



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DE SENSIBILIZACIÓN AL LÁTEX EN PERSONAL MÉDICO Y  
PARAMÉDICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y COMPARACIÓN DE LA  
UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS PARA SU DIAGNÓSTICO  
(DIAGNÓSTICO CLÍNICO, PRUEBAS CUTÁNEAS E INMUNO-BLOTT)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL  
DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA  
DRA. MARÍA DE LA LUZ H. GARCÍA CRUZ

TUTOR  
DRA SOCORRO OROZCO MARTÍNEZ

AGOSTO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

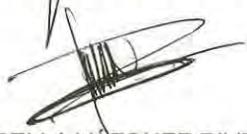
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FRECUENCIA DE SENSIBILIZACIÓN AL LÁTEX EN PERSONAL MÉDICO Y  
PARAMÉDICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y COMPARACIÓN DE LA  
UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS PARA SU DIAGNÓSTICO  
(DIAGNÓSTICO CLÍNICO, PRUEBAS CUTÁNEAS E INMUNO-BLOTT)



DR. JOSÉ REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PREGRADO Y POSGRADO



DR. JOSÉ G. HUERTA LOPEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. SOCORRO OROZCO MARTÍNEZ  
TUTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA



DR. ALVARO PEDROZA MELENDEZ  
CO-TUTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de disfrutar el gran viaje de la vida,

A la vida por dejarme compartir la vida con mi familia y amigos.

A mi mamá primeramente por su amor maternal, quien estuvo pendiente de mi educación de mi desarrollo físico y mental desde pequeña. Gracias por enseñarme la libertad con límites y responsabilidad. Y por ser la semilla y el pilar para formar la gran familia que somos. Gracias porque sin tu apoyo esto no podría ser posible. Siempre te llevo en mi corazón,

A mi padre por ser un pilar fundamental en mi vida y un apoyo incondicional en todos los momentos. Gracias por darme todo cuanto has tenido en tus manos y en ocasiones rebasando tus posibilidades. Mi admiración y mi amor para ti.

A mis hermanos Manuel, Federico, Toño y Gabriel a quienes recuerdo a mi lado compartiendo juegos fantásticos, alegrías y desde siempre cuidar de mí en cualquier situación, Gracias por siempre estar!. Los quiero mucho

A la Dra. Orozco por ser un gran ejemplo, maestra y amiga,

Al Dr. Huerta y al Dr. Pedroza por ser un ejemplo para la vida tanto profesional como personal.

A mis amigos Diana (Burbuja), Diana (bomb), Gabriel Terán, Maga, Elizabeth, por su amistad y siempre darme un apoyo y fortaleza para seguir adelante, así como las risas incontrolables, las llamadas en la madrugada, los consejos y tantas cosas bellas.

# Índice

Resumen .....	4
Introducción .....	7
Justificación .....	20
Planteamiento del Problema.....	21
Objetivos .....	21
Hipótesis.....	21
Material y Método .....	22
Análisis estadístico .....	24
Consideraciones Éticas .....	24
Resultados.....	25
Discusión .....	31
Conclusiones .....	33
Bibliografía .....	34
Anexo 1 .....	36
Anexo 2 .....	41
Anexo 3 .....	43
Anexo 4 .....	46

## **Frecuencia de sensibilización al látex en personal médico y paramédico del Instituto Nacional de Pediatría y comparación de la utilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas para su diagnóstico (Diagnóstico clínico, pruebas cutáneas e Inmuno-blott)**

Orozco-Martínez Socorro\*, Dra. García-Cruz María de La Luz H\*\*, Huerta-López José Guadalupe\*\*\*, Ma. Angélica Plaza González\*\*\*\*, Catalina Barbosa López\*\*\*\*, Rodríguez-Romero Adela\*\*\*\*, Cesar Augusto Sandino Reyes López\*\*\*\*\* Rosario González Galárza

\*Médico Adscrito al Servicio de Alergia INP, \*\* Residentes de V año de Alergia e Inmunología Pediátrica, \*\*\*Jefe de Servicio de Alergia, \*\*\*\*QFB Laboratorio de Inmuno-alergia, \*\*\*\*\*Investigador B Instituto de Bioquímica de la UNAM, \*\*\*\*\*Asesor metodológico, Maestría en salud pública.

### **ANTECEDENTES:**

La alergia al látex (AL) es un problema médico importante con una prevalencia aumentada del 24 al 60% en el personal de salud. Un incremento de números de reacciones alérgicas al latex es paralelo al incremento del uso anual de guantes de látex, lo cual llega a ser un problema de salud ambiental. El grado de exposición al látex es el factor más importante en la sensibilización. La población de alto riesgo se considera a individuos atópicos, trabajadores de la salud y niños con espina bífida u otra anomalía congénita, que requieran múltiples intervenciones quirúrgicas. Garabrant y cols realizaron un metaanálisis en el que encontraron 48 estudios epidemiológicos de sensibilización al látex tipo1, se encontraron dos estudios de cohorte que estimaron la incidencia de látex por pruebas cutáneas entre 1 a 2.5% por año. La prevalencia de sensibilización en trabajadores de la salud varía entre 0-30%. Numerosos estudios indican que la atopia está fuertemente asociada a la sensibilización al látex o síntomas alérgicos.<sup>1-2</sup>

Hev b5, Hev b6 y Hev b7 son alergenos reconocidos por IgE y responsables de sensibilización en la mayoría de los casos de los trabajadores de la salud (93%),<sup>3-4</sup> Hev b1 y Hev b3 es el mayor alergeno en pacientes con anomalías congénitas tal como espina bífida.<sup>5-6</sup> Hev b7 ha sido recientemente demostrado como un alergeno importante no solo en pacientes alérgicos al látex (45%) pero también en pacientes con espina bífida (39.5%)<sup>3-4-5-8</sup>

Yagami y cols demostraron que existe una sensibilidad con IgE específica de látex vs Hev b1, 3,5 y 6 del 100%, pero una especificidad del 14.2%. La concentración de proteína en los guantes de látex era de 95 microgramos con respecto a Hev b 6.02.<sup>3-4</sup>

No se cuenta hasta este momento con una prueba específica para su diagnóstico, siendo el método de pruebas cutáneas por Prick con extracto total el más utilizado y la citometría de flujo. Algunos estudios muestran que utilizar proteínas purificadas e Inmuno-blott mejora la especificidad. Las proteínas de látex son absorbidas lentamente cuando la exposición es aérea y los síntomas usualmente se desarrollan aproximadamente 30 minutos después de la exposición, las reacciones moderadas incluyen urticaria local, rinitis y conjuntivitis y son provocadas por la exposición aérea o por contacto. Los guantes pueden liberar partículas aéreas con proteínas de látex provocando broncoconstricción, rinitis y conjuntivitis. La exposición ocupacional al látex está fuertemente correlacionada con asma alérgica.<sup>3-4-5-6-7</sup>

Baur y cols demostró que los niveles de aeroalergenos para la sensibilización de síntomas respiratorios tenía que ser mas de 0.6ng/m3. Las reacciones ocurren en un periodo corto después de la exposición de mucosas las cuales incluyen vasodilatación, broncoespasmo severo y un aumento de permeabilidad con edema y colapso cardiovascular. Laxenaire y cols demostraron que en presencia de anafilaxia secundaria al látex durante la anestesia el 73.6% de las reacciones eran cardiovasculares, 69.6% cutáneas y 44.2% broncoespasmo. Las reacciones moderadas tal como urticaria y angioedema puede provocar broncoespasmo de fácil control e hipotensión.<sup>5-7</sup>

Rihs y cols demostró que DQB1\*0302(DQ8) y DQB1\*0302(DQ8)-DRB1\*04(DR4) haplotipos o ambos son significativamente asociados con IgE específica vs heveína en la respuesta inmune en trabajadores de la salud asociada a alergia al látex.<sup>8-9-10</sup>

La prueba cutánea prick es el método diagnóstico rápido, relativamente seguro y que ofrece una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, pero no hay ningún extracto de látex aprobado por la FDA. La prueba cutánea se deberá realizar de 4 a 6 semanas después de un episodio de anafilaxia debido a la

depleción de los mediadores de las células cebadas, estas pruebas se deben realizar por médicos calificados que tengan los instrumentos necesarios para revertir algún efecto indeseable<sup>8-9-10</sup>

De las pruebas in vitro, la FDA ha aprobado tres diferentes pruebas serológicas que usan la técnica de RAST (Farmacia ImmunoCAP, HY TEC EIA y ALaSTAT). El RAST es altamente específico, pero la sensibilidad es baja. La ImmunoCAP y ALaSTAT cuentan con una especificidad de 80-87% y sensibilidad de 50-90%. La tasa de falsos negativos es frecuente (25%), por lo que hay que interpretarlo con precaución ante una historia positiva de sensibilización al látex.<sup>8-9-10</sup>

Recientemente se usa por inmunoensayo los alérgenos mayores de Hevea Brasiliensien tal como Hev b1, Heb b3, Hev b5 y Hev b6.02, los resultados iniciales de estas pruebas indican una buena correlación con IgE. La concentración de corte es 0.15mcg/g.

### **JUSTIFICACION:**

Los trabajadores de la salud son un grupo de alto riesgo para alergia al látex. Se han descrito prevalencias que van desde el 24 hasta el 60%. El grado de exposición al látex es el factor más importante en la sensibilización. La historia natural de la alergia al látex en los trabajadores de salud se presenta como una progresión de síntomas ocupacionales, iniciando con reacciones cutáneas y evolucionando a rinoconjuntivitis, asma, anafilaxia o hasta la muerte. El incremento de la inmunoglobulina E (IgE) específica puede preceder al desarrollo de síntomas clínicos por meses o años, identificar la presencia de ésta nos ayuda a intervenir en el tratamiento de una enfermedad o a tener una acción preventiva. Necesitamos comparar la utilidad de las pruebas diagnósticas con las que contamos en la actualidad y en este Instituto para el diagnóstico de alergia al látex como son pruebas cutáneas con extracto total de guantes, extracto proteico de goma de látex, con proteínas purificadas: pico-1 pseudoheveina, pseudoheveina y heveina, proteínas modificadas de forma puntual de la profilina y Western blott. El estudio realizado en México por Ruiz-Fernández y la mayoría de estudios realizados en otras poblaciones únicamente utilizan extracto total de guantes, el utilizar proteínas purificadas mejora la especificidad de la prueba cutánea, y los estudios in vitro son necesarios en aquellos pacientes en quienes exista contraindicación para realizar pruebas cutáneas.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La alergia al látex en trabajadores de la salud, es un problema médico importante, un incremento de número de reacciones alérgicas al látex es paralelo al incremento del uso anual de guantes de látex, lo cual llega a ser un problema de salud ambiental. El grado de exposición al látex es el factor más importante para la sensibilización, delimitar el grado de exposición es de vital importancia. No existe una prueba estandarizada para el diagnóstico de alergia al látex. La realización de pruebas cutáneas y Western blott con proteínas purificadas así como el extracto total mejoraría, el diagnóstico oportuno de los pacientes y ayudaría a establecer el diagnóstico en los pacientes de alto riesgo, así como realizar protocolos operacionales para reconocer los factores de alto riesgo y reducir la exposición.

### **OBJETIVOS:**

- 1) Describir la frecuencia de alergia al látex (AL) en una muestra seleccionada aleatoriamente del personal de salud del Instituto Nacional de Pediatría
- 2) Comparar la utilidad de las diferentes pruebas utilizadas para el diagnóstico de AL (Diagnóstico clínico, pruebas cutáneas e Inmuno-blott)
- 3) Comparar las manifestaciones clínicas de AL entre el grupo de bajo riesgo y alto riesgo.

### **HIPÓTESIS**

- 1) Las manifestaciones clínicas sugestivas de alergia al látex se presentan con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de alto riesgo.
- 2) La dermatitis, rinitis, urticaria, asma y anafilaxia son manifestaciones para establecer sospecha de alergia al látex.
- 3) Las pruebas cutáneas con extracto total y con proteínas purificadas así como el Western blott tienen una utilidad semejante para establecer el diagnóstico de alergia al látex.

