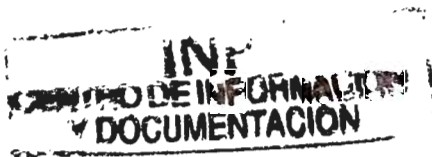




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**UTILIDAD DE LAS PROTEÍNAS PURIFICADAS DE LÁTEX
EN EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LÁTEX EN
PERSONAS DE ALTO RIESGO UTILIZANDO PRUEBAS
DE PRICK, WESTERN BLOT Y ELISA.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



**TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A
DRA. ADRIANA ALCÁNTARA SALINAS**

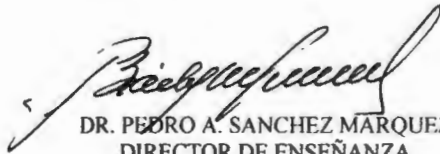
**TUTOR DE TESIS
DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ**



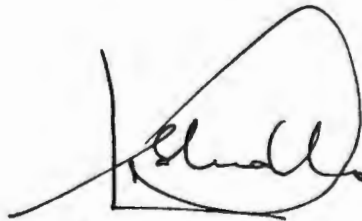
MÉXICO, D.F.

2004

**UTILIDAD DE LA PROTEINAS PURIFICADAS DE LÁTEX
EN EL DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LÁTEX EN
PERSONAS DE ALTO RIESGO UTILIZANDO PRUEBAS DE
PRICK, WESTERN BLOT Y ELISA. REVISION
BIBLIOGRAFICA**




**DR. PEDRO A. SANCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ
TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO**



**DR. JOSE GUADALUPE HUERTA
LOPEZ
COTUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO**

AGRADECIMIENTOS

*A una mujer maravillosa y a un hombre increíble:
MIS PADRES quienes me dieron su apoyo y su amor en todo momento, que me dieron la vida y son
mi mayor orgullo*

A MIS HERMANOS Y SOBRINO por ser parte de mi vida y por ser mi ejemplo

A ALE por su espera, amor y apoyo en todo momento

A LOS NIÑOS INP quienes son una muestra de amor a la vida

*A TODOS los que estuvieron conmigo en los momentos difíciles: Raquel, Deya, Eri, Liz, Lupita, José
Luis, Toño*

**UTILIDAD DE LA PROTEINAS PURIFICADAS DE LÁTEX EN EL DIAGNOSTICO
DE ALERGIA A LÁTEX EN PERSONAS DE ALTO RIESGO UTILIZANDO
PRUEBAS DE PRICK, WESTERN BLOT Y ELISA. REVISION BIBLIOGRAFICA**

Dra. Orozco-Martínez Socorro * Dr. Huerta-López José Guadalupe** Alcántara Salinas
Adriana***

*Medico adscrito al servicio de Alergia INP** Jefe de servicio Alergia INP ***Residente de
III año de Pediatría INP

El uso de artículos de plástico puede documentarse desde 1600 a.c. en Mesoamérica: los más antiguos se encuentran en Veracruz, México. Estos objetos de plástico de Mesoamérica fueron hechos con látex proveniente del árbol de castilla elástica hecho por indígenas de las tierras tropicales de México y Centroamérica. Sin embargo cuando el látex de castilla esta seco es demasiado quebradizo para mantener su forma; por lo que actualmente los plásticos naturales que se comercializan provienen del árbol hevea brasiliensis, que crece en un número significativo de países tropicales que incluyen India, Malasia y Tailandia siendo producido en cantidades pequeñas de Centro y Sudamérica ^(1,2).

Se conoce al árbol de caucho desde hace siglos. En 1839 se conoció por primera vez el proceso de vulcanización que permitió hacer productos con propiedades elásticas permanentes. Es en el Amazonas (Brasil) donde se encontró por primera vez el árbol del hule. El 90% del caucho se produce para coagulación dando origen a llantas, moldes, etc. y el 10% restante no es coagulado agregándosele amoniaco, dando productos blandos como guantes, pelotas, preservativos, globos, etc.

