





Las enfermedades alérgicas se producen por alteraciones inmunológicas (desregulación) que en última instancia generan alteraciones de características esencialmente inflamatorias inducidas por elementos del medio ambiente. La inmunología y la reumatología en cambio estudian y tratan enfermedades generadas por déficit inmunológicos que afectan el sistema de defensa ante microorganismos, las inmunodeficiencias primarias y secundarias y las provocadas por la pérdida de tolerancia a lo propio generando autoinmunidad, enfermedades reumatológicas.

La alergología comprende el conocimiento de los alérgenos (la aerobiología), la historia natural de la enfermedad, los métodos diagnósticos y sus tratamientos.

Las enfermedades alérgicas son tratables y manejables; el diagnóstico seguro, incluyendo la identificación de los alérgenos responsables u otros factores precipitantes, es esencial para establecer el tratamiento que involucra pautas de evitación tanto como el tratamiento inmunológico y farmacológico. Por ejemplo, si una droga o alimento son los precipitantes o si el asma es causada por un alérgeno específico, las estrategias de evitación pueden ser identificadas y establecidas para cada paciente en particular. Aún cuando el alérgeno no pueda ser evitado completamente, la reducción de la exposición mejora los síntomas crónicos y disminuye la necesidad de medicación.

La terapéutica alergológica debe manejarse con los conocimientos de la farmacología de las drogas anti inflamatorias y por otro lado debe controlar los problemas cuando ellos no responden a los tratamientos o terapias farmacológicas estándares, como ocurre con algunos tipos de asma, rinitis y angioedema, o en otras condiciones tales como: alergias alimentarias, a drogas, a picaduras de insectos y asimismo en la prevención y educación para el auto tratamiento de la anafilaxia.

Una estrategia de tratamiento científicamente avalada es la inmunoterapia, la cual puede modificar la anormalidad inmunológica subyacente inactivando la enfermedad.

El campo de la alergología contempla la selección de los pacientes y la aplicación de este tipo de terapias en las reacciones alérgicas agudas incluyendo las severas como la anafilaxia.

De acuerdo a los criterios de la Medicina basada en la evidencia<sup>9</sup> (Tabla 1), publicaciones recientes detallan los aportes de la alergología en las diferentes patologías comprendidas en el rango de las enfermedades alérgicas y sus diagnósticos diferenciales.

### Enfermedades respiratorias

#### **Asma estacional o persistente**

La exposición a alérgenos del interior o exte-

**TABLA 1: GRADOS DE EVIDENCIA<sup>1</sup>.**

| Grados de Evidencia                                     |
|---|
| Ia. Meta-análisis                                       |
| Ib. Estudios randomizados controlados                   |
| II. Estudios de intervención controlada no randomizados |
| III. Estudios de corte observacional caso control       |
| IV. Artículo de revisión, opinión del experto           |

rior puede empeorar el asma<sup>10,11</sup> (Evidencia grado III); por otro lado el componente alérgico no puede ser diagnosticado solamente con la historia clínica<sup>12</sup>, se deben sumar entonces los test de diagnóstico alergológicos que permitan evidenciar las diferentes sensibilizaciones. Ello beneficia a los pacientes con el conocimiento de los desencadenantes ambientales, permitiendo el asesoramiento en las medidas de evitación y en la mejora del asma<sup>13,14,15</sup> (Evidencia grado II). En estudios en pacientes asmáticos que presentan empeoramiento de los síntomas después de adquirir una nueva mascota, se ha evidenciado su relación con los epitelios de animales<sup>16</sup> (Evidencia grado III), y demostrado los beneficios de la evitación<sup>17</sup> (evidencia grado IB), con la consiguiente reducción de la hiperreactividad bronquial y de la necesidad de corticoides inhalados<sup>18</sup> (evidencia grado III).