### **MATERIAL Y METODO:**

Se trata de un estudio observacional, comparativo y transversal.

#### **Universo de estudio**

Personal que labore en el Instituto Nacional de Pediatría y considerando el grado de exposición al látex cumpla con los criterios de alto riesgo.

GRUPO DE ALTO RIESGO: Personal que ha permanecido laborando en contacto con productos que contengan látex (guantes, catéteres, sondas, etc.) por más de un año con una exposición constante por lo menos 3 días a la semana en contacto

GRUPO DE BAJO RIESGO: Personal que durante el tiempo que ha laborado dentro del hospital ha tenido contacto mínimo con productos de látex (guantes, catéteres, sondas, etc.) menos de 3 exposiciones por año

A los sujetos seleccionados se les aplicó un cuestionario para obtener historia familiar y personal de atopia, así como las manifestaciones clínicas concomitantes (hoja de recolección de datos). Se realizó pruebas cutáneas con extracto total de guante de látex natural por método de Bradford, Prick con extracto total de guantes, extracto proteico de goma de látex, Prick con proteínas purificadas de látex: Profilina, pico-1pseudo-Heveina, Pseudo-heveina, heveina; con proteínas modificadas de forma puntual de la profilina usando control positivo (histamina) y negativo (Evans). Se tomaron 7ml de sangre total para la determinación Western-blott.

#### **Tamaño de muestra:**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideraron distintos parámetros clínicos y epidemiológicos reportados por la literatura internacional. Se realizaron 81 historias clínicas, pruebas cutáneas e inmuno-blott, se obtuvieron 49 pacientes de alto riesgo y 36 pacientes de bajo riesgo. Es importante mencionar que es un proyecto piloto.

#### **Análisis estadístico:**

Se realizó el análisis con el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Los resultados se muestran mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables normales o mediante medianas (mínimo-máximo). Se efectuó cálculo de utilidad de las pruebas diagnósticas mediante sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Se efectuó comparación de las manifestaciones clínicas y factores de riesgo observados entre el grupo con prueba cutánea y Western blott mediante Chi cuadrada y razón de momios con un valor  $p < 0.05$ .

#### **Resultados:**

Se realizaron 81 historias clínicas, pruebas cutáneas e inmuno-blott, se obtuvieron 49 pacientes de alto riesgo y 36 pacientes de bajo riesgo. En el 14.8% de los pacientes de alto riesgo las pruebas cutáneas se reportaron positivas, de este porcentaje el 90% tuvo prueba de Western blott positivo. El 79% presentó dermatitis, el 21% rinitis alérgica y/o asma más dermatitis.

#### **Conclusión:**

Las pruebas cutáneas para látex tienen mejor sensibilidad y valor predictivo negativo y se encuentran más relacionadas a la presencia de factores de riesgo para alergia al látex. La prueba de Western blott tuvo mayor especificidad y valor predictivo positivo.

## **INTRODUCCIÓN:**

La alergia al látex continúa siendo un problema médico importante, cuya prevalencia se ha incrementado en forma muy significativa en los últimos años. Un incremento de número de reacciones alérgicas al látex es paralelo al incremento del uso anual de guantes de látex (1995 2billones a 1999 22 billones) lo cual llega a ser un problema de salud ambiental<sup>1</sup>. La alergia al látex es una condición bien definida con un criterio diagnóstico bien establecido así como un tratamiento racional y estrategias de prevención<sup>1-2-11</sup>.

## **DEFINICIÓN:**

Es una reacción de hipersensibilidad predominantemente tipo I, sin embargo en algunas ocasiones puede tener un componente de hipersensibilidad tipo IV causada específicamente por las proteínas de látex<sup>1-11</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA:**

Población general: Estudios de prevalencia de látex varían ampliamente, esto puede ser debido a los diferentes niveles de población y los métodos usados para estimar la sensibilización de látex o alergia al mismo. Reportes recientes sugieren que la sensibilización al látex en la población general es del 1%.<sup>12</sup> En 1994 en el 6% de donadores voluntarios de sangre se encontraron anticuerpos IgE antilátex, aunque muchos no tenían ningún síntoma. En estudio en los Ángeles de casi 2000 donadores, se demostró que la prevalencia de IgE específica al látex por técnica de ELISA AlaSTAT corroborada por 3 laboratorios diferentes fue de un 5.4% a un 7.6%<sup>13</sup>. Mavale y cols refiere una prevalencia de alergia al látex en niños de 1.3%.<sup>14</sup>

Grupo de alto riesgo: La población de alto riesgo se considera a individuos atópicos, trabajadores de la salud y niños con espina bifida u otra anomalía congénita, que requieran múltiples intervenciones quirúrgicas. Garabrant y cols realizaron un metaanálisis en el que encontraron 48 estudios epidemiológicos de sensibilización al látex tipo1, se encontraron dos estudios de cohorte que estimaron la incidencia de látex por pruebas cutáneas entre 1 a 2.5% por año. La prevalencia de sensibilización en trabajadores de la salud varía entre 0-30%. Numerosos estudios indican que la atopia esta fuertemente asociada a la sensibilización al látex o síntomas alérgicos.<sup>15</sup> Liebke y cols refieren que la prevalencia de sensibilización de látex en niños atópicos es de 20.8%.<sup>16</sup> Bernardini y cols demostraron que los niños con atopia y sensibilización al látex, con pruebas cutáneas positivas, RAST contra látex (mas de 0.35KUA/l) fue asociado con la aparición de síntomas contra látex, sin embargo tener 2 o más cirugías fue un factor de riesgo para los síntomas de látex.<sup>17</sup> Mertes y cols estudiaron las reacciones ocurridas

durante la anestesia en un periodo de 1 año y encontraron que el 16.7% se debían a alergia al látex y se encontró que estos pacientes contaban con asma, atopia o alergia alimentaria.<sup>18</sup>

Varios estudios sugieren que el factor más importante en la sensibilización al látex es el grado de exposición. En los estudios bien controlados 3 grupos de investigadores encontraron que el número de intervenciones quirúrgicas fue el factor dominante en el desarrollo de la alergia al látex entre los niños con espina bífida.<sup>19</sup> Por el contrario no parecía haber ningún aumento del riesgo de alergia al látex asociada a la edad o el sexo. Entre 1351 trabajadores de la salud que participaron en otro estudio el 12.1% con prueba cutánea positiva ( prueba de Bencard), al examinar la frecuencia de la reactividad de la piel se compararon con el uso de guantes quirúrgicos de látex por trabajador, los departamentos del hospital con mayores tasas de consumo de guantes quirúrgicos tuvieron una mayor prevalencia de la reactividad de la prueba cutánea, con todo lo anterior la exposición parece ser el factor mas significativo asociado con el riesgo de alergia al látex.<sup>20</sup> Otros posibles factores de riesgo incluyen la atopia y la presencia de una derivación ventrículo peritoneal.<sup>21</sup> La atopia resultó ser un factor de riesgo entre los trabajadores de la salud en algunos estudios, sin embargo la atopia no es un factor de riesgo independiente en un estudio de 59 años con espina bífida.<sup>21</sup>

Garro y cols estudiaron a 214 pacientes con diagnóstico de Espina bífida y el 22.8% fueron alérgicos al látex.<sup>22</sup>

Buckland y cols refieren que la prevalencia de alergia al látex en la población general es alta en aquellos individuos que presentan rinitis.

## **ETIOLOGÍA:**

Pueden obtenerse diversos tipos de caucho natural de aproximadamente 2,000 árboles y arbustos, pero solo el látex del árbol *Hevea brasiliensis*, también llamado Seringa o árbol de Para se ha explotado comercialmente durante más de un siglo. Otros árboles o plantas que pueden dar caucho son *Flux elástica*, *Landolphyia Kirkil* y *Parthenium argentatum* (Guayole) siendo este último en el que se desarrollan estudios como alternativa a la Hevea.<sup>23</sup>

*Hevea Brasiliensis* es un árbol originario de la Región amazónica que pertenece al orden Euphorpiales, crece en regiones tropicales a una temperatura óptima entre 20-28°C a una altura máxima 600m sobre nivel del mar. No alcanza la madurez hasta los 5 a 10 años a partir del cual podrán producir látex. El látex natural en fresco está constituido por el citoplasma de las células lactíferas que contiene el citosol,

partículas de goma y organelas subcelulares que se encuentran formando una suspensión coloidal en una fase acuosa.<sup>23-5</sup>

Las partículas de goma tienen forma esférica y contienen cadenas poliméricas cis-1-4 polioisopreno, envueltas por una fina membrana fosfolipoproteica cargada negativamente, tiene un tamaño 60nm a 6µm. Las partículas de goma cuentan con una proteína denominada heveína (Hev b6.02) liberada por los luteoides en forma de proheveína. Las partículas de goma también contienen una enzima denominada factor de elongación de caucho (Hev b1) que actúa como polímero cis-1-4 polioisopreno.<sup>5-23</sup>

El primer alérgeno de látex en identificarse es el factor de elongación, se trata de un péptido 14.6kDa es fuertemente hidrofóbico y está íntimamente asociado a las partículas de caucho.<sup>24</sup>

**Hev b1** Es una proteína hidrofóbica, su baja solubilidad hace que su biodisponibilidad por vía inhalatoria sea muy limitada. Esta propiedad explica la prevalencia de IgE contra el alérgeno en diferentes grupos de pacientes. Para pacientes multioperados el factor de elongación es claramente el alérgeno más relevante. Las regiones C-terminal (residuos 121-137) y la comprendida entre el residuo 31 y 64, se consideran las más alergénicas de la molécula, presenta dominios de homología con la papaina especialmente en el epítipo 31-64.<sup>25</sup>

**Hev b2** Es un alérgeno importante pero no mayoritario. El porcentaje de pacientes que presentan anticuerpos IgE reactivos a la molécula oscila entre 20-61%. Presenta homología estructural con otras B-1-3 gluconasas, es sabido que los extractos de polen y los alimentos de origen vegetal también tienen B-1-3 gluconasas que son reconocidos por IgE y que por lo tanto podrían considerarse como panalérgeno.<sup>25</sup>

**Hev b3** está estrechamente ligado a partículas de caucho de pequeño tamaño (menor de 70nm). Es reconocida por el 80% de los pacientes alérgicos con espina bífida presentando un perfil clínico prácticamente coincidente con Hev b1. El análisis de partes de la estructura primaria permitió establecer una elevada homología con Hev b1 que explicaba la reactividad cruzada entre ambas moléculas.<sup>25</sup>

**Hev b4** cuenta con un peso molecular de 100 a 110 kDa.<sup>25</sup>

**Hev b5** Es un polipéptido de 151 aminoácidos. Es la proteína más ácida del extracto lo cual explica que se haya denominado proteína ácida. Presenta homología próxima al 40% con otras proteínas de kiwi y papa, pero este hecho no parece determinar una reactividad cruzada directa.<sup>25</sup>

**Hev b6** El conjunto alérgico formado por la proteína proheveina (Hev b6.01) y sus fragmentos derivados: dominio heveina (Hev b6.02) y dominio C (Hev b 6.03) es sin duda el mas complejo del látex y probablemente el mas relevante desde el punto de vista clínico. Las quitinasas clase 1 presentes en frutas y alimentos vegetales tienen un dominio N-terminal tipo heveina. La elevada homología estructural entre los dominios heveina de la proheveina y de las quitinasa clase I determina la existencia de reactividad cruzada entre látex y frutas y explica el denominado síndrome de látex-frutas. Varios tipos de proteínas vegetales implicadas también en mecanismos de defensas de las plantas, presenta dominios o regiones con secuencia de aminoácidos homologa a la de la heveina. Entre ellos cabe destacar algunas lectinas de cereales como aglutinina de germen de trigo, las lectinas de *Sambucus nigra* y de ortiga, las proheveinas de nabo y tabaco, los péptidos antimicrobianos de *amaranthus caudatus* y *pharbitis* ni.<sup>25</sup>

