



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**

***Alergia al látex (*Hevea brasiliensis*)***

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**Que para obtener el título de QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**Presenta:**

**ANGEL JIMENEZ MORENO**

**MÉXICO D.F**

**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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Misael González Ibarra  
**VOCAL:** Profesor: Mónica Berenice Heras Chavarría  
**SECRETARIO:** Profesor: Patricia Elvira Berrón Ruíz  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: Sonia Mayra Pérez Tapia  
**2° SUPLENTE:** Profesor: Manuel Jaime Suárez Méndez

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO OPD SSA**

**ASESOR DEL TEMA:**  
(nombre y firma)

---

**Misael González Ibarra**

**SUSTENTANTE:**  
(nombre) y firma )

---

**Angel Jiménez Moreno**

## **Agradecimientos**

En uno de los procesos más difíciles, largos y llenos de matices pero también de los más gratificantes y satisfactorios, este compendio de palabras, no hubiera sido posible sin cada uno de ustedes, por ello, quiero empezar agradeciendo a NAREM por haberme mostrado hace mucho tiempo que la magia aquí en la Tierra es posible, por hacerme creer y por ser un parteaguas en mi vida hace muchos años.

Gracias a mi padre, don Angel Jiménez López por entenderme y con muchas acciones y palabras sensatas y vivencias me has forjado una forma de ser y de pensar especial y de la misma manera puedo decir que llevo mucho de lo bueno de ti en mi persona.

Gracias a madame Itza Moreno (mi madrecita santa) por tenerme tanta paciencia, por la comprensión y el apoyo, por las risas y por las confrontaciones también. Me has hecho ver la vida de otra forma, todo para bien. ¡Aquí voy a estar!

Gracias a mis hermanitos Sandra y Marcos por llenarme de alegría los días y por tantas torpezas hechas juntos. Ya saben que cuentan conmigo y por favor no sean como yo, ¡triumfen!

Gracias a Sergio Jiménez, a mi abuelo Juan Jiménez y a mi abuela María de Jesús, por sacrificarse y darnos todo cuanto han podido. Nos han dado un gran ejemplo de cómo hacer las cosas.

Gracias a Myrna Olvera por estar conmigo en los tiempos de oscuridad, por los buenos momentos y por hacer de esa etapa algo sin precio y que me hizo salir a flote en aquellos días.

Gracias al profesor Luis Pedraza por confirmar mi vocación de ser Químico a pesar de todo y alentarme siempre. Gracias a Misael González por su amistad sincera, por compartir toda su experiencia y confiar en mí, por ser un amigo al mismo tiempo que mi profesor y por este trabajo.

Gracias a mis compañeros y amigos de la Facultad yendo desde Isaac, Oscar, José Juan, pasando por Liz, Pablo y Geovanni hasta llegar a Nathalíe, Oscar, Iván, Marco, Mara, Paulette, Adriana, Araceli, que han compartido algo de sus vidas conmigo y que de manera incondicional siempre están aquí portándose como verdaderos amigos. Gracias a Dulce Hernández por su sinceridad y franqueza y por su valiosa amistad en la distancia y en la cercanía.

Gracias mis compañeros del equipo de RA de B+L Pepe Espinosa, Karina Arteaga, Antonio Sánchez, Víctor Gómez, José Martínez y a Verónica López por haber creído en mí como nadie lo había hecho antes, por todo lo que aprendimos juntos, por la sobresaliente experiencia de haber formado parte de ese equipo y de haber trabajado juntos, por su gran y sincera amistad.

Gracias a ILV por los días llenos de sonrisas, por el tiempo juntos, por hacer que me aferre a un ideal de vida y por enseñarme que en los momentos y cosas más sencillas de la vida y en las menos esperadas radica lo que se hace llamar felicidad. Espero haber dejado algo de eso en ti. TE QUIERO.

Gracias especiales a mi segunda familia, a las señoras Emilia, Lourdes y Mary, a la familia González, Jorge, Gaby, Ana y Jorge Alberto y a la familia Uribe, Roberto, Gema y Roberto, por

abrirme las puertas de sus vidas y por compartirlas conmigo, por mostrarme a cada instante el valor de una familia unida que puede hacer grandes cosas y sobre todo ser feliz estando siempre junta.

Mil gracias a ti Mónica Uribe por más de tres años de estando en mi vida pasando por una infinidad de aventuras y obstáculos juntos, por entenderme y por demostrar tu cariño por mí a cada instante, por los sueños y las realidades que se fusionan para dar como resultado el presente que día con día vivimos. Aún queda una vida juntos. TE AMO.

Cada uno de ustedes sabe lo que significan para mí, saben lo que pienso y mi manera de quererlos. Sólo estemos juntos, este trayecto no lo puedo concebir sin cada uno de ustedes, alimentémonos de sueños y de fuerza, intentémoslo, cumplámoslos, vivamos, el tiempo corre y no hay nada que perder...Para todos ustedes...

***"...It's my life. It's my blood. It's how I'm measured."***

*-Bill Parcells*

***"In twenty years from now your regrets will be more for the things you left to do than for the ones you did. So forget about the limits. Sail away from the safe harbour. Take advantage of the wind in your sails. Explore. Dream. Discover."***

*-Mark Twight*

## Contenido

<b>1. Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Introducción</b> .....	<b>14</b>
2.1. Bases inmunológicas .....	14
2.1.1. Anticuerpos .....	14
2.1.2. Hipersensibilidad .....	17
2.1.3. Clasificación de Gell y Coombs .....	18
2.1.4. Hipersensibilidad de tipo I o mediada por IgE .....	18
2.1.5. Mecanismo de sensibilización .....	19
2.1.6. Reacciones de fase tardía de la hipersensibilidad tipo I.....	21
2.1.7. Reacciones de la fase muy tardía.....	21
2.1.8. Supresión y resolución de la inflamación alérgica.....	22
2.1.9. La alergia en la piel se manifiesta como urticaria o eccema crónico .....	23
2.2. Células e interleucinas involucradas .....	23
2.2.1. Mastocitos (células cebadas) y basófilos.....	23
2.2.2. Receptor de alta afinidad (Fc $\gamma$ RI) .....	23
2.2.3. Receptor de baja afinidad (Fc $\gamma$ RII) .....	24
2.2.4. Hipótesis higiénica.....	25
2.3. Mediadores químicos .....	25
2.3.1. Histamina .....	26
2.3.2. Formación de los Eicosanoides-Vía de la ciclooxigenasa (COX).....	27
2.3.3. Prostaglandinas.....	28
2.3.4. Vía de la Lipoxigenasa .....	29
2.3.5. Leucotrienos.....	30
2.3.6. Quimiocinas .....	31
2.3.7. Citocinas .....	34
2.3.8. Citocinas antiinflamatorias.....	37
<b>3. Hipersensibilidad tipo IV (celular de tipo tardío)</b> .....	<b>39</b>
3.1. Dermatitis por contacto .....	40
3.1.2. Mecanismo de sensibilización .....	41
3.1.3. Células involucradas.....	42
<b>4. Alergia al látex</b> .....	<b>43</b>
4.1. Manifestaciones clínicas de alergia al látex .....	44
4.1.1. Dermatitis por contacto irritante (DCI) .....	44
4.1.2. Dermatitis por contacto alérgica de tipo tardío (DCA) .....	44

4.1.3.	Reacciones de hipersensibilidad tipo I o mediadas por IgE .....	45
4.1.4.	Urticaria por contacto .....	45
4.1.5.	Rinitis y asma .....	46
4.1.6.	Anafilaxia.....	46
4.1.7.	Síndrome de alergia oral (SAO).....	46
4.2.	Antígenos que causan SAO .....	46
4.3.	Grupos de riesgo .....	47
4.4.	Alergenos.....	48
<b>5.</b>	<b><i>Hevea brasiliensis</i></b> .....	<b>49</b>
5.1.	Nombres comunes.....	49
5.1.1.	Descripción.....	50
5.1.2.	Geografía y Distribución .....	50
5.1.3.	Biología reproductiva.....	51
5.1.4.	Cultivo .....	51
5.1.5.	Usos.....	52
<b>6.</b>	<b>Alergenos de la goma natural de látex</b> .....	<b>54</b>
6.1.	Reactividad alérgica cruzada .....	58
6.1.1.	Reactividad cruzada entre látex y alimentos.....	58
6.1.2.	Síndrome de látex-hongos.....	60
<b>7.</b>	<b>Diagnóstico alergia látex</b> .....	<b>61</b>
7.1.	Historia Clínica.....	61
7.2.	Pruebas de laboratorio clínico.....	62
7.2.1.	Biometría hemática completa con Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)....	64
7.2.2.	Examen Coproparasitológico en serie de tres (CPS).....	64
7.2.3.	Determinación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE totales en suero .....	64
7.2.4.	Cultivo de exudado faríngeo con antibiograma.....	65
7.2.5.	Perfil reumático .....	65
7.3.	Pruebas de gabinete.....	66
7.3.1.	Radiografía de tórax en posición AP. ....	66
7.3.2.	Radiografía de senos paranasales en posición Caldwell. ....	66
7.3.3.	Espirometría (en caso de asma).....	67
7.4.	Pruebas Especiales para detectar alergia al látex.....	70
7.4.1.	Pruebas <i>In vivo</i> : Pruebas Cutáneas .....	70
7.4.2.	Pruebas <i>In vitro</i> : Determinación de IgE-alérgeno-específica en el suero del paciente	

<b>8. Tratamiento de la alergia al látex.....</b>	<b>72</b>
8.1. Educación del paciente alérgico al látex .....	73
8.2. Tratamiento farmacológico.....	75
8.3. Inmunoterapia Alérgico-específica.....	75
8.3.1. Desarrollo de la ITE.....	77
8.3.2. Mecanismos de la ITAE.....	77
8.3.3. Modulación de las respuestas de las células T después de la ITE .....	78
8.3.4. Modulación de la respuesta de anticuerpos después de la ITE .....	78
8.4. Inmunoterapia sublingual .....	79
8.4.1. Mecanismos de la ITSL .....	79
8.4.2. Papel de las células Th17 y Th22 en los desórdenes alérgicos .....	80
8.4.3. Consideraciones económicas prácticas de la ITS.....	80
<b>9. Discusión.....</b>	<b>81</b>
<b>10. Conclusiones .....</b>	<b>85</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>86</b>

## 1. Lista de abreviaturas

15-diHETE.- Ácido 15-dihidroieicosatetraenoico

15-HETE.-Ácido 15-hidroieicosatetraenoico

15-HPETE.-Ácido 15-hidroperoxieicosatetraenoico

AINE.- Antiinflamatorio No Esteroideo

AMPc.- Monofosfato de Adenosina cíclico

AP.- Anteroposterior

Arg- Arginina

ATS.- Sociedad Torácica Americana

BCR.- Receptor de Células B

CD.- Célula Dendrítica

cDNA.- Ácido Desoxirribonucleico complementario

CL.- Célula de Langerhans

COX.- Ciclooxygenasa

CPA.- Célula Presentadora de Antígeno

CPS.- Coproparasitoscópico

CSF.- Factor Estimulante de Colonias

DAG.- Diacil Glicerol

DCA.- Dermatitis por Contacto Alérgica

DCI.- Dermatitis por Contacto Irritante

DP<sub>1-2</sub>.- Receptor de Prostaglandina D 1, 2

DTH.- Hipersensibilidad de Tipo Tardío

EA.- Extracto Alérgico

EB.- Espina Bífida

ECP.- Proteína Catiónica de Eosinófilos

ELISA.- Ensayo Inmunsorbente Ligado a Enzimas

EMTC.- Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo

EP<sub>1,2,4</sub>.- Receptor de Prostaglandinas E 1, 2 y 4

ERV.- Volumen de Reserva Espiratoria

ESP.- Esclerosis Sistémica Progresiva

FDA.- Administración de Alimentos y Fármacos

FVC.- Capacidad Vital Forzada

GAG.- Glucoanimo Glucano

GM-CSF.- Factor Estimulante de Macrófagos-Granulocitos

GNL.- Goma Natural de Látex

HR.- Receptor de Histamina

ICAM-1.- Molécula de Adhesión Intercelular 1

IDR.- Intradermorreacción

IFN- $\gamma$ .- Interferón  $\gamma$

IgA.- Inmunoglobulina A

IgD.- Inmunoglobulina D

IgE.- Inmunoglobulina E

IgG.- Inmunoglobulina G

IgM.- Inmunoglobulina M

IL.- Interleucina

IM.- Intramuscular

IP3.- Trifosfato de Inositol

IRV.- Volumen de Reserva Inspiratoria

ITAM.- Motivos de Activación de Inmunorreceptor basados en Tirosina

ITE.- Inmunoterapia Específica

ITSL.- Inmunoterapia Sublingual

IUIS.- Unión Internacional de Sociedades de Inmunología

IV.- Intravenosa

KD.- Constante de Disociación

LES.- Lupus Eritematoso Sistémico

LO.- Lipoxigenasa

LPS.- Lipopolisacárido

LTA<sub>4</sub>.- Leucotrieno A<sub>4</sub>

LTB<sub>4</sub>.- Leucotrieno B<sub>4</sub>

LTC<sub>4</sub>.- Leucotrieno C<sub>4</sub>

Lys.- Lisina

MC-CPA.- Carboxipeptidasa A de mastocitos

MEF50.- Flujo Medio Espiratorio al 50%

MNEF.- Flujo Medio Meso Espontáneo

MnSOD.- Superóxido Dismutasa dependiente de Manganeso

NKC.- Célula Asesina Natural

PC- Fosfatidil Colina

PCR.- Reacción en Cadena de la Polimerasa

PE.- Fosfatidiletanolamina

PGD<sub>2</sub>.- Prostaglancina D<sub>2</sub>

PGE<sub>2</sub>.- Prostaglancina E<sub>2</sub>

PGF<sub>2 $\alpha$</sub> .- Prostaglancina F<sub>2 $\alpha$</sub>

PGG<sub>2</sub>.- Prostaglancina G<sub>2</sub>  
PGI<sub>2</sub>.- Prostaglancina I<sub>2</sub>  
PGIS.- Sintasa de Prostaglandina I  
PKA.- Cinasa de Proteína A  
PKC.- Cinasa de Proteína C  
PHNTE.-Proteína Homóloga de Nódulo Temprano Específico  
PMT.- Metiltransferasa de Fosfolípidos  
PS.- Fosfatidil Serina  
PTK.- Proteina Cinasa de Tirosina  
PTL.- Proteína de Transferencia de Lípidos  
QC.- Queratinocito  
RAST.- Prueba de Radioinmunoalergosorbencia  
S<sub>1</sub>P.- Esfingosina 1-Fosfato  
SAO.- Síndrome de Alergia Oral  
SIDA.- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida  
SLPI.- inhibidor secretorio de proteasa de leucocitos  
SS- Síndrome de Sjörger  
TCR.- Receptor de Células T  
TGF- β, -α.- Factor Transformante de Crecimiento β, α  
TNF<sub>α</sub>.- Factor de Necrosis Tumoral α  
TP<sub>α,β</sub>.- Receptor de Tromboxano α, β  
TXA<sub>2</sub>.- Tromboxano A<sub>2</sub>  
TXAS.- Sintasa de Tromboxano  
VC.- Capacidad Vital

VCAM-1.- Molécula de Adhesión Celular Vascular 1

VSG.- Velocidad de Sedimentación Glomerular

VT.- Volumen de Corriente

XRIE.- Radioinmunolectroforesis

## 2. Introducción

Objetivo.- Compilar y conjuntar las bases teóricas de la alergia al látex así como las características más importantes de las patologías causadas por este y las nuevas opciones terapéuticas para estas que aseguren una mejor calidad de vida a los pacientes alérgicos al látex.

Enfoque.- Difundir el impacto clínico-terapéutico inmuoalergológico de la alergia al látex.

Metodología.- Se procedió a buscar en las bases de datos los artículos referentes a las frases “alergia al látex (latex allergy)” “alérgenos del látex (latex allergens)”, “síndrome de látex-frutas (latex fruit syndrome)”, “tratamiento de la alergia al látex (latex allergy treatment)” “Hevea brasiliensis”. Se realizó una búsqueda en las revistas de alergología de la biblioteca del Hospital Juárez de México, OPD, SSA desde el año 2005 hasta el año 2010. Se revisaron textos pertenecientes al área de inmunología, en específico, los capítulos correspondientes a la alergia al látex así como a los nuevos tratamientos y hacia dónde se dirige la investigación de este padecimiento. Se contactaron a algunos autores internacionales sobre las tendencias de la alergia al látex.

Del cúmulo de información obtenida se hizo una síntesis partiendo desde las bases inmunológicas con respecto a los anticuerpos y los tipos de hipersensibilidad; se profundizó más en los mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad causada por látex hasta llegar a las investigaciones más recientes sobre el panorama de la alergia al látex.

### 2.1. Bases inmunológicas

#### 2.1.1. Anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas producidas por los vertebrados en respuesta a la exposición a agentes extraños conocidos como antígenos. Los anticuerpos son increíblemente diversos y específicos en su capacidad para reconocer moléculas propias y extrañas. Los anticuerpos se distribuyen en los líquidos biológicos por todo el cuerpo y se encuentran en la superficie de un número limitado de tipos celulares. Los linfocitos B (células plasmáticas) son las únicas células que sintetizan anticuerpos. Después de la exposición inicial a un antígeno, gran parte de esta respuesta de anticuerpos se produce en el sistema linfático, principalmente en bazo, ganglios linfáticos y en los tejidos linfáticos de las mucosas, asimismo células plasmáticas productoras de anticuerpos longevas pueden persistir en otros tejidos principalmente en la médula ósea. (Abbas et al, 2007).

Las inmunoglobulinas (Ig's) se componen de cuatro polipéptidos, dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras también idénticas. Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada por medio de enlaces covalentes de tipo disulfuro, de igual manera las cadenas pesadas están unidas entre sí por otro tipo de enlace disulfuro. Cada cadena pesada y ligera tiene 2 dominios funcionales principales: la región constante y la región variable. Los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas se combinan para formar el sitio de unión con el antígeno conocida como región hipervariable. Debido a que hay pares de cadenas pesadas y ligeras que forman a la inmunoglobulina, cada una de estas tiene dos sitios de unión al antígeno específicos. Estos sitios son críticos para la función de los anticuerpos porque permite el enlace cruzado con el antígeno (Adkinson et al, 2008)

Todas las moléculas de anticuerpo comparten las mismas características estructurales básicas pero muestran una variabilidad importante en los sitios que se unen a los antígenos. Esta variabilidad de las regiones, explica la capacidad de los diferentes anticuerpos para unirse a un elevado número de antígenos estructuralmente diferentes.

El enlace de los determinantes antigénicos al sitio de unión del anticuerpo es similar a otras formas de interacción ligando-receptor. En su ambiente natural, los anticuerpos se unen a moléculas complejas como a proteínas, polisacáridos, fosfolípidos y ácidos nucleicos. La habilidad de un antisuero para enlazarse con complejos de macromoléculas multideterminantes depende del número de sitios de unión en suma las constantes intrínsecas de equilibrio, y las Ig's pueden ser generalmente descritas en términos de su afinidad y de su avidéz por un antígeno particular.

El isotipo de una inmunoglobulina está dado por la porción Fc de la cadena pesada. Los isotipos de cadena pesada definen la clase y subclase de los anticuerpos y son designados como  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$ ,  $\gamma 4$ ,  $\mu$ ,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . Los isotipos de inmunoglobulina son IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE.

En general los anticuerpos tienen tres principales funciones efectoras después de unirse al antígeno. La primera es simple neutralización del antígeno o toxina en complejos solubles previniendo posterior unión del antígeno a otras células. La segunda, los anticuerpos sirven para opsonizar (promover la fagocitosis de) antígenos vía la cascada del complemento o interacciones con Fc $\gamma$ R. La tercera, es formar un enlace cruzado de los anticuerpos con los receptores Fc en las células inmunes efectoras como las células NK o los macrófagos, lo que lleva a citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

#### **a) IgM**

Una de las funciones de la IgM monomérica unida a la membrana es constituir el BCR primario en las células B que se desarrollan en la médula ósea. La unión del antígeno a la célula B madura resulta en la activación y diferenciación de dicha célula, llevando a la secreción de IgM pentamérica. De hecho, un incremento en IgM antígeno específica es considerado generalmente indicativo de respuesta inmune primaria a ese antígeno. La IgM pentamérica contiene la cadena J y cinco monómeros de IgM unidos vía enlace disulfuro. La cadena J es una glicoproteína de 15 kD rica en residuos de cisteína y une dos de las cinco regiones Fc de la IgM. La IgM es extremadamente efectiva uniéndose al complemento y neutralizando antígenos y ha sido recientemente reconocida como capaz de unirse a células efectoras vía el receptor Fc $\alpha$ /mR. Puesto que la IgM pentamérica incluye la cadena J puede unirse al receptor poli Ig presente en la superficie basolateral de las células epiteliales de la mucosa. El receptor poli Ig no sólo facilita el transporte de las inmunoglobulinas a través de la barrera epitelial, sino que también adherido permanece unido a las inmunoglobulinas de la mucosa como componente secretorio. (Adkinson et al, 2008)

#### **b) IgD**

Está presente en el suero en muy bajas concentraciones. La función de la IgD no está muy bien comprendida, pero parece ser un receptor a antígeno unido a la membrana en la superficie de las células B. Durante el desarrollo de la célula B, la IgM y la IgD son co-expresadas en estas células.