Se debe considerar el tratamiento con inmunoterapia para pacientes asmáticos cuando exista una clara relación entre el asma y la exposición a un alérgeno difícil de evitar, para el cual se ha demostrado la presencia de IgE específica<sup>20</sup> y asimismo en los casos de pobre respuesta a la farmacoterapia y a las medidas de evitación, efectos adversos inaceptables de la medicación y la coexistencia de rinitis alérgica.

La eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma ha sido demostrada en estudios doble ciego placebo controlados para múltiples alérgenos y resumidos en varios meta-análisis<sup>20, 21,22</sup> (Evidencia Ib, Ia).

Es conveniente considerar este tratamiento en niños con rinitis alérgica debido a que la inmunoterapia puede potencialmente prevenir el desarrollo de asma. Un estudio sugiere que la inmunoterapia reduce el desarrollo del asma en niños con rinitis alérgica comparados con un grupo control tratados solamente con medicación<sup>21</sup> (Evidencia grado Ib). La inmunoterapia puede también disminuir el desarrollo de nuevas sensibilidades<sup>23</sup> (Evidencia grado II).

Desde el punto de vista clínico, la inmunoterapia provee importantes beneficios<sup>22</sup> (evidencia grado Ia), y en su primera fase debería ser un tratamiento complementario al farmacológico, ya que el efecto sobre el sistema inmune requiere el tiempo en el cual las dosis alcanzan concentraciones que generan tolerancia inmunológica.

No es de buena práctica la suspensión inmediata de la farmacoterapia preventiva, esta debe ser realizada en forma paulatina de acuerdo a la respuesta clínica.

### **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABA)**

En pacientes con diagnóstico de Asma o Fibrosis Quística con infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica, los test cutáneos in Vivo o los test in Vitro, correlacionados con la historia clínica y otros hallazgos, pueden establecer el diagnóstico de ABA<sup>24</sup>.

### **Rinitis**

En pacientes con manifestaciones prolongadas o severas de rinitis con comorbilidades (asma o sinusitis recurrente), con síntomas que interfieren la calidad de vida o en aquellos en que la medicación es inefectiva o han tenido reacciones adversas, los tratamientos basados en el resultado de los test alergológicos mejoran las condiciones de la vía aérea superior e inferior y con ello adherencia y la calidad de vida<sup>13</sup>.

La inmunoterapia puede ser altamente efectiva en el control de los síntomas de rinitis alérgica<sup>25</sup> y tiene beneficios que persisten en los años posteriores a la finalización de la misma<sup>26,27</sup> (Evidencia grado III).

La inflamación crónica de los senos y de la mucosa nasal coexisten a menudo en la rinitis alérgica<sup>28,29</sup>, los tratamientos alergológicos para tratar estas dos condiciones se asocian con una mejor evolución<sup>30</sup> (evidencia grado III).

La inmunoterapia mejora la evolución de los pacientes con rinitis alérgica concomitante<sup>31</sup> (Evidencia grado III).

### **Tos**

El goteo retro nasal es la causa más frecuente de tos habiéndose observado que el tratamiento de la rinitis mejora los síntomas.

### **Rinosinusitis**

La rinosinusitis crónica eosinofílica, es una enfermedad con características inflamatorias alérgicas<sup>28</sup> y que a menudo coexiste con sensibilidad a la aspirina, asma y poliposis nasal<sup>32</sup>. En la evaluación de la rinosinusitis alérgica fúngica, los test cutáneos<sup>33</sup> permiten determinar el agente etiológico y el tratamiento con inmunoterapia alérgica específica puede ser una opción a considerar en pacientes adecuadamente seleccionados<sup>13</sup>. (Evidencia grado IV).

### **Conjuntivitis**

Los pacientes con conjuntivitis alérgica pueden presentar concomitantemente, rinitis, sinusitis recurrente y asma, el diagnóstico deriva de

la historia clínica y los test diagnósticos alergológicos<sup>34</sup> (Evidencia grado III).