**Hev b7** Proteína citoplasmática de un peso molecular de 42.9 kDa.<sup>25</sup>

**Hev b8** Proteína perteneciente a la familia de las profilinas, proteína estructural de los tejidos vegetales y que han sido asociadas como alérgenos en diversas especies.<sup>25</sup>

**Hev b9** Su concentración en el látex es mínima y su relevancia clínica prácticamente nula. El interés por este alérgeno radica en su homología con enolasas de hongos como la de *Cladosporium* que ha sido caracterizada como un alérgeno en esta especie. No se ha demostrado reactividad cruzada.<sup>25</sup>

**Hev b10** Presenta similitud estructural con *Aspergillus* y puede por tanto ser otra molécula que explique reactividades cruzadas entre hongos y látex, su relevancia clínica es baja.<sup>25</sup>

**Hev b11** Quitinasa clase I de látex.<sup>25</sup>

Proteína	Nombre	PM	Función	Localización	Reactividad cruzada
He b1	Factor de elongación	14.6	Biosíntesis de la molécula de poliisopreno	Partículas de caucho	
Hev b2	$\beta$ 1-3 gluconasa	35.1	Proteína de defensa $\beta$ 1-3 gluconasa	Lutoides	
Hev b3	Homólogo factor de elongación	23-27	Homologo a Hev b1 síntesis del polímero	Partículas de caucho de pequeño tamaño	
Hev b4	Componente de microhélice	50-57	Proteína estructural	Lutoides	
Hev b5	Proteína ácida	16		Citoplasma	Kiwi
Hev b6	Proheveina/heveina	20/4.7	Proteína de defensa coagulación	Lutoides	Trigo, nabo, tabaco, sambucus nigra, papa, uva, papaya, mango, tomate, chirimoya. Maracuyá
Hev b7	Patatina	42.9	Proteína de defensa esterase	Citoplasma	Papa
Hev b8	Profilina	10.2-15.7	Proteína de citoesqueleto liga actina	Citoplasma	Pólenes (bet v2)
Hev b9	Enolasa	51	Enolasa	Citoplasma	
Hev b10	Superóxido dimustasa	25.8	Superóxido dismutasa	Citoplasma	
Hev b11	Quitinasa clase 1		Quitinasa	mitocondria	Aguacate, castaña, plátano, ficus.

Hev b5, Hev b6 y Hev b7 son alérgenos reconocidos por IgE y responsables de sensibilización en la mayoría de los casos de los trabajadores de la salud (93%), Hev b1 y Hev b3 es el mayor alérgeno en pacientes con anomalías congénitas tal como espina bífida. Hev b7 ha sido recientemente demostrado como un alérgeno importante no solo en pacientes alérgicos al látex (45%) pero también en pacientes con espina bífida (39.5%).<sup>25</sup>

Barre y cols reportan las proteínas relacionadas con la patogénesis correspondiente a dos alérgenos principales de látex: heveína (Hev b6, 02) y  $\beta$  1,3glucanasa (Hev b2) y Patatin como la proteína Hev b7, los cuales han sido identificados en frutas. La clase 1 de endoquitinasa de PR3 de la familia, que contiene una heveína N terminal como doli quitinasa fue identificado como un alérgeno mayor de reacción cruzada de látex con dátil de la India.<sup>26</sup>

Yagami y cols demostraron que existe una sensibilidad con IgE específica de látex vs Hev b1, 3,5 y 6 del 100%, pero una especificidad del 14.2%. La concentración de proteína en los guantes de látex era de 95 microgramos con respecto a Hev b 6.02.<sup>3</sup>

Existen otros aditivos de látex que causan sensibilización tal como los aceleradores de la vulcanización, antioxidantes, reforzadores y relleno etc.

Los aceleradores de la vulcanización se encuentra como el grupo tiuram, tiazole (neumáticos, prótesis ortopédicas, botas, zapatos, dediles, aros de goma), ditiocarbamatos (elástico de ropa, guantes, preservativos, conservantes para plantas ornamentales), tioureas (zapatillas deportivas, gafas de natación, trajes de buzo, rodilleras ortopédicas, fajas ortopédicas).<sup>4</sup>

Los antioxidantes, derivados amínicos ( neumáticos, gomas de industria pesada, mangueras, cintas de transporte, gomas de aparatos domésticos, gafas de protección, porta gafas, botas, elásticos de goma, textiles).<sup>4</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA:**

La sensibilización al látex es definida por la presencia de anticuerpos IgE al látex sin manifestaciones clínicas. La sensibilización al látex no siempre se reporta como alergia al látex. En la alergia al látex se encuentra una reacción tipo I y IV.

La reacción por hipersensibilidad tipo I mediada por IgE es la reacción severa más común, se requiere sensibilización y la producción de anticuerpos IgE. En la primera exposición, los pacientes son sensibilizados y producen IgE específica para Hev b, el cual actúa como antígeno activando CD4+, Th2 e induce células B para producir IgE específicas, la re-exposición de estas proteínas provocan degranulación de las células cebadas y basófilos. Los mediadores preformados como la histamina, proteasas, tripsasas, así como metabolitos del ácido araquidónico son liberados, dando una reacción de urticaria local o reacción anafiláctica.<sup>6</sup>

Las proteínas de látex son absorbidas lentamente cuando la exposición es aérea y los síntomas usualmente se desarrollan aproximadamente 30 minutos después de la exposición, las reacciones moderadas incluyen urticaria local, rinitis y conjuntivitis y son provocadas por la exposición aérea o por contacto. Los guantes pueden liberar partículas aéreas con proteínas de látex provocando broncoconstricción, rinitis y conjuntivitis. La exposición ocupacional al látex está fuertemente correlacionada con asma alérgica.<sup>5</sup>

Baur y cols demostró que los niveles de aeroalergenos para la sensibilización de síntomas respiratorios tenía que ser más de 0.6ng/m<sup>3</sup>. Las reacciones ocurren en un periodo corto después de la exposición de mucosas las cuales incluyen vasodilatación, broncoespasmo severo y un aumento de permeabilidad con edema y colapso cardiovascular. Laxenaire y cols demostraron que en presencia de anafilaxia secundaria al látex durante la anestesia el 73.6% de las reacciones eran cardiovasculares, 69.6% cutáneas y 44.2% broncoespasmo. Las reacciones moderadas tal como urticaria y angioedema puede provocar broncoespasmo de fácil control e hipotensión.<sup>5</sup>

Swanson y cols estudiaron la concentración, variabilidad, así como el diámetro aerodinámico de los aeroalergenos del látex en un centro médico (clínica Mayo). Para ello tomaron muestras ambientales en distintas áreas hospitalarias utilizando medidores ambientales de área (Air Sentinel) y bombas personales. La concentración del aeroalergeno del látex en 11 áreas hospitalarias donde utilizaban guantes de látex empolvados con mucha frecuencia variaba entre 13 a 208 ng/m<sup>3</sup> y en áreas donde apenas se utilizaba varía entre 0.3 y 1.8 ng/m<sup>3</sup>.<sup>27</sup>

Rihs y cols demostró que DQB1\*0302(DQ8) y DQB1\*0302(DQ8)-DRB1\*04(DR4) haplotipos o ambos son significativamente asociados con IgE específica vs heveína en la respuesta inmune en trabajadores de la salud asociada a alergia al látex.<sup>8-9-10</sup>

Brown reportó una asociación del promotor del polimorfismo de IL-13 e IL-18 con alergia al látex en trabajadores de la salud.<sup>28</sup>

#### **CUADRO CLÍNICO:**

En general las manifestaciones clínicas se deben a la exposición por vía cutánea, mucosa o parenteral, aun producto de caucho natural, cuyos antígenos a su vez pueden transferirse por contacto directo o por vía aérea, siendo a menudo difícil distinguir la contribución relativa a los síntomas de uno u otra.<sup>29</sup>

Los síntomas o signos que suelen presentar los pacientes alérgicos al contacto con látex pueden ser generalizados o localizados, consistiendo en cualquier combinación de urticaria local, regional o generalizada, angioedema, rinitis, conjuntivitis, asma y/o choque anafiláctico. En un paciente dado los síntomas pueden progresar gradualmente con los sucesivos contactos desde urticaria leve hasta anafilaxia grave. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

**DERMATITIS POR CONTACTO IRRITATIVA:** La atopia constituye un importante factor de riesgo para desarrollar dermatitis irritativa, hay que tener en cuenta que la hipersensibilidad natural de los individuos atópicos incrementa su reactividad frente a los irritantes y eso a su vez puede aumentar el riesgo de sensibilizaciones debido a la pérdida de la eficacia de la barrera dérmica. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

**DERMATITIS POR CONTACTO:** Se caracteriza por lesiones eczematosas que aparecen en personas previamente sensibilizadas entre 12 y 48 hrs tras el contacto y que desaparecen tras suspender el uso. Existe una hipersensibilidad tipo IV, se refiere sustancia de bajo peso molecular (menor 1000Da) que actúan como haptenos al unirse a proteínas autólogas requiriendo una exposición repetida a lo largo de semanas o meses para sensibilizarse. Diversos productos producen dermatitis por contacto, los cuales se añaden al caucho en el proceso de la fabricación e incluyen aceleradores y antioxidantes como los derivados de tiuram, carbamatos, rioureas, fenoles y aminas. Las mas frecuentes son derivados de tiuram seguidos de carbamatos. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

**URTICARIA DE CONTACTO:** La piel es el órgano implicado con más frecuencia en las reacciones alérgicas al látex. La urticaria local o regional es a menudo la única manifestación clínica de la alergia al látex y su presencia se correlaciona estrechamente con esta alergia, especialmente en individuos atópicos, para los que su valor predictivo es del 70%. Numerosos estudios coinciden en señalar que la urticaria de contacto por objetos de látex suele preceder a las manifestaciones sistémicas de alergia al látex. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

**RINITIS Y ASMA:** Actualmente el látex es conocido como un potente aeroalergeno que causa una importante morbilidad entre los sujetos profesionalmente expuestos. Existe suficiente evidencia que indica que la prevalencia de sensibilización al látex aumenta con la exposición en el trabajo y que el asma profesional asociado a la alergia de látex es debido en la mayoría de los casos al uso continuo de guantes. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

La rinitis y asma pueden formar parte de una reacción sistémica anafiláctica inducida por látex o bien ocurrir como resultado de la inhalación del alergeno. Se ha demostrado que la concentración de aeroalergeno de látex en zonas hospitalarias quirúrgicas varía entre 39 y 311 ng/m<sup>3</sup> mientras que otras

zonas hospitalarias en las que no se utilizan guantes con tanta frecuencia oscila entre 0.3 y 1.8ng/ml, así mismo se ha propuesto que la concentración ambiental por encima de la cual los pacientes sensibilizados presentan síntomas es de 0.6ng/ml. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

La Academia y el Colegio Americano de Alergia, asma e Inmunología han propuesto utilizar guantes con bajo poder alergénico y solo en situaciones indicadas según los estándares universales de precaución con objeto de reducir los niveles ambientales de látex y disminuir el riesgo de reacciones agudas y asma profesional por latex.