Aunque algunas evidencias sugieren que la presencia en la superficie de la IgD está correlacionada con una resistencia a la inducción de la tolerancia de las células B, el papel de la IgD en la maduración de las células B es aún desconocida. (Adkinson et al, 2008)

### c) IgG

La IgG es la clase de inmunoglobulina presente en mayor concentración en el suero, comprendiendo aproximadamente 85% de las Ig's totales. Un incremento en la IgG sérica antigénico específica es característico de una respuesta de memoria a un cierto antígeno. Hay cuatro subtipos de IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La IgG1 es por mucho la más prevalente, seguida, respectivamente por IgG2, IgG3 e IgG4. En general, la IgG1, IgG2 e IgG3 son consideradas como anticuerpos de tipo Th1 mientras que la IgG4 está asociada con respuestas de tipo Th2. Aunque los subtipos de IgG son 90-95% homólogos, tienen propiedades funcionales diferentes. Una diferencia clave es que la IgG4 no activa la cascada del complemento a diferencia de los otros subtipos. Un único papel de la IgG es proveer inmunidad pasiva a los infantes porque es el único isotipo de inmunoglobulina que puede atravesar la placenta. Sin embargo, la IgG2 es relativamente ineficiente para cruzarla. Por ello, las otras 3 subclases forman la mayoría de los anticuerpos transferidos pasivamente por la madre. (Adkinson et al, 2008)

### d) IgA

El principal papel de la IgA es la inmunidad de las mucosas. Existen dos subclases: IgA1 y la IgA2, las cuales pueden ser encontradas en su forma tanto monomérica como polimérica. Aunque la mayoría de la IgA monomérica en el suero es IgA1, la IgA secretada puede ser encontrada como ambos subtipos. La forma polimérica mayor de la IgA es la dimérica, la cual contiene una única cadena J unida a dos subunidades de IgA monomérica.

La IgA polimérica puede unirse a los polirreceptores y ser transportada a través de la mucosa epitelial comportándose como un anticuerpo primario de las secreciones tisulares. Los humanos producen más IgA que otra clase de inmunoglobulina. La deficiencia IgA selectiva es la inmunodeficiencia primaria más común. La IgA secretoria parece ser derivada de la IgA producida localmente y no de la IgA sérica. (Adkinson et al, 2008)

### e) IgE

La existencia de un factor sérico humano que reacciona con los alérgenos fue primeramente demostrada por K. Prausnitz y H. Kustner en 1921. La roncha y el eritema local que ocurre cuando un extracto alérgico es inyectado a un individuo sensibilizado es llamado reacción P-K. Los niveles séricos de la IgE van del intervalo de 0.1-0.4  $\mu\text{g/ml}$ . La IgE es una glicoproteína que está compuesta por dos cadenas pesadas  $\epsilon$  (que presentan 5 dominios) y dos cadenas ligeras con un peso molecular combinado de 190,000 Daltones. Cada dominio de la Ig contiene cerca de 110 aminoácidos y consta de una topología  $\beta$ -laminar "sándwich" con tres y cuatro cadenas  $\beta$  en el dominio C (figura III.2). La cadena pesada presenta un alto contenido de galactosa (12%), la que participa en las reacciones pseudoalérgicas, ya que algunos secretagogos como las lectinas de las fresas, pueden entrecruzar a dos IgE's adyacentes a través de las galactosas y hacer que las células cebadas se desgranulen inespecíficamente.

La IgE se caracteriza por cadenas H $\epsilon$ , que contiene una cadena H variable (VH) y cuatro regiones de dominio constantes (C $\epsilon$ 1-4). La IgD, IgG e IgA tienen una bisagra flexible en lugar del dominio

CH2 de la IgM e IgE, pero una cadena pesada interna unida por un enlace disulfuro es conservada entre CH2 y la bisagra. El dominio extra (Cε2) en la IgE es una determinante crítica en la distinción de las propiedades físicas y las funciones específicas del isotipo<sup>(19)</sup>. Presenta un desplazamiento electroforético similar al de la IgD con un coeficiente de sedimentación de 8S y no atraviesa placenta ni activa el sistema del complemento por vía clásica pero sí por la vía alternativa, se encuentra como un monómero en circulación sanguínea.

La IgE es secretada como monómero y juega un papel importante en las patologías alérgicas y en las parasitosis. La interacción del antígeno con la IgE unida a los receptores Fc presente en mastocitos (células cebadas) y basófilos es el evento central en la hipersensibilidad inmediata de tipo I (Gell y Coombs, 1964). Suele estar elevada en pacientes atópicos.

La IgE es producida por las células plasmáticas localizadas en los nódulos linfáticos en el sitio de entrada del antígeno, o localmente en los sitios donde ocurren las reacciones alérgicas. La IgE difiere de los otros isotipos de anticuerpo al ser localizados predominantemente en los tejidos, donde está estrechamente unida a la superficie de los mastocitos a través del receptor de alta afinidad conocido como FCε RI. El enlace cruzado entre la IgE unida a los receptores en las células efectoras y el antígeno alergénico conlleva a la degranulación de estas células.

El alto peso molecular es debido a la presencia de un dominio de la región constante. Este dominio adicional (CH4) contribuye a una conformación alterada de la porción Fc de la molécula que le permite unirse a los receptores de alta (FcεRI) y baja afinidad (FcεRII) en la superficie de los mastocitos y basófilos. Aunque la vida media de la IgE sérica es sólo de 2-3 días, una vez que la IgE se ha unido a su receptor, es estable en ese estado hasta por 12 semanas después de la sensibilización pasiva con suero atópico. La capacidad de la IgE para sensibilizar la piel reside en la porción **Fc** de la molécula y desaparece con el calentamiento a 56 °C durante 30 minutos, conservando su capacidad de unión al alérgeno a través de la porción **Fab**, por ello es termosensible. La propiedad inmunobiológica más importante es su capacidad homocitotrópica, es decir su capacidad intrínseca para sensibilizar a los mastocitos de los tejidos propios.

En las parasitosis por helmintos, las IgE's se unen a sus receptores Fc de las distintas células desencadenando reacciones inflamatorias y a la expulsión de esos parásitos. (Roit, Brostoff & Male, 1991).

### 2.1.2. Hipersensibilidad

En la hipersensibilidad la respuesta inmune se incrementa al estar en contacto constante y subsecuente con moléculas antigénicas propias o extrañas, teniendo como consecuencia final el daño tisular, es una característica personal. Las reacciones de hipersensibilidad pueden desarrollarse en el curso de respuestas mediadas tanto por células como por anticuerpos. La habilidad del sistema inmune para responder inapropiadamente a varios antígenos fue reconocida a principios del siglo XX por Paul Portier y Charles Richet, acuñaron por primera vez el término anafilaxia para referirse a las reacciones humorales iniciadas por anticuerpos o complejos antígeno-anticuerpos, que observaron al experimentar con perros a los cuales se les inyectaban toxinas de medusa, los que manifestaron clínicamente asfixia, diarrea, edema, vómito e incluso la muerte.

### 2.1.3. Clasificación de Gell y Coombs

Varias formas de reacciones de hipersensibilidad pueden ser distinguidas, reflejando diferencias en las moléculas efectoras generadas en el curso de la reacción. Gell y Coombs en 1964, clasificaron tales reacciones en: hipersensibilidad tipo I o inmediata, mediada por anticuerpos de la clase IgE. Las hipersensibilidades tipos II y III están mediadas por anticuerpos de las clases IgG e IgM, en las de tipo II las moléculas efectoras en las reacciones del complemento son complejos de ataque a la membrana, en las de tipo III por complejos inmunes. En la hipersensibilidad de tipo IV o tardío, las moléculas efectoras son varias citocinas secretadas por las linfocitos T, T<sub>c</sub> o Th1 activados y macrófagos. Este esquema de clasificación ha tenido una importante función para la aplicación clínica de tales reacciones. (Kuby et al, 2008).

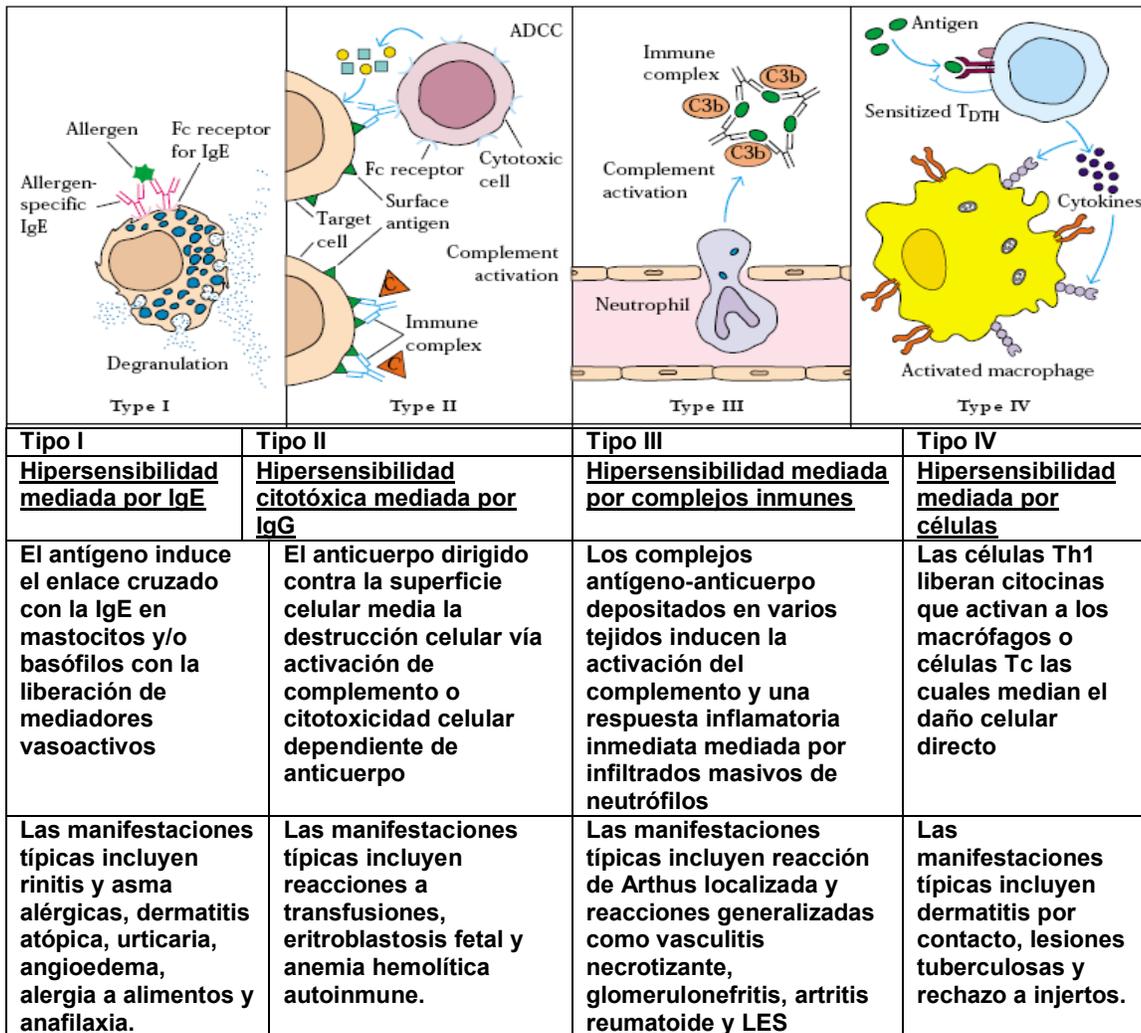


Figura 1.- Los cuatro tipos de respuesta de hipersensibilidad.

### 2.1.4. Hipersensibilidad de tipo I o mediada por IgE

Una reacción de hipersensibilidad tipo I es inducida por ciertos tipos de antígeno conocidos como alérgenos, presentando todas las características de una respuesta humoral normal. Los alérgenos son antígenos solubles, que estimulan la generación de anticuerpos IgE secretados

por las células plasmáticas y las células de memoria. Esta clase de anticuerpo se une a los receptores Fc presentes en la superficie de los mastocitos del tejido conectivo y /o mucosas y en los basófilos en circulación. Los basófilos y mastocitos cuando están cubiertos por la IgE se dice que están sensibilizados. Una exposición posterior al mismo alérgeno forma un enlace cruzado con la IgE unida a estas células, causando la degranulación de las mismas. Los mediadores farmacológicamente activos liberados de los gránulos actúan en los tejidos circundantes. Sus principales efectos pueden ser sistémicos o localizados, dependiendo de la duración de la liberación de los mediadores.

La mayoría de los humanos montan respuestas significativas mediadas por IgE sólo como defensa a infecciones parasitarias. Después de la exposición al parásito, los niveles séricos de IgE se incrementan y permanecen altos hasta que el parásito es eliminado del cuerpo. Algunas personas, sin embargo, pueden presentar un factor predisponente hereditario llamada atopia, una predisposición genética para desarrollar reacciones de hipersensibilidad inmediata contra alérgenos ambientales comunes, a los cuales la mayoría de la población no responde. Los defectos regulatorios de la IgE permiten que los individuos atópicos estimulen una alta producción de IgE, llevando a los tejidos de choque al daño tisular. Los individuos atópicos son más susceptibles de manifestar enfermedades alérgicas como rinitis, rinosinusitis, rinoconjuntivitis y asma alérgicos, además de dermatitis atópica. Los factores genéticos a respuestas atópicas ha sido mapeada en varios *loci*. Un *locus*, en el cromosoma 5q, está unido a la región que codifica una variedad de citocinas incluyendo la IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF. Un segundo *locus*, en el cromosoma 11q, está unido a una región que codifica la cadena b del receptor de alta afinidad de la IgE. (Kuby et al, 2007)

### 2.1.5. Mecanismo de sensibilización

La degranulación mediada por IgE da inicio cuando moléculas alérgicas forman un enlace cruzado con la IgE que está unida a su receptor Fc en la superficie del mastocito o basófilo. Los dominios citoplásmicos de las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  del Fc $\epsilon$ RI están asociados proteínas cinasas de tirosinas (PTK). El enlace cruzado activa las PTK's asociadas, resultando en la fosforilación de tirosinas contenidas dentro de los ITAM de la subunidad  $\gamma$  así como también la fosforilación de residuos en la subunidad  $\beta$  y en la fosfolipasa C. Estos eventos de fosforilación inducen la producción de segundos mensajeros que median el proceso de degranulación. 15 segundos después del enlace cruzado, la metilación de varios fosfolípidos de membrana es producida, resultando en un incremento en la fluidez de la membrana y la formación de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . El incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  alcanza su pico máximo después del enlace cruzado. Este incremento es debido tanto a la captura del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular como a la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de las reservas intracelulares en el retículo endoplásmico. El incremento eventual del  $\text{Ca}^{2+}$  lleva a la formación de ácido araquidónico, el cual es convertido en dos clases de potentes mediadores: prostaglandinas y leucotrienos.

El incremento de calcio iónico también promueve el ensamblaje de microtúbulos y la contracción de microfilamentos, los cuales son necesarios para el movimiento de los gránulos hacia la membrana plasmática. La importancia del incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  en la degranulación de los mastocitos es utilizada para la aplicación de fármacos como el cromoglicato de sodio, que bloquea este flujo en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Concomitante con la metilación de los fosfolípidos y el incremento de calcio iónico, hay un incremento en la actividad de la adenilato ciclasa unida a la membrana 1, minutos después del enlace cruzado. Los efectos de AMPc se observan en las proteínas cinasas dependientes de AMPc, las cuales fosforilan las proteínas en



de los esfínteres y paro cardio-respiratorio, lo que puede llevar a la muerte en este tipo de pacientes.

Existen dos principales distribuciones anatómicas de los mastocitos: los que se encuentran en piel llamados mastocitos del tejido conectivo, y los que se encuentran en las capas submucosas del intestino y del tracto respiratorio, llamados mastocitos de la mucosa. En un individuo alérgico, estas células están saturadas con IgE alérgeno-específica. La respuesta a un alérgeno depende de qué mastocitos sean activados. Los alérgenos en el torrente sanguíneo activan a los mastocitos del tejido conectivo en todo el cuerpo, resultando en una liberación sistémica de histamina-I y otros mediadores. La administración subcutánea de un alérgeno activa sólo los mastocitos del tejido conectivo local, llevando a una reacción inflamatoria localizada. Los alérgenos inhalados, penetran a lo largo del epitelio, activan a los mastocitos de la mucosa, causando contracción del músculo liso de las vías aéreas bajas; esto lleva a broncoconstricción y dificultad para expeler el aire inhalado. Los mastocitos de la mucosa también incrementan la secreción local de moco por las células epiteliales y causa irritación. De manera similar, los alérgenos ingeridos penetran a lo largo del epitelio intestinal, causando vómito debido a la contracción del músculo liso y diarrea debida al flujo de líquido a través de ese epitelio. (Adkinson et al, 2008)

#### 2.1.6. Reacciones de fase tardía de la hipersensibilidad tipo I

Cuando las reacciones de hipersensibilidad de tipo I empiezan a ceder, los mediadores liberados durante el curso de la reacción a menudo inducen inflamación localizada llamada reacción de fase tardía. Esta reacción empieza a desarrollarse de 4-6 horas después de una reacción inicial de tipo I y persiste por 1 o 2 días. La reacción está caracterizada por infiltración de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos y basófilos. La reacción de fase tardía localizada también puede estar mediada parcialmente por las citocinas liberadas por los mastocitos. Tanto el TNF- $\alpha$  como la IL-1 incrementan la expresión de la adhesión celular al endotelio de las venas por lo que se facilita la acumulación de neutrófilos, eosinófilos y monocitos que caracterizan esta respuesta. Los eosinófilos juegan un papel principal en la reacción de fase tardía. El factor quimiotáctico de los eosinófilos, liberados por los mastocitos, atrae a un gran número de eosinófilos al sitio afectado. Varias citocinas liberadas en el sitio, incluyendo a la IL-3, la IL-5 y el GM-CSF contribuyen al crecimiento y diferenciación de los eosinófilos. Los eosinófilos expresan receptores Fc a la IgG e IgE. La activación y degranulación de los eosinófilos libera mediadores como leucotrienos, proteína básica principal, factor activador de plaquetas, proteína catiónica de eosinófilos (ECP) y neurotoxinas derivada de eosinófilos. La liberación de estos mediadores contribuye al daño tisular en este tipo de reacciones. El influjo de los eosinófilos en la reacción de fase tardía se ha comprobado que contribuye a la inflamación crónica de la mucosa bronquial que caracteriza el asma persistente. Los neutrófilos son los otros principales participantes en las respuestas de fase tardía. Los neutrófilos son atraídos al área afectada por el factor quimiotáctico de neutrófilos liberado por los mastocitos. En suma, una variedad de citocinas liberadas, incluyendo a la IL-8, se ha mostrado que activa a los neutrófilos, resultando en la liberación del contenido de sus gránulos, liberando enzimas líticas, factor activador de plaquetas y leucotrienos. (Motohiro et al, 1997).

#### 2.1.7. Reacciones de la fase muy tardía

Cuando la exposición al alérgeno es continua o repetitiva, la inflamación persiste, y muchas células innatas y adaptativas derivadas de la sangre pueden ser encontradas en los tejidos en los

sitios de la exposición al alérgeno. Esta inflamación persistente está asociada con los cambios en la célula estructural en los sitios afectados, y en muchos casos con función alterada marcada de los órganos afectados. (Motohiro et al, 1997).