Las medidas de evitación y la inmunoterapia pueden beneficiar y ser altamente efectivas en los pacientes con conjuntivitis alérgica reduciendo síntomas, uso de medicación y costos<sup>35</sup> (Evidencia grado III).

## **Enfermedades que afectan la piel**

### **Dermatitis Atópica**

Es importante confirmar el diagnóstico de Dermatitis Atópica definiendo la sensibilidad IgE dependiente (mediante test in Vivo o in Vitro) y evaluar los diferentes diagnósticos diferenciales<sup>36</sup>. Tiene alto valor la identificación de la sensibilidad a ácaros ya que son importantes precipitantes y por lo tanto, son útiles en estos casos las medidas de evitación<sup>37,38</sup> (Evidencia grado II-Ib).

Aproximadamente un 35% de los niños con dermatitis atópica moderada a severa tienen alergia alimentaria<sup>39</sup> (Evidencia grado Ib) es indispensable en ellos un diagnóstico alergológico correcto para evitar generalizaciones que afecten innecesariamente el estado nutricional del niño o su calidad de vida.

### **Dermatitis de contacto**

La dermatitis de contacto es una reacción alérgica mediada por células donde el agente etiológico puede ser diagnosticado mediante la realización del test del parche<sup>13</sup>. (Evidencia grado IV)

### **Urticaria /Angioedema**

La evaluación de la urticaria aguda debería incluir una detallada historia clínica, el examen físico, los tests cutáneos e in Vitro y de provocación cuando estén indicados. La futura evitación de los precipitantes involucrados podría prevenir subsiguientes episodios de anafilaxia.

Los pacientes con urticaria aguda o angioedema causados presumiblemente por drogas o alimentos necesitan una confirmación diagnóstica y la asistencia en procedimientos de evitación.

Alergólogos y dermatólogos son los más capacitados para evaluar los cuadros de urticaria cónica<sup>40</sup> (Evidencia grado III). El origen de esta patología es frecuentemente autoinmune. Desde la visión del alergólogo se debería incluir una revisión de los posibles agentes causales (medicaciones, aditivos, factores de la dieta, exposición a animales y factores físicos)<sup>13</sup> (Evidencia grado IV) posibles test cutáneos, posibles test de provocación.

La evaluación también incluye los diferentes diagnósticos diferenciales de urticaria y angioedema (déficit del inhibidor de C1, mastocitosis, etc.).

### **Anafilaxia**

Después de una reacción alérgica severa sin

una causa conocida, se debe realizar una búsqueda minuciosa del agente causal. Los precipitantes más frecuentes son los alimentos, los componentes de los alimentos, medicaciones y agentes biológicos, látex y picaduras de insectos<sup>41,42, 43</sup> (Evidencia grado III). La futura evitación de los factores precipitantes previene nuevos y riesgosos episodios.

El manejo apropiado de la anafilaxia idiopática se asocia con una reducción de las internaciones y las consultas en los departamentos de emergencia<sup>42</sup> (Evidencia grado III).

Los alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia extrahospitalaria<sup>42,43</sup> (Evidencia grado III). Los métodos diagnósticos alergológicos pueden detectar el alimento precipitante. La educación del paciente en la evitación y el tratamiento inmediato previene la potencial mortalidad<sup>44,45</sup> (Evidencia grado III).

En los casos de Anafilaxia inducida por ejercicio es fundamental tener la certeza de si el ejercicio es la causa y determinar si existe algún alimento involucrado<sup>46</sup> (Evidencia grado II).

En la Anafilaxia inducida por drogas se deben utilizar los agentes diagnósticos que permiten confirmar la droga responsable de la reacción, si estos agentes están disponibles (ver alergia a drogas).

### **Alergia a drogas**

La historia clínica como único parámetro de evaluación es insuficiente para descartar la alergia IgE dependiente a la penicilina<sup>47</sup> (Evidencia grado III).