Por el momento existen pocos datos sobre la historia natural del asma ocupacional por látex. Los efectos a largo plazo tras disminuir o cesar la exposición al látex en pacientes con asma causada por látex son desconocidos. Brugnami y cols estudiaron a 6 enfermeras alérgicas al látex, 4 de ellas con asma confirmada por prueba de provocación, a las que efectuaron un seguimiento durante un periodo de 7 meses a 7 años. Tres de las pacientes continuaban con síntomas de asma entre 2 y 7 años tras haber cesado la exposición al látex por cambio de puesto de trabajo. Diversos autores han descrito una evolución favorable al cesar la exposición tras un cambio de puesto laboral o al usar guantes sin látex. <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

**MANIFESTACIONES SISTÉMICAS:** Las manifestaciones clínicas como el angioedema, urticaria generalizada o el choque anafiláctico debido a alergia al látex pueden ocurrir en diversas circunstancias si bien en la mayoría de las ocasiones se trata de reacciones preoperatorias. Las reacciones caracterizadas por exposición cutánea a los alérgenos de látex son generalmente más severas que la causada por exposición a mucosas o inhalatoria, puede manifestarse como rinoconjuntivitis, asma y anafilaxia y en ocasiones la muerte. Es de suma importancia considerar que es una causa importante de reacciones anafilácticas intraoperatorias, tras exploraciones ginecológicas, manipulaciones dentales o pruebas radiológicas con catéteres de látex, reacciones que pueden llegar a ser mortales. Las manifestaciones pueden variar según el paciente, el grado de sensibilidad y el grado de exposición. Es importante tomar en cuenta que el paciente durante un procedimiento quirúrgico se expone por diversas vías al alérgeno del latex (exposición cutánea, mucosa, parenteral e inhalatoria). <sup>1-4-6-10-29-30</sup>

**SÍNDROME LATEX/FRUTA:** La sensibilización al látex puede manifestarse como alergia alimentaria por reactividad cruzada con frutas. Las alergias más frecuentes fueron aguacate, castaña, kiwi, plátano, papaya, higo y nuez variando las manifestaciones desde síndrome oral hasta anafilaxia sistémica. Se encontró que los pacientes alérgicos a diversas frutas cuentan con un 11% de riesgo de reacción al látex y los pacientes con alergia al látex tienen un 35% de riesgo de reacción a frutas. La proteína responsable del síndrome de látex-frutas es Hev b6 o proheveína que comparte homología con

quitinasas tipo I, proteínas contenidas en el aguacate, castaña, plátano, chirimoya, papaya, judías verdes y otros vegetales. Las quitinasas se inactivan con el calor por lo que es importante que consideremos que estos alimentos se pueden llegar a tolerar cocinados. La proteína ácida del Kiwi cuenta con reactividad cruzada con el Hev b5.<sup>1-4-6-10-29-30</sup>

## **DIAGNÓSTICO:**

El diagnóstico de alergia al látex es basado por una historia clínica y exploración física seguida por prueba cutánea o prueba in vitro positiva.

El primer paso y el mas importante para llegar al diagnóstico de alergia al látex es obviamente el obtener una adecuada historia clínica. El dato más importante en la historia clínica es la pertenencia a uno de los grupos de alto riesgo (trabajadores de la salud, de invernadero, pacientes con múltiples intervenciones quirúrgicas, etc.). Se considera historia sugestiva de alergia al látex, cualquier reacción inmediata compatible con alergia tipo I en relación con la exposición a productos de látex (guantes, preservativos, globos, etc.) Los antecedentes de reacciones adversas inmediatas en relación con la ingestión a determinados alimentos como plátano, castañas, aguacate o kiwi. Una historia ocupacional de exposición al látex duración de la exposición, síntomas relacionados con el trabajo (cutáneos, síntomas respiratorios altos y bajos).<sup>1</sup>

Baur y cols realizaron un estudio en un grupo de trabajadores sanitarios con sospecha de asma ocupacional por látex e investigaron la fiabilidad de un cuestionario estandarizado combinado con una entrevista por un médico especialista. Encontraron que la historia clínica tenía una sensibilidad del 92%, una especificidad del 32%, un valor predictivo positivo del 24% y un valor predictivo negativo del 94%, comparado con la provocación bronquial específica con guantes de látex. Existen varios factores que pueden afectar la interpretación de la historia en el caso de asma por látex, como la variabilidad de la intensidad de la exposición, las fuentes de exposición indirecta, la presencia de otros alérgenos o irritantes en el medio sanitario, etc. De hecho, en el estudio de Vandenplas y cols solo el 39% de los pacientes con asma ocupacional por látex identificaron a los guantes de látex como los causantes de su asma.

La prueba cutánea prick es el método diagnóstico rápido, relativamente seguro y que ofrece una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, pero no hay ningún extracto de látex aprobado por la FDA.<sup>31</sup>

La prueba cutánea se deberá realizar de 4 a 6 semanas después de un episodio de anafilaxia debido a la depleción de los mediadores de las células cebadas, estas pruebas se deben realizar por médicos calificados que tengan los instrumentos necesarios para revertir algún efecto indeseable.

De las pruebas in vitro, la FDA ha aprobado tres diferentes pruebas serológicas que usan la técnica de RAST (Pharmacia ImmunoCAP, HY TEC EIA y ALaSTAT). El RAST es altamente específico, pero la sensibilidad es baja. La ImmunoCAP y ALaSTAT cuentan con una especificidad de 80-87% y sensibilidad de 50-90%. La tasa de falsos negativos es frecuente (25%), por lo que hay que interpretarlo con precaución ante una historia positiva de sensibilización al látex.<sup>5</sup>

Recientemente se usa por inmunoensayo los alérgenos mayores de *Hevea brasiliensis* tal como Hev b1, Hev b3, Hev b5 y Hev b6.02, los resultados iniciales de estas pruebas indican una buena correlación con IgE. La concentración de corte es 0.15mcg/g.<sup>32</sup>

La prueba de provocación específica con látex es en teoría la prueba definitiva para el diagnóstico pero no está exenta de riesgo y no existe un método estandarizado de provocación con látex aceptado internacionalmente. La provocación de látex está indicada en caso de discordancia entre la historia clínica y los métodos complementarios (prick e IgE específica) o si se observa una prueba cutánea positiva en un paciente aparentemente asintomático.<sup>33</sup>

La provocación bronquial específica es necesaria en ciertos casos para confirmar el diagnóstico de asma por látex, aunque existe el riesgo de que aparezcan reacciones de broncoespasmo grave o anafilaxia durante la misma. Este riesgo puede deberse en parte a la dificultad en realizar un incremento progresivo de la dosis de alérgeno y de comenzar con concentraciones bajas, por lo que debe realizarse siempre en condiciones controladas y por personal experto. Se administran concentraciones progresivamente crecientes entre 0.0150 y 2.5 mg/ml, inhalando el paciente volumen corriente durante 2 minutos. La concentración inicial se determinó en cada paciente por titulación a punto final (3mm) en prick.<sup>33</sup>

Turjanmaa y cols han descrito que una prueba de provocación consistente en ponerse un guante de látex sobre la mano humedecida durante 15 minutos, mostro un resultado positivo en 12 de 13 casos y en el paciente restante, el cual había evitado los guantes durante los cuatro años previos, fue también positivo tras cuatro horas de tener el guante puesto. Ninguno de los 13 pacientes reaccionaron con un guante de vinilo y las provocaciones fueron negativas en los controles efectuados.<sup>29-1</sup>

## TRATAMIENTO:

Los guantes deben ser sustituidos por guantes libres de látex. Se deberá tratar la anafilaxia, rinitis, asma, conjuntivitis, dermatitis así como la urticaria de forma convencional.

La prevención es la parte fundamental del tratamiento.

Para intentar una inmunoterapia específica lo primero que se deberá de disponer es de un extracto estandarizado. Hev b5 un alérgeno mayor ha sido modificados en los residuos aminoácidos por mutagenesis como resultado tenemos una disminución de la actividad de IgE y esta nueva proteína recombinante es considerada como candidata a inmunoterapia. Las proteínas modificadas de látex inducen pequeñas cantidades de IgE en las células cebadas y disminuyen las reacciones adversas ante la exposición. La heveína (Hev b6.02) ha sido caracterizada tridimensionalmente y es considerada como un buen candidato de inmunoterapia específica. Las regiones terminales de esta proteína fueron modificadas por mutaciones puntuales que causan una disminución de IgE específica (Hepner). Toci y cols realiza inmunoterapia oral de látex amoniacal en 3 trabajadores de la salud que contaban con el diagnóstico de alergia a látex de forma grave, iniciaron con dilución de 1:10,000, duplicando la dilución en forma progresiva; las dosis fueron incrementadas en intervalos de 15 minutos hasta una dosis final de 2mg, posterior a esto los pacientes recibieron 1mg por vía oral de látex de 2 a 3 veces al día, posterior a esto la prueba cutánea y síntomas disminuyeron en forma considerable.

A finales del 2000 varios autores franceses publican el primer estudio doble ciego frente a placebo de inmunoterapia subcutánea con látex en trabajadores de la salud.<sup>34</sup>

Nucera y cols (EAACI 2001) describen el uso de un extracto de látex para inmunoterapia sublingual (ALK-Abello) en 5 pacientes con manifestaciones causadas por látex por un mecanismo mediado por IgE y cuatro de ellas contaban con alergia a frutas asociada a alergia a látex. Se les realizó una desensibilización sublingual cada 20min en tres días, llegando a dosis de mantenimiento de 5 gotas de una solución de 5mg/ml una vez al día. La desensibilización fue bien tolerada y al llegar a la dosis de mantenimiento, los pacientes tuvieron provocaciones con látex negativas y eran capaces de tomar las frutas que antes producían síntomas alérgicos.<sup>35</sup>

Patriarca y cols administraron el tratamiento de inmunoterapia sublingual de látex a 12 pacientes sin registrarse reacciones y tolerando tras el mismo la utilización de guantes.<sup>36</sup>

Sastre y cols realizan un ensayo abierto en 26 pacientes adultos alérgicos al látex, alcanzando la dosis de mantenimiento, el test de uso de guantes se toleró mejor, pero el 24% de las dosis administradas produjeron reacciones adversas, aunque solo el 10% de los casos requirieron tratamiento.<sup>37</sup>

Enfoques alternativos a la inmunoterapia incluyen la inmunoterapia alérgeno-específica, epito-específica y las vacunas de ADN. La disponibilidad de alérgenos clonados de látex purificado plantea la posibilidad de inmunodiagnóstico específica, así como la inmunoterapia específica. Las células T y epitopos B de alérgeno de látex se han identificado en varios ratones y seres humanos. Una vacuna de ADN para Hev b5 provocó una respuesta de anticuerpo específico en ratones Balb/c.

## **JUSTIFICACIÓN:**

Los trabajadores de la salud son un grupo de alto riesgo para alergia al látex. Se han descrito prevalencias que van desde el 24 hasta el 60%. El grado de exposición al látex es el factor más importante en la sensibilización. La historia natural de la alergia al látex en los trabajadores de salud se presenta como una progresión de síntomas ocupacionales, iniciando con reacciones cutáneas y evolucionando a rinoconjuntivitis, asma, anafilaxia o hasta la muerte. El incremento de la inmunoglobulina E (IgE) específica puede preceder al desarrollo de síntomas clínicos por meses o años, identificar la presencia de ésta nos ayuda a intervenir en el tratamiento de una enfermedad o a tener una acción preventiva. Necesitamos comparar la utilidad de las pruebas diagnósticas con las que contamos en la actualidad y en este Instituto para el diagnóstico de alergia al látex como son pruebas cutáneas con extracto total de guantes, extracto protéico de goma de látex, con proteínas purificadas: pico-1 pseudoheveína, pseudoheveína y heveína, proteínas modificadas de forma puntual de la profilina y Western blott. El estudio realizado en México por Ruiz-Fernández y la mayoría de estudios realizados en otras poblaciones únicamente utilizan extracto total de guantes, el utilizar proteínas purificadas mejora la especificidad de la prueba cutánea, y los estudios in vitro son necesarios en aquellos pacientes en quienes exista contraindicación para realizar pruebas cutáneas.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La alergia al látex en trabajadores de la salud, es un problema médico importante, un incremento de número de reacciones alérgicas al látex es paralelo al incremento del uso anual de guantes de látex, lo cual llega a ser un problema de salud ambiental. El grado de exposición al látex es el factor más importante para la sensibilización, delimitar el grado de exposición es de vital importancia. No existe una prueba estandarizada para el diagnóstico de alergia al látex. La realización de pruebas cutáneas y Western blott con proteínas purificadas así como el extracto total mejoraría, el diagnóstico oportuno de los pacientes y ayudaría a establecer el diagnóstico en los pacientes de alto riesgo, así como realizar protocolos operacionales para reconocer los factores de alto riesgo y reducir la exposición.