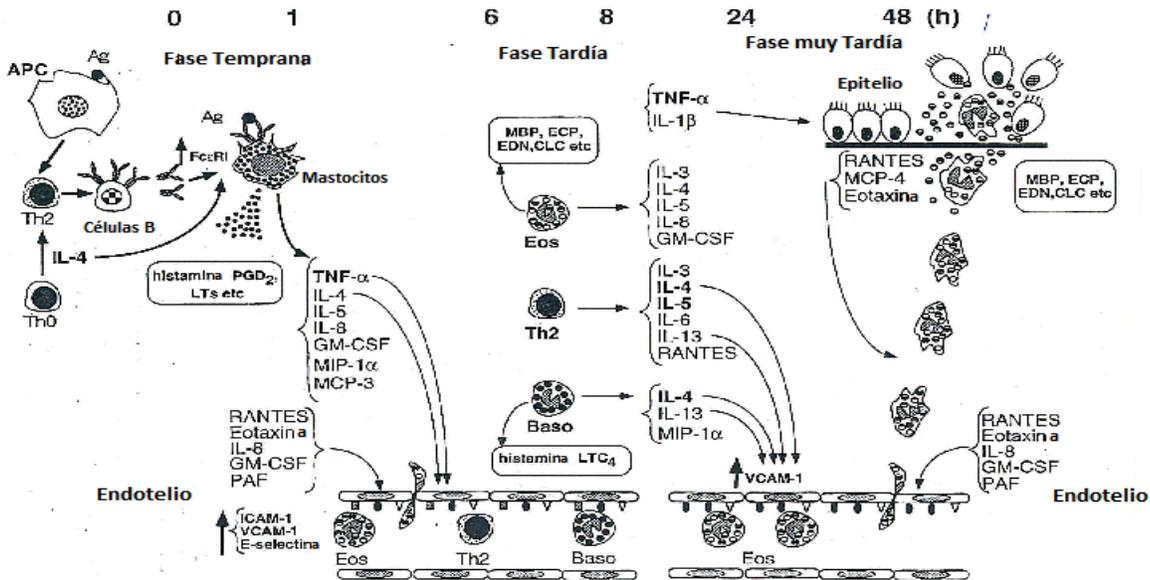


Figura 3.-Mecanismos de la reacción alérgica de fase tardía. Células Th2, mastocitos, eosinófilos, basófilos células endoteliales y epiteliales, todas contribuyen a la formación de la RFT a través de la expresión y producción de citocinas y quimiocinas. Las citocinas de los mastocitos funcionan como disparadores del RFT clásica, y las citocinas de los Th2 para los eventos sostenidos después de la RFT con infiltrados puros de eosinófilos. Tomado de Motohiro et al, 1997.

### 2.1.8. Supresión y resolución de la inflamación alérgica

Aparte del cese de la estimulación alérgeno-específica de las células efectoras, como ocurre al final de la temporada de polinización en los individuos sensibles al polen, los factores que regulan la resolución de la inflamación alérgica son mínimamente conocidos. Algunas células efectoras pueden someterse a apoptosis cuando las concentraciones de citocinas que promueven la supervivencia de las células localmente disminuyen (84); otras (como los mastocitos) pueden disminuir su tasa de diferenciación, maduración o proliferación local y otras pueden emigrar del sitio afectado (86).

En algunos modelos de la hipersensibilidad por contacto alérgica, la producción de IL-10 por los mastocitos contribuye significativamente a la habilidad de los mastocitos para reducir muchas presentaciones de inflamación en los sitios afectados (87). Las acciones antiinflamatorias o inmunosupresoras de los mastocitos pueden estar potenciadas en el contexto de la inflamación alérgica asociada a la IgE. Sin embargo, varios tipos de células adaptativas e innatas que se infiltran en los sitios de la inflamación alérgica (incluyendo a los eosinófilos y varias poblaciones de linfocitos T reguladores) pueden producir mediadores, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que a su vez pueden reducir la inflamación o promover la reparación en los sitios afectados. Entre ellos incluyendo a mediadores lipídicos resolutores y protectores, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , IL-10 e IL-35. (Galli et al, 2008).

### 2.1.9. La alergia en la piel se manifiesta como urticaria o eccema crónico

La misma dicotomía entre respuesta inmediata y tardía es observada en la respuesta alérgica cutánea. La piel forma una barrera efectiva a la entrada de la mayoría de los alérgenos pero puede ser penetrada por una inyección de alérgenos, por ejemplo en la alergia por piquetes de mosquito (*Aedes spp*). La entrada de alérgenos en la epidermis o en la dermis causa reacción alérgica localizada. La activación local de los mastocitos en la piel conduce a un inmediato incremento en la permeabilidad vascular, lo que provoca extravasación de líquidos. La activación de los mastocitos también estimula la liberación de líquidos de las terminaciones de los nervios locales por un reflejo del axón del nervio, causando vasodilatación de los vasos sanguíneos cutáneos circundantes, lo que causa enrojecimiento de la piel en esa zona. Como consecuencia de las reacciones de fase tardía aparece una respuesta edematosa sostenida aproximadamente 8 horas después. Una forma diseminada de la reacción de roncha (edema) más eritema, conocida como urticaria, a veces aparece cuando alérgenos ingeridos entran al torrente sanguíneo y alcanzan la piel. La histamina-I liberada en la piel causa mucho prurito (comezón) y enrojecimiento de la piel. Una respuesta inflamatoria más prolongada se observa en ocasiones en la piel. En la mayoría de niños atópicos se desarrollan lesiones eritemato-escamosas persistentes en piel llamado eccema o dermatitis atópica, debido a una respuesta inflamatoria crónica similar a la observada en las paredes bronquiales en pacientes con asma. (Kuby et al, 2007).

## 2.2. Células e interleucinas involucradas

### 2.2.1. Mastocitos (células cebadas) y basófilos

Los basófilos son granulocitos que circulan en la sangre de la mayoría de los vertebrados; en los humanos sus valores son del 0.5-1.0 % de las células blancas circulantes. Su citoplasma granulado se tiñe con colorantes básicos, por ello, el nombre de basófilos. La microscopía electrónica revela que su núcleo es multilobulado, tiene pocas mitocondrias, numerosos gránulos de glucógeno y gránulos electro-densos unidos a la membrana, contienen mediadores farmacológicamente activos.

Los precursores de los mastocitos son formados en la médula ósea durante la hematopoyesis y son llevados a todos los tejidos periféricos vascularizados, donde se diferencian a células maduras. Los mastocitos son encontrados en el tejido conectivo, particularmente cerca de los vasos sanguíneos y linfáticos. Algunos tejidos, incluyendo la piel y la superficie de las mucosas de los tractos respiratorio y gastrointestinal, contienen grandes cantidades de mastocitos; la piel por ejemplo, contiene 10,000 mastocitos por  $\text{mm}^3$ .

La población de los mastocitos en varios sitios anatómicos difiere significativamente en tipo y cantidad de mediadores alérgicos que contienen y en su sensibilidad a estímulos activadores y citocinas. Los mastocitos también secretan una amplia variedad de citocinas que afectan a un amplio espectro de procesos fisiológicos, inmunológicos y patológicos. (Kuby, et al, 2007).

### 2.2.2. Receptor de alta afinidad ( $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ )

La actividad reagínica de la IgE depende de su habilidad para unirse a un receptor específico en la región Fc de la cadena pesada. Dos clases de  $\text{Fc}\epsilon\text{R}$  han sido identificadas y designadas como  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  y  $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$ , los cuales son expresados por diferentes células y difieren 1000 veces en su afinidad por la IgE.

Los mastocitos y basófilos expresan el Fc $\epsilon$ RI, el cual se une a la IgE con alta afinidad (KD=1-2x10<sup>-9</sup> M). La alta afinidad de este receptor le permite unirse a la IgE a pesar de su baja concentración en suero. Entre 40,000 y 90,000 moléculas de Fc $\epsilon$ RI han sido encontradas en basófilos humanos.

El receptor Fc $\epsilon$ RI contiene cuatro cadenas polipeptídicas: una  $\alpha$ , una  $\beta$  y dos cadenas idénticas  $\gamma$  unidas por puente disulfuro. La región externa de la cadena  $\alpha$  contiene 2 dominios de 90 aminoácidos que son homólogos con la estructura de inmunoglobulina, colocando a la molécula en la superfamilia de las inmunoglobulinas. El Fc $\epsilon$ RI interactúa con los dominios CH3/CH3 y CH4/CH4 de la molécula de IgE, ambos dominios similares a Ig de la cadena  $\alpha$ .

La cadena  $\beta$  atraviesa toda la membrana plasmática 4 veces y se cree que une a la cadena  $\alpha$  con las cadenas homodiméricas  $\gamma$ . Las cadenas  $\gamma$  unidas por puente disulfuro se extienden considerablemente en el citoplasma. Cada cadena  $\gamma$  tiene una secuencia conservada en su dominio citosólico conocido como inmunorreceptor de activación de motivo basado en tirosina (ITAM). Otros dos receptores de membrana que tienen este motivo son el CD3 y las cadenas  $\zeta$  asociadas del complejo del TCR y las cadenas Ig $\alpha$ /Ig $\beta$  asociadas con la inmunoglobulina de membrana en las células B. El ITAM en estos tres receptores interactúa con proteínas cinasa de tirosina para transducir una señal activadora a la célula. El enlace cruzado mediado por el alérgeno-IgE resulta en la agregación de los receptores Fc $\epsilon$ RI y una rápida fosforilación de tirosina, lo que inicia el proceso de degranulación de los mastocitos. El papel del Fc $\epsilon$ RI en la anafilaxia está confirmado por experimentos en ratones con falta de este receptor, los cuales tienen niveles normales de mastocitos pero son resistentes a la anafilaxia sistémica y localizada. (Kuby et al, 2007).

### 2.2.3. Receptor de baja afinidad (Fc $\epsilon$ RII)

El otro receptor de la IgE designado Fc $\epsilon$ RII (o CD23) es específico para el dominio CH3/CH3 de la IgE y tiene menor afinidad por la IgE (KD= 1x10<sup>-6</sup> M) que el Fc $\epsilon$ RI. El receptor Fc $\epsilon$ RII parece tener una variedad de funciones en la regulación de la intensidad de la respuesta mediada por IgE. El enlace cruzado del alérgeno con el Fc $\epsilon$ RII parece activar a las células B, macrófagos alveolares y eosinófilos. Cuando este receptor es bloqueado con anticuerpos monoclonales, la secreción de la IgE por las células B esta disminuida. Una forma soluble del Fc $\epsilon$ RII, el cual es generado por autoproteólisis del receptor de la membrana promueve la producción de IgE por las células B. Interesantemente, los individuos atópicos tienen altos niveles de CD23 en sus linfocitos y macrófagos y niveles más altos de sCD23 en su suero que los individuos no atópicos.

Los niveles relativos de subpoblaciones Th1 y Th2 son clave para la regulación de la respuesta de hipersensibilidad tipo I. Las células Th1 reducen la respuesta mientras que las células Th2 la promueven. Las citocinas secretadas por las células Th2 estimulan la respuesta de tipo alérgico de varias maneras. La IL-4 promueve el cambio de clase a IgE y regula la expansión clonal de las células B que secretan IgE. Las IL-3, IL-4 y la IL-10 promueven la producción de mastocitos; la IL-3 y la IL-5 promueven la maduración de los eosinófilos así como su activación y acumulación. En contraste las células Th1 producen IFN- $\gamma$  e IL-2 los que inhiben la respuesta de hipersensibilidad tipo I o inmediata.

#### 2.2.4. Hipótesis higiénica

La hipótesis higiénica propone que las mejoras de la higiene pública disminuyen las infecciones importantes pero aumentan la incidencia de alergia y asma. Esta hipótesis se ha reforzado con las notificaciones de una menor prevalencia de asma en las personas infectadas por la hepatitis A, herpes simple tipo I, el sarampión, *Toxoplasma gondii* o *Mycobacterium tuberculosis*.

Se han aducido los efectos de los agentes infecciosos sobre las poblaciones de linfocitos Th1/Th2 para explicar estas observaciones. La estimulación microbiana, incluyendo la estimulación por endotoxina, induce la producción de IL-10, que puede disminuir la inflamación de la vía aérea. La endotoxina es un inductor potente de la IL-12 y del INF- $\gamma$ , reguladores clave del desarrollo inmunitario de tipo Th1. La endotoxina evita la mayoría de las manifestaciones del asma alérgica, incluyendo la síntesis de IgE, la producción de citocinas Th2 y la eosinofilia de la vía aérea, pero no la hiperreactividad de la vía aérea. (Gershwin y Nagawa, 2006).

#### 2.3. Mediadores químicos

Las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo I están relacionadas con los efectos biológicos de los mediadores liberados durante la degranulación de los mastocitos y basófilos. Estos mediadores son agentes farmacológicamente activos que actúan en los tejidos locales como en las poblaciones de células efectoras secundarias, incluyendo eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T, monocitos y plaquetas. Los mediadores por ende sirven como un mecanismo terminal efector de amplificación. Cuando son generados como una respuesta a una infección parasitaria, estos mediadores inician un proceso de defensa benéfico, incluyendo vasodilatación y permeabilidad vascular incrementada, lo que trae un influjo de plasma y células inflamatorias para atacar al patógeno. Por otro lado, la liberación inducida de mediadores por antígenos inapropiados, como los alérgenos, resultan en un incremento innecesario de la permeabilidad vascular y de la inflamación cuyos efectos van en detrimento del individuo afectado. Los mediadores son clasificados como primarios o secundarios. Los mediadores primarios están almacenados en los gránulos y son producidos antes de la degranulación estos son la histamina-I, heparina, serotonina, proteasas, factor quimiotáctico de eosinófilos y factor quimiotáctico de neutrófilos. Los mediadores secundarios son sintetizados después de la activación de la célula blanco o son liberados por el colapso de la membrana fosfolipídica de las células cebadas durante el proceso de degranulación, e incluyen al factor de activación plaquetaria, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, bradisininas y varias citocinas.

Una subsecuente cascada enzimática genera a los leucotrienos y prostaglandinas. Por ello, toma más tiempo para que los efectos biológicos de estos mediadores sean aparentes. Sus efectos son más pronunciados y duraderos que aquellos de la histamina. Los leucotrienos median la broncoconstricción, incrementan la permeabilidad vascular y la producción de moco. La prostaglandina D2 causa broncoconstricción. La contracción del músculo liso humano bronquial y traqueal parece ser mediado primero por la histamina, pero de 30-60 segundos después, la contracción es mediada por los leucotrienos y prostaglandinas. Siendo activos a niveles nanomolares, los leucotrienos son 1000 veces más potentes como broncoconstrictores que la histamina, y son también más potentes activadores de la permeabilidad vascular y secreción de moco. (Adkinson et al, 2008).

### 2.3.1. Histamina

La histamina, que se forma por la descarboxilación de la histidina, es el componente mayoritario principal de los gránulos de células cebadas y basófilos (10% del total de los gránulos). Sus efectos biológicos se presentan minutos después de la activación de las células cebadas. Una vez liberada, se une específicamente a receptores en varias células blanco. Se han identificado tres tipos de receptores a histamina (H1, H2 y H3), estos receptores tienen diferente distribución en los tejidos y median diferentes efectos cuando la histamina se une a ellos. La mayoría de los efectos de la histamina-1 en paciente alérgicos son mediados por su unión con el receptor H1, presentes en el endotelio de pequeños vasos y en bronquios. Esta unión induce la contracción del músculo liso intestinal y bronquial, incremento de la permeabilidad de las vénulas y secreción de moco incrementada por las células Globlet. La interacción de la histamina-2 con los receptores H2 (presentes en la mucosa gástrica y piel), incrementa, la permeabilidad vascular y estimula las glándulas exócrinas

Los receptores de la histamina constituyen un complejo sistema con distintas funciones de tipos de receptor y su expresión diferencial, lo cual cambia de acuerdo a la etapa de la diferenciación celular y las influencias del microambiente. Aunque se han reportado hallazgos contrastantes, el receptor a histamina H-1 estimula a las células del sistema inmune potenciando su actividad proinflamatoria por la migración incrementada al área de la inflamación, como también incrementan las funciones efectoras. El receptor H-2, por otro lado, parece ser un potente supresor de la inflamación y de las funciones efectoras de las células.

La histamina contribuye a la progresión de las respuestas alérgicas inflamatorias al promover la secreción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6, como también las quimiocinas como RANTES o la IL-8, ambas en varios tipos de células y tejidos locales. Las células endoteliales expresan el HR1 (receptor de histamina 1) funcional y el HR2 (receptor a histamina 2) y expresión incrementada de moléculas de adhesión como el ICAM-1, el VCAM-1 y la selectina P. La histamina regula la expresión de sus propios receptores en las células endoteliales y ejerce influencia sobre el proceso general de reacción inflamatoria.

La histamina regula la acumulación de granulocitos en los tejidos en distintas maneras. La acumulación de eosinófilos inducida por alérgenos en la piel, nariz y vías aéreas es potentemente inhibida por los antihistamínicos H1. El efecto de la histamina en la migración de eosinófilos puede diferir de acuerdo a las dosis, donde altas dosis inhiben la quimiotaxis de los eosinófilos vía HR2, dosis bajas promueven la quimiotaxis de eosinófilos vía HR1. Recientemente, se ha demostrado que el receptor a histamina responsable del reclutamiento selectivo de los eosinófilos en el humano, es el HR4. La histamina posee todas las propiedades de un quimioatrayente de leucocitos clásico (polimerización de actina inducida por agonista, movilización de calcio intracelular, alteración en la forma de la célula y regulación positiva de la expresión de moléculas de adhesión).

La histamina inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos debido a la activación del receptor H2, activado por la impromidina, pero no por la betahistina (agonista HR1). Por otro lado, el potencial de la histamina sola para actuar como un quimioatrayente de eosinófilos puede ser aumentado *in vivo* por otros factores como los factores de crecimiento o citocinas como la IL-5, la citocina específica para la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos. La activación del HR4 también induce la quimiotaxis de los mastocitos. Entonces, la quimiotaxis de los eosinófilos y

mastocitos vía histamina es principalmente disparada a través del HR4. Los efectos de la inflamación crónica mediada por HR4 pueden suspenderse por la administración de antagonistas del HR4 y la terapia combinada con antagonistas del HR1. (Adkinson et al, 2008).

### 2.3.2. Formación de los Eicosanoides-Vía de la ciclooxigenasa (COX)

El ácido araquidónico es metabolizado oxidativamente por las vías de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa. La ciclooxigenasa cataliza dos reacciones, primero, la ciclooxigenasa que inserta dos moléculas de oxígeno al ácido araquidónico para producir la prostaglandina (PG) G<sub>2</sub>, Seguido por una reacción de endoperoxidasa que reduce la PGG<sub>2</sub> a PGH<sub>2</sub>. La PHG<sub>2</sub> es el precursor para los prostanoides PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, y PGI<sub>2</sub>, y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Cada prostanoides es producido por enzimas específicas de tejido e isomerasas. Hay dos ciclooxigenasas que participan en el proceso de la inflamación, estas son la COX-1 y la COX-2. La COX-1 humana es expresada constitutivamente en la mayoría de los tejidos y aunque es inducible en algunos contextos, se presume que está involucrada en la síntesis homeostática de los prostanoides. Por otro lado, la expresión de la COX-2 es inducible y usualmente transitoria. La COX-2 humana puede ser inducida por el lipopolisacárido (LPS) además de la IL-1, IL-2 y TNF. La expresión de la COX-2 puede ser inducida en los macrófagos, células endoteliales, células epiteliales de la vía aérea, células del músculo liso de las vías aéreas y fibroblastos de la vía aérea. La amplia variedad y diversidad de estímulos que inducen la expresión de la COX-2, y la vasta gama de células capaces de expresarla, asegura que su función es frecuente en las enfermedades inflamatorias. (Adkinson et al, 2008).

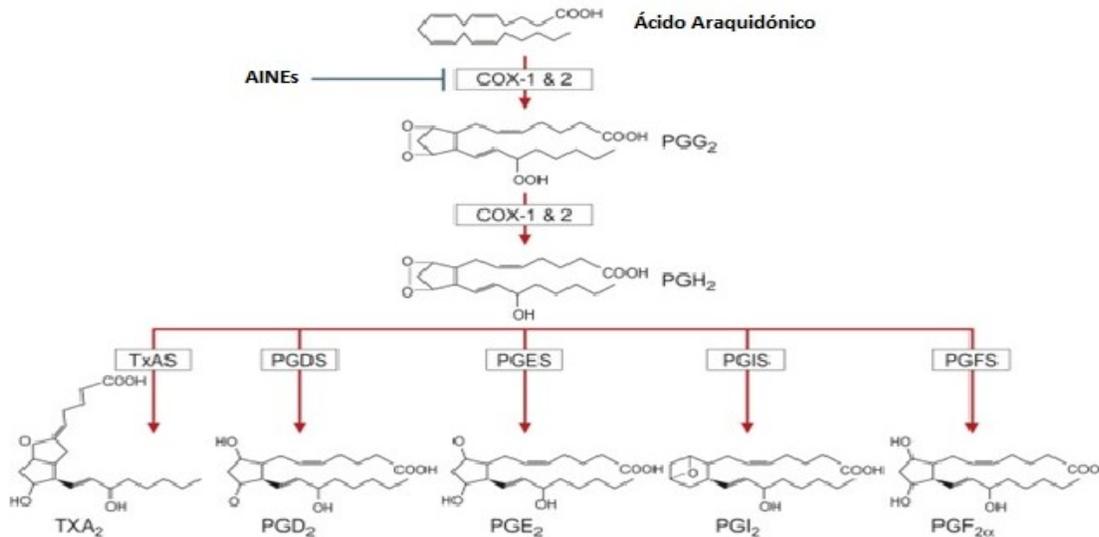


Figura3.- Generación de los prostanoideos. Biosíntesis de las prostaglandinas. El ácido araquidónico es metabolizado por la ciclooxigenasa-1 y 2 al endoperoxido PGH<sub>2</sub> inestable, el precursor común para los cinco tipos de prostaglandinas. El tromboxano A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, y PGF<sub>2α</sub> son generados por enzimas prostaglandina sintasa individuales y provocan sus efectos biológicos activando receptores en la superficie de las células acoplados a proteínas G. Punto donde actúan los AINES. Tomado de Adkinson et al, 2008.