El análisis histórico puede ser mejor entendido porque la alergia al látex aparece de forma imprevista y progresa como en problema médico común. Es importante considerar que esto ha

tenido muchos cambios sustanciales en la producción del látex o en el uso que puede modificar el riesgo de alergia a látex en un futuro. ⁽³⁾

Las descripciones de las reacciones alérgicas al plástico natural aparecen en 1927, y las reacciones de contacto e irritación fueron identificadas en 1933; esta reacción alérgica inmediata fue reconocida hasta 1979 cuando se reporto el primer caso de urticaria de contacto por látex. Después de 1980 se incremento el número de reacciones de contacto a látex, algunos investigadores sugieren que este tipo de reacciones eran mediadas por IgE. En 1984 se describió la primera reacción anafiláctica desencadenada por guantes quirúrgicos de látex, seguido del primer reporte fatal de reacción anafiláctica al látex en 1991, con lo que se incrementaron las investigaciones sobre el tema. Esto a su vez ha desarrollado el conocimiento sobre los alergenos y sobre el desarrollo de pruebas en piel para identificar alergenos específicos IgE⁽¹⁾. Como resultado en el incremento de la manufactura de productos (guantes, balones, bandas de plástico, botas, zapatos, ropa de protección, entre otros) de látex la sensibilización a este ha llegado a ser un importante tema de salud, requiriendo de evaluación y control de la exposición a los alergenos de látex. ⁽⁴⁾

Desde 1988 se han descrito por la FDA más de mil casos asociados con alergia al látex en Estados Unidos y se calcula que más de 100 mil trabajadores de la salud se encuentran en riesgo de presentarla. Así mismo existe también el riesgo importante de reacciones anafilácticas y anafilactoides durante los procedimientos anestésicos. Mertes y cols.,⁽¹⁷⁾ realizaron un reporte de las reacciones observadas a lo largo de Enero 1999 a Diciembre de 2000 en 789 pacientes quienes presentaron respuestas anafilácticas (inmunes) o anafilactoides (no inmunes) en 40 centros hospitalarios. La anafilaxia fue diagnosticada en base a la historia clínica, pruebas cutáneas y/o identificación de inmunoglobulinas específicas. Se concluyo que dentro de las causas de anafilaxia secundarias a alergia a látex estuvo presente en el 16.7% de los casos. ^(5,6)

Existen algunos grupos de riesgo bien definidos entre los que se encuentran: niños con mielomeningocele y anomalías genitourinarias, trabajadores de la salud, pacientes quienes se han sometido a varias cirugías y trabajadores de la industria del plástico. Algunos reportes mencionan una asociación entre la alergia a látex y alergia al plátano, cacahuates y nueces. Algunos individuos con atopia se dice que tiene mayor propensión a alergia al látex⁽¹¹⁾

La prevalencia de la alergia a látex en la población general es de 0.37%; sin embargo en los grupos de alto riesgo se presenta en pacientes con espina bifida con una prevalencia del 18-68%, otros grupos con exposición ocupacional de 2.9-17%, con exposición ocupacional pero en individuos con atopia 36.4%, y por último pacientes sometidos a varios eventos quirúrgicos 6.5% de prevalencia. ^(7,20)

En 1999 se estudio la incidencia en México de un grupo de personal médico y paramédico (100 casos) por medio de pruebas cutáneas por Prick, cuyo antecedente era haber tenido contacto con material de látex en un periodo mínimo de 1 año; el 22% tuvieron pruebas cutáneas positivas, cuyo tiempo de exposición promedio era de 10 años, 68% tuvieron antecedente de atopia familiar o personal. Los síntomas concomitantes fueron 33% dermatológicos, 54% nasales y 9% asintomático. ⁽¹³⁾

El látex es comúnmente referido como plástico natural o simplemente como plástico, es producido por células especializadas del árbol hevea brasiliensis. Este compuesto de una mezcla de lípidos, fosfolípidos y proteínas. Se trata de una sustancia lechosa que se cosecha de la corteza del árbol. El látex es el citoplasma de las células laticíferas del árbol del hule (hevea brasiliensis), este contiene más de 200 proteínas distintas que contienen alrededor del 1% de dicho material del total de proteínas 16 con masas moleculares de 4.6kDa a 57kDa, son las que se han reconocido como las que provocan las reacciones alérgicas. Ocho tienen designadas una nomenclatura de alérgeno, los principales alérgenos del hule son los designados como Hev b1