### **OBJETIVOS:**

1. Describir la frecuencia de alergia al látex (AL) en una muestra seleccionada aleatoriamente del personal de salud del Instituto Nacional de Pediatría
2. Comparar la utilidad de las diferentes pruebas utilizadas para el diagnóstico de AL (Diagnóstico clínico, pruebas cutáneas e Inmuno-blott)
3. Comparar las manifestaciones clínicas de AL entre el grupo de bajo riesgo y alto riesgo.

### **HIPÓTESIS:**

1. Las manifestaciones clínicas sugestivas de alergia al látex se presentan con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de alto riesgo.
2. La dermatitis, rinitis, urticaria, asma y anafilaxia son manifestaciones para establecer sospecha de alergia al látex.
3. Las pruebas cutáneas con extracto total y con proteínas purificadas así como el Western blott tienen una utilidad semejante para establecer el diagnóstico de alergia al látex.

### **DISEÑO DE ESTUDIO:**

Se trata de un estudio observacional, comparativo y transversal.

### **MATERIAL Y METODO:**

Población objetivo:

Personal que labore en el Instituto Nacional de Pediatría y considerando el grado de exposición al latex cumpla con los criterios de alto riesgo.

GRUPO DE ALTO RIESGO: Personal que ha permanecido laborando en contacto con productos que contengan látex (guantes, catéteres, sondas, etc.) por más de un año con una exposición constante por lo menos 3 días a la semana en contacto

GRUPO DE BAJO RIESGO: Personal que durante el tiempo que ha laborado dentro del hospital ha tenido contacto mínimo con productos de látex (guantes, catéteres, sondas, etc.) menos de 3 exposiciones por año

#### **Criterios de inclusión**

1. Cualquier género
2. Mayores de 18 años
3. Debe laborar en el Instituto Nacional de Pediatría desde hace mas de 1 año.
4. Personal que ha permanecido laborando en contacto con productos que contengan látex (guantes, catéteres, sondas, etc) por más de un año.
5. Deberá tener exposición constante por lo menos 3 días a la semana en contacto con látex por lo menos un año.
6. Firma de carta de consentimiento informado

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con contraindicaciones para la realizar de la prueba cutánea (Prick)
2. Pacientes que presenten alguna enfermedad crónica no alérgica
3. Pacientes con consumo de antihistamínicos previos a realizar las pruebas cutáneas
4. No acepten el consentimiento informado.

## Metodología

A los sujetos seleccionados se les aplicó un cuestionario para obtener historia familiar y personal de atopía, así como las manifestaciones clínicas concomitantes (anexo 1). Se realizó pruebas cutáneas con extracto total de guante de látex natural por método de Bradford, Prick con extracto total de guantes, extracto proteico de goma de látex, Prick con proteínas purificadas de látex: Profilina, pico-1pseud-Heveina, Pseudo-heveina, heveina; con proteínas modificadas de forma puntual de la profilina usando control positivo (histamina) y negativo (Evans). Se tomaron 7ml de sangre total para la determinación Western-blott (anexo 1).

Definición operativa de variables	Clasificación de variables	Valores de variables
Edad: años cumplidos al ingreso al estudio	Cuantitativa discreta	Años
Sexo: género del paciente	Cualitativa dicotómica	Masculino /femenino
Síntomas: Tos seca, sibilancias, falta de aire, tos al ejercicio, disnea, estornudos en salva, saludo nasal, prurito nasal, voz nasal, constipación nasal, piel seca, dermatitis, prurito cutáneo, prurito ocular, lagrimeo constante, ojo rojo	Cualitativa ordinal	1: si 2: no 3. no se
Exposición al látex	Cualitativa dicotómica	Alto riesgo : exposición al látex constante de 3 o más días a la semana Bajo riesgo: exposición al látex menor de 3 veces al año.
Antecedente de atopía	Cualitativa ordinal	1: si 2: no
Pruebas cutáneas a 7 alergenios purificados	Cuantitativa discreta	1. Positivo 2. Negativo
Niveles de IgE: cantidad en UI/ml encontrada en suero del paciente de la inmunoglobulina E.	Cuantitativa continua	UI/ml
Inhibición IgE específica por Western blott	Cuantitativa continua	

## **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Ver anexo 1 y 2

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó el análisis con el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Los resultados se muestran mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables normales o mediante medianas (mínimo-máximo). Se efectuó cálculo de utilidad de las pruebas diagnósticas mediante sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Se efectuó comparación de las manifestaciones clínicas y factores de riesgo observados entre el grupo con prueba cutánea y Western blott mediante Chi cuadrada y razón de momios con un valor  $p < 0.05$ .

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La historia natural de la alergia al látex en los trabajadores de salud se presenta como una progresión de síntomas ocupacional, iniciando con reacciones cutáneas y evolucionando a rinoconjuntivitis, asma, anafilaxia o hasta la muerte. El incremento de la inmunoglobulina E (IgE) específica puede preceder al desarrollo de síntomas clínicos por meses o años, identificar la presencia de esta nos ayuda a intervenir en el tratamiento de la enfermedad o a tener una acción preventiva. Para el diagnóstico se necesitan estudios in vitro e in vivo para lo cual se requiere una toma de muestra de 7ml, lo cual no afecta a pacientes adultos, además se realizara 7 pruebas cutáneas.

Previa información de posibles riesgos de los procedimientos, se obtuvo por escrito el consentimiento voluntario de cada uno de los sujetos a participar en el estudio realizándose las pruebas cutáneas bajo estricta supervisión médica. El presente estudio representa un riesgo mínimo para los sujetos de investigación ya que las pruebas epicutáneas para el diagnóstico de alergia al látex como a cualquier otro alérgeno, representan un 0.04% de reacciones sistémicas o anafilácticas, no se ha reportado fallecimientos en ningún paciente por este procedimiento. En el INP durante los últimos 10 años de realización de pruebas cutáneas por el método de Prick no hay antecedente de reacción sistémica. La utilidad del estudio se traducirá en detectar sujetos sensibilizados al látex e informarlos del riesgo que conlleva la subsecuente exposición de aparición de síntomas y patología con fondo alérgico.

Este ensayo se debe llevar a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki (ver anexo 4), las buenas prácticas clínicas y con los requisitos legales locales. Se sometió el protocolo al comité de investigación y al comité de ética de ésta Institución, con aprobación por escrito antes del inicio de la investigación.

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Ver anexo 3

## RESULTADOS:

Se estudio a 81 trabajadores, el 51.9% del género femenino, 48.1% del género masculino. Por grupo de edad el 59% se encuentra entre 24 a 30 años de edad. 45 trabajadores de alto riesgo, de los cuales el 82% es cirujano y el 18% personal médico y paramédico del área hospitalaria y 36 pacientes de bajo riesgo de los cuales el 94% cuentan con un puesto administrativo y el 6% se dedica a la enseñanza.

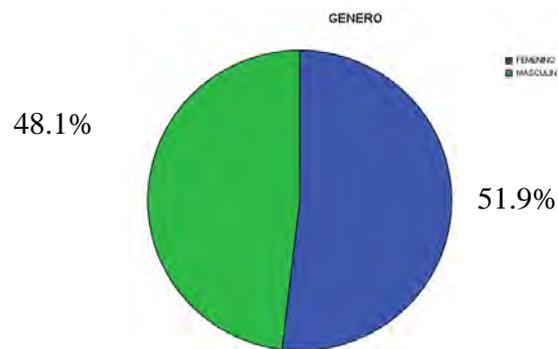


Fig. 1 Distribución por género

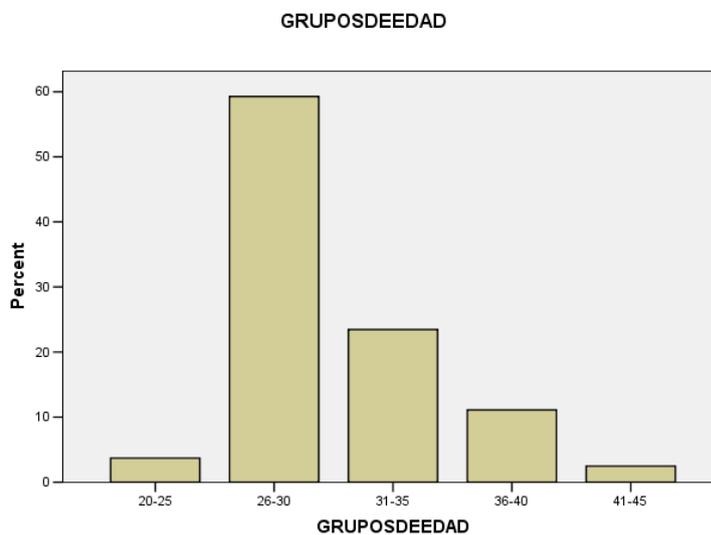


Fig. 2 Grupos de edad

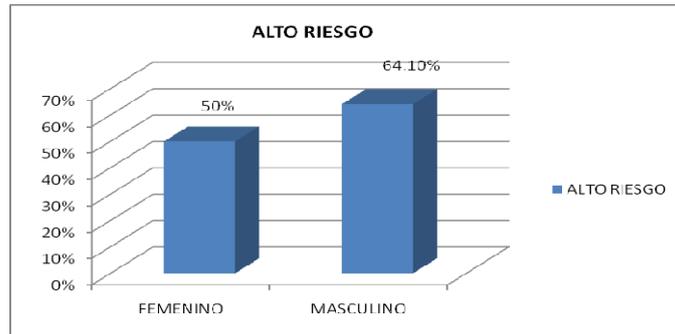


Fig.3 Alto riesgo distribuido por genero

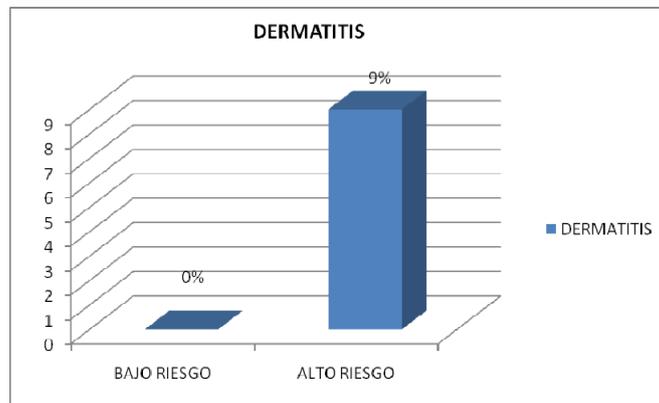


Fig.4 Porcentaje de pacientes con dermatitis en relacion al riesgo de exposicion a latex

Los pacientes de alto riesgo contaban con más de 6hrs de exposición a látex (uso de guante) durante una semana. Las enfermedades clínicas alérgicas que se presentaron en el 100% de los pacientes de alto riesgo de fueron 21% con Asma, rinitis y dermatitis y en el 79% de los casos exclusivamente dermatitis.

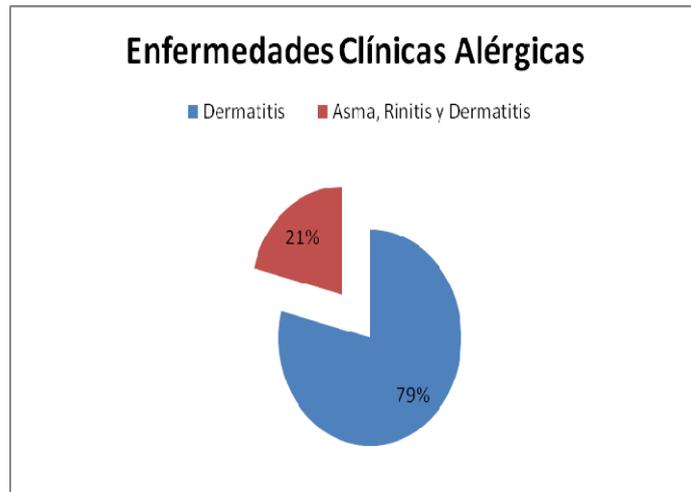


Fig. 5

La prevalencia de Hipersensibilidad a látex mediante Western Blott fue del 12% (10) y mediante pruebas cutáneas fué del 14.8% (12) (extracto de guante, heveina (Hev b6) y profilina(Hev b5)).

