embolia pulmonar aguda, crisis de pánico, globo histérico, laringoespasmo, disfunción de cuerdas vocales.

Miscelánea:

Reacciones vasovagales, escombroidosis, síndrome del restaurante chino, sulfitos, enfermedad del suero, feocromocitoma, síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado, hipotonía pos-sollozo.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia.

5. Tratamiento de la anafilaxia

La anafilaxia es una urgencia médica que pone en peligro la vida del paciente que la sufre y en el resultado de su tratamiento van a influir la preparación del personal sanitario y no sanitario que atiende al paciente, los medios disponibles, la precocidad en el diagnóstico y sobretodo la rápida puesta en marcha de las medidas terapéuticas oportunas, entre las que destaca la administración de adrenalina de forma precoz.

Los pacientes con anafilaxia requieren una rápida evaluación aplicando el protocolo ABC (del Inglés: Airway, Breathing, Circulation), mantenimiento de la vía aérea, respiración y circulación. En la figura 2 se representa el algoritmo de actuación en caso de sospecha de anafilaxia (7). Los problemas se irán atendiendo según se presenten y con una clara indicación del uso de adrenalina intramuscular como primera línea de tratamiento (1,9).

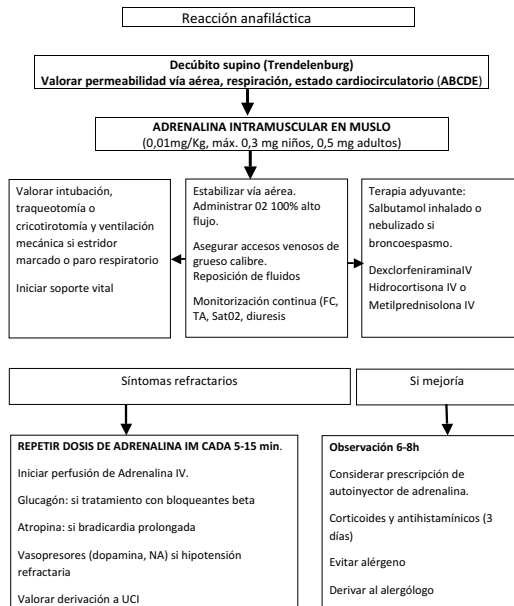


Figura 2: Algoritmo de actuación en la anafilaxia

La adrenalina actúa sobre los receptores alfa-1, produciendo vasoconstricción, mejorando la hipotensión y reduciendo el edema, sobre los receptores beta-1 aumentando la contracción y el ritmo cardíaco y sobre los receptores beta-2 revirtiendo el broncoespasmo y disminuyendo la liberación de mediadores. No existe ninguna contraindicación absoluta de tratamiento con adrenalina en pacientes con anafilaxia; los beneficios superan a los riesgos incluso en pacientes de edad avanzada o enfermedad cardiovascular de base (8). Su perfil de seguridad, vía intramuscular, es excelente aunque algunos pacientes pueden presentar de forma transitoria palidez, palpitaciones, temblor y cefalea. Se administra a dosis de 0,01 ml/kg de peso con dosis de hasta 0,5 ml. En el caso de utilizar autoinyectores la presentación de 0,15 mg estaría indicada para un peso entre 7,5 y 25 kg y a partir de aquí la de 0,30 mg. El intervalo entre dosis repetidas de adrenalina, si son necesarias, debe establecerse al menos cada 5 minutos. La infusión intravenosa de adrenalina estaría indicada en pacientes que necesitan múltiples dosis intramusculares y debería ser administrada por Médicos familiarizados en el uso de fármacos vasopresores como Anestelistas, Médicos de Urgencias o Intensivistas debido a la posibilidad de hipertensión grave, isquemia miocárdica o arritmias por lo que es necesaria la monitorización ECG, de la tensión arterial y pulsioximetría. La administración parenteral de glucagón puede ser útil en pacientes no respondedores a adrenalina, particularmente en los que reciben tratamiento con beta-bloqueantes. En la tabla 3 se recoge la dosificación de los fármacos utilizados (7).

Los antihistamínicos son habitualmente usados en la anafilaxia, pero solo han demostrado utilidad para el control de síntomas cutáneos. La combinación antiH1-antiH2 puede conferir un beneficio adicional a la administración aislada de antiH1. La administración IV de antihistamínicos puede producir hipotensión que parece relacionada con su rápida infusión.