### 2.3.3. Prostaglandinas

#### a) Prostaglandina D<sub>2</sub>

La PGD<sub>2</sub> es el mayor prostanoide derivado de los mastocitos, siendo liberado en cantidades de nanogramos en respuesta a la activación mediada por IgE. Hay dos formas de enzimas sintetizadoras de la PGD<sub>2</sub>, la sintasa hemotopoyetica de PGD<sub>2</sub> y la lipocalín sintasa de PGD<sub>2</sub> (H-PGDS y L-PGDS respectivamente), solo la última está involucrada en la producción de esta prostaglandina por los mastocitos y otras células hematopoyéticas. Como es el caso para todos los eicosanoides, la PGD<sub>2</sub> señala a través de receptores acoplados a proteínas G, llamados DP<sub>1</sub> y DP<sub>2</sub>. El DP<sub>1</sub> es expresado en las células secretoras de moco en la mucosa nasal, en las glándulas sebáceas nasales, el endotelio vascular, las células Th2, las células dendríticas y los eosinófilos. La estimulación del DP<sub>1</sub> activa al adenilato ciclasa, resultando en el incremento de cAMP intracelular y la actividad de PKA. La señalización vía DP<sub>1</sub> ha sido reportada como promotora de sueño, supervivencia de los eosinófilos, secreción de moco, vasodilatación y permeabilidad vascular, mientras disminuye también la secreción de citocinas y la quimiotaxis.

El DP<sub>2</sub> es también una molécula similar a receptor quimioatrayente expresada en las células Th2. El DP<sub>2</sub> es expresado en las células inmunes como los CD4+Th2 y los CD8+Tc2, eosinófilos y basófilos. La señalización del DP<sub>2</sub> en los eosinófilos induce la liberación de los mismos eosinófilos de la médula ósea, inicia su incremento respiratorio, incrementa la respuesta quimiotáctica a otras quimiocinas como la eotaxina y comienza la degranulación. En adición, la señalización vía DP<sub>2</sub> incrementa la permeabilidad microvascular, constricción de las arterias coronarias, etc. En contraste con la señalización vía DP<sub>1</sub>, la activación del DP<sub>2</sub> resulta en la disminución del cAMP. Por ende, la señalización de la PGD<sub>2</sub> a través del DP<sub>2</sub> y la supresión del cAMP, facilita la inflamación alérgica a través de su efecto en la quimiotaxis y la liberación de mediadores por las células efectoras.

#### b) Prostaglandina E<sub>2</sub>

Hay tres distintas clases de enzimas que pueden metabolizar PGH<sub>2</sub> a PGE<sub>2</sub>. Estas son la PGE sintasa-1 microsomal, la PGE sintasa-2 microsomal y la PGE sintasa citosólica. Los efectos de la PGE<sub>2</sub> *in vivo* e *in vitro* son complejos, relativos al hecho de que este prostanoide señala a través de 4 receptores EP. Cada receptor EP tiene distinta preferencia por acoplarse a una cierta proteína G y por consiguiente, por regular alguna diferente señal de activación, y algunas de estas señales se contraponen a otras. Todos los 4 subtipos de receptor están presentes en el pulmón y otros órganos asociados con la respuesta alérgica. La señalización por EP<sub>1</sub> incrementa el trifosfato de inositol y el diacilglicerol, resultando en un incremento del calcio iónico y de la contracción muscular. La activación del EP<sub>2</sub> y el EP<sub>4</sub> incrementa la concentración intracelular de cAMP y relaja el músculo liso. La estimulación del receptor EP<sub>2</sub> inhibe la liberación de mediadores por los mastocitos y basófilos. El receptor EP<sub>2</sub> está expresado abundantemente en el útero, el pulmón y el bazo. La expresión del receptor EP<sub>4</sub> es muy grande en el riñón y en los leucocitos periféricos, pero también hay una expresión alta en el timo, el pulmón y otros tejidos. El receptor EP<sub>3</sub> causa contracción del músculo liso al disminuir la síntesis de cAMP.

### c) Prostaglandina $F_{2\alpha}$

La  $PGF_{2\alpha}$  es producida por la PGF sintasa (PGFS). La PGFS está expresada en el pulmón y en los linfocitos periféricos, sugiriendo un posible papel en enfermedades alérgicas como el asma. La PGFS es inhibida por los AINEs como la indometacina y esto puede explicar parcialmente el efecto protector de esta clase de fármacos en algunos tumores gastrointestinales en los cuales la actividad de la PGFS es alta. La  $PGF_{2\alpha}$  se une solamente a un receptor, llamado FP, el cual es el más ubicuo de los receptores a eicosanoides. Los agonistas selectivos del FP como el fluprostenol y el latanoprost han sido producidos y son usados en la clínica debido a que tienen propiedades hipotensoras oculares. La  $PGF_{2\alpha}$  juega un papel crítico en la reproducción, en la fisiología renal y en la modulación de la presión intraocular. Hay muy poca evidencia de que la  $PGF_{2\alpha}$  contribuya a procesos inflamatorios o inmunológicos.

### d) Prostaglandina $I_2$

La  $PGI_2$  es convertida de  $PGH_2$  por la PGI sintasa (PGIS). La PGIS está altamente expresada en el corazón, pulmón, músculo liso, riñón, ovario y en niveles moderados en cerebro, páncreas y próstata. La  $PGI_2$  señala a través de su receptor, el IP. Cuando la  $PGI_2$  se une a su receptor activa al adenilato ciclasa vía  $G_s$  en una manera dosis dependiente, incrementando la producción de cAMP. Este incremento en el cAMP media el efecto de la  $PGI_2$  de inhibir y dispersar la agregación plaquetaria en circulación humana.

### e) Tromboxano $A_2$

El tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) es el principal producto del metabolismo del ácido araquidónico formado por plaquetas y su potente efecto de agregador de plaquetas. La tromboxano sintasa (TXAS) es una proteína de retículo endoplásmico que cataliza la conversión de prostaglandina  $H_2$  en tromboxano  $A_2$ . TXAS está expresada abundantemente en el pulmón, hígado, riñón y células sanguíneas incluyendo los megacariocitos y monocitos.

El  $TXA_2$  también es producido por monocitos, macrófagos, neutrófilos y en el parénquima pulmonar. Después de ser formado, el  $TXA_2$  es hidrolizado no enzimáticamente al tromboxano  $B_2$ , el cual es posteriormente metabolizado a productos de excreción urinaria. El receptor del  $TXA_2$  es llamado TP y hay dos isoformas  $TP\alpha$  y  $TP\beta$ . Ambas se acoplan funcionalmente a la proteína  $G_q$ , resultando en la activación de la fosfolipasa C, liberación de calcio y la activación de la proteína cinasa C. Sin embargo, estas isoformas se acoplan opuestamente a la adenilato ciclasa, ya que el  $TP\alpha$  activa la adenilato ciclasa mientras que su contraparte la inhibe. Los receptores TP están localizados en la membrana plasmática y el compartimento citosólico y están principalmente distribuidos en los tejidos altamente vascularizados como el pulmón, corazón y riñón. Estos receptores están involucrados en muchos procesos fisiológicos y patológicos como la vasoconstricción implicada en las enfermedades vasculares como la hipertensión, la isquemia, la arterosclerosis y el infarto al miocardio. (Adkinson et al, 2008).

## 2.3.4. Vía de la Lipoxigenasa

Al igual que los prostanoides, el ácido araquidónico liberado por el grupo IV de  $cPLA_2$  es el precursor para los productos de la vía de la lipoxigenasa (LO). Las dos enzimas principales, la 5-LO y la 15-LO, metabolizan el araquidonato en los pasos iniciales que forman los productos distintivos respectivos de cada clase de mediador. La última enzima cataliza la hidroperoxidación

del ácido araquidónico por la inserción de una molécula de oxígeno en la posición 15 para formar al 15-HPETE, como la inserción de oxígeno molecular en otros ácidos grasos polinsaturados y fosfolípidos. También la vía 15-LO es responsable de formar al ácido 15-hidroxicicosatetraenoico (15-HETE) y los dihidroxiácidos 8, 15-diHETE y 14, 15-diHETE. El 15-HETE es el precursor de las lipoxinas, un grupo de mediadores con funciones antiinflamatorias inducidas. La 5-LO se transporta de una manera  $Ca^{2+}$  dependiente del citoplasma o del núcleo a la membrana perinuclear y cataliza la inserción de oxígeno molecular al ácido araquidónico para producir el ácido hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE). El 5-HPETE puede ser deshidratado al leucotrieno  $LTA_4$  por la 5-LO o reducido a 5-HETE y posteriormente convertido a 5-oxo-ETEs. Ambas funciones catalíticas requieren a la proteína activadora de la 5-LO (FLAP), una proteína integral de la membrana perinuclear que transfiere al ácido araquidónico libre. (Adkinson et al, 2008).

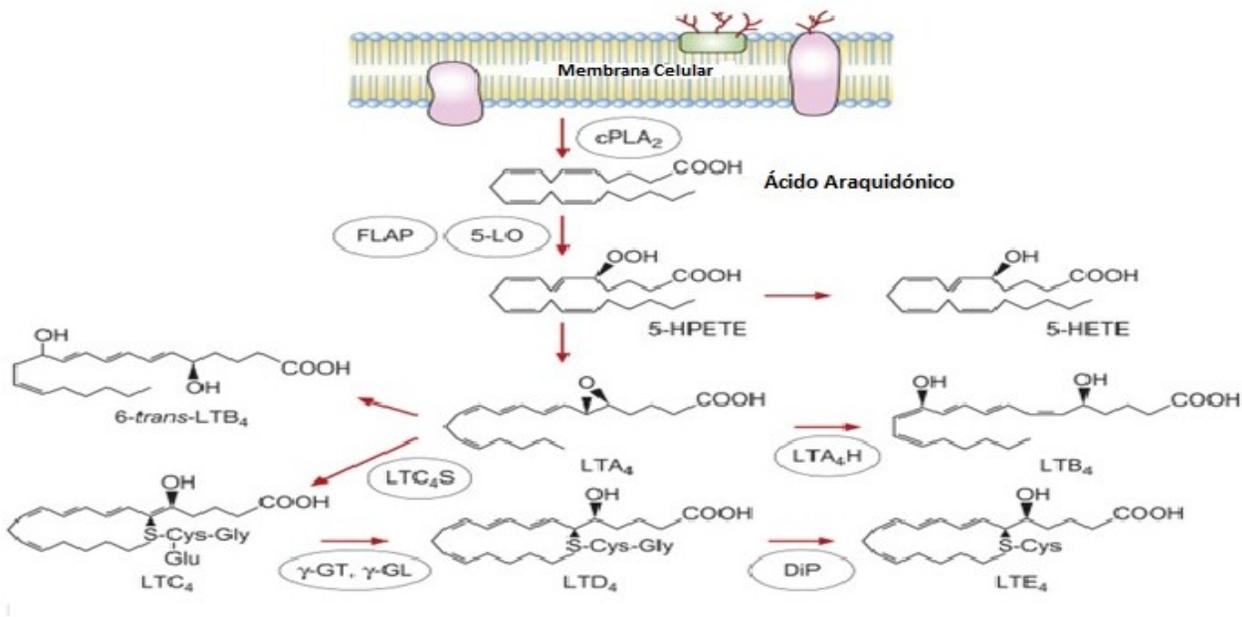


Figura 4.- Generación de leucotrienos, biosíntesis y estructura molecular de cis-LT. La cPLA<sub>2</sub> cataliza la liberación de ácido araquidónico de la membrana de las células. La 5-LO se transporta de la membrana nuclear, requiriendo a la proteína integral de membrana FLAP para convertir el ácido araquidónico al precursor LTA<sub>4</sub>. El LTA<sub>4</sub> se puede convertir espontáneamente al metabolito inactivo trans-LTB<sub>4</sub> específicamente hidrolizado por la LTA<sub>4</sub> hidrolasa a LTB<sub>4</sub>, o conjugado para reducir al glutatión por la LTC<sub>4</sub>S formando el LTC<sub>4</sub>, la primera molécula comprometida de la cis-LTs. Enseguida, por un transporte específico, el LTC<sub>4</sub> es convertido por las enzimas extracelulares γ-GT y γ-GL a LTD<sub>4</sub> por dipeptidasa (DiP). Las enzimas esenciales para la síntesis de la cis-LT están encerradas. Tomado de Adkinson et al, 2008.

### 2.3.5. Leucotrienos

Los leucotrienos, llamados así por su origen celular (leucocitos) y tres enlaces dobles posicionalmente conservados (trienos), son potentes mediadores inflamatorios generados del precursor inestable LTA<sub>4</sub>; Hay dos clases de leucotrienos, el LTB<sub>4</sub> es un compuesto que posee la estructura de dihidroxilo, se encuentra en los mastocitos, macrófagos y neutrófilos, la mayor fuente de este leucotrieno *in vivo*.

#### a) Leucotrieno B<sub>4</sub>

El LTB<sub>4</sub> ejerce su efecto biológico a través de distintos receptores, el, BLT<sub>1</sub> y BLT<sub>2</sub>. El LTB<sub>4</sub> presenta mayor afinidad al BLT<sub>1</sub>. Este receptor es predominantemente expresado en los leucocitos activados, con expresión disminuida en el bazo, timo, médula ósea, nódulos linfáticos, corazón, músculo esquelético, cerebro e hígado. El BLT<sub>2</sub> es expresado en la mayoría de los tejidos humanos. La expresión del BLT<sub>1</sub> está regulada positivamente en las células activadas y su expresión es incrementada por el IFN-γ y los glucocorticoides. La principal función del receptor BLT<sub>1</sub> es señalar el reclutamiento de los leucocitos. El LTB<sub>4</sub> es un quimioatrayente de leucocitos y también cambia la circulación de los leucocitos al unirlos a través de la regulación positiva de la integrina CD11b/CD18 en los neutrófilos. Con estas propiedades, la administración del LTB<sub>4</sub> exógeno en la piel y en las vías aéreas causa migración de neutrófilos a estos sitios.

#### b) Esfingosina 1-fosfato

Hay dos principales miembros de lisosfingolípidos (LPLs) que tienen funciones inmunomoduladoras. Estos son los lisoglicero-fosfolípidos como el ácido lisofosfatídico (LPA) y los lisosfingolípidos de los cuales la esfingosina 1-fosfato es un miembro clave S<sub>1</sub>P. La S<sub>1</sub>P es sintetizada intracelularmente con las fuentes primarias entre las células inmunes como mastocitos, plaquetas y macrófagos; sin embargo una variedad de células no inmunes producen ese mediador. Las funciones de la S<sub>1</sub>P dentro de las células es: moduladora de la homeostasis del calcio, reguladora de la supervivencia y proliferación celular. Los receptores responsables para estas funciones intracelulares no están claramente definidos. El principal receptor funcional para la quimiotaxis de los leucocitos para S<sub>1</sub>P es el S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, el cual es expresado en los linfocitos T y B, fagocitos mononucleares, células dendríticas, mastocitos y células NK. La señalización de la S<sub>1</sub>P a través del S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> es una función reguladora mayor de los linfocitos T en prevención de la apoptosis, promoviendo la actividad reguladora de las células T CD4+CD25+ y promoviendo la quimiotaxis. La señalización vía S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> promueve la emigración de los timocitos y el movimiento de los linfocitos de los nódulos linfáticos, pero no del bazo. Los receptores S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> también regulan la quimiotaxis de los mastocitos hacia el antígeno. (Adkinson et al, 2008).

#### 2.3.6. Quimiocinas

Los mastocitos humanos generan varios miembros de las familias de citocinas CC y CXC. Producen CXCL8 (IL-8), una potente citocina del neutrófilo activo, y la cercanamente relacionada CXCL5 (ENA-78) después de la activación IgE dependiente. Otras quimiocinas expresadas incluyen CCL1 (I-309), CCL4 (MIP-1β), CCL7 (MCP-3), CCL (MCP-2), CCL15 (MCP-1γ) y CXCL1, 2 y 3 (GRO α, β y γ). Por ello, son una fuente potencial de mediadores involucrados en la inflamación basada en reclutamiento de leucocitos.

Tipo	Mediador	Funciones mayores
Amina Biogénica	Histamina	Vasopermeabilidad, vasodilatación, contracción del músculo liso, secreción de ácido gástrico, prurito

Proteasas Neutrales	Triptasa	Degrada el fibrinógeno, atrae a neutrófilos a través de la inducción de IL-8, estimula angiogénesis, rompe el complemento en C3 y C3a
	Quimasa	Convierte angiotensina en angiotensina II, degrada matriz extracelular, activa las metaloproteinasas, estimula angiogénesis, degrada C3a y a las citocinas IL-6 y TNF- $\alpha$ ,
		estimula la secreción bronquial de moco, quimioattractor para monocitos y neutrófilos
	Carboxipeptidasa	Actúa a la par de otras proteasas, puede proteger contra venenos
Hidrolasas ácidas	$\beta$ -hexosaminidasa	Rompimiento de las hexosaminas $\beta$ -unidas del complejo de carbohidratos y glicoproteínas
	$\beta$ -glucuronidasa	Remueve el ácido glucurónico $\beta$ -unido o galactosa de complejo de cadenas de carbohidratos
	Arilsulfatasa	Hidroliza ésteres sulfato de compuestos aromáticos
Proteoglicanos	Heparina	Anticoagulante, necesario para el almacenamiento granular y la especificidad de sustrato de proteasas e histamina
	Sulfato de condroitina	Desconocida-probablemente función de almacenamiento de proteínas
Citocinas preformadas	TNF- $\alpha$	Reclutamiento de leucocitos, efectos en las células dendríticas y funciones de linfocitos

Tabla 1.- Mediadores preformados de mastocitos.

#### a) Triptasa

La triptasa es expresada tanto en basófilos como en mastocitos pero en niveles menores al 1% en mastocitos. En fluidos biológicos y en los gránulos de mastocitos, las triptasas humanas existen como tetrámeros de subunidades unidas no covalentemente cada una de 31-38 kD de peso, con preferencia enzimática similar a la tripsina pancreática para anclar sustratos en el lado C-terminal de los residuos básicos de Arg y Lys. Las formas mayores de la triptasa humana, son la  $\alpha$ -triptasa ( $\alpha$ I y  $\alpha$ II) y la  $\beta$ -triptasa ( $\beta$ I,  $\beta$ II,  $\beta$ III). Los mastocitos también expresan  $\delta$ - y  $\gamma$ -triptasas. La primera parece estar truncada en el C-terminal. La última es una proteína transmembranal.

Hay un 90% de identidad en la secuencia entre la  $\alpha$ - y la  $\beta$ -triptasas, pero la diferencia impacta la secreción y la actividad de las enzimas. La  $\beta$ -protriptasa es procesada por escisión autocatalítica a pH ácido en presencia de heparina u otro polisacárido cargado negativamente. La  $\alpha$ -triptasa parece tener una mutación propéptido que obstaculiza su remoción y activación, y como consecuencia es continuamente secretada como una pro-enzima inactiva con la  $\beta$ -triptasa no procesada, que preferentemente se acumula en los gránulos secretorios. La  $\alpha$ -triptasa tiene diferencias en su unión al sustrato y en sus dominios catalíticos, limitando su potencial actividad enzimática aún después de la remoción propéptido.

La mayoría de los anticuerpos monoclonales anti-triptasa detectan tanto la forma  $\alpha$  como la  $\beta$ . Usando estos anticuerpos, se ha encontrado que la mayoría de la triptasa en circulación de los individuos normales (5ng/ml aprox.) está compuesta de las formas  $\alpha$  y pro- $\beta$  y son esas formas las que están elevadas en pacientes con mastocitosis sistémica y la  $\beta$ -triptasa madura que puede ser incrementada en la anafilaxia. La  $\alpha$  - y la pro- $\beta$  triptasas, liberadas constitutivamente, pueden por ende ser un marcador de la carga total de los mastocitos en el cuerpo, donde la  $\beta$  -triptasa madura, la forma almacenada en los gránulos secretorios y liberada durante la activación, es un marcador de la activación de los mastocitos. También se ha encontrado que los mastocitos difieren en las cantidades de triptasa almacenada según su localización. Por ejemplo, los mastocitos dispersos en la capa epitelial de los pólipos nasales contienen 5 veces menos triptasa que los mastocitos en la capa submucosa de los mismos especímenes. En otro estudio, mastocitos de la mucosa dispersos por los pulmones contiene tres veces menos triptasa que los dispersos en la piel.