Los alérgenos relacionados son: Hev b1 (factor de elongación del látex) es el principal antígeno del látex. Fue el primer alérgeno bien caracterizado de *H. Brasiliensis* es una proteína de 137 aminoácidos, tiene forma tetramérica, con peso molecular de 58kDa. Está presente en el 81% de los pacientes con espina bífida y en el 50% de los trabajadores de la salud. Hev b2 (beta 1,3- gluconasa) es una proteína de 35 kDa, que se une a la IgE existiendo muchas isoenzimas. Hev b3 es una proteína que forma parte integral de las partículas pequeñas de látex de 70 nm ó menos. Hev b4 es una proteína de peso molecular de 50-57 kDa aproximadamente, presente en 65% de los trabajadores de la salud y 77% de los pacientes con espina bífida. Hev b5 es una proteína de 16 kDa, tiene un 50% de homología con el kiwi. Hev b6 (proheveína) tiene homología con las proteínas de la papa, con el germen de trigo y el tabaco. Hev b7 con 42.9 kDa, ésta proteína mostró actividad a IgE con un pequeño porcentaje en los trabajadores de la salud y en pacientes con espina bífida con alergia al látex. Se ha en 15% de los pacientes con alergia al látex. Hev b8 (látex profilina) son alérgenos de peso molecular variable. Tiene reacción cruzada con el plátano, pasto y polen. Hev b9 (enolasa) de 51 kD, con alta homología con *Ricinus communis* y *Cladosporium*. Hev b10 (MnSOD) ha sido detectado en hongos, bacterias y en el hombre. Hev b11 es una molécula de 33kDa es considerado como un alérgeno menor en la alergia al látex, presenta reacción cruzada con otros alérgenos como el plátano y el cacahuate. ^(8,9)

La alergia o la reacción de hipersensibilidad es el desarrollo de una respuesta inmune inapropiada desencadenada por una sustancia comúnmente inocua llamada alérgeno; esta respuesta causa daño a los tejidos y puede desarrollar una respuesta inflamatoria que desencadene en un choque anafiláctico. Sobre la base del mecanismo que causa el daño al hospedero, la hipersensibilidad se divide en cuatro tipos. La alergia al látex natural incluye síntomas que se producen por dos mecanismos: Hipersensibilidad tipo I producida frente a las proteínas alérgicas y da lugar a una respuesta inmediata de unos minutos a 1-2 horas. La

sintomatología puede ser urticaria de contacto, urticaria generalizada y/o angioedema, rinoconjuntivitis, asma y choque anafiláctico.

La inhalación de partículas de látex como se mencionaba puede causar rinitis y asma. Estas manifestaciones han sido descritas no solo en trabajadores de la salud sino también en trabajadores de fábricas que producen guantes de látex. Las personas sensibles al látex pueden presentar anafilaxia en una variedad de situaciones médicas, incluyendo el contacto con catéteres de látex, condones, durante cirugías abdominales, partos o cirugías dentales.

Hipersensibilidad tipo IV se desarrolla frente a aditivos químicos, como el thiuram, que se utiliza en el proceso del látex. Los síntomas aparecen entre las 6 y las 48 horas tras la exposición. Consiste en un eczema en la zona de la piel en contacto con el látex, el eczema puede ser agudo, subagudo y crónico.

La exposición a antígenos del látex puede ocurrir por vía cutánea, percutánea, mucosa y parenteral por ejemplo puede llevarse a cabo por uso de biberón; por las partículas de látex que son desprendidas de las llantas de los automóviles en las grandes ciudades y al utilizar guantes.

⁽⁶⁾ La provocación por inhalación a látex en 18 pacientes con alergia al látex resultó con síntomas en todos los pacientes e incremento de la resistencia en la vía aérea en 5 de ellos; en contraste, con el uso de guantes sin látex en los que las reacciones fueron mínimas. Aunque en las reacciones sistémicas severas también han ocurrido después de la exposición cutánea o respiratoria, es más frecuente el riesgo de anafilaxia ante la exposición parenteral o mucosa.