Los pacientes alérgicos a la penicilina que requieran el tratamiento con esta droga pueden someterse a una desensibilización que genera tolerancia transitoria hecho que indica un bloqueo de la activación IgE dependiente del mastocito<sup>48,49</sup> (Evidencia grado III).

Con respecto a los pacientes con múltiples alergias a drogas la evaluación alergológica provee sugerencias en futuras terapias para minimizar riesgos<sup>13</sup> (Evidencia grado IV).

En aquellos pacientes que podrían ser alérgicos a proteínas bioterapéuticas y que requieran el uso de esta medicación, se pueden realizar test cutáneos en concentraciones y técnicas adecuadas para determinar la sensibilización<sup>13,50</sup> (Evidencia grado III). Para pacientes diabéticos con alergia a la insulina se encuentran disponibles protocolos de desensibilización<sup>51</sup> (Evidencia grado III).

En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas a los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), que requieran tratamiento con aspirina u otros antiinflamatorios de este grupo, es posible diagnosticar la sensibilidad a estos fár-

macos a través de test de provocación controlada<sup>49</sup>.

También en caso de necesitarse de estas drogas se pueden realizar procedimientos de desensibilización<sup>52</sup>.

En pacientes con reacciones adversas a quimioterapéuticos en ausencia de un tratamiento alternativo, la desensibilización lleva a la tolerancia a la medicación<sup>53</sup> (Evidencia grado III).

En las posibles reacciones alérgicas a anestésicos locales, los test cutáneos y desafíos graduados son útiles para identificar anestésicos locales seguros para su futuro uso<sup>53,54</sup> (Evidencia grado II).

En pacientes con HIV con reacciones alérgicas a la trimetoprima sulfametoxazol, provocaciones graduadas con la droga pueden ayudar a identificar la sensibilidad permitiendo luego, con los procedimientos de desensibilización, la tolerancia para la continuación segura de la terapia<sup>55</sup> (Evidencia grado Ib).

En reacciones alérgicas a agentes de inducción anestésica y antibióticos no penicilínicos, son indispensables la evaluación adecuada y el consejo terapéutico<sup>13</sup>.

Un grupo de pacientes son susceptibles a sensibilizarse y presentar reacciones alérgicas severas con el látex. Esta se presenta en determinadas afecciones que requieren de múltiples operaciones como el mielomeningocele o la extrofia vesical entre otras. El diagnóstico certero permite identificar a los pacientes sensibilizados evitando riesgos. Como el látex se encuentra en múltiples elementos médicos y de la vida cotidiana, el alerta del paciente y las medidas de evitación intra y extrahospitalarias reducen en estos casos notablemente el riesgo de anafilaxia

Con respecto a los pacientes con múltiples alergias a drogas la evaluación alergológica provee sugerencias en futuras terapias para minimizar riesgos<sup>13</sup>.

### **Alergia alimentaria**

Las alergias alimentarias son más prevalentes durante los primeros años de vida. Ellas afectan aproximadamente al 6 % de los niños menores de 3 años. Alrededor de un 2,5% de los neonatos tienen hipersensibilidad a la leche de vaca en el primer año de vida, de los cuales el 80% pierde su sensibilidad hacia el quinto año, sin embargo alrededor del 2,5% permanecen sensibles hacia la segunda década de vida y un 35% de estos va a adquirir otra alergia alimentaria<sup>56</sup>.

A muchos pacientes se les limita la dieta sobre la base de la percepción subjetiva de reacciones adversas a alimentos o aditivos. Después de la evaluación alergológica, se estima que como máximo un tercio de estas percepciones son

debidas a reacciones alérgicas a alimentos y solo una pequeña proporción de éstas son debidas a aditivos<sup>57</sup> (Evidencia grado II).

La realización de los diferentes test diagnósticos (Test cutáneos, IgE sérica específica, provocación oral con alimentos) permite advertir al paciente acerca de la dieta de evitación y las medidas de emergencia<sup>58,13</sup> (Evidencia grado II, IV). Por otro lado muchas alergias no son permanentes y deberían ser monitoreadas hasta su resolución<sup>58</sup> (Evidencia grado III).