En la activación de los mastocitos, la triptasa es secretada por exocitosis en asociación con proteoglicanos en complejos de 200-250 kDa. En ausencia de polianiones estabilizadores como la heparina, los tetrámeros de triptasa activa, rápido se disocian en monómeros inactivos a pH neutro. La actividad de la triptasa puede entonces estar regulada por la limitada capacidad de difusión de los complejos con proteoglicanos o por el pH del microambiente dentro del cual es secretada.

La  $\beta$ -triptasa humana purificada induce la expresión de IL-8 y de IL-1 $\beta$  por las células endoteliales. La estimulación de la formación del tubo vascular por la  $\beta$ -triptasa *in vitro* sugiere un papel importante en la angiogénesis, y la estimulación de fibroblastos, músculo liso de vía aérea y la proliferación de células epiteliales *in vitro* implica un papel de la  $\beta$ -triptasa en la remodelación y reparación. La  $\alpha$ - y la  $\beta$ -triptasas humanas activan al receptor de proteasa activa (PAR)-2, un GPCR expresado por varios tipos de células estromales que requieren modificación proteolítica de su dominio extracelular para su activación. Finalmente, las triptasas humanas, han sido propuestas para potenciar la broncoconstricción en respuesta a la histamina, un efecto adscrito a la ruptura enzimática de las neuropéptidos inhibitorios de la vía aérea.

#### b) Quimasa

Sólo un gen de quimasa mastocito-específica ha sido identificado en humanos, en contraste con el ratón, donde al menos nueve genes de quimasa de mastocitos han sido identificados. La quimasa humana es una proteasa de serina de 30 kDa con actividad quimiotrípica, es decir, tiene preferencia por romper los enlaces en el lado carboxilo de las cadenas aromáticas laterales como la fenilalanina. Después de la remoción de un dipéptido pro-región, la quimasa cargada positivamente es almacenada en su forma activa en los gránulos de los mastocitos unida a proteoglicanos de heparina cargados negativamente pero tiene poca actividad en el ambiente ácido de los gránulos. Mientras está almacenada en los mismos gránulos que la triptasa, la quimasa es liberada con la carboxipeptidasa y los proteoglicanos en complejos más grandes y distintos de los que contienen a la triptasa. Después de ser liberada, la quimasa puede permanecer unida al proteoglicano de la heparina de los gránulos, pero también es capaz de unir proteoglicanos de la matriz extracelular y la membrana basal. Las quimasas son susceptibles a inhibidores endógenos circulantes como la  $\alpha$ -antitripsina, la  $\alpha$ -antiquimiotripsina,  $\alpha$ 2-macroglobulina, como también a los inhibidores secretados localmente como el inhibidor secretorio de proteasa de leucocitos (SLPI); La quimasa ha sido también identificada en el

endotelio cardiaco y células mesenquimales y en el parénquima de las glándulas pineal y pituitaria. Es encontrada en tejidos a través del cuerpo pero no es activa en el suero humano. Todas las quimasas cortan a la angiotensina-I y la forma de angiotensina II. En los humanos, la  $\alpha$ -quimasa es la mayor enzima no angiotensina convertidora, la enzima generadora de angiotensina II en tejidos humanos. Las quimasas pueden también degradar la matriz extracelular directamente o activar metaloproteínas de matriz; activan TGF- $\beta$ 1 e IL-1 $\beta$ , afectan la remodelación de regiones arteroscleróticas, promueven la angiogénesis y la síntesis de endotelinas, y están involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas.

#### c) Carboxipeptidasa

Las carboxipeptidasas son enzimas que actúan en el C-terminal libre de los polipéptidos para liberar residuos de aminoácidos sencillos. La carboxipeptidasa A de los mastocitos (MC-CPA) tiene especificidad de sustrato similar a la CPA pancreática, con preferencia por el C-terminal de la fenilalanina y la leucina, pero no por los residuos de arginina o lisina. Estructuralmente, sin embargo, se parece a la carboxipeptidasa B. La heparina es probablemente requerida para el procesamiento de la proenzima en los gránulos secretorios. La MC-CPA localiza junto con la quimasa a los complejos de proteoglicanos en los gránulos de los mastocitos y puede cooperar con la quimasa para degradar la apolipoproteína B y para formar la angiotensina II.

#### d) Proteoglicanos

Los proteoglicanos son moléculas que comprenden un núcleo proteico al cual están unidas covalentemente cadenas laterales de glicosaminoglicano (GAG). Son un componente mayor de todos los gránulos de los mastocitos y contribuyen a las características en la tinción de los gránulos, y juegan un rol importante en el almacenamiento y estabilidad de la histamina, proteasas y otros constituyentes de los gránulos. Todos los proteoglicanos en los mastocitos tienen un núcleo peptídico en común, denominado "serglicina" por sus repetitivos residuos de serina y glicina, a los cuales se unen cadenas laterales de glicosaminoglicano cada segundo y tercer residuo de serina. Las cadenas laterales de GAG primariamente contienen heparina y sulfato de condroitina. Los mastocitos son la fuente exclusiva de heparina. El sulfato de condroitina está también presente en los mastocitos humanos.

### 2.3.7. Citocinas

Las citocinas liberadas por los mastocitos son IL-4, IL-5, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Estas alteran el microambiente local, llevando eventualmente al reclutamiento de células inflamatorias como los neutrófilos y eosinófilos. La IL-4 incrementa la producción de IgE por las células B. La IL-5 es especialmente importante en el reclutamiento y activación de los eosinófilos. Las altas concentraciones de TNF- $\alpha$  secretadas por los mastocitos contribuyen al choque anafiláctico.

En varios contextos, los mastocitos expresan varias citocinas asociadas con las células Th2 con la activación dependiente de IgE incluyendo las IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, factor estimulante de las colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF).

#### a) Interleucina 4 (IL-4)

La IL-4 es sintetizada por linfocitos TH2 principalmente, además en basófilos, células T asesinas naturales (NKT) y posiblemente mastocitos y eosinófilos. Tanto en eosinófilos como en basófilos, la IL-4 existe como un péptido preformado asociado a los gránulos que puede ser rápidamente liberado en respuestas inflamatorias alérgicas. La IL-4 estimula el MHC de clase II, el B7 (CD80/CD86), el CD40, a la IgM de superficie, y la expresión del receptor de baja afinidad de la IgE (CD23) por las células B, promoviendo la capacidad presentadora de antígeno de las células B. La IL-4 induce el cambio de isotipo de IgM a IgE. Otras citocinas activadoras producidas por las células B, tales como IL-2, IL-5, IL-6 e IL-9 sinergizan con la IL-4 para incrementar la secreción de IgE. La IL-4 ha sido identificada en el suero, en el fluido de lavado broncoalveolar, y tejido pulmonar de sujetos asmáticos, en tejido de pólipos nasal, y en la mucosa nasal de sujetos con rinitis alérgica.

Además de estos efectos en las células B, la IL-4 tiene importantes influencias en el crecimiento de linfocitos T, diferenciación y supervivencia, contribuyendo en la inflamación alérgica. La IL-4 conduce la diferenciación inicial de los linfocitos T vírgenes hacia un fenotipo Th2. La IL-4 es importante también en el mantenimiento de las respuestas inmunes alérgicas previniendo la apoptosis de los linfocitos T. La producción de IL-4 por los linfocitos Th2 convierte estas células en refractoras a las influencias antiinflamatorias de los corticosteroides. Otras actividades de la IL-4 incluyen la promoción de la expresión de moléculas de MHC y receptores a IgE de baja afinidad en macrófagos. En contraste a estos efectos proinflamatorios en los monocitos, la IL-4 regula negativamente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inhibe tanto la expresión de los receptores  $Fc\gamma$  como su diferenciación a macrófagos, y regula negativamente la producción de óxido nítrico, IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- $\alpha$  mientras estimula la producción de IL-1ra e IL-10. Otra actividad importante de la IL-4 en la inflamación alérgica es su habilidad para inducir la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) en las células endoteliales. Esto produce adhesión estimulada del endotelio para las células T, eosinófilos, basófilos y monocitos, pero no neutrófilos, como es característico en las reacciones alérgicas. Los receptores a IL-4 pero no a la IL-13, están presentes en los mastocitos donde funcionan al estimular la expresión de receptores a IgE. Una influencia adicional importante de la IL-4 en la inflamación alérgica es su habilidad para inducir la expresión en los mastocitos de la enzima LTC4 sintasa, determinando la capacidad de los mastocitos para producir cisteinil leucotrienos. La IL-4 estimula la producción de mucina y contribuye a la excesiva producción de moco en la vía aérea asmática. Los receptores funcionales de la IL-4 son heterodímeros que consisten en la cadena IL-4R $\alpha$  interactuando con la cadena  $\gamma$  compartida o la cadena IL-13R $\alpha$ 1. Este uso compartido de la cadena IL-4R por la IL-4 y la IL-13 y la activación por esta cadena de la proteína de señal Stat6 explica muchas de las actividades biológicas comunes de estas dos citocinas

#### b) Interleucina 13 (IL-13)

La IL-13 es homóloga a la IL-4 y comparte mucho de sus actividades biológicas en células fagocíticas mononucleadas, células endoteliales, células epiteliales y células B. Por ello, la IL-13 induce el cambio de isotipo a IgE y la expresión de VCAM-1. Los receptores de IL-13 funcionales son un heterodímero que contiene la cadena IL-4R $\alpha$  y una única cadena IL-13 $\alpha$ . Las dos cadenas IL-13 que han sido descritas incluyen la forma activa del receptor IL-13R $\alpha$ 1 y un receptor señuelo, el IL-13R $\alpha$ 2, el cual carece del motivo requerido para el inicio de la cascada de señalización

intracelular. La expresión de IL-13R $\alpha$ 1 está más limitada que la de los receptores de IL-4 e incluye células endoteliales, células B, fagocitos mononucleares y basófilos pero no mastocitos ni células T.

Esta limitada distribución del IL-13R $\alpha$ 1 explica la habilidad única de la IL-4 para inducir la diferenciación de los linfocitos Th2 y la activación de los mastocitos. Sin embargo, la IL-13 es más ampliamente producida que la IL-4 y es más fácilmente identificada en tejido inflamatorio alérgico.

#### c) Interleucina 9 (IL-9)

La IL-9 fue originalmente descrita como un factor de crecimiento de los mastocitos; contribuye a las respuestas alérgicas mediadas por mastocitos a través de su habilidad para estimular la producción de proteasas de estos. La IL-9 ayuda al crecimiento y supervivencia de los linfocitos T antígeno específicos e incrementa la expresión del receptor de alta afinidad de IgE. La IL-9 es derivada de los eosinófilos y los linfocitos Th2. Su producción selectiva por las células TH2 sugiere un papel importante en la inflamación alérgica y, en linfocitos T humanos, esto sólo es compartido con las IL-4, IL-5, IL-13 e IL-25. Otras actividades de la IL-9 incluyendo la inducción de CCL11 (eotaxina-1), de receptores de IL-5 y del receptor de quimiocina 4. Actúa sinérgicamente con IL-4 para estimular la producción de IgE y con la IL-5 para estimular la producción de eosinófilos.

#### d) Interferon- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )

La tercera citocina central para la regulación de la síntesis de la IgE es el IFN- $\gamma$ . Este funciona como inhibidor de las respuestas alérgicas a través de su capacidad para inhibir el cambio de isotipo a IgE y la expresión mediada por IL-4 del receptor de IgE de baja afinidad. La regulación a la baja en la producción de IgE dependiente de IL-4 e IL-13 es un efecto directo del IFN- $\gamma$ , pero fisiológicamente, esto resulta como consecuencia la actividad biológica de los inductores de IFN- $\gamma$ , IL-12 e IL-18.

#### e) Interleucina 5 (IL-5)

La IL-5 es la más importante eosinofiloquetina. En suma a la producción estimulante de eosinófilos, la IL-5 es quimiotáctica para los eosinófilos además de activar eosinófilos maduros, induce secreción de eosinófilos y citotoxicidad estimulada. Otro mecanismo por el cual la IL-5 promueve la acumulación de eosinófilos es a través de su habilidad para regular al alza las respuestas a quimiocinas y a integrinas  $\alpha\delta\beta 2$  en eosinófilos, por ende promueve su adherencia al VCAM-1 expresado por las células endoteliales. La IL-5 prolonga la supervivencia de los eosinófilos bloqueando su apoptosis. La administración de IL-5 a los humanos causa eosinofilia de las mucosas e incrementa la hiperreactividad bronquial. La activación dependiente de IL-5 de los eosinófilos se piensa ahora que es menos importante para la fisiopatología del asma como resultado de las pruebas fallidas usando antagonistas de la IL-5, quizá debido a perfiles de citocinas redundantes con GM-CSF. Estos resultados reflejan las vías independientes de IL-5 hacia la inflamación persistente mediada por eosinófilos pero también las contribuciones no mediadas por eosinófilos en el asma. Otras actividades de la IL-5 incluyen maduración de linfocitos T citotóxicos y diferenciación de basófilos. Otras fuentes de IL-5 incluyen mastocitos, células NKT y quizá los mismos eosinófilos.

#### f) Interleucina 3 (IL-3) y GM-CSF

En adición a la IL-5, dos factores estimuladores de colonias (CSF), la IL-3 y GM-CSF, contribuyen a la actividad de los eosinófilos en la inflamación alérgica a través de sus capacidades para prolongar la supervivencia y activación de eosinófilos. La IL-3 es un factor importante que ayuda al crecimiento de precursores de una variedad de células hemotapoyéticas, incluyendo células dendríticas, eritrocitos, granulocitos (especialmente basófilos), macrófagos, mastocitos y células linfoides. La mayor fuente de IL-3 son los linfocitos T, pero en la inflamación alérgica también es derivada de los eosinófilos y mastocitos

Como la IL-3, el GM-CSF es un factor estimulante de colonias que ayuda a la maduración de las células dendríticas, neutrófilos y macrófagos. El GM-CSF sinergiza con otros CSF para ayudar a la producción de plaquetas y eritrocitos. El GM-CSF es un factor activador para granulocitos maduros y células fagocíticas mononucleares. El papel del GM-CSF en la respuesta alérgica es su habilidad compartida con la IL-3 y la IL-5 para inhibir la apoptosis de los eosinófilos y por consiguiente prolongar la supervivencia de dichas células en los sitios de inflamación alérgica. El GM-CSF es particularmente importante en la vía aérea alérgica ya que mientras los eosinófilos maduros activados pierden su expresión del IL-5R y respuesta a la IL-5, regulan positivamente la expresión de receptores a GM-CSF. Por ello, el GM-CSF y no la IL-5, puede ser responsable de las persistentes supervivencia y función de los eosinófilos en la vía aérea asmática.

#### g) Interleucina 25 (IL-25) e Interleucina 31 (IL-31): Nuevas citocinas derivadas de células Th2 involucradas en el desarrollo de la inflamación alérgica:

La IL-25 fue descrita originalmente como miembro de la familia de la IL-17 (IL-17E) pero debido a su único espectro de actividades se le ha dado una nomenclatura distinta. La IL-25 es producida por los TH2 y contribuye a la secreción de IgE a través de su habilidad para estimular la producción de IL-13 e IL-4. Esta interleucina estimula la liberación de las IL-4, IL-5 e IL-13 de las células no linfoides y de los mismos linfocitos Th2. La IL-25 incrementa la expresión de CCL5 y CCL11, lo cual puede posteriormente contribuir al alojamiento de eosinófilos en los pulmones.

Miembro de la familia de citocinas de la hematopoyetina que incluye a las IL-3, IL-5 y GM-CSF. Es primariamente expresada por los linfocitos Th bajo la influencia de las condiciones Th2. Sus actividades biológicas incluyen la inducción de la expresión de quimiocinas que están involucradas en el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y células T. La sobreexpresión de IL-31 en ratones produce un infiltrado inflamatorio que semeja a una dermatitis atópica. Similarmente, el modelo murino de hiperreactividad de vía aérea demuestra expresión incrementada del receptor de IL-31.

#### 2.3.8. Citocinas antiinflamatorias

Además de las citocinas que estimulan la inflamación alérgica, citotóxica, celular y humoral, varias citocinas tienen predominantemente efectos antiinflamatorios, incluyendo, la IL-1 $\alpha$ , pero también el TGF- $\beta$  y los miembros de la IL-10.

#### a) Factor transformante de crecimiento $\beta$ (TGF- $\beta$ )

El TGF- $\beta$  representa una familia de péptidos que regulan el crecimiento celular, teniendo tanto efecto estimulador como inhibitorio en diferentes tipos de células. Es producido primariamente

por condriocitos, osteocitos, fibroblastos, plaquetas, monocitos y linfocitos T. Los linfocitos TH productores de TGF- $\beta$  han sido propuestos pues representan un fenotipo distinto, ya sea linfocitos Ts/c o linfocitos Th-3.

El TGF- $\beta$  es sintetizado como un precursor inactivo que requiere corte proteolítico para su activación y es un estimulante importante de la fibrosis, incluyendo la formación de matriz extracelular, y promueve la sanación de las heridas y la formación de cicatrices. En inmunidad, es inhibitorio para los linfocitos B y los TH y Ts/c, Inhibe la secreción de inmunoglobulinas por los linfocitos B y la citotoxicidad de los fagocitos mononucleares y células NK. En general, inhibe la proliferación de muchos tipos diferentes de células. La producción de TGF- $\beta$  por las células apoptóticas crea un medio inmunosupresor lo que es una explicación para la ausencia de inflamación y autoinmunidad como consecuencia de muerte celular apoptótica. En contraste con estos efectos antiinflamatorios, el TGF- $\beta$  es un quimioatrayente de macrófagos y ayuda al cambio de isotipo de IgA por las células B. La producción de TGF- $\beta$  en el tejido linfoide del intestino por las células TH3 es responsable de la secreción de IgA y también es crítica para el mantenimiento de ausencia de respuesta inmune a otros patógenos benignos y alérgenos ingeribles, este sería el papel más importante en los procesos alérgicos. El TGF- $\beta$  también es constitutivamente producido en el pulmón sano y puede ayudar a la no respuesta de células B y T. La producción de TGF- $\beta$  por las células regulatorias puede disminuir la inflamación alérgica a través de la capacidad de inhibir la síntesis de IgE y proliferación de mastocitos. En contraste, en la inflamación alérgica, los eosinófilos comprenden la mayor fuente de TGF- $\beta$  y su expresión ha sido descrita como una causa de la fibrosis observada en el asma. Estas influencias conflictivas pro- y antiinflamatorias reflejan las distintas acciones del TGF- $\beta$  como función de cuáles células lo producen, la etapa de la respuesta inmune durante la cual actúa, diferentes vías de señalización a las que se compromete y otras influencias divergentes.

b) Familia de la Interleucina 10: IL-10, 19, 20, 22, 24, 26, 28 y 29

La IL-10 es un producto de numerosas células, incluyendo las TH1 y TH2, linfocitos Tc/s, linfocitos B, mastocitos, células dendríticas y células fagocíticas mononucleares. La fuente de IL-10 de células T primarias son las células T reguladoras (Treg). La IL-10 inhibe la producción de IFN- $\gamma$  la IL-2 por los linfocitos TH1; la IL-4 y la IL-5 por los TH2, las IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 y el TNF- $\alpha$  por los fagocitos mononucleares; y al IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por las células NK. En suma, la IL-10 inhibe el MHC de clase II, el CD23, el ICAM-1 y la expresión del CD80/CD86 por las células dendríticas y otras CPA. La reducción de la expresión del CD80/CD86 inhibe la habilidad de las CPA para proveer las señales accesorias necesarias para la activación de las células T cooperadoras, y este es el paso responsable de la inhibición de la producción de citocinas TH1 y TH2. La expresión constitutiva de la IL-10 por las células dendríticas inmaduras y células fagocíticas mononucleares en el tracto respiratorio de los sujetos normales tiene un papel importante en la inducción y mantenimiento de la tolerancia a los alérgenos y otros bioaerosoles benignos. En contraste, la rinitis y el asma alérgicas están asociadas con la expresión disminuida de la IL-10 en la vía aérea alérgica, lo cual contribuye al desarrollo de un medio inflamatorio y a crear una influencia permisiva en la expresión de las células dendríticas maduras. La IL-10 favorece el cambio de isotipo a IgG4 y funciona como un cofactor de crecimiento para las células T citotóxicas. Por ende, la IL-10 inhibe las citocinas asociadas con la inmunidad celular y la inflamación alérgica mientras estimula la inmunidad humoral y citotóxica.

Nuevos miembros de la familia de la IL-10 incluyen a las IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29. Estas citocinas y sus receptores comparten homología estructural y estructura intrón-exón con la IL-10 y su receptor. En contraste a la IL-10, ninguna de estas citocinas inhibe significativamente la síntesis de citocinas, una actividad que es única para la IL-10.