La alergia al látex se considera como un gran problema médico legal y público. Existen numerosos casos reportados en los que se describen reacciones de hipersensibilidad inmediata, muchos de estos reportes sugieren que los trabajadores de la salud son algunos de los individuos que tienen un riesgo importante de alergia al látex teniendo algunos de estos

reportes evidenciada la presencia reacciones alérgicas tipo I y tipo IV. Algunas de estas respuestas pueden llegar a presentar incluso anafilaxia lo cual hace importante la identificación de los alérgenos.

Se han relacionado alergias cruzadas con plátano, kiwi, papaya, pepino, aguacate, fruta de la pasión, melón, mango y castaña. Esto es debido a que algunas proteínas alergénicas del látex también están presentes en estas frutas.

La reactividad cruzada que se puede dar entre diversas proteínas tanto de látex, como de alguna fruta, se ha denominado síndrome de látex-fruta, el cual fue descrito por primera vez por Raihi en 1991.⁽¹⁰⁾

El aumento en el riesgo de sensibilización no está claramente asociado con la duración del trabajo en el cuidado de la salud, el tiempo en que se usen los guantes de látex, la frecuencia de la exposición, las categorías específicas del trabajo, el uso de talco o no en el uso de guantes de látex o la exposición ambiental a las proteínas de látex. Algunos estudios epidemiológicos no soportan una conclusión en la que se muestra claramente el riesgo de sensibilización o alergia tipo I en trabajadores de la salud comparado con otras ocupaciones, sin embargo ⁽³⁾ la relevancia clínica de la alergia a látex ha incrementado como se menciona en los últimos años debido a las reacciones a este material que van en incremento, en algunos centros hospitalarios se ha sido eliminado debido a los serios problemas que se presentan durante la cirugía, es por esto la importancia de identificar a estos pacientes con alto riesgo pre quirúrgico; por otro lado es importante identificar a los pacientes que corren el riesgo de desencadenar reacción cruzada con algunos alimentos como plátanos, kiwi y cacahuate entre otras frutas, lo cual es particularmente importante debido a que se debe considerar en la evaluación prequirúrgica.⁽¹⁸⁾

En la actualidad existen miles de objetos con látex que podemos clasificar como de uso extrahospitalario e intrahospitalario en entre los que podemos mencionar se encuentran: Medio extrahospitalario: Globos, preservativos, chupetes, chupones de biberones, balones, muñecos de goma, mangueras, guantes, llantas, impermeables, gafas, aletas para nadar, cortinas de baño, colchones de aire, adhesivos, zapatos, etc.

Medio hospitalario: Guantes quirúrgicos, mascarillas y puntas nasales, sistemas de infusión de sueros y medicación intravenosa, electrodos, sondas vesicales, esfingomanómetros, endoscopios, tapones de medicación, vendajes, materiales odontológicos (protectores dentales, accesorios de ortodoncia, empastes, etc.), catéteres intravenosos, tubos endotraqueales, cintas adhesivas e implantes.

Es importante conocer este tipo de materiales debido a que su uso es frecuente en todo tipo de hospitales con la finalidad de prevenir sensibilizaciones y potenciales reacciones adversas.⁽¹²⁾

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se presentan ante la exposición a guantes, condones, catéteres para enemas, catéteres vesicales, materiales dentales, juguetes y equipos deportivos; las manifestaciones clínicas de la reacción alérgica al látex incluyen urticaria, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo y anafilaxia.

El diagnóstico de alergia a látex se basa en identificar aun paciente de alto riesgo y dirigir el interrogatorio sobre la historia de reacción asociada a exposición al látex, una reacción alérgica de una causa aun no conocida debe ser discutida y evaluada. Los métodos diagnósticos están dirigidos a identificar la presencia de IgE específica a este alergenito mediante la aplicación en el paciente de pruebas cutáneas en donde el principio básico de este estudio es el de introducir una pequeña cantidad de un extracto alergenito bien estandarizado dentro de la epidermis. En

este sitio si existen moléculas de IgE específica en la superficie de mastocitos cutáneos, el antígeno se unirá a más de una molécula de IgE llevando a cabo una unión cruzada, causando una señal que pasa vía el receptor de alta afinidad activando y degranulando a esta célula con la liberación de histamina y mediadores incluyendo los derivados de leucotrienos.⁽¹⁵⁾