La historia familiar es un fuerte predictor de alergias. Un niño nacido en una familia que tiene otro hijo con alergia al maní tiene un riesgo 10 veces mayor de ser alérgico que la población general<sup>59</sup> (Evidencia grado II). Meta análisis de diversos estudios muestran que la alimentación con leche materna evitando la leche de vaca o de soja en el primer año de vida podrían reducir el riesgo de enfermedad alérgica<sup>60</sup> (Evidencia grado I). La confirmación del diagnóstico específico evita el riesgo nutricional al que se expondría al niño con dietas de eliminación erróneas<sup>58,61</sup> (Evidencia grado II, III).

### **Síndrome de alergia oral o síndrome de alergia a pólenes y frutas**

Se da en pacientes que experimentan prurito oral, angioedema de labios lengua o paladar, al ingerir frutas y vegetales crudos<sup>62</sup> (Evidencia grado II). La determinación de la causa permite advertir acerca de los alimentos a evitar identificando también otros alimentos potencialmente peligrosos.

### **Reflujo gastroesofágico/ Esofagitis eosinofílica**

La alergia alimentaria puede ser una causa de reflujo gastroesofágico; esta se presenta en alrededor del 40% de los niños que no responden a las terapia estándar<sup>63</sup> (Evidencia grado II). Otros individuos pueden tener síntomas de reflujo y posiblemente disfagia causado por esofagitis eosinofílica una enfermedad que también responde a la evitación de alimentos<sup>64</sup> (evidencia grado II).

### **Enteropatía inducida por proteínas de la dieta, enterocolitis y proctocolitis.**

#### **Gastroenteritis eosinofílica, esofagitis o gastroenterocolitis**

Existe un grupo de enfermedades relacionadas con los alimentos que afectan a los lactantes (Enteropatía inducida por proteínas de la dieta, enterocolitis y proctocolitis) el tratamiento después del diagnóstico adecuado del agente causal incluye dietas de eliminación y tests de provocación<sup>65</sup> (Evidencia grado II).

Gastroenteritis eosinofílica, esofagitis o gastroenterocolitis podrían responder a alimentos<sup>66</sup> (Evidencia grado II). Los síntomas podrían mejorar después de la identificación y eliminación del alimento responsable<sup>66</sup> (Evidencia grado II).

### **Hipersensibilidad a picaduras de insectos**

Aproximadamente un 3 % de la población se encuentra en riesgo de anafilaxia por picaduras de insectos<sup>67,68</sup> (Evidencia grado III, II).

Los test de alergia y su correlación con la historia clínica pueden identificar al insecto involucrado y ayudan al diagnóstico, tratamiento y medidas de evitación<sup>69,70</sup> (Evidencia grado II, IV). En estos casos se prefieren los test in Vivo a los test in Vitro, en la evaluación inicial<sup>71,72</sup>. (evidencia grado IV, II). La inmunoterapia puede prevenir casos graves o la muerte a causa de por picaduras de insectos en pacientes hipersensibles<sup>73,74</sup>, (Evidencia grado II).

La educación del paciente en las medidas de evitación, el reconocimiento y tratamiento de la anafilaxia tanto como el manejo de sus efectos reducen la ansiedad del paciente y previenen la morbilidad de futuras picaduras<sup>72,75</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Comunmente el paciente con un cuadro de causa alérgica carece de un enfoque adecuado padeciendo por la pobre resolución de su problema. Ello resulta además en el detrimento del sistema de salud en general.

La alergología es una especialidad orientada en forma integral al paciente alérgico.