En cuanto a los glucocorticoides, los cuales suelen usarse tanto vía oral como parenteral, su indicación en la anafilaxia vendría apoyada por su efecto beneficioso para prevenir síntomas prolongados de anafilaxia particularmente en pacientes asmáticos, y la aparición de reacciones bifásicas. Su uso debe establecerse como segunda o tercera línea de tratamiento teniendo en cuenta su comienzo de acción lento. En pacientes con estridor causado por edema de la vía aérea superior, se aconseja utilizar budesonida inhalada a altas dosis.

Dosificación de los fármacos utilizados en la anafilaxia	
Adultos	Niños
1.-Adrenalina IM (muslo). Puede repetirse cada 5-15 min	
0,01 mg/Kg, máx 0,5 = 0,3-0,5 mg (solución 1/1000)	0,01 mg/Kg, máx 0,5 mg (solución 1/1000)
2.- Sueroterapia	
Infusión rápida 1-2 l/h	20ml/Kg cada 5-10 min
3.- Infusión IV de adrenalina	
Diluir 1mg de adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000) DOSIS DE INICIO: 0,5 – 1ml/Kg/h (30-100ml/h), dosis máxima recomendada de 6mg/Kg/h SUSPENSIÓN DE LA INFUSIÓN: de forma progresiva. Vigilar recurrencias	Diluir 1 mg de adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000) DOSIS: 0,1 -1 µg/Kg/min SUSPENSIÓN DE LA INFUSIÓN: de forma progresiva. Vigilar recurrencias
4.- Glucagón	
1-2 mg/IV/IM en bolo en 5 min	20-30 µg/Kg (máx 1mg): puede repetirse en 5 min
5.- Atropina	
0,5-1 mg en bolo, hasta 3 mg	0,02mg/Kg
6.-Dopamina	
2 amp. (200mg) en 100 ml de SG al 5% DOSIS DE MANTENIMIENTO: < 3ml/h efecto δ; 3- 5 ml/h efecto β1; >5ml/h efecto α1	3mg por peso en Kg=mg de dopamina a diluir en 50ml de suero Administración: 1ml/h = 1 µg/Kg/min Dosis5-20 µg/Kg/min
7.- Noradrenalina	
2 amp. (10mg) en 100ml de SG al 5% DOSIS DE MANTENIMIENTO: comenzar con 5ml/h y subir de 5 en 5 según respuesta	Diluir: 1 mg en 100ml de SG 0,01 mg/ml Dosis: 0,05-1µg/Kg/min

Tabla 3. Dosificación de los fármacos utilizados en la anafilaxia.

6. Seguimiento del paciente con anafilaxia

En el medio y largo plazo, el seguimiento de todos los pacientes que hayan sufrido un episodio de anafilaxia, comienza con la investigación preferente por parte del Alergólogo, con técnicas “in vivo” e “in vitro” de los posibles agentes desencadenantes, tras una

detallada historia clínica. Las medidas preventivas de futuras reacciones incluyen la evitación del alérgeno y si es posible la inmunoterapia alérgica, sobretudo en pacientes alérgicos a al veneno de insectos (Avispas y Abejas). Deben implementarse medidas de educación y formación dirigidas al automanejo de las posibles recurrencias. Los pacientes deberían ser informados acerca alérgenos ocultos, reactividad cruzada entre alérgenos y situaciones de especial riesgo como comer fuera de casa en alérgicos a alimentos.

Es del máximo interés, facilitar a todos los pacientes información acerca de las asociaciones de pacientes alérgicos, tales como AEPNAA (Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex) o Sociedades Científicas de Alergología que en sus ámbitos de actuación desarrollan protocolos y programas de información y registro de pacientes con anafilaxia, como el programa AIRE del 061 de la Consejería de Salud (aire.saludresponde@juntadeandalucia.es), que desde el año 2008 esta operativo en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

El seguimiento de un paciente que haya sufrido anafilaxia, incluye un plan de actuación de la situación urgente con descripción de los síntomas y signos y que básicamente consistirá en:

- Informar a un acompañante de la situación (si es posible).
- Plantear si debe autoadministrarse adrenalina, y si es así, hacerlo inmediatamente.
- Llamar al teléfono de emergencias (112/061) y/o acudir al punto de atención de Urgencias más cercano

7. Autoinyectables de adrenalina: indicaciones

La evidencia obtenida de estudios observacionales, en modelos animales, “in vitro”, retrospectivos o epidemiológicos incluyendo estos últimos los de mortalidad, indican que la rápida administración de adrenalina es el tratamiento inicial de la anafilaxia. Los estudios de mortalidad proporcionan particular evidencia al constatar que, sólo el 14% de las 164 personas con anafilaxia fatal había recibido adrenalina antes de la parada cardiorrespiratoria (10). El tiempo transcurrido hasta el fallecimiento era de 5 minutos después de la administración parenteral de un agente diagnóstico o terapéutico, 15 minutos después de una picadura de insecto, y 30 minutos tras la ingestión de alimentos.