Anteriormente algunos investigadores habían usado diferentes materiales para la detección de los antígenos entre los que se encontraban filtración, cromatografía e inmunoblot.⁽⁷⁾

La identificación de pacientes de riesgo es un paso esencial en la realización de varios procedimientos médicos, puesto que algunas reacciones aun son desconocidas. Las pruebas diagnósticas requieren de confiabilidad y de preparaciones que contengan antígenos específicos. El origen de los materiales para las pruebas incluyen guantes, látex con y sin amoníaco y del árbol de Hevea brasiliensis.

Para la realización de las pruebas cutáneas se utiliza extracto total de guantes de látex por el método de Bradford: prueba cutánea con proteínas purificadas de látex. Todos los estudios de pruebas epidérmicas tienen diferentes resultados dependiendo de los materiales que se ocupen. El diagnóstico in vitro de alergia al látex en pacientes de riesgo se consideraba poco sensible. Algunos estudios se habían asociado a falsos negativos pudiendo tener identificado a antígenos específicos IgG, recientes estudios y gracias al desarrollo de la tecnología se ha incrementado la sensibilidad de las pruebas in vitro. Halsey reportó 91-100% de sensibilidad con una batería de antígenos de látex con amoníaco, sin amoníaco y extractos de guantes con una especificidad de 63%.⁽¹¹⁾

Moneret-Vautrin y Laxenaire se han dedicado a evaluar las pruebas cutáneas en algunos casos sin historia de alergia donde se demuestra que la pruebas cutáneas tiene 100% de sensibilidad y 99% de especificidad. En el caso de IgE específica para látex in vitro la sensibilidad y la especificidad dependen de la población que sea estudiada. Pacientes con espina bifida tienen típicamente una IgE específica mas alta que en los ensayos in vitro.

Los estudios in vitro incluyen medición de la concentración sérica de anticuerpos IgE específicos al látex por la técnica de ELISA (técnica de inhibición de IgE-ELISA). La prueba de parche evalúa el guante de látex como causa de irritación cutánea o dermatitis por contacto.

(15)

El 81% de los pacientes con espina bifida que son alérgicos al látex producen IgE principalmente contra alérgenos Hev b1 (factor de elongación al hule), el 83% para Hev b3, el 56% para Hev b5 y solo el 27% para Hev b6,. Por otra parte el 75% de los pacientes alérgicos a látex, que tiene como ocupación la industria y/o salud desarrollan anticuerpos IgE principalmente contra Hev b6 (heveína), el 21% para Hev b6 (proheveína), el 23% para Hev b7 y 21% para Hev b2. Los pacientes con espina bifida no son sensibles a estos dos últimos alérgenos. En algunos estudios de los pacientes alérgicos con espina bifida, desarrollaron IgE para Hev b8, y el 95% de los trabajadores la salud también desarrollaron IgE para estos alérgeno. Ninguno de los pacientes que presentaron alergia a frutas desarrollaron IgE para la profilina.⁽¹⁴⁾

Las pruebas cutáneas son consideradas como método de elección en la evaluación de enfermedades alérgicas.^(16,19)

Los estudios in vivo para aeroalérgenos en la actualidad se consideran con una mayor correlación diagnóstica. Los métodos in vitro para el diagnóstico de alergia son menos

sensibles que las pruebas intracutáneas y percutáneas usando la respuesta al eritema. Así una prueba in vitro negativa debe ser confirmada in vivo. Las pruebas cutáneas se realizan por tres métodos estos son aplicación epicutánea, percutánea (Prick) e intracutánea (intradérmica). El riesgo de una reacción adversa (síncope) por prueba cutánea percutánea (método de Prick) usando 8 alérgenos es de 0.04%.⁽¹⁵⁾