La IL-19 es expresada por los monocitos en respuesta al LPS. Actúa sobre los monocitos para estimular la secreción de IL-6 y TNF- $\alpha$  y para producir especies reactivas de oxígeno. La IL-19 contribuye a la desviación inmune de los TH2 como también al desarrollo de la inflamación en la vía aérea en modelos murinos de asma, su expresión incrementada se ha observado en pacientes asmáticos.

La IL-20, otro miembro recientemente descrito de la familia de la IL-10, es predominantemente expresada por los monocitos y los queratinocitos de la piel, y está sobreexpresada en la psoriasis. Induce la proliferación de los queratinocitos.

La IL-22 se deriva de los linfocitos T, en particular Th22 y Th1, como también de las células NK y mastocitos, y su expresión es inducida por la IL-9 y el LPS. La actividad biológica predominante para la IL-22 es la inducción de las respuestas de fase aguda en hepatocitos, incluyendo la proteína del suero amiloide A. También activa las defensas inmunes innatas en la piel, vía aérea y células gastrointestinales. Consistentemente con las actividades similares a interferón de estas citocinas, induce la expresión de los antígenos del MHC de clase I. Los receptores de la IL-22 están ampliamente expresados en las barreras pero no en las células inmunes. Por ello, ha sido propuesta como un medio de favorecer las defensas inmunes innatas sobretodo producir la toxicidad asociada con la activación celular diseminada.

La IL-24 es producida por los monocitos como también por los linfocitos Th2 en una modalidad inducible por la IL-4. Fue originalmente descubierta como un factor expresado en las células de melanoma que han sido totalmente diferenciadas a estados no proliferativos. Tiene numerosas actividades antineoplásicas, incluyendo la habilidad de inhibir la proliferación, inducir apoptosis del tumor y montar una fase de respuesta antitumoral.

La IL-26, la cual es primariamente generada por los monocitos y células TH de memoria, es considerada importante en la transformación de células T humanas después de infecciones por virus del herpes. El montaje del receptor de IL-26 está asociado con la inducción de la IL-8 y la IL-10, como también la expresión en la superficie del ICAM-1.

Finalmente la IL-28 y la IL-29 están cercanamente relacionadas a los interferones tipo 1, pero su organización genómica es más similar a los miembros de la familia de la IL-10. Ambas citocinas tienen propiedades antivirales. (Adkinson et al, 2008).

### 3. Hipersensibilidad tipo IV (celular de tipo tardío)

Cuando algunas poblaciones de células TH1 activadas encuentran cierto tipo de antígenos, secretan citocinas que inducen una reacción inflamatoria localizada llamada hipersensibilidad de tipo tardío (DTH). La reacción es caracterizada por amplios influjos de células inflamatorias inespecíficas, en particular macrófagos.

La hipersensibilidad tardía puede ejemplificarse en tres formas diferentes de acuerdo a la ruta por la cual el antígeno pasa el cuerpo. Cuando el antígeno es inyectado en la piel; en hipersensibilidad por contacto donde el antígeno es absorbido por la piel; y en la enteropatía al gluten donde el antígeno es absorbido por el intestino.

El antígeno en los tejidos locales es procesado por células presentadoras de antígeno (CPA) y presentado en moléculas del MHC de clase II. Las células Th1 antígeno específicas que reconocen al antígeno localmente en el sitio de la inyección liberan quimiocinas y citocinas que reclutan a los macrófagos al sitio donde el antígeno se deposita. La presentación del antígeno por los macrófagos reclutados amplifica la respuesta. Las células Th pueden también afectar los vasos sanguíneos locales a través de la liberación de TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  y estimular la producción de macrófagos a través de la liberación de IL-3 y GM-CSF. Finalmente, las células Th1 activan a los macrófagos a través de la liberación de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Histológicamente se presenta un infiltrado de linfocitos Th1, macrófagos, células epiteloides y células de Langhans (células gigantes), que clínicamente se manifiesta con una lesión de tipo granulomatoso caracterizada por nódulos, que se presentan después de 21 días de estar en contacto con el antígeno. Generalmente los antígenos son haptenos o complejos químicos liposolubles, que no pueden ser fagocitados y quedan dentro de las APC. Este tipo de hipersensibilidad se manifiesta en la tuberculosis, lepra e infecciones micóticas, granulomas a cuerpo extraño (“ojos de pescado”), así como en las dermatitis alérgicas por contacto. (Janeway et al, 2001).

### 3.1. Dermatitis por contacto

La dermatitis por contacto representa la mayoría de los eventos ocupacionales relacionados con la piel. Puede ser dividida en cuatro diferentes categorías basadas en su etiología. La dermatitis irritante por contacto es la forma más prevalente. Un agente irritante causa daño directo a la piel de cualquier persona si se aplica en una concentración suficiente por un periodo de tiempo suficiente. No se requiere de sensibilización previa y puede ser inducida por agentes químicos tóxicos. Una segunda categoría es la dermatitis por fotocontacto en la cual un agente químico requiere excitación inducida por la luz en el espectro UV para causar una respuesta cutánea. Estos compuestos pueden ser fotoalérgicos o fototóxicos y pueden ser inducidos por exposición tópica o sistémica. Las reacciones fotoalérgicas requieren sensibilización previa al compuesto mientras que las fototóxicas no.

La categoría final es la dermatitis por contacto alérgica, también conocida como hipersensibilidad por contacto. Está aceptado que la patogénesis de la DCA involucra un proceso mediado por antígenos complejos llevado a cabo en dos diferentes fases en respuesta a la exposición a químicos ambientales: la inducción y la elicitación.

La DCA puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, dependiendo del alérgeno involucrado. La dermatitis por contacto aguda se manifiesta con vesículas, edema y/o pápulas eritematosas. Puede haber prurito extremo y las lesiones se pueden extender más allá de las áreas del contacto inicial. Varias características pueden diferenciar a la DCI de la DCA. La dermatitis irritante por contacto tiende a presentarse como picazón con prurito leve contra el prurito severo de la DCA. Las reacciones pueden ser casi inmediatas con agentes irritantes, mientras que con la DCA estas reacciones pueden tomar de 12-48 horas, después de haber estado en contacto con el antígeno.

### 3.1.2. Mecanismo de sensibilización

Un componente central de sistema inmune epitelial es una subpoblación de células dendríticas (CD) conocidas como células de Langerhans (CL). Durante la fase de iniciación de la DC, el complejo hapteno-proteína (antígeno) es fagocitado y procesado por las células CL. Después de una exposición cutánea a un antígeno, la densidad en el epitelio de las CL disminuye alrededor del 50%, 24 horas después de la exposición. Esta disminución en el número de células no es debida a muerte celular sino a la migración de CL a los nódulos linfáticos locales a través de los vasos linfáticos dérmicos. Las CL también se someten a maduración para ser CPA más eficientes. Además de los cambios en la morfología celular y la capacidad disminuida de capturar antígeno adicional. Las CL exhiben una expresión incrementada del CD83 (un marcador de maduración de las CL), moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), y moléculas coestimuladoras incluyendo CD40, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86). La expresión de estos marcadores es específica para las CL expuestas a haptenos como antígenos incompletos dérmicos, los cuales desatan la migración de las CL. La activación de estos marcadores de superficie celular es importante para una eficiente activación/proliferación de las células Th-1 en los nódulos linfáticos. Estas células Th circulan a lo largo del cuerpo y durante la fase de provocación migran al epitelio para responder a la re-exposición del hapteno.

La migración de las CL de la epidermis a los nódulos linfáticos locales es un proceso altamente complejo que involucra citocinas y quimiocinas. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una citocina importante que media la migración de las CL. Otra citocina proinflamatoria es la interleucina 1 IL-1. Los miembros de la familia de la IL-1 incluyen IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18. Estas tres citocinas están involucradas en la maduración /migración en respuesta al hapteno durante la fase de sensibilización. La IL-1 $\beta$  es particularmente importante. Es rápidamente producida por las CL después de la exposición al hapteno y actúa en los queratinocitos locales para producir TNF- $\alpha$ . La IL- $\beta$  también actúa como IL autócrina para dar una de las dos señales requeridas para la eficiente activación/migración de las CL, con el TNF- $\alpha$  sirviendo como segunda señal.

Las CL inmaduras expresan CCR5 y CCR6, dos receptores CC a quimiocinas. En respuesta al hapteno, las CL regulan positivamente al CCR7, un receptor CC a quimiocinas que es importante para dirigir a las CL a los ganglios linfáticos uniendo a los ligandos CCL19 y CCL21. Estas citocinas son expresadas en la paracorteza de los ganglios linfáticos, resultando en un gradiente que atrae a las CL a los ganglios linfáticos.

Durante la fase de inducción, el hapteno entra el epitelio y reacciona con proteínas endógenas como en la fase de iniciación. El complejo hapteno-proteína es capturado por las CPA, procesado y presentado a las células Th en el epitelio. Aunque las CL son claramente capaces de funcionar como CPA, hay evidencia que indica que no son requeridas durante la fase de inducción. Otros tipos celulares que pueden funcionar como CPA incluyen a los mastocitos y queratinocitos (QC). De hecho, los QC han mostrado que expresan MHC de clase II y exhiben propiedades similares a CPA en respuesta a la exposición a un hapteno.

Los QC expresan receptores para IL-1, los cuales responden a la IL-1 $\beta$  derivada de las CL, llevando a la expresión de TNF- $\alpha$ , la segunda señal necesaria para la activación y migración de las CL. Los QC pueden también expresar ICAM-1 en presencia de IFN- $\gamma$ . Las células Th, expresan el CD11 $\alpha$  el cual se une al ICAM- $\alpha$  (CD54) en los QC, por ello facilitan la infiltración de células Th en la epidermis. Sin embargo, a diferencia de las CPA profesionales, los QC expresan sólo mínimamente el CD80 o el CD86. Estas moléculas son segundas señales importantes que

permiten la activación de la respuesta inmune antígeno específica. En ausencia del CD80/CD86, la presentación de antígeno en el contexto de MHC de clase II lleva a la anergia clonal y tolerancia.

La IL-12 es producida por las CPA su función es exacerbar las reacciones de hipersensibilidad celular suprimiendo las citocinas regulatorias IL-4 e IL-10. Asimismo, estimulan el desarrollo de las células T para favorecer a las células Th1 por la regulación positiva del IFN- $\gamma$  en las células T. Los dermoalergenos disparan la producción de IL-12 por los queratinocitos, llevando a la proliferación de células Th1.

También el IFN- $\gamma$  es producido por las células T CD8+ en la hipersensibilidad por contacto, este incrementa la infiltración de células mononucleadas, dispara la regulación positiva del ICAM-1, una molécula importante para la quimiotaxis e induce la expresión del MHC clase I, importante para la presentación del antígeno. (Janeway et al, 2001).

### 3.1.3. Células involucradas

#### a) Linfocitos B

Dos tipos de células B productoras de anticuerpo han sido identificadas, Las células B-1 y las B-2. Las células B-2 son las clásicas células B que circulan en los órganos linfoides, se someten a re-arreglos dependientes de células T en su isotipo y producen todas las subclases de anticuerpos. Por el contrario, las células B-1 son células T independientes, no forman centros germinales y no se someten a re-arreglos en el DNA y son la fuente principal de IgM encontrada normalmente en la circulación.

Es importante notar que las células T circulantes sensibilizadas son incapaces de mediar las respuestas de hipersensibilidad por contacto o de tipo tardío después de la exposición al antígeno en ausencia de anticuerpos antígeno específicos. Diferentes datos indican que en respuesta a un hapteno, las células B-1 rápidamente proliferan y producen IgM en circulación que activa el complemento. C5a dispara la inflamación al unirse a los receptores C5a en los mastocitos y plaquetas llevando al reclutamiento de las Células T efectoras.

#### b) Células NKT

Las células NKT son un único subconjunto de linfocitos caracterizado por su expresión del CD161 y de las cadenas  $\alpha/\beta$  del receptor de células T. Aunque expresan un TCR, una amplia mayoría de células NKT no se someten a re-arreglos en respuesta a antígenos; las células NKT expresan una cadena  $\alpha$  invariable apareada con una cadena  $\beta$ . Actualmente se considera que las células NKT juegan un papel central en la patogénesis de la DCA. Recientes estudios sugieren que las células NKT activan a las células B a través de la secreción de la IL-4 por las células NKT. También son activadas rápidamente después de la exposición al hapteno para producir IL-4, que activa a las células B-1 que en presencia del hapteno producen IgM. (Janeway et al, 2001).

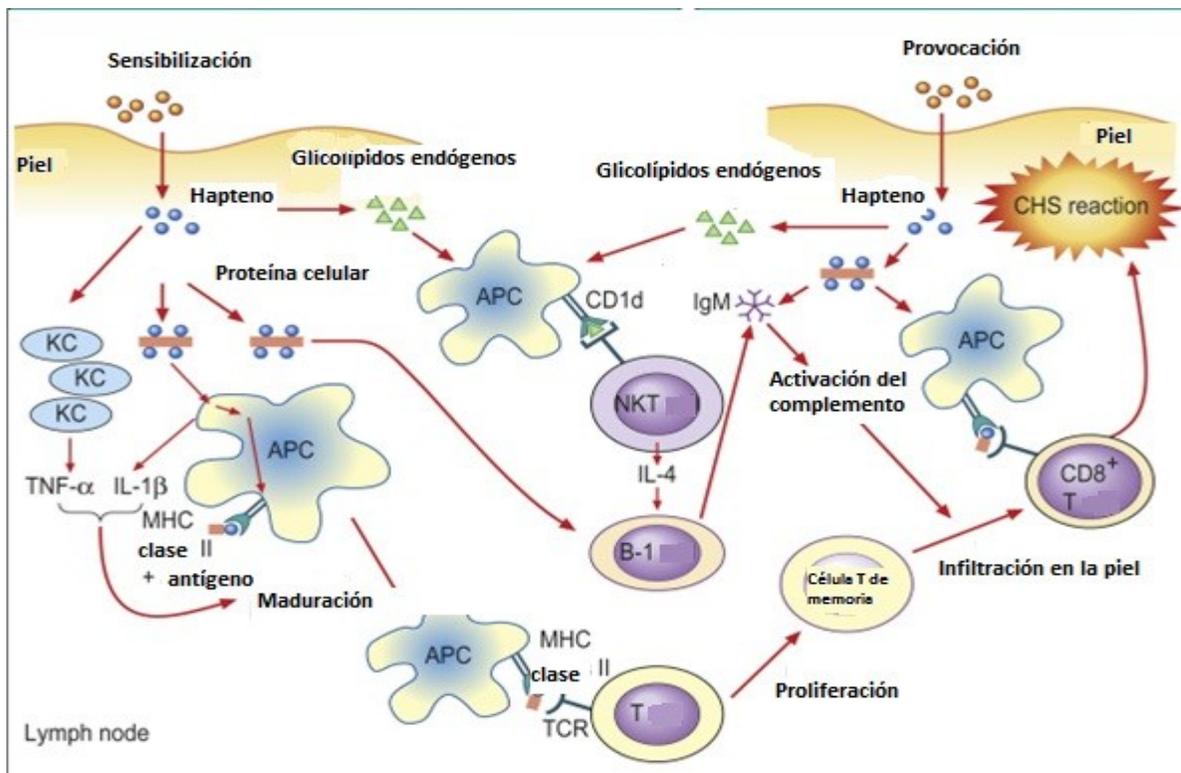


Figura 5- Representación esquemática de las fases de sensibilización y provocación de la DCA. Durante la fase de sensibilización, el hapteno aplicado a la piel interactúa con las proteínas celulares para formar complejos hapteno-proteína (antígeno) el cual es engullido por las células presentadoras de antígeno en contexto del MHC de clase II. La aplicación cutánea del hapteno activa a los queratinocitos (KC) para liberar citocinas, como el TNF- $\alpha$ , que funciona junto con el IL-1 $\beta$  derivada de las CPA para promover la maduración de la CPA y su migración a los ganglios linfáticos. En los ganglios linfáticos locales la célula activa a las células T antígeno específicas para proliferar en células T de memoria. La aplicación cutánea del hapteno también lleva a la liberación de glicolípidos endógenos no caracterizados, los cuales son presentados por las CPA en contexto de CD1d a las células NKT, llevando a la liberación de IL-4. Las células B en presencia de la IL-4 y el antígeno son activadas y liberan a la circulación IgM. Durante la fase de provocación, la IgM interactúa con el complejo hapteno-proteína para inducir la activación del complemento, llevando a la liberación de factores inflamatorios y quimiotácticos de los mastocitos y células endoteliales. En consecuencia, las células T CD8+ antígeno-específicas migran al sitio de aplicación del hapteno e interactúan con las CPA, resultando en las manifestaciones clínicas de la DCA.

#### 4. Alergia al látex

La Goma Natural del Látex (GNL) (cis-1,4-poliisopreno) es un fluido lechoso obtenido primariamente del árbol de la *Hevea brasiliensis*. El látex y los productos de caucho son sustancias encontradas en muchos objetos presentes en los hospitales y en el ambiente cotidiano. Desde los años 80, el incremento en la incidencia de la anafilaxia por látex ha sido asociado con el incremento en el uso de los guantes debido a las Precauciones Universales. Los primeros casos de alergia a la goma natural del látex (GNL) fueron descritos en 1979-1980. (Cisteró Bahima et al, 2004).

Durante los 80's y los 90's, la alergia a la GNL ha llevado a muchas preocupaciones, particularmente en ciertos grupos ocupacionales expuestos a los alérgenos del látex. Entre estos se encuentran los trabajadores del área de la salud así como los pacientes con espina bífida quienes constituyen las poblaciones mayormente expuestas a varios productos de GNL y tienen una alta frecuencia de alergia al látex. (Kurup et al, 2005).

Subsecuentemente, las reacciones alérgicas a las proteínas del látex han sido reportadas con frecuencia debido al uso en todo el mundo de los productos de látex, como equipo médico, guantes de limpieza y profesionales, condones, globos y pelotas, calzado, equipo deportivo, etc.

Aproximadamente 400 productos son usados en la comunidad médica. Estos están compuestos de dos tipos de sustancias que pueden causar problemas médicos: antioxidantes químicos y proteínas naturales asociadas con las reacciones mediadas por IgE. Los antioxidantes químicos pueden causar hipersensibilidad de tipo IV. La dermatitis irritante no es alérgica, sólo es la inflamación de la piel causada por irritación química que no involucra al sistema inmune (Binkley et al, 2005).

Los guantes de látex son la mayor fuente de las proteínas de látex y están implicadas en la mayoría de los casos de reacciones frente a este. Estas proteínas no están sujetas a hidrólisis y desnaturalización durante su procesamiento. Las partículas de látex son generalmente insolubles en agua pero son más solubles en presencia de amoníaco, el cual es usado para estabilizar y preservar el látex comercial

No hay ninguna regulación gubernamental que exija a las compañías etiquetar el contenido de proteínas de látex en los guantes. El talco usado como agente para colocar los guantes, actúa como acarreador de alergenos al unirse a estas proteínas. Las partículas de talco-látex son liberadas en el aire e inhaladas y pueden llevar a síntomas respiratorios (3). Frecuentemente los productos médicos usados que contienen látex incluyen catéteres urinarios, torniquetes, émbolos de jeringas, almohadillas para electrocardiograma, cinta, etc. Es muy difícil predecir cuál dispositivo y marca contienen látex sin el etiquetado apropiado. El 30 de septiembre de 1998, la F.D.A. ordenó que los productos que contengan látex deben ser etiquetados con la leyenda: "precaución: el empaque de este producto contiene goma natural de látex que puede causar reacciones alérgicas". (Hepner et al, 2003).

#### 4.1. Manifestaciones clínicas de alergia al látex

##### 4.1.1. Dermatitis por contacto irritante (DCI)

La reacción más común después de usar guantes de látex es la aparición de áreas irritadas y piel seca en manos. Las manifestaciones se pueden presentar de minutos a horas después de la exposición a guantes de látex con talco u otros químicos. Estas reacciones son inducidas por los efectos irritantes del lavado de manos repetido, el uso de detergentes o sanitizantes o el pH alcalino de los guantes empolvados con talco, y no intervienen mecanismos inmunitarios. Dichas manifestaciones pueden ocurrir desde la primera exposición y no ponen en peligro la vida del paciente. Se observa similarmente a una abrasión por polvo, localizada en manos con una pérdida del estrato córneo de la piel lo que eventualmente lleva a inflamación, comezón y enrojecimiento de la misma. La extensión de la reacción depende de factores físicos como el tiempo de exposición y la temperatura corpórea. (Adkinson et al, 2008).