La adrenalina, algunos antihistamínicos y corticoides se han utilizado en el tratamiento de la anafilaxia antes de la era de los ensayos clínicos controlados y de la generalización de la medicina basada en la evidencia. Por problemas metodológicos fáciles de entender, la mayor evidencia externa en ausencia de tales estudios en el tratamiento de la anafilaxia, aconseja con un alto grado de recomendación el uso de adrenalina (11).

Existe un gran número de indicaciones relativas basadas en series de casos o el consenso de expertos (Tabla 4). Como guía, la presencia de una indicación debe conducir a la consideración de la prescripción de un autoinyector de adrenalina; en presencia de dos o más indicaciones, la consideración es fuerte y se debe hacer la prescripción. Es el Alergólogo, el responsable de dilucidar y equilibrar las ventajas y desventajas de la prescripción, en caso de duda. No existen referencias de alta calidad, para ayudar a decidir cuántos auto-inyectores de adrenalina deben estar disponibles en cada individuo. El porcentaje de pacientes que requiere una mayor dosis de adrenalina intramuscular después de la primera administración de un autoinyector, puede representar hasta el 32% en diferentes grupos de pacientes. En pacientes alérgicos a alimentos o la co-existencia de asma parecen ser indicaciones de que el paciente puede necesitar la administración de más un autoinyector.

<p>Indicación absoluta para la prescripción, de al menos, un autoinyector Anafilaxia desencadenada por alimentos, látex o aeroalergenos. Anafilaxia inducida por ejercicio. Anafilaxia idiopática. Cooexistencia de asma persistente no controlado, moderado/grave y alergia a alimentos. Alergia a himenópteros en adultos con reacciones sistémicas previas (no recibiendo ITA de mantenimiento) en niños con reacciones sistémicas salvo reacciones cutáneas/mucosas aisladas. Trastornos mastocitarios o elevación basal de triptasa junto a reacciones sistémicas por picadura de insectos incluso en pacientes recibiendo ITA.</p>
<p>Considerar prescribir al menos un autoinyector en alguno de los siguientes factores (especialmente si esta presenta mas de uno) Reacción adversa leve-moderada con frutos secos (cacahuete). Adolescentes y adultos jóvenes con alergia a alimentos. Reacción adversa previa, leve-moderada por alimentos, venenos látex o aeroalergenos, en pacientes con residencia lejana a centro de asistencia sanitaria. Reacción adversa previa , leve-moderada, por trazas de alimentos.</p>

Tabla 4. Indicaciones para la prescripción del autoinyector de adrenalina.

8. Bibliografía

- 1) MURARO A, et al (2014). «On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy», Allergy 69, pp. 1026-1045.
- 2) TEJEDOR ALONSO MA, et al (2015) «Epidemiology of anaphylaxis», Clin Exp Allergy 45, pp. 1027-39.
- 3) LIEBERMAN P, et al (2006). «Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group», Ann Allergy Asthma Immunol 97, pp. 596-602.
- 4) PANESAR SS, et al (2013). «The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review», Allergy 68, pp.1353–1361.
- 5) CAMPBELL RL, et al (2012). «Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients», J Allergy Clin Immunol 129, pp.748–752.
- 6) WORM M, et al (2012). «Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe», Allergy 67, pp. 691–698.
- 7) CARDONA V et al (2011). «Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. Guideline for the management of anaphylaxis», Med Clin (Barc) 136(8), pp. 349–355.
- 8) Working Group of the Resuscitation Council (UK). «Emergency treatment of anaphylactic reactions», www.resus.org.uk. Resuscitation Council (UK). Update 2008.
- 9) SIMONS FE et al (2011). «World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis», 4 (2), pp.13-37.
- 10) PUMPHREY RSH (2000). «Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions», Clin Exp Allergy 30, pp.1144-50.
- 11) RUDDERS SA et al (2010). «Multiple epinephrine doses for stinging insect hypersensitivity reactions treated in the emergency department», Ann Allergy Asthma Immunol 105, pp. 85-93.