No se observó ninguna reacción adversa alérgica en una población de 16,000 personas normales con método de Prick. En la aplicación de pruebas cutáneas intracutáneas el riesgo de cualquier reacción adversa es de 1% - 2% en un grupo de alto riesgo (pacientes con historia de anafilaxia a penicilina o por hipersensibilidad a venenos de animales) este rango es más elevado que en aquellos pacientes alérgicos que no tienen historia de anafilaxia, pero es menor que el riesgo de reacciones adversas asociadas con donadores de sangre 4%. No hay reportes de muertes por reacciones por pruebas cutáneas percutáneas (Prick) que han sido aplicadas mediante aplicación intradérmica, y actualmente por el método de Prick en donde la aplicación del alérgeno es epicutánea. Este último método ha disminuido importantemente las reacciones sistémicas secundarias, en el servicio de alergia de este Instituto se aplican aeroalérgenos por el método de Prick durante los últimos 10 años sin tener reporte de ninguna reacción sistémica secundaria.

La eficiencia diagnóstica de la prueba de Inmunoblot no es superior a las pruebas cutáneas, sin embargo puede servir como una herramienta adicional para incrementar ligeramente la especificidad de las pruebas cutáneas y pruebas de IgE específicas en suero.

BIBLIOGRAFIA

1. Dennis R. Ownby, MD. **A history of latex allergy.** J.Aller.Clin.Immunol. 2002; 110: 2 s27-s31.
2. Reuben J. Dyck, RN. **Historical development of latex allergy .**Aorn J. 2000; 72:1 27-40.
3. David H. Garabant, MD. Et al. **Epidemiology of latex sensitization & allergies in health care workers.** J. Aller Clin. Immunol. 2002; 110: 2 s82-s95
4. John E. Reiter, CIH. **Latex sensitivity: An industrial hygiene perspective.** J.Aller.Clin.Immunol. 2002; 110: 2 s121-s128
5. Jay E. Slater, MD. **Latex allergy.** J. Aller Clin. Immunol. 1994, 94 (2)
6. Gordon L. Sussman, Et al. **The Spectrum of IgE-Mediated Response to Latex.** JAMA 1991; 265: 21 2844-2847.
7. Jay E. Slater, MD. **Latex antigens.** J. Aller Clin. Immunol. 1992 ; 89 :3 673-678
8. Donald H. Beezhold, PhD. **Latex protein allergens.** American Academy of Allergy Asthma & Immunology. March 3-8, 2000.65-70
9. Gordon L.Sussman, et.al. **Allergens and natural rubber proteins.** J.Allergy Clin Immunol 110; 2: s33-s39
10. Maria Luz Díez-Gómez,MD. **Asthma caused by Picus benjamina látex: evidence of cross-reactivity fig fruit and papain.** Ann Aller Asthma & Immunol 1998; 80:24-30
11. Lopes-Lopes. **Latex Allergy in Health Care Personnel.** AORN Joural.2000; 72 (1) 42-46
12. Bernadette Patriaca. **Latex Allergy and Implications for Urology Nursing.** Continuing Education 1998:198-202
13. Ruiz Fernandez M. et.al. **Alergia al látex en una población de riesgo.** Rev Alergia México 1999:56:93-96
14. Bernardini R, Novembre W, et. al. **Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population.** J.Allery Clin Immunol 1998: 101:621-5
15. Kenneth KT, Safadi GS, Sheik KM, **Diagnostic evaluation of type I latex allergy.** Ann Allergy Asthma Immunol 1998: 80:60-70
16. Hamilton PhD, Adkindson Jr. **Natural rubber latex skin testing reagents: Safety and diagnostic accuracy of nonamomoniated latex,ammoniated latex and rubber glove extracts.** Allergy Clin Immunol 1996:98 :5 872.883
17. Mertes M.D.,Laxenaire, M.D., Alle M.D.,**Anaphylactic and Anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000.**Anesth 2003:99:3
18. Haerberie M.D., Cols **Role of cross-allergies to latex in clinical routine of anesthesia** J Clin Anesth 2003: 15:7
19. Yamini V. Saripalli, Friez Achen, Donald V.Belsito M.D., **The detection of clinically relevant contact allergens using a standard screening tray of twenty-three allergens** J Am Acad Dermatol 2003;49:65-9
20. D.M. Komiewics, et.al. **Barrier protection and latex allergy associated with surgical gloves.** AORN Journal 61 (June 1995)1037-1044.20