##### 4.1.2. Dermatitis por contacto alérgica de tipo tardío (DCA)

La dermatitis por contacto es más comúnmente producida por guantes de goma, zapatos, equipo deportivo y dispositivos médicos; aparece 1 o 2 días después del contacto con el producto y no

pone en peligro la vida del paciente. La DCA es una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío mediada por células contra moléculas de bajo peso molecular y antioxidantes contenidos en los productos de goma como tiuranos, carbamatos y mercaptocompuestos. Después de la primera exposición se presentan vesículas con eritema alrededor, escamas y costras melicéricas. El diagnóstico de la DCA a la goma del látex está basado en la historia clínica, la morfología de las lesiones en la piel y su distribución, un diagnóstico específico es establecido por la prueba del parche con químicos que se adicionan a la goma del látex. (Adkinson et al, 2008).

#### 4.1.3. Reacciones de hipersensibilidad tipo I o mediadas por IgE

Estas reacciones son las más severas y pueden llevar a una alta morbilidad o mortalidad. En la primera exposición los pacientes son sensibilizados y producen IgE específica contra *Hev b*. Las proteínas de *Hev b* actúan como antígenos activando a las células T cooperadoras CD4+ tipo II (Th2), éstas inducen a las células B a formar anticuerpos específicos de la clase IgE contra *Hev b* que son secretados por las células plasmáticas. Las IgE's se unen a mastocitos y basófilos. En una re-exposición, las proteínas de *Hev b* forman un enlace cruzado con la IgE unida a la membrana de células cebadas disparando la reacción alérgica que va desde urticaria hasta choque anafiláctico. La exposición aérea a dichas proteínas puede desencadenar reacciones leves como urticaria local, rinitis y conjuntivitis. Sujetos monitoreados en hospitales y salas de operación con diferentes niveles de aeroalergenos de látex demostraron que la sensibilización y los síntomas respiratorios son más probables a desarrollarse si el nivel de aeroalergenos de látex es mayor a 0.6 ng/m<sup>3</sup> (Baur et al, 1998). Las reacciones severas ocurren en breve después de exposiciones parenterales o en lamembrana de las mucosas; los efectos de esta exposición incluyen enrojecimiento, vasodilatación, broncoespasmo severo y permeabilidad vascular incrementada con edema y colapso cardiovascular. Las presentaciones clínicas después de un choque anafiláctico en porcentaje fueron: síntomas cardiovasculares (73.6%), síntomas cutáneos (69.6%) y broncoespasmo (44.2%) en tres estudios diferentes (Lexenaire et al, 2001).

Manifestaciones como la urticaria y el angioedema pueden ser enmascarados por la presencia de cortinas quirúrgicas, la broncoconstricción leve o la hipotensión pueden ser enmascaradas por la presencia de otros anestésicos o puede ser difícil reconocerlas porque pueden mimetizarse con reacciones fisiológicas que se presentan durante la anestesia. Por consiguiente, sólo una de las reacciones severas antes mencionadas puede ser reconocida y el único síntoma presente puede ser el colapso cardiovascular. (Hepner et al, 2003).

#### 4.1.4. Urticaria por contacto

La urticaria por contacto de tipo inmediato es la más común de las manifestaciones alérgicas al látex, particularmente en los pacientes que trabajan en el área de la salud. Los síntomas aparecen de 10 a 15 minutos después de que los guantes son puestos y son erróneamente atribuidos al polvo de los guantes o al lavado de manos. Esta se manifiesta con lesiones edematosas elevadas (ronchas), con aspecto de "piel de naranja" de color amarillento, con eritema en la periferia, de unos cuantos milímetros a varios centímetros de tamaño, muy pruriginosas. De evolución fugaz.

#### 4.1.5. Rinitis y asma

La inhalación de las partículas de talco cubiertas por las proteínas del látex puede provocar rinitis y asma en personas sensibilizadas. Las proteínas del látex son absorbidas lentamente cuando la exposición se da por vía aérea y los síntomas se dan aproximadamente 30 min después de la exposición. La mayoría de estas personas son altamente atópicas, con historias de rinitis alérgica estacional causada por pólenes o asma alérgica causada por ácaros del polvo casero o a saliva y epitelios y pelo de animales. (Hepner et al, 2003).

#### 4.1.6. Anafilaxia

Las personas sensibilizadas al látex pueden experimentar anafilaxia durante una variedad de situaciones médicas incluyendo cateterismo, cirugía o en el parto. Los individuos sensibilizados con espina bífida son particularmente proclives a anafilaxia al látex inducida durante la cirugía.

Otras condiciones que pueden asemejar al choque anafiláctico deben ser consideradas. La liberación de histamina, con manifestaciones en la piel como ronchas pueden ocurrir por el uso frecuente de medicamentos como morfina y relajantes musculares que no despolarizan la membrana. El broncoespasmo puede ser secundario a un ataque asmático, obstrucción de la rama derecha, anestesia inadecuada, pneumotórax, obstrucción mecánica, intubación endobronquial, aspiración pulmonar, edema pulmonar o embolia pulmonar. La historia médica, el tiempo del evento y la presentación clínica son esenciales para dar un buen diagnóstico de cuál es la causa que provoca dichos síntomas. (Adkinson et al, 2008).

#### 4.1.7. Síndrome de alergia oral (SAO)

El síndrome de alergia oral (SAO) es una condición médica caracterizada por síntomas alérgicos inmediatos restringidos a la mucosa oral mediados por IgE, que pueden involucrar comezón, dolor punzante y edema vascular de los labios, lengua, paladar y faringe de inicio rápido, ocasionalmente acompañado por comezón en la oreja y la sensación de opresión en la garganta. Usualmente estos síntomas se resuelven gradualmente. Un ejemplo típico de SAO es cuando aparecen síntomas orales cuando un paciente alérgico al polen del abedul (*Betula verrucosa*) ingiere alimentos de la familia *Rosaceae* (manzana, durazno, pera, cereza, etc.). Se ha reportado que el síndrome látex-frutas también provoca SAO. (Kondo y Urisu, 2009)

#### 4.2. Antígenos que causan SAO

Los alérgenos mayores responsables de los síntomas del SAO pertenecen al grupo que exhibe un alto nivel de homología con *Bet v 1*, un alérgeno mayor del polen del abedul, el siguiente grupo más frecuente es el que involucre alérgenos alimenticios que muestran alto nivel de homología con *Bet v 2* (profilina), otro alérgeno del abedul. *Bet v 5* y *6* están también reportados como participantes en la reactividad cruzada, pero la mayoría de la reactividad cruzada pertenece a *Bet v 1* y *2*. En el árbol del cual se obtiene la GNL (*Hevea brasiliensis*) se ha caracterizado un alérgeno que pertenece al grupo de *Bet v 2* (profilinas), este alérgeno también es conocido como profilina y recibe el nombre de *Hev b 8*. Adicionalmente, se ha reportado que pacientes alérgicos al kiwi y al plátano presentan síntomas del SAO ya que ambos poseen una molécula alérgénica similar a *Bet v 2*. (Kondo y Urisu, 2009).

Alergenos del látex/polen clase 2			Alergenos de alimentos		
<b>Homólogos a Bet v 1</b>					
<i>Aln g 1</i> (aliso) <i>Car b 1</i> (carpe) <i>Cor a 1</i> (avellana)	<i>Bet v 1</i> (abedul) <i>Cas s 1</i> (castaño) <i>Que a 1</i> (roble blanco)	<i>Api g 1</i> (apio) <i>Fra a 1</i> (fresa) <i>Pru av 1</i> (cereza)	<i>Ara h 8</i> (cacahuete) <i>Gly m 4</i> (haba) <i>Pyr c 1</i> (pera)	<i>Cor a 1</i> (avellana) <i>Mal d 1</i> (manzana) <i>Sol t 1</i> (papa)	<i>Dau c 1</i> (zanahoria) <i>Pru ar 1</i> (chabacano) <i>Vig r 1</i> (frijol)
<b>Profilinas</b>					
<i>Art v 4</i> (artemisa) <i>Cyn d 12</i> (pata de gallo) <i>Ole e 2</i> (Olivo)	<i>Bet v 2</i> (abedul) <i>Hel a 2</i> (girasol) <i>Phe p 12</i> (timoteo)	<i>Ana c 1</i> (piña) <i>Cit s 2</i> (naranja) <i>Gly m 3</i> (haba) <i>Mus xp 1</i> (plátano)	<i>Ara h 5</i> (cacahuete) <i>Cor a 2</i> (avellana) <i>Lit c 1</i> (lichi) <i>Pru av 4</i> (cereza)	<i>Api g 4</i> (apio) <i>Cuc m 2</i> (melon) <i>Lyc e 1</i> (tomate) <i>(Pru p 4)</i> (durazno)	<i>Cap a 2</i> (pimiento) <i>Dau c 4</i> (zanahoria) <i>Mal d 4</i> (manzana) <i>Pyr c 4</i> (pera)
<b>Alergenos inhalados</b>			<b>Alergenos de alimentos</b>		
<b>Árboles</b>	<b>Malezas</b>	<b>Frutas/vegetales</b>		<b>Semillas</b>	
<i>Cas s 8</i> (castaño) <i>Pla a 3</i> (árbol sicomoro) <i>Hev b 12</i> (látex)	<i>Art v 3</i> (artemisa) <i>Par j 2</i> (parietaria) <i>Par o 1</i> (parietaria)	<i>Aspa o</i> (espárrago) <i>Cit l 3</i> (limón) <i>Fra a 3</i> (fresa) <i>Lyc e 3</i> (tomate) <i>Pru ar 3</i> (chabacano) <i>Pru d 3</i> (ciruela) <i>Vit v 1</i> (uva)	<i>Bra o 3</i> (col) <i>Cit s 3</i> (naranja) <i>Lac s 1</i> (lechuga) <i>Mal d 3</i> (manzana) <i>Pru av 3</i> (cereza) <i>Pru p 3</i> (durazno) <i>Zea m 14</i> (maíz)	<i>Cor a 8</i> (avellana) <i>Jug r 3</i> (nogal)	

Tabla 2.- Principales frutas y vegetales reportadas que pueden causar Síndrome de Alergia Oral.

GRUPO	DEFINICIÓN	ALIMENTOS
I	Asociaciones frecuentes y significativas	Plátano, aguacate, kiwi, castaña
II	Asociaciones significativas, poco frecuentes	Patata, mariscos
III	Asociaciones comunes estadísticamente	Papaya, tomate, piña, mango, higo, frutos secos, no significativas melón, frutas rosáceas (cereza, manzana...)
IV	Asociaciones menos comunes	Guayaba, pescado, zanahoria, pera, fresa, cacahuete, pimiento, uva.
V	Casos aislados	Coco, orégano, salvia, leche, espinaca, alubia verde, remolacha, etc.

Tabla 3.- Hipersensibilidad a alimentos asociada con alergia al látex.

#### 4.3. Grupos de riesgo

Los trabajadores del área de la salud, así como trabajadores con exposición ocupacional como peluqueros, trabajadores de servicio de comida, oficiales de policía, pacientes con antecedentes de atopia y niños con espina bífida o anomalías genitourinarias que se han sometido a múltiples cirugías están en alto riesgo de sensibilidad al látex. Los pacientes adultos que se han

sometido a múltiples cirugías tienen una frecuencia de incidencia menor de sensibilización al látex que los niños con espina bífida.

La exposición ocupacional al látex es común en las enfermeras que trabajan en la unidad de cuidados intensivos o en la unidad de cuidados post-anestesia quienes se cambian de guantes aproximadamente 50-100 veces al día. Una inspección conducida a los residentes y al área de anestesia del Hospital de Brigham de Mujeres en Boston MA, USA demostró que el promedio de cambio de guantes es de 15-20 veces al día. La prevalencia de la sensibilización al látex es menor del 1% en población normal no atópica, donde la prevalencia entre pacientes del área de la salud va del 3% al 12%. La incidencia de sensibilización al látex, medido por niveles de IgE, en pacientes ambulatorios quirúrgicos en una institución fue 6.7%.

Un trabajador del área de la salud que es atópico está en alto riesgo, y el riesgo se incrementa si se tienen cirugías previas. Los anesthesiólogos tienen una prevalencia de sensibilización y alergia al látex de 12.5% y 2.4% respectivamente. Los anesthesiólogos de adultos se cambian de guantes más a menudo que los anesthesiólogos pediátricos y se ha demostrado que tienen una prevalencia incrementada de sensibilización al látex. No hay riesgo incrementado de alergia al látex con la edad, raza o sexo, y la exposición es el factor más significativo para generar alergia al látex. (Hepner et al, 2003).

#### 4.4. Alérgenos

Se denominan alérgenos a los antígenos que inducen una reacción alérgica mediada por IgE. Los alérgenos son moléculas de naturaleza proteica, glicoproteica, polisacáridica, lípidos derivados y ácidos nucleicos. Estos se encuentran distribuidos en una gran cantidad de partículas, fundamentalmente incluidas en tres reinos: *Animalia*, *Plantae* y *Fungae*. Se clasifican de acuerdo a como están en contacto con las especies mayores de seres vivos, sobre todo con los humanos. Estos se clasifican según la vía de entrada en:

- 1.- Inhalables aeroalérgenos o neumoaérgenos
- 2.- Ingeribles o trofoalérgenos
- 3.-Parenterales o inyectables
4. Contactantes o dermoalérgenos.

Existen alérgenos que pueden ser arrastrados por el agua de vaporización y ponerse en contacto con la mucosa nasal de pacientes atópicos, denominados alérgenos osmilógenos. Los alérgenos inhalables son los responsables de las enfermedades alérgicas respiratorias como rinitis, rinoconjuntivitis, rinosinusitis y asma alérgicos. Estos involucran a pólenes, ácaros, *detritus* de cucarachas, polvo doméstico, conidios y micelios de hongos microscópicos, pelos, epitelios y salivas de animales, principalmente. Son de carácter anemofílico. Se trata de partículas ubicuas a las que todos los individuos estamos expuestos. El hecho de que actúen como alérgenos no depende de propiedades intrínsecas que los distinguen del resto de antígenos convencionales sino de la capacidad atópica del individuo para desarrollar una respuesta sostenida e incrementada de anticuerpos IgE contra ellos. Los aeroalérgenos pueden estar siempre en el hábitat del paciente alérgico y ser perennes (continuos) o ser estacionales (paroxísticos).

Para conocer su naturaleza es necesario analizar la composición del extracto antigénico, que es una mezcla heterogénea de proteínas y/o glicoproteínas en solución, derivada del tratamiento de partículas antigénicas en estado crudo con soluciones acuosas. Las moléculas alergénicas son hidrosolubles. En dicho extracto se hallan tanto las moléculas alergénicas como otros componentes irrelevantes desde el punto de vista alergénico y sustancias irritantes inespecíficas (endotoxinas, micotoxinas y moléculas vasoactivas) que hay que distinguir de las propiamente alergénicas. Las moléculas con carácter alergénico tienen un peso molecular que va de los 10,000 a 45,000 daltones.

Cuando un extracto alergénico es sometido mediante radioinmunolectroforesis (XRIE) u otros métodos relacionados se separan los antígenos que lo integran, esta metodología es conocida como “alergograma”, este estudio indica la cantidad de IgE específica reactiva contra cada antígeno que lo compone. Así, se determina el “alergeno mayor” el cual enlaza al menos el 50% de IgE, el o los “alergenos intermedios” en un 30%, mientras que el o los “alergenos menores” enlazan el 10% de IgE específica, de una mezcla de sueros de pacientes alérgicos a ese alergeno en particular. (Fireman, 2007).

La nomenclatura internacional está determinada por el consenso internacional y la IUIS (Unión Internacional de Sociedades de Inmunología), denominan a los alérgenos tomando en cuenta las tres o cuatro primeras letras del nombre en latín del género y primera letra de la especie en itálica, asignándole un número romano a cada alergeno desde el mayor hasta los menores, por ejemplo en el caso del ácaro más alergénico que se encuentra en el polvo de casa llamado *Dermatophagoides pteronyssinus* el alergeno mayor es el *Derm p-I*, una glicoproteína de 25.5 Kd de peso molecular, el alergeno intermedio es el *Derm p-II*, una proteína de 14 Kd. De tal manera que en la actualidad se conocen las propiedades químicas y fisicoquímicas de muchos alérgenos. (Longbottom, 1989).

Los extractos alergénicos, se emplean en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. La IUIS ha definido criterios y creado preparaciones estándar que sirven de referencia para la preparación de los múltiples extractos por las distintas compañías farmacéuticas. A medida que se han ido identificando y aislado un mayor número de antígenos alergénicos, la nomenclatura se ha ido expandiendo. (Marsh, Lowenstein, Platts-Mills, 1980).

## 5. *Hevea brasiliensis*

### 5.1. Nombres comunes

Nombre Común	Idioma
Yegoma zaf.	Amhárico
Kyetpaung	Burmés
Caoutchouc tree, hevea, rubber, rubber Wood	Inglés
Caoutchouc, caoutchouc de para, hévéa	Francés
Parakautschukbaum	Alemán
kayu getah, kayu karet, pokok getah para	Indonesio
Jaang	Lao (Sino-Tibetano)
Kayu getah, pokok getah para	Malayo
Caucho	Español

## Descripción

En las plantaciones, el árbol de *Hevea brasiliensis* es de crecimiento rápido y raramente excede los 25 metros de altura, pero en su estado natural, estos árboles pueden llegar a medir más de 40 m. El tronco, usualmente recto o cónico, no tiene ramas en 10 m de altura o más, y mide alrededor de 50 cm de diámetro; la superficie de la corteza es suave, marcada con aros, de gris a café pálido, la corteza interna es café pálido con abundante látex blanco; la corona es cónica y sus ramas delgadas. Su raíz tiene un sistema bien desarrollado desde la raíz principal y las ramas que se derivan de ésta. Sus hojas están alternadas, palmeadas y cada hoja con tres folletos. Los folletos son elípticos y peciolados, con una glándula basal, punteada en la parte superior con longitudes que varían arriba de los 45 cm. El glabro, con margen entero y venas pinadas. Sus flores en forma de panículas axilares piramidales producidas simultáneamente con nuevas hojas y arregladas en forma de cimosa. De flores pequeñas, verdiblanco, dioicas, sin pétalos, las flores femeninas usualmente más grandes que las masculinas. En la flor masculina, el gineceo está compuesto de tres carpelos unidos formando un ovario trilobulado de tres células igualmente con un óvulo en cada célula. Las semillas son grandes, ovoides, ligeramente comprimidas, brillosas, de 2-3.5 x 1.5-3 cm, la testa gris o café pálido con puntos irregulares café oscuro, líneas y manchas. La testa se deriva del progenitor femenino y la forma de la semilla es determinada por las presiones de la cápsula, es posible identificar el progenitor femenino de cualquier semilla por sus marcas y su forma. Las semillas pesan de 2-4 g. Su nombre genérico es derivado de una palabra local en el Amazonas, “heve” que significa goma.

El látex lechoso del *Hevea brasiliensis*, producidos por un sistema secretor especial en el floema, es la materia prima para la goma natural. El látex es un recurso renovable que puede ser sustentablemente obtenido sin dañar el árbol. El látex es resistente al agua, no conduce la electricidad, es durable y lo más importante, es altamente elástico. Estas propiedades útiles son debidas a la larga y compleja estructura molecular de la goma.

### 5.1.2. Geografía y Distribución

Nativo: Bolivia, Brasil, Colombia, Perú, Venezuela

Exótico: Brunei, Camboya, China, Etiopía, India, Indonesia, Laos, Liberia, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Sri Lanka, Tailandia, Uganda, Vietnam, Papúa Nueva Guinea, Nigeria, Camerún, Costa de Marfil, Gabón.

Durante el siglo pasado, la goma fue un producto del bosque, obtenido principalmente de los árboles silvestres de hevea en la cuenca del Amazonas; a menudo crece en las áreas inundadas periódicamente, pero los árboles más grandes se encuentran en las mesetas donde hay mejor escurrimiento. En su hábitat natural, forma parte de la parte de en medio del bosque tropical. El hevea es exitosamente cultivado en condiciones húmedas de la tierra baja tropical, aproximadamente a 15° N y 10° S, con pequeña variación de temperatura. Plantar este árbol arriba de los 400-500 m de altura no es recomendable porque estos árboles a grandes altitudes tienden a ser más pequeños, con menor crecimiento y con producción reducida tanto de látex como de madera. En áreas muy lluviosas, el drenaje del suelo es importante. En algunas áreas, el hevea puede tolerar de 2-3 meses de sequías. Vientos fuertes pueden romper las ramas y el tronco.

La producción de la goma natural está ahora concentrado en sólo unos pocos países. Los tres productores mayores asiáticos Malasia, Indonesia y Tailandia suman el 80% del total mundial. Los otros dos productores asiáticos Sri Lanka e India y los dos productores africanos Nigeria y Liberia suman juntos el 12% del total mundial.

Límites biofísicos

Altitud: 300-500 m

Temperatura media anual: 23-35°C

Precipitación pluvial anual: 1500-3000 mm

Tipo de suelo: suelos no muy ácidos (pH: 4-8), la cal es dañina, suelos superficialmente o pobremente drenados deben ser evitados.