Los pacientes atópicos (Individuos con predisposición genética para enfermedades alérgicas) pueden padecer simultánea o alternativamente eczema, rinitis, conjuntivitis, asma, urticaria y angioedema. La capacidad del especialista en el manejo de esta variedad de enfermedades los diferencia de las especialidades órgano específico. El conocimiento profundo de la fisiopatología, el manejo, la prevención y la historia natural de este tipo de enfermedades son aspectos de impacto fuertemente positivos para el paciente y para el sistema de salud ya que disminuye en forma significativa el número de interconsultas.

Mejorar la formación post grado del médico pediatra aumentando el conocimiento científico acerca de las patologías alergológicas mejorará el empleo de la información y tecnologías disponibles en el marco de la medicina basada en la evidencia. Asimismo el trabajo asociado del pediatra, el alergólogo y de las especialidades órgano específico es esencial para valorar afecciones como las descritas de origen multifactorial, sumando experiencias y habilidades en el ámbito de los centros terciarios.

## REFERENCIAS

1. Leung D, Schatz M. Consultation and referral guidelines citing the evidence: How the allergist-immunologist can help. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:5495-523.
2. ISAAC Steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, Allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
3. Mackay IR, Rosen FS. Allergy an allergic disease. First of two Parts. *N Engl J Med*, 2001; 344 :2-11.
4. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25:818-9.
5. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic cost of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:787-93.
6. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today*. 1998;19:113-6.
7. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of Hay Fever an atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
8. Shearer WT, Fleisher TA. Middleton's Allergy Principles & Practice. Sixth edition. Chapter 1. The immune System. Pag 1-14. 2003.
9. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
10. Bjornsson E, Norback D, Janson C et al. asthmatic symptoms and indoor levels of micro-organisms and house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995;25:423-31.
11. Rosenstrich DL, Eggleston P, Kattan, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity inner-city children whit asthma. *N Engl J Med*. 1997;336:1356-63.
12. Host A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children. Why, who, when and How. *Allergy*. 2003;58:559-69.
13. Core curriculum Subcommittee of the Training Program Directors; American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Allergy and Immunology core curriculum outline 1996. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:101-5.
14. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet*. 1982;2:675-8.
15. Van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Resp J* 1997;10:1217-23.
16. Bollinger ME, Eggleston PA, Wood RA. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms: *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:907-14.
17. Van der Heide S, van Aalderen WMC, Kauffman HF, Dubois AEJ, de Monchy JGR. Clinical effects of air cleaners in homes of children sensitized to pet allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:447-51.
18. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest*. 2005;127:1565-71.
19. Join Task Force on Practice Parameters. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. American College of Allergy Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (suppl 1): 1-40.
20. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen Immunotherapy for asthma (Cochrane review ). In : The Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update software;2002.
21. Moller C, Deborg S, Ferdousi HA et al. Pollen Immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis ) The PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
22. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is Allergy Immunotherapy effective in asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double blind, placebo-controlled studies. *Am J Respir Crit Care Medicine*. 1995;151:969-974.
23. Panjino GB, Barbeiro G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust mites by specific immunotherapy. A six year follow-up study. *Clin Exp allergy* 2001;31:1392-7.
24. Greenberger PA. Bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:685-92.
25. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, PRAGMA. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practise in France. *Allergy* 2002;57:546-54.
26. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen Immunotherapy: Vaccines for allergic disease. A WAO Position Paper.*J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
27. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
28. Steinke JW, Borish L. The role of allergy in chronic rhinosinusitis: *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:45-57.
29. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(suppl):131S-81S.
30. Mc Nally Pa, White MV, Kalimer MA. Sinusitis un allergist' office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:169-75.
31. Nathan RA, Santilli J, Rockwell W, Glassheim J. Effectiveness of immunotherapy for recurring sinusitis as assessed by the sinusitis outcome questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:668-72.
32. Borish L. Sinusitis and Asthma: Entering the realm of evidence medicine based. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:606-8.
33. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:395-402.
34. Bonini St, Bonini Se, Lambiase A. Vernal Keratoconjunctivitis revised. A case series of 195 patients with long term follow-up. *Ophtalmology* 2000;107:1157-63.
35. Mimura T, Amano S, Funatsu H, et al. Correlations between allergen-specific IgE serum levels in patients with allergic conjunctivitis in spring. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:45-51.
36. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
37. Platts-Mills TA, Mitchel EB, RowntreeS, Chapman MD, Wilkins SR. The role of dust mites allergens in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:233-47.
38. Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, et al. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis. A placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001;56:152-8.
39. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin test, RAST, and double blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
40. Henderson RL Jr, Fleisher AB Jr, Feldman SR. Allergist and dermatologist have far more expertise in caring for patient with urticaria than other specialist. *J Am Acad Dermatol* 200;43:1084-91.
41. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
42. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11- year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
43. Brown AF, Mc Kinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 106:762-6.
44. Wong S, Arnold PR, Yango C, Patterson R, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: a clinical summery of 175 patients. *Arch Intern Med* 1990;150:1323.
45. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities do to anaphylaxis reactions to food. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:191-3.
46. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T et al. Frequency of food-dependent, exercise induced anaphylaxis in Japanese high school students. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:1035-9.
47. Solensky R, Earl Hs, Gruchalla RS,. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:195-9.
48. Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF jr. Immunological observations during desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1983; 71:294.
49. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ, Intravenous desensitisation to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:314-9.
50. Leonard PA, Woodside KJ, Guliuzza KK, Sur S, Daller JA. Safe administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation* 2002;74:1697-700.