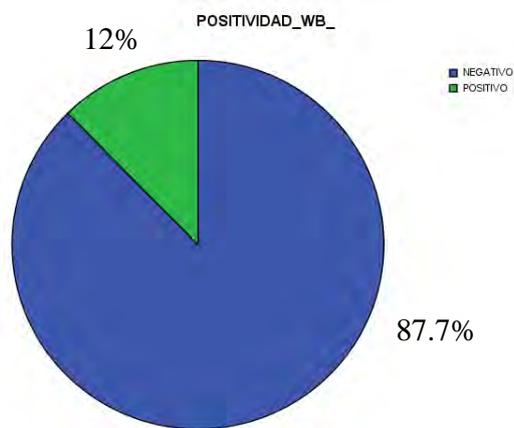


Fig.6 Prevalencia de positividad a IgE específica a latex mediante Western blott

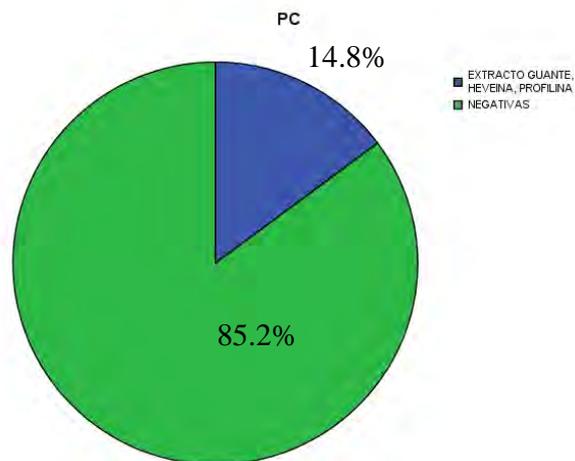


Fig.7 Prevalencia de positividad de pruebas cutáneas a látex

El 90% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas a alguna proteína de látex tuvieron Western Blott positivo.

Método Diagnóstico para Hipersensibilidad a Látex	Prevalencia
Western blott	12% (10)
Pruebas cutáneas	14.8% (12)

Cuadro 1. Prevalencia de alergia a látex en base a pruebas cutáneas y Western Blott

## ANALISIS BIVARIADO

FACTORES DE RIESGO	PRUEBA CUTANEA			WESTERN BLOTT		
	POSITIVA	NEGATIVA	Valor p	POSITIVA	NEGATIVA	Valor p
Alto riesgo	<b>14.8%</b>	<b>42%</b>	<b>0.001</b>	<b>12.3%</b>	<b>44.4%</b>	<b>0.002</b>
Bajo riesgo	<b>0%</b>	<b>43%</b>	<b>0.001</b>	<b>0%</b>	<b>43%</b>	<b>0.002</b>
Antecedentes familiares	0%	7.4%	0.36	0%	7.4%	0.44
Atopia	<b>14.8%</b>	<b>9.9%</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>12.3%</b>	<b>12.3%</b>	<b>&lt;0.001</b>
Rinitis	0%	1.4%	<0.001	0%	1.2%	<0.001
Dermatitis	<b>11%</b>	<b>0%</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>8.6%</b>	<b>2.5%</b>	<b>&lt;0.001</b>
Asma Rinitis Alérgica	0%	2.5%	<0.001	0%	2.5%	<0.001
Asma Rinitis Dermatitis Atópica	3.7%	2.5%	<0.001	3.7%	2.5%	<0.001
Ninguno	<b>0%</b>	<b>79%</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0%</b>	<b>79%</b>	<b>&lt;0.001</b>
IgE alto	<b>14.8%</b>	<b>24.7%</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>12.3%</b>	<b>27.2%</b>	<b>&lt;0.001</b>

Cuadro 2. Comparación de pruebas diagnosticas utilizadas en Hipersensibilidad a Látex

El 14.8% de los pacientes con prueba cutánea positiva y el 12.3% con Western Blott positivo tuvieron alto riesgo definido como la exposición de más de 6 hrs durante una semana. En comparación con los pacientes con bajo riesgo que en un 43% tuvieron prueba cutánea y Western Blott negativo. La atopía no tuvo diferencias estadísticamente significativas para el Western blott, en cambio en pruebas cutáneas un mayor porcentaje (14.8%) tuvo antecedentes de atopía. En relación a las enfermedades atópicas presentes en la población estudiada la dermatitis se relacionó en un 11% con un prueba cutánea positiva y en un 8.6% con Western blott positivo. La ausencia de enfermedades atópicas tuvo relación con pruebas cutáneas negativas y Western Blott negativo (79%).

## ANALISIS MULTIVARIADO

Factores de riesgo	Porcentaje	OR	IC (95%)	Valor p
Atopia	60%	2	(1-3.9)	0.006
Dermatitis	85.7%	2	(0.5-7.9)	0.16
IgE Alto	37.5%	1.3	(1.03-1.7)	0.11

Cuadro 3. Factores de riesgo en pacientes con más de 6 hrs de exposición a látex y Prueba cutánea positiva

El 60% de los pacientes con exposición al látex de más de 6 hrs más atopia tuvieron prueba cutánea positiva con un riesgo de 2 y valor p 0.006. El 85.7% de los pacientes con dermatitis atópica asociada o no a rinitis y asma tuvieron pruebas cutáneas. positivas a látex.

<b>Factores de riesgo</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
Atopia	50%	0.6	(0.36-0.99)	0.07
Dermatitis	71.4%	0.75	(0.42-1.32)	0.36
IgE Alto	31.3%	0.77	(0.61-0.96)	0.19

Cuadro 4. Factores de riesgo en pacientes con más de 6 hrs de exposición por semana a látex y Western Blott positivo

<b>Prueba Diagnóstica</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>Valor predictivo negativo</b>
Prueba cutánea	100%	97%	3%	0%	83%	100%
Western Blott	83%	100%	0%	17%	100%	97%

Cuadro 5. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para pruebas cutáneas y Western Blott para látex

Las pruebas cutáneas tuvieron una sensibilidad 100% y especificidad 97%, la proporción de falsos positivos fue del 3%, la proporción de falsos negativos 0%, con un valor predictivo positivo 83% y valor predictivo negativo 100%.

Para Western Blott la sensibilidad fue del 83%, especificidad del 100% con un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 97%

## DISCUSION

La prevalencia reportada en la literatura varia del 24 al 60% en el personal de salud, superior a lo encontrado en el presente estudio, del 12% por Western Blott y 14.8% con pruebas cutáneas. Reunala<sup>38</sup> y cols. nos muestran un estudio basado en pruebas cutáneas indicando que hasta un 17% de los trabajadores de la salud expuestos al látex se sensibilizan. Bousquet y cols. realizaron un metaanálisis comparando la prevalencia de alergia al látex en personal de la salud y en población general encontrando una prevalencia de 4.3% y 1.4% respectivamente, aunque debemos tomar en cuenta que este estudio cuenta con una muestra limitada.

La alergia al látex es una preocupación importante de la salud ocupacional para los trabajadores de la salud. Hamman<sup>39</sup> reporto una presencia del 26.7% de los síntomas en una encuesta de a odontólogos, mientras que en 1997, Leung<sup>40</sup> encontró que el 30.9% de las enfermeras informaron síntomas relacionados con el guante. Garry<sup>20</sup> reporto una positividad de pruebas cutáneas al látex del 12.1% y reportan que el 100% de sus pacientes positivos contaban con urticaria, síntomas oculares y sibilancias. Vangveeravong<sup>41</sup> reporta una prevalencia de alergia al látex en estudiantes de odontología de un 14.2% y reporta como factores de riesgo los antecedentes personales, enfermedades alérgicas, la duración y frecuencia de la exposición, considero un riesgo la duración del uso de guantes de más de 18 hrs por semana, así como más de 3 pares de guantes usados por día. Los síntomas que reportaron fueron síntomas locales (dermatitis y urticaria). Merget<sup>42</sup> estudio 91 trabajadores de la salud, se les realizo cuestionario, examen físico, espirometría, reto con metacolina, pruebas cutáneas e IgE específico y reporta que el 12% de los pacientes con alergia al látex tenían una obstrucción de vías aéreas leve y aunque la mayoría de los sujetos tenían solo una enfermedad leve, es un porcentaje considerable y sugieren la necesidad de nuevas medidas de prevención secundaria en la atención sanitaria de Alemania. Es importante mencionar que en los dos primeros estudios solo se realizo una encuesta sin confirmar el diagnostico, hay que tomar en cuenta que el 2.8%<sup>43</sup> de los pacientes cuentan con una dermatitis de contacto por los aceleradores rápidos del látex; y en los últimos estudios se correlaciona prueba cutánea con síntomas al igual que este estudio. Nosotros reportamos síntomas cutáneos y respiratorios; el 21% de nuestros pacientes contaban con asma, rinitis y dermatitis y un 79% de los casos exclusivamente con dermatitis. Es importante mencionar que no medimos el grado de severidad, es importante en estudios posteriores realizar reto con metacolina y espirometría. La atopia fue un factor de riesgo estadísticamente significativo en nuestros pacientes. En comparación con Vangveeravong, el cual considera más de 18hrs de exposición al látex; nosotros consideramos que más de 6hrs a la semana de exposición es suficiente para considerar a un personal de salud como de alto riesgo. En nuestro estudio se observó que el riesgo de padecer alergia al látex incremento dos veces más cuando

los pacientes presentaron de manera concomitante exposición de más de 6 hrs a la semana, antecedente de atopia y niveles altos de IgE total.

Los factores de riesgo relacionados (OR 2 y 1.3, valor  $p < 0.05$ ) a la presencia de una prueba cutánea positiva fueron: exposición mayor a 6 hrs a la semana al látex, antecedente familiar de atopia, presencia de dermatitis y niveles altos de IgE total. Con lo anterior se confirma lo mencionado por Garry<sup>20</sup> en el cual refiere que la exposición parece ser el factor más significativo asociado con el riesgo de alergia al látex, aunque él no considero los antecedentes ni los niveles de IgE.

Rihs y cols demostró que DQB1\*0302(DQ8) y DQB1\*0302(DQ8)-DRB1\*04(DR4) haplotipos o ambos son significativamente asociados con IgE específica vs heveína en la respuesta inmune en trabajadores de la salud asociada a alergia al látex. Sería interesante realizar una correlación con los pacientes alérgicos al látex y la posibilidad de una susceptibilidad genética como otro factor de riesgo para estos pacientes.

La positividad encontrada en pruebas cutáneas es hacia extracto de guante, heveína y profilina, lo cual concuerda con lo que menciona Yeang<sup>44</sup> que los principales alérgenos sensibilizadores son Hev b 6.02 y Hev b5. Ganglberger<sup>45</sup> demostró que en los trabajadores de la salud el 24% estaba sensibilizado contra la proteína Hev b8, teniendo en cuenta que es un panalergeno el cual cruza con los alérgenos de látex y otras profilinas de diversos pólenes así como la Betula, y alimentos. Lee<sup>46</sup> demuestra que Hev b1 es una proteína involucrada en el personal de la salud. Wagner<sup>47</sup> realiza un estudio en el prepara 6 fracciones principalmente de Hev b1-8 y Hev b13 y menciona que es un método que proporciona fracciones reproducibles de proteína de látex para un mejor diagnóstico de los pacientes. En nuestro estudio se realizaron con proteínas totales, proteínas purificadas y una proteína modificada de forma puntual de la profilina (altamente reproducibles) con lo cual se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97%, la proporción de falsos positivos fue del 3% con un valor predictivo positivo del 83% y valor predictivo negativo del 100%.

La prueba de Western Blott presentó una especificidad más alta y mejor valor predictivo positivo, esto difiere con la literatura en la cual se reporta una especificidad del 80-87%. En relación a la sensibilidad en la literatura se reporta de 50-90%, lo cual es similar a nuestro estudio. Se refiere que la tasa de falsos negativos es frecuente, por lo que la interpretación debe ser cautelosa.

## CONCLUSIONES.

En un paciente con enfermedad clínica alérgica, antecedentes familiares de atopia, IgE elevada y exposición mayor de 6 hrs a la semana al látex, es candidato para realizar la prueba in vitro o in vivo con proteínas de látex, para determinar el diagnóstico de alergia al latex.

La prueba cutánea tiene una sensibilidad del 100% y una alta especificidad del 97% y un valor predictivo negativo en cambio en el estudio de WB tiene mayor especificidad y mayor valor predictivo positivo, lo que significa que podemos considerar como gold estándar la prueba cutánea para esta entidad, con valores estadísticamente significativos. Ambas pruebas tienen un valor diagnóstico significativo para Alergia al latex, el grupo de pacientes con en los que esta pruebas sea negativas y que tengan una alta sospecha de la enfermedad son los únicos candidatos para realizar reto nasal, bronquial o inhalado para latex.

La prueba cutánea para heveina modificada químicamente en todos los pacientes resultó negativa, a pesar de que estos tuvieran heveina positiva, dando evidencia que la modificación de esta proteína podría ser útil en el tratamiento de inmunoterapia para este grupo de pacientes, evitando efectos adversos del tratamiento.

A todos los individuos que trabajen en contacto con látex por más de 6hrs a la semana es indispensable verificar si cuenta con antecedentes familiares de atopia o enfermedad alérgica, ya que al cumplir con estas condiciones serán considerados de alto riesgo para la sensibilización al látex y deberán de ser sometidos a las pruebas cutáneas para látex; en caso de que la prueba sea positiva deberá iniciar un tratamiento tanto preventivo (uso de guantes libres de latex), curativo (inmunoterapia), y si la pruebas cutánea es negativas deberá indicarse todas las medidas preventivas ( uso de guantes libres de latex) esta intervención reduce en forma significativa la incidencia de alergia a latex, así como realizar cada año nueva prueba cutánea en caso de iniciar con algún síntoma de alergia al látex, debido a que el factor más definitorio es la exposición y el tiempo de contacto, con esta medida y su detección precoz disminuiría la progresión de los síntomas.

## **Bibliografia:**

1. Gordon L, Betschel S, Beezhold D. Chapter 58. Latex allergy. *Allergy Principles and Practice* 6<sup>th</sup> ed Mosby. 2003:624-632
2. Filon FL. Epidemiology of latex allergy in healthcare workers. *Med Lav* 2008;99(22):108-12
3. Yogami A. Hev B6.02 is the most important allergen in health care workers sensitized occupationally by natural rubber latex gloves. *Allergol Int* 2009;58(3):347-55
4. Pollart S, Warniment, Mori T. Latex Allergy. *Am Fam Physician* 2009;80(12):1413-1420
5. Hepner D, Castell M. Latex Allergy: An Update. *Anesth Analg* 2003;96:1219-1229
6. Weissman D, Lewis D. Allergic and latex specific sensitization: route, frequency and amount of expodutr yy str trwuitrf yo initiate IgE production. *J. Allergy clin Immunol* 2002;110:S57-63
7. Galindo MJ, Quirce S, Garcia OL. Latex allergy in primary care providers. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):459-65
8. Niggerman B. IgE mediated latex allergy and exdciting and instructive piece of allergy history. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(7):997-1001
9. Radauer C, Adhami F, Furtler I et all. Latex allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein like domains of class chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy. *Mol Immunol* 2011;48(4):600-9
10. Marcere G, Gemignani C, Coco G. Natural latex allergy. Patient management: from clinic to prevention. A review. *Med Lav* 2008;99(2):113-7
11. Brehler MD, Kutting B. Natural Rubber Latex Allergy. *Arch Intern Med* 2001;161:1057-1064
12. Chowdhury MMU, Statham BN. Natural rubber latex allergy in a health care population in Wales. *Br J Dermatol* 2003;148:737-740.
13. Saxon A, Ownby D. Prevalence of IgE to Natural Rubber latex in unselected blood donors and performance characteristic of AlaSTAT testing. *Ann Allergy & Immunol* 2000;84:1100-9
14. Mavale M, Paty E et all. Latex Allergy in children. *Arch Pediatr* 2003;10(8):700-6
15. Garabrant D and Schweitzer S. Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers. *J. Allergy Clin Immunol* 2002;110(2suppl):s82-95
16. Liebke C, Niggermann B, Wahn U. Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy and Immunol* 1996;7(2):103-7
17. Bernandin, Novembre, Lombardini et all. Risk factor for allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy* 1999;29(5):681-86
18. Mertes and cols. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Eur Journal of Anaesthesiology* 2002;19:240-262
19. Giuseppina Sparta, Kemper J et all. Latex allergy in children with urological malformation and chronic renal failure. *J urology* 2004;171:1647-1649
20. Gary M, Gorder et all. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Envirom Med* 1997;54:335-342
21. Poley G, Slater J. Current reviews of allergy and clinical immunology. Latex allergy. *J of Allergy an Clin Immunol* 2000;105-1054-62
22. Garro et all. Association between clinical history and specific IgE recombinants latex allergens WAO. Cancun 2011
23. Wagner S, Breiteneder H. Hevea basiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:90-97
24. Yeang HU, Arif SA et all. Allergenic proteins of natural rubber latex. *Methods* 2002;27(1):32-45

25. Sussman GL, Beezhold DH et al. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2suppl):S33-9
26. Barre A, Culerrier R et al. Mapping of IgE binding epitopes on the major latex allergen Hev B2 and the cross-reacting 1,3B-gluconase fruit allergens as a molecular basis for the latex fruit syndrome. *Molecular Immunology* 2009;46:1595-1604
27. Swanson M, Zakhrov et al. Latex aeroallergen quantification in hospital of Moscow Russia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(4):307-10
28. Moritto CL, Hamilton, Bown et al. Genetic predisposition to natural Rubber latex allergy differs between health care workers and high risk patients. *Anesth Analg* 2010;1;110(5):1310-7
29. Turjanmaa K, Alenius H et al. Recent developments in latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:407-412
30. Navarrete MA, Salas et al. Alergia al latex. *Farm Hosp* 2006;30:177-186
31. Galindo MJ, Quirce S et al. Latex allergy in primary care providers. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):459-65
32. Khnan S, Holding S. Pitfalls in the diagnosis of latex allergy. *Allergol Int* 2010;59(3):305-8
33. Mnsel1, N. Mete1, . Ardeniz1, S. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2009: 64: 862–867
34. Tabar AI, Anda M, Bonifazi F et al. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(4):369-76
35. Nucera E. Challenge test in the diagnosis of latex allergy. *Int J. Immunopathol Pharmacol* 2010;23:543-52
36. Patriarca G, Nucera E et al. Sublingual desensitization: A new approach to latex allergy problem. *Anesth analg* 2002;95:956-60
37. Sastre J, Quirce S. Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(2):96-100
38. Reunala T, Alenius H, Turjanmaa et al. Latex allergy and skin. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):397-401
39. Hamann C P, Turjanma K et al. Natural rubber latex hypersensitivity: incidence and prevalence of type I allergy in the dental professional *JADA* 1998: 12943:54-58
40. Leung R, Ho A, et al. Prevalence of latex allergy in hospital staff in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 1997;27(167):174-8
41. Vangveeravong M. Sirikul J et al. Latex allergy in dental students: a cross-sectional study. *J Med Assoc Thai* 2011;94(3suppl):S1-8
42. Mergert R, Van Kampen V et al. The German experience 10 years after the latex allergy epidemic: need for further preventive measures in healthcare employees with latex allergy. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83(8):895-903
43. Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MD. Patch testing with natural rubber latex: the Mayo Clinic experience. *Dermatitis* 2010;21(6):311-6
44. Yeang HY. Assessing the prevalence of sensitization to specific latex allergens. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):694-6
45. Ganglberger E, Radauer C et al. Hev B8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125(3)216-27
46. Lee MFm, Wang NM et al. Estimating allergenicity of latex gloves using Hev b1 and hevemine., *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(6):499-505
47. Wagner S, Bublin M et al. Generation of allergen-enriched protein fractions of *hevea brasiliensis* latex for in vitro and in vivo diagnosis. *Int arch allergy Immunol* 2007;143(4):246-54

***Frecuencia de sensibilización al látex en personal médico y paramédico del Instituto Nacional de Pediatría y comparación de la utilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas para su diagnóstico (Diagnostico clínico, pruebas cutáneas, Inhibición de IgE e Inmuno-blott)***

Dra. Socorro Orozco, Dra. Ma. De la luz H. García Cruz.

**INSTRUCCIONES DE LLENADO**

**1-Por favor lea textualmente cada pregunta**

**2-Utilice solo bolígrafo de tinta negra o azul y escriba con letra legible**

**3-Marque con una cruz (x)**

**4-Si comete un error de inscripción, no use liquido corrector, ni trate de borrar, solo tache con una línea, escriba la información correcta.**

**5-Complete todos los puntos, un espacio en blanco requerirá verificación posterior y consumirá su tiempo**

**6-Si por alguna razón una pregunta no es respondida o no hay información disponible escriba ND (no disponible) en el espacio correspondiente**

**7-Por favor utilice solo los espacios de escritura disponible para cada punto, sin ocupar el espacio del otro.**

**8-No use abreviaturas, el personal encargado de procesar los datos podría no comprenderlas.**

**9-De antemano muchas gracias por su tiempo.**

1) No de folio

1) Iniciales del nombre:

3) Sexo (1=masculino, 2=femenino)

Este recuadro será llenado por el encuestador (1=si, 2=no)

Alto riesgo

Bajo riesgo

FAVOR DE NO ESCRIBIR EN EL RECUADRO

## RIESGO

1) Tiempo de laborar dentro del INP (meses)

2) Dentro de este tiempo ha permanecido en forma constante laborando más de 9 meses al año:

si  no

3) Labora en forma constante 3 o más días a la semana en contacto con látex

Si  no

4) En sus actividades laborales se expone al látex menos de 3 veces al año

Si  no

5) En que área del hospital trabaja

Administrativo  Quirófano

Hospitalización  Enseñanza

Directivo  Biblioteca

**HA PRESENTADO O PRESENTA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES MOLESTIAS POR 1-2HRS AL DIA, POR LOMENOS 2 DIAS A LA SEMANA, POR 1 O MÁS SEMANAS POR MES POR MAS DE 3 VECES POR AÑO**

	SI	NO	NO SE
--Tos seca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Sibilancias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Falta de aire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Tos al ejercicio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Estornudos en salva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Saludo nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Voz nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Constipación nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

--Piel reseca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Dermatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito cutáneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito ocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Lagrimeo constante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Ojo rojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **EXPOSICION AL LATEX**

**HA PRESENTADO O PRESENTA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES MOLESTIAS (MINUTOS U HORAS) AL ESTAR EN CONTACTO CON OBJETOS, MATERIAL O PARTICULAS DE LATEX (AL UTILIZAR MATERIAL QUE CONTENGA LATEX, COMO GUANTES, SONDAS, CATÉTERES, ETC., INHALAR TALCO DE LOS GUANTES)**

	SI	NO	NO SE
--Tos seca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Sibilancias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Falta de aire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Tos al ejercicio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Estornudos en salva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Saludo nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Voz nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Constipación nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Piel reseca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Dermatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito cutáneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito ocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Lagrimeo constante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Ojo rojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ALGUNO DE LOS FAMILIARES DE USTED HA PRESENTADO LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS POR LO MENOS 2 DIAS A LA SEMANA, POR 1 O MÁS SEMANAS POR MES POR MAS DE 3 VECES POR AÑO.**