51. Grammer LC, Metzger BE, Patterson R. Cutaneous Allergy to human (recombinant AND) insulin. *JAMA* 1984;251:1459-60.
52. Simon RA, Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:189-98.
53. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatinum hypersensitivity: a 6 hour 12 step protocol effective in 35 desensitization in patients with gynaecological malignancies and Mast cell IgE mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-6.
54. Schatz M, Skin Testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anaesthetics. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74:606-16.
55. Leonug GS, Standfor JF, Giordano MF, et al. American Foundation for AIDS Research (amfAR). Community-Based Trial Network. Trimetoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for Pneumocystic Carini pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infectious Dis* 2001;184:992-7.
56. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:805-819.
57. Yong E, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30.
58. Bock SA. Prospective appraisal of complains of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
59. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
60. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD003664.
61. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick test in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
62. Crespo JF, Rodriguez J, James JM, Daroca P, Reano M, Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit allergy patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy* 2002; 57:946-9.
63. Iacono G, Garrocio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants. : a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:822-7.
64. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarehans M, Liacouras C. The use of Skin Prick Test and Pacht test to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-8.
65. Lake Am, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infant. *J Pediatr*1982;101:906-10.
66. Chafee FH. The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol* 1970;25:292-3.
67. Freeman T, Hylander R, Ortiz A, Martin M. Imported fire ant immunotherapy: effectiveness of wole body extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:210-5.
68. Hunt K, Valentine M, Sobotka A, Liechtenstein L. Diagnosis of allergy stinging insects by skin test with hymenoptera venoms. *Ann Intern Med*. 1976;86:56-9.
69. Stinging inset hypersensitivity: A practise parameter update. Join Task Force on Practise Parameter representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Join Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-8.
70. Schwartz HG, Lockey RF, Sheffer AL, et al. A multicenter study on skin-test reactivity of human volunteers to venoms as compared with whole body Hymenoptera antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67:81-5.
71. Antonicelli L, Beatrice Bilo M, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:341-6.
72. Charpin D, Bimbaum J, Vervloet D. Epidemiology of Hymenoptera Allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:1010-5.
73. Hunt K, Valentine M, Sobotka A. A controlled Trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:156-61.
74. Feingold BF, Benjamin E. Allergy to Flea bites. *Ann Allergy* 1961;19:1275-89.
75. Hepner M, Ownby B, Anderson J. Risk of severe reactions in patients taking beta blockers drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:407-11.