SI  NO

MADRE  PADRE  HNO  TIO  ABUELO  PRIMO

RAMA MATERNA  RAMA PATERNA

	SI	NO	NO SE
--Tos seca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Sibilancias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Falta de aire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Tos al ejercicio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Estornudos en salva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Saludo nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Voz nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Constipación nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Piel reseca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Dermatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito cutáneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Prurito ocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Lagrimo constante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--Ojo rojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**EN QUE LUGAR SE HA REPETIDO CON MAYOR FRECUENCIA ESTOS SÍNTOMAS:**

Quirófano

Hospitalización

Casa

Oficina

**DESEA RECIBIR POR ESCRITO LOS RESULTADO DE SUS ESTUDIOS**

SI

NO

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS ESTUDIOS IN VIVO E IN VITRO

- 1) No folio
- 2) Iniciales del nombre
- 3) Paciente de alto riesgo (1=si, 2=no)
- 4) Paciente de bajo riesgo (1sí, 2=no)
- 5) Antecedente familiar de atopia (1=si, 2=no)
- 6) Entidad familiar: (1=si, 2=no)
- Rinitis
- Asma
- Urticaria
- Dermatitis
- 7) Atopia personal (1=si, 2=no)
- 8) Entidad personal (1=si, 2=no)
- Rinitis
- Asma
- Urticaria
- Dermatitis
- 9) Pruebas cutáneas (1=positivas, 2=negativas)
- Pseudoheveina
- Pico-1-pseudoheveina
- Heveina
- Extracto proteico de goma de látex
- Extracto proteico de guante de látex
- Profilina
- Profilina modificada químicamente.
- 10) Ig E total

11) Inhibición de IgE específica por ELISA

- Pseudoheveina
- Pico-1-pseudoheveina
- Heveina
- Extracto proteico de goma de látex
- Extracto proteico de guante de látex
- Profilina
- Profilina modificada químicamente.

12) Inhibición de IgE específica por Inmuno-blott

- Pseudoheveina
- Pico-1-pseudoheveina
- Heveina
- Extracto proteico de goma de látex
- Extracto proteico de guante de látex
- Profilina
- Profilina modificada químicamente.

### *Anexo 3 - Formato de consentimiento informado*

***Frecuencia de sensibilización al látex en personal médico y paramédico del Instituto Nacional de Pediatría y comparación de la utilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas para su diagnóstico (Diagnóstico clínico, pruebas cutáneas, Inhibición de IgE e Inmuno-blott)***

#### **Formato de consentimiento informado**

La meta principal de este estudio es comparar las manifestaciones clínicas en un grupo de alto y bajo riesgo, confirmadas por pruebas cutáneas y serológicas de sujetos con exposición al latex.

Este estudio se realizará según las reglas de la declaración de Helsinki.

Su participación es voluntaria y será confidencial, no alterará los cuidados médicos que podría necesitar.

**NO PUEDE USTED PARTICIPAR SI CUENTA CON ANTECEDENTES DE ANAFILAXIA.**

#### **Que pasa si tomo la decisión de participar?**

Se le realizara cuestionario de síntomas relacionados con sensibilidad al látex, se le tomará una muestra de sangre y se le realizaran pruebas cutáneas...

Se le informara por escrito de los resultados obtenidos en el estudio.

#### **Existe un riesgo?**

Las reacciones clásicas observadas con las pruebas de PRICK son:

1. Reacciones locales: dolor, enrojecimiento al punto de inyección, induración.
2. Reacciones sistémicas: rinitis, asma, urticaria y anafilaxia en menos del 0.4% de los casos.

Los efectos secundarios serán manejados por el investigador.

**Existe un beneficio para mí?**

Se le realizara un diagnóstico preciso de alergia al látex.

**Este ensayo tiene algún costo?**

No.

**¿Quién recibirá los resultados de este ensayo?**

Los resultados de este ensayo serán comunicados a los investigadores y estos informaran personalmente y por escrito a los sujetos del que diagnóstico se confirme.

Su identidad, durante todo el ensayo, será confidencial. En ninguna publicación de los resultados aparecerá su identidad.

Antes de firmar este consentimiento, haga Usted las preguntas que le parecen necesarias al médico vacunador que está a su disposición para cualquier información adicional o aclaración relativa a dicho estudio.

**Consentimiento**

Certifico haber leído este documento (o que alguien me lo ha leído). Todas las explicaciones que me fueron dadas me han satisfecho y tuve la oportunidad de hacer preguntas. Entendí perfectamente lo que va a pasar, los riesgos y el beneficio. Soy libre de darme de baja de este estudio en cualquier momento. Mi decisión de participar o no en el estudio no cambiará los cuidados médicos que me están proporcionando.

**ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO  
EN LAS CONDICIONES ANTES MENCIONADAS**

Apellido y Nombre del Voluntario

.....

Firma :

Fecha : |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / 2000

Apellido y Nombre del Investigador

.....

Firma :

Fecha : |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / 2000

#### **Anexo 4 - Declaración de Helsinki**

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Recomendaciones para guiar a los médicos en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos

Adoptada por la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29a. Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975

35ava. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983 y la 41a. Asamblea Médica Mundial Honk Kong, Septiembre de 1989 y por la 48ava. Asamblea General Somerset West, República de África del Sur, Octubre 1996

#### **Introducción**

La misión del médico es proteger la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia son dedicados en llenar esta misión.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial liga al médico a las palabras, "La Salud de mi paciente será mi primera consideración," y el Código Internacional de Éticas Médicas declara que, "Un médico actuará sólo en el interés de los pacientes cuando provee atención médica que puede tener el efecto de debilitar la condición física y mental del paciente."

El propósito de la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos debe ser mejorar el diagnóstico, los procedimientos terapéuticos o profilácticos y la comprensión de la etiología y de la patogenia de la enfermedad.

En la práctica médica corriente la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos involucran riesgos. Esto se aplica sobre todo a la investigación biomédica.

El progreso médico se basa en la investigación que debe finalmente respaldarse en parte en experimentaciones involucrando a sujetos humanos.

En el campo de la investigación biomédica se debe reconocer una distinción fundamental entre la investigación médica en la cual la meta es esencialmente el diagnóstico o la terapéutica para un paciente, y la investigación médica en la cual el objeto esencial es totalmente científico y sin implicar un valor diagnóstico o terapéutico directo a las personas sujetas a la investigación.

Debe tenerse especial cautela en la realización de la investigación que pueda afectar al medio ambiente y debe respetarse el bienestar de los animales usados en la investigación.

Como es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a los seres humanos para aumentar nuevos conocimientos científicos y en ayuda de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como una guía para cada médico en la investigación biomédica que involucre sujetos humanos. Estas deberían ser revisadas permanentemente en el futuro. Debe tenerse en cuenta que los estándares aquí bosquejados son solamente una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no están relevados de las responsabilidades criminales, civiles y éticas que recogen las leyes de sus propios países.

## **1. Principios Básicos**

1.1. La investigación biomédica que involucre a sujetos humanos debe conformar con los principios científicos generalmente aceptados y debería basarse sobre experimentación de laboratorio y sobre animales. Esto debe realizarse adecuadamente y con un conocimiento cabal de la literatura científica.

1.2. El diseño y realización de cada procedimiento experimental que involucre sujetos humanos debería estar claramente formulado en un protocolo experimental que debería ser transmitido para su consideración, comentario y guía a un comité especialmente designado independiente del investigador y del patrocinador siempre y cuando este comité independiente esté en conformidad con las leyes y regulaciones del país donde se realiza el experimento de investigación.

1.3. La investigación biomédica que involucra a sujetos humanos debería ser dirigida solamente por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad por el sujeto humano siempre debe quedar en manos de una persona médicamente calificada y nunca apoyarse en el sujeto de la investigación, aún cuando el sujeto haya dado su consentimiento.

1.4. La investigación biomédica que involucra a sujetos humanos no puede llevarse a cabo legítimamente a menos que la importancia del objetivo sea proporcional al riesgo inherente al sujeto.

1.5. Cada proyecto de investigación biomédica que involucre sujetos humanos debería estar precedida por una cuidadosa evaluación de los riesgos previsibles en comparación con los beneficios previstos para el sujeto o para otros. La preocupación por los intereses del sujeto debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

1.6. El derecho del sujeto de la investigación a salvaguardar su integridad debe ser siempre respetado. Debe tomarse toda precaución respecto a la privacidad del sujeto y minimizar el impacto del estudio sobre la integridad física y mental del sujeto y sobre la personalidad del sujeto.

1.7. Los médicos deberían abstenerse de comprometerse en proyectos de investigación que involucren a sujetos humanos a menos que ellos creen en forma satisfactoria que los riesgos involucrados sean previsibles. Los médicos deberían interrumpir cualquier investigación si se encuentra que los riesgos tienen más peso que los beneficios potenciales.

1.8. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la precisión de los resultados. Los informes de experimentación que no estén de acuerdo con los principios establecidos en esta Declaración no deberían ser aceptados para su publicación.

1.9. En cualquier investigación en seres humanos, cada sujeto potencial debe estar adecuadamente informados de las metas, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales del estudio y la incomodidad que pueda conllevar. El o ella deberían estar informados que él o ella son libres de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento. El médico debería entonces obtener el consentimiento del sujeto quien luego de estar informado lo otorgue con plena libertad y preferentemente por escrito.

1.10. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación el médico debería ser particularmente cauteloso si el sujeto está en relación de dependencia de él o ella o pueda consentir bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado debería ser obtenido por un médico que no esté comprometido en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.

1.11. En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debería obtenerse del guardián legal de acuerdo con la legislación nacional. Donde la incapacidad física o mental hace imposible el obtener un consentimiento informado o cuando el sujeto es un menor, el permiso del pariente responsable reemplaza al del sujeto de acuerdo con la legislación nacional.

Cuando el niño menor en realidad es capaz de dar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento del consentimiento del guardián legal del menor.

1.12. El protocolo de investigación siempre debería contener una declaración de las consideraciones éticas involucradas y debería indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

## **2. Investigación Médica Combinada con Atención Profesional (Investigación Clínica)**

2.1. En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe ser libre de usar una medida de diagnóstico o terapéutica nueva, si a su juicio ella ofrece esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2.2. Los beneficios, riesgos e incomodidades potenciales de un nuevo método deberían pasarse contra las ventajas de los mejores diagnósticos y métodos terapéuticos vigentes.

2.3. En cualquier estudio médico, cada paciente - incluyendo aquellos de un grupo de control, si hay alguno - debería ser asegurado del mejor diagnóstico y método terapéutico probado.

2.4. El rechazo del paciente a participar en un estudio nunca debe interferir en la relación médico-paciente.

2.5. Si el médico considera que es esencial no obtener consentimiento informado, las razones específicas para esta propuesta deberían estar declaradas en el protocolo experimental para ser transmitidas al comité independiente (1.2).

2.6. El médico puede combinar la investigación médica con el cuidado profesional, siendo el objetivo la adquisición de nuevos conocimientos médicos, sólo en la medida que la investigación médica esté justificada por su potencial valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

## **3. Investigación Biomédica No-terapéutica Involucrando a sujetos Humanos (Investigación biomédica No-clínica)**

3.1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica llevada a cabo en un ser humano, es deber del médico permanecer siendo el protector de la vida y de la salud de aquella persona sobre quien se realiza la investigación biomédica.

3.2. Los sujetos deberían ser voluntarios - ya sean personas sanas o pacientes para quienes el diseño experimental no está relacionado con su enfermedad.

3.3. El investigador o el equipo de investigación debería no continuar con la investigación si a su(s) juicio(s), puede si es continuada, ser dañina para el individuo.

3.4. En la investigación en el hombre, el interés de la ciencia y de la sociedad nunca debería tener precedencia sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.