### 5.1.3. Biología reproductiva

Las flores masculinas y femeninas de la misma inflorescencia se encuentran en una proporción 1:60-80. El florecimiento dura aproximadamente 2 semanas. Algunas flores masculinas abren primero y se desprenden después de un día. Seguidos por las flores femeninas, que están abiertas de 3-5 días, después de los cuales el resto de las flores masculinas abren. Ni las flores femeninas ni las masculinas secretan néctar. Las flores son polinizadas por insectos como abejas y mosquitos (géneros *Atrichopogon*, *Dasyhelea* y *Forcipomyia*). Sólo algunas clonas son autocompatibles, pero la mayoría de ellas se benefician de la polinización cruzada o la polinización con ayuda del ser humano. Después de la polinización, los frutos maduran abren explosivamente de 6-7 meses, esparciendo semillas a distancia de los árboles madre. El viento parece no jugar ningún papel en la fertilización. Esta última ocurre 24 horas después de la polinización.

*Hevea brasiliensis* es miembro de la familia *Euphorbiaceae*. Existen 11 especies de ésta.

Las plantas de la familia *Euphorbiaceae* son en su mayoría hierbas monoicas, arbustos y árboles algunas veces suculentos y parecidos a los cactus, y comprenden una de las más grandes familias de plantas con aproximadamente 3000 géneros y 7500 especies que son caracterizadas por la savia lechosa.

### 5.1.4. Cultivo

Métodos de propagación

El árbol de hevea puede ser propagado a través de la semilla o vegetativamente. Las semillas son colectadas y sembradas frescas porque pierden vitalidad rápidamente (de 7-10 días). Usualmente 2 o más semillas por orificio son plantadas, y luego las plántulas son selectivamente adelgazadas o plantadas en un vivero. Las semillas germinan de 1-3 semanas, dependiendo de las condiciones climáticas y de qué tan fresco es el ambiente. Las semillas crecen de 1-1.5 m en 6 meses. La propagación vegetativa es a través de la tala. Las plántulas hacen buenos cortes, pero los árboles portadores de goma no hacen tan buenos cortes. El área para su plantado debe ser despejada,

alineada y marcada con caminos y drenaje. Los hoyos deben ser cavados con medidas de 75x75x75 cm o 90x90x90 cm, y llenados con tierra o estiércol. El control de malezas es imperativo en las plantaciones de árbol de hevea. Es preferible establecer una cobertura de leguminosas después de transplantar en el campo. La poda de los árboles para remover las plantas parásitas es esencial. Se recomienda utilizar fertilizantes y aplicarlos en el tiempo y dosis adecuados. El ciclo de vida de una plantación de hevea es de 30-35 años, después de los cuales es necesario volver a plantar

#### 5.1.5. Usos

##### Productos

**Comida:** Aunque son venenosas, las semillas de hevea se pueden comer durante una hambruna después de ser procesadas, lo cual involucra que estas sean remojadas por periodos prolongados o hervidas para remover los compuestos derivados del cianuro. Algunas de zonas más densas de hevea en el Amazonas se piensa que lo son debido a enriquecimiento artificial por los pueblos indígenas para incrementar el abastecimiento de comida. Las semillas contienen de 40-50% de aceite, el cual es adecuado para ser usado como alimento.

**Forraje:** Las semillas son a veces comidas por el ganado. Se puede fabricar ciertas clases de tortilla para alimentar al ganado o guardarse como alimento de reserva para el mismo.

**Apicultura:** Gran cantidad de néctar es secretada fuera de las flores que es una importante fuente de miel.

**Combustible:** La madera del hevea fue anteriormente un producto ignorado de las plantaciones de este árbol y usada para la producción de carbón vegetal o como leña, para la producción de ladrillos o para el secado del tabaco.

**Fibras:** Pedazos y otros residuos del árbol han sido usados exitosamente en Malasia para la producción de corcho y fibras de mediana densidad.

**Madera:** En el centro es de color beige claro, a menudo con un toque de rosa cuando está fresca, y cuando se expone se oscurece hasta varias tonalidades de color café, no está claramente delimitado en la zona de la albura. Las líneas de la madera son rectas y ligeramente enclavadas. Su textura es moderadamente tosca pero uniforme. El aserrín muestra en ocasiones manchas oscuras con la inclusión de trozos de corteza. En el aserrín fresco se distingue un característico y distintivo olor a látex. La importancia de la madera de las plantaciones de hevea es actualmente muy reconocida, y en la parte sur de Asia es plantado únicamente para la producción de madera. La mayoría de esta es usada en la fabricación de muebles. Otros usos incluyen acabados interiores, moldeo por ejemplo para los paneles de las paredes, marcos para cuadros, cajones, gabinetes y otros accesorios, duelas, utensilios para el hogar, cajas, baúles, libreros, etc. La madera es moderadamente durable cuando se expone al ambiente, no debe ser usada para propósitos exteriores.

**Látex o goma:** El látex, es obtenido al golpear los troncos de los árboles y fragmentarlos. El látex coagula con la ayuda del ácido acético, ácido fórmico y alumbre. La goma curada es usada para todo tipo de productos

La industria mundial del látex empezó a desarrollarse en el año 1800. Los ímpetus vinieron de las innovaciones tecnológicas: la invención del masticador, lo que le permitió a la goma natural sólida ser suavizada, mezclada y formada; y del proceso de vulcanización, lo que mejoró drásticamente las propiedades físicas de la goma natural. Desde 1800 hasta la primera mitad de los años 1900, cambios importantes tuvieron lugar en la economía mundial del látex. La goma silvestre de Brasil y África dio la plantación a Asia Oriental. Estos cambios en el modo y la localización geográfica de la producción de la goma natural llevaron a vastas mejoras en la producción.

El intercambio comercial del hevea fue una de los pilares de la economía de Brasil, generando casi el 40% de los ingresos. Sin embargo Brasil no es el lugar más exitoso de la comercialización de hevea. El cultivo de este fue en cambio transferido al sudeste asiático. Muy pronto se convirtió en abundante y barato, por lo que fue el látex aplicado en múltiples usos. Su costo reducido fue un factor importante en la emergencia de un mercado masivo de automóviles; de dos tercios a tres cuartos de la demanda por el látex vino de los fabricantes de llantas y tubos para los vehículos de motor.

Después de las llantas, otros productos como: calzado, cinturones, mangueras, cables son los más importantes. Del 50-60% de la semilla contienen aceite pálido semi-seco usado en la fabricación de jabón, pinturas y barnices. La ebullición de las semillas remueve el cianuro y libera el aceite, el cual puede ser usado para la iluminación. También es efectivo contra moscas y piojos.

Otros productos: El desperdicio de la madera es un medio excelente para el crecimiento de los hongos, especialmente los hongos ostra (*Pleurotus spp*). Las semillas moteadas de *H. brasiliensis* son usadas como anzuelos para pescado por la gente de los pueblos a lo largo del Amazonas.

Algunas especies de tortillas o el alimento extraído de las semillas pueden ser utilizados como fertilizante para mejorar el suelo.

Cultivos intercalados: Se pueden realizar cultivos de esta forma con cocoa o café, quizá en conjunción con ipecac. Después de pocos años con leguminosas, no será necesario agregar fertilizante, pero fósforo, magnesio y potasio pueden estar limitados en algunas áreas.

## Pestes y enfermedades

Las pestes incluyen plantas parásitas como *Loranthus spp.*, nematodos como *Helicotylenchus cavenessi*, *H. dihystra*, *H. erythrinae* y *Meloidogyne incognita acrita*. Pestes por insectos incluyen a *Aspidiotus cyanophylli* y *Parasaissetia nigra* además de hormigas blancas. Los caracoles pueden ser pestes serias en árboles jóvenes, y varios animales pueden dañar los troncos. Tres tipos de enfermedades de la raíz, clasificadas como blanca, roja y café son controladas cortando el tejido enfermo y aplicando cobertura profiláctica. Enfermedades de la corteza clasificadas como rayado negro, putrefacción por hongos y necrosis de la corteza, son minimizadas aplicando aerosoles o cubriendo con fungicidas específicos. Enfermedades del tallo, que consisten en la enfermedad rosa, ulceración del tallo y la muerte regresiva son reducidas al pasar una brocha con fungicida sobre el tallo. Enfermedades de las hojas, que consisten en caída anormal de las hojas, enfermedad de la hoja por *Gleosporium*, enfermedad fúngica polvosa y enfermedad de la mancha de ojos de pájaro, son controladas por una variedad de sprays que contienen clorato de cobre o azufre en polvo. El *Hevea* es propenso a muchas enfermedades. Una razón para que su cultivo

tomara lugar en el sureste de Asia en oposición a Sudamérica es que en esta última el cultivo es susceptible a la plaga de la hoja por *Michocyclus ulei*, Esta enfermedad es nativa del Amazonas y continúa limitando el crecimiento de la industria del látex en Brasil. (Grilli, 1980).

## 6. Alergenos de la goma natural de látex

De las más de 200 diferentes proteínas o polipéptidos de la goma natural de látex aproximadamente un cuarto de ellas son alergenicos, lo que favorece a que los individuos sensibilizados al látex puedan formar anticuerpos de la clase IgE contra estos. El Comité de la Unión Internacional de Sociedades en Nomenclatura de Alergenos, ha caracterizado 11 alergenicos a nivel molecular. La mayoría de estos han sido clonados y producidos por técnicas de DNA recombinante.

### a) *Hev b 1* (Factor de elongación de la goma)

Fue el primer alergeno de la goma natural de látex que se identificó. Los anticuerpos IgE en pacientes con espina bífida o con otras anomalías congénitas son comunes (60-80%). Existe un consenso de que *Hev b 1* es el alergeno mayor en pacientes con EB aunque su significancia en pacientes con alergia a la GNL sin historia de múltiples cirugías todavía permanece en controversia. (Alenius et al, 2002).

### b) *Hev b 2* (1-3-β-glucanasa)

Una proteína de 36 kD, purificada de la GNL, mostró alta homología con las endo-1,3-β-glucanasas de algunas plantas en análisis de secuencias y en la unión de la IgE (20%) en sueros de pacientes con alergia a la GNL. Sunderasan y cols. aislaron a la 1-3-β-glucanasa del látex y la llamaron *Hev b 2*. Tres isoformas de la *Hev b 2* (35kD, 36.6kD y 38kD) fueron aisladas del látex sin amoníaco por Yagami y cols. Los anticuerpos IgE contra la *Hev b 2* purificada en una ELISA en pacientes con alergia a la GNL fueron encontrados en un porcentaje de 40% de los pacientes. Estos resultados indican que *Hev b 2* es un alergeno importante de la GNL. (Alenius et al, 2002).

### c) *Hev b 3* (proteína de la goma de partícula de 22-27 kD)

Un alergeno de 27 kD de la GNL asociado con pacientes con EB fue primeramente descrito por Alenius en 1993. Este alergeno se une en un 83% en el suero de pacientes con alergia a la GNL en EUA y en un 67% de pacientes con EB en Finlandia, además mostró una homología parcial con la secuencia de *Hev b 1*. Subsecuentemente, Lu y cols aislaron de la GNL una proteína de 23 kD que reveló una similitud del 45% con *Hev b 1* y compartía idénticos motivos de secuencia con la proteína de 27 kD. Posteriormente, Yeang y cols aislaron una proteína de 24 kD de pequeñas partículas de goma que fue reconocida similarmente por la IgE de pacientes con EB y fue nombrada *Hev b 3*. Recientemente fue descrita una clona que codifica para una proteína de la GNL de 204 aa (22.3 kD, pl 4,6) mostrando una identidad del 47% con *Hev b 1*. Estos descubrimientos sugieren que *Hev b 3* es un alergeno altamente importante para los pacientes con EB. (Alenius et al, 2002).

d) *Hev b 4* (Complejo proteico microhelicoidal de 50-57 kD)

Una proteína ácida de la GNL a la que se unió la IgE en el suero de un paciente con alergia a la GNL fue aislada y nombrada *Hev b 4*. La secuencia amino terminal reveló que no hay ninguna homología con alguna de las secuencias disponibles en las bases de datos. Kurup y cols describieron respuesta mediada por IgE a la *Hev b 4* purificada por 2 diferentes inmunoensayos RAST y por una prueba de ELISA. Dependiendo del ensayo usado, *Hev b 4* se unió a la IgE en el 23-65% de los trabajadores del área de la salud (n=31) y del 30-77% de los pacientes con EB (n=13), sugiriendo que *Hev b 4* es un alérgeno mayor de la GNL.

e) *Hev b 5* (Proteína ácida de la GNL)

*Hev b 5* fue clonada simultáneamente por Slater y Akasawa. *Hev b 5* (163 aa) es una de las proteínas más ácidas en las células lactificantes en el árbol de la goma de látex, y es excepcionalmente rica en ácido glutámico. Esta muestra alta homología en la secuencia (46%) a la proteína del kiwi pKIWI1501. En el estudio de Slater y cols 56% de los pacientes con EB (n=57) y 92% de los trabajadores del área de la salud (n=13) con alergia a la GNL tienen IgE contra *Hev b 5*. De igual manera, la IgE de más del 50% de los adultos con alergia a la GNL reaccionaron con *Hev b 5* en el estudio de Akasawa y cols. Es generalmente aceptado que *Hev b 5* es un alérgeno altamente significativo tanto para pacientes del área de la salud como para pacientes con EB.

f) *Hev b 6.01* (proheveína), *Hev b 6.02* (heveína) y de *Hev b 6.03* (proheveína del dominio carboxilo)

La heveína es la proteína predominante de la GNL y se ha sugerido que está involucrada en la coagulación de la goma y en la protección de las heridas del árbol de la goma inhibiendo el crecimiento de los hongos. La heveína es sintetizada como preproteína (187 aa: también conocida como proheveína) que es procesada en el amino terminal de heveína (43aa) y en el dominio carboxilo (138 aa de dominio carboxilo). El dominio de heveína muestra alta homología con varias proteínas de unión a quitina en el reino vegetal, donde el dominio carboxilo es altamente homólogo a proteínas de herida inducidas. Se reportó que el 69% de los pacientes alérgicos a la GNL tienen anticuerpos (IgE) contra la proheveína purificada, donde el 21% de estos pacientes tiene IgE contra el dominio carboxilo de la proheveína. Además de esto 56% de los sueros de 45 pacientes alérgicos a la GNL mostraron anticuerpos de la clase IgE al amino terminal de la heveína. Todos los datos disponibles indican que la proheveína y el dominio de heveína amino terminal son alérgenos mayores de la GNL. (Alenius et al, 2002).

g) *Hev b 7* (Proteína similar a la patatina)

Beezhold y cols reportaron que la IgE en los sueros de 22% de los pacientes alérgicos a la GNL (n=29) se unió a una proteína de la GNL de 46 kD. Esta proteína fue después clonada, llamada *Hev b 7*, y mostró una homología del 39-42% con la patatina de la papa. Recientemente, Kurup y cols midieron respuesta mediada por IgE a la *Hev b 7* por diferentes ensayos (2 RAST y 1 ELISA) y encontraron que dependiendo del método usado, 15-77% de los pacientes con alergia al látex (con EB y trabajadores de la salud) tenían anticuerpos de la clase IgE contra la *Hev b 7* purificada. La significancia general de la *Hev b 7* y sus posibles isoformas queda por ser establecida.

h) *Hev b 8* (Profilina)

Las profilinas están ubicuamente presentes en varias plantas, son frecuentemente proteínas identificadas por la unión de la IgE a éstas. Vallier y cols mostraron que la profilina en los sueros del 11% de los pacientes se unió a la IgE. Un estudio más reciente por Rihs usando como antígeno *Hev b 8* recombinante encontró que el 20% de los pacientes alérgicos al látex tenían anticuerpos de la clase IgE contra la profilina *Hev b 8* parece representar un alérgeno menor de la GNL. (Alenius et al, 2002).

i) *Hev b 9* (Enolasa)

Recientemente, la clonación de un cDNA de 1651 pb que codifica para una proteína de 445 aa (47.6 kD, pI 5.6) en el látex fue descrita. La *Hev b 9* presenta 62% de identidad con *Cla h 6*, la enolasa del hongo *Cladosporium herbarum*, y 60% de identidad con *Alt a 5*, la enolasa de *Alternaria alternata*. 16 de los 110 pacientes con alergia a la GNL presentaron IgE contra *rHev b 9*, sugiriendo que ésta es un alérgeno menor. (Alenius et al, 2002).

j) *Hev b 10* (superóxido dismutasa dependiente de manganeso: MnSOD)

Una superóxido dismutasa del látex de la Hevea que consiste de 206 residuos de aa fue clonada y expresada en *Escherichia coli*. El alérgeno fue designado como *Hev b 10*. En el inmunoblot los pacientes alérgicos tanto a la GNL como a *Aspergillus fumigatus* presentaron IgE unida a *rHev b 10*. Reactividad cruzada entre *Asp f 6*, la MnSOD de *Aspergillus fumigatus*, y la MnSOD fue determinada por inhibición de la IgE unida a estas MnSOD por *rHev b 10*. Por lo tanto *Hev b 10* es un nuevo alérgeno de *Hevea brasiliensis* que pertenece al grupo "látex-hongos". (Alenius et al, 2002).

k) *Hev b 11w* (quitinasa de clase 1)

La clonación y expresión de una quitinasa de clase 1 (295 aa) del látex del Hevea ha sido reportada en la lista del Comité para la Nomenclatura de los Alérgenos por O'Riordainy cols.

l) *Hev b 12* (Proteína de transferencia de lípidos)

La Proteína de Transferencia de Lípidos (PTL) fue identificada en el RNA de *H. brasiliensis* por PCR usando primers degenerados. El cDNA completo fue obtenido por PCR usando amplificación rápida de las reacciones de término de cDNA. La secuencia completa para la PTL fue determinada y producida como proteína recombinante usando a la glutatión S-transferasa y sistemas de expresión pET32. El análisis por inmunoblot de los sueros de pacientes alérgicos al látex se usó para determinar que los pacientes reconocieran a la PTL como alérgeno. Se identificó un cDNA de 662 pares de bases con un marco de lectura abierto de 351 pares de bases que codifica para una proteína de 116 aminoácidos. La proteína tiene homología significativa con la familia de las PTL inespecíficas. Se expresó la proteína como una PTL madura de 92 a.a. con un punto isoeléctrico de 10.8 y un peso molecular de 9.3 kD. El inmunoblot demostró que la IgE específica estaba unida a la PTL en 24% de los individuos alérgicos, por lo que la PTL de *H. brasiliensis* puede ser un importante panalérgeno de cruce inmunológico. (Beezhold et al, 2003).

m) *Hev b 13* (Proteína Homóloga de Nódulo Temprano Específico (PHNTE))

Los análisis de la secuencia de aminoácidos y las reacciones inmunológicas con anticuerpos monoclonales y policlonales han demostrado que la PHNTE es un nuevo alérgeno del látex (*Hev b 13*). Es muy distinta física e inmunológicamente de la *Hev b 7*, con la cual ha sido confundida anteriormente. De las dos proteínas, la sensibilización a *Hev b 13* es significativamente más amplia indicada por una más alta frecuencia de reactividad del anticuerpo IgE en los trabajadores del área de la salud y sueros de pacientes pediátricos con EB. La disparidad entre las dos proteínas ha sido confirmada en una población adulta diferente por la prueba del pinchazo. (Arif et al, 2004).

El 78% de la prevalencia de la sensibilización mediada por IgE a *Hev b 13* y el 63% de la prevalencia en la alergia a la proteína se ha mostrado por pruebas del pinchazo (31) colocan a la PHNTE de *Hevea brasiliensis* en la categoría de un alérgeno mayor del látex de acuerdo a la definición de la IUIS que designa a los alérgenos mayores a aquellos serológicamente reactivos con al menos 50% de los individuos alérgicos. (Rogué et al, 2010).

La función de esta proteína en el *Hevea brasiliensis* es desconocida aún, pero sus propiedades de lipasa y esterasa pueden estar involucrados en la defensa de la planta.

Se ha propuesto que los dos grupos de mayor riesgo a desarrollar alergia al látex, son sensibilizados de diferentes maneras de exposición. Los trabajadores del área de la salud tienen contacto directamente con la cara interna de los guantes de látex donde se ha encontrado altos contenidos de *Hev b 5* y *Hev b 6.02*, alérgenos mayores para este grupo. Adicionalmente, este grupo inhala aerosoles de polvo de guante de látex unido a alérgenos naturales de látex de las caras internas que tienen contacto con las membranas mucosas de la nariz, garganta y vías aéreas del pulmón. Por otro lado, los alérgenos mayores para los pacientes con EB fueron detectados en niveles más altos en la cara externa de los guantes y estos pacientes pueden ser sensibilizados por el contacto durante los procedimientos quirúrgicos.

Las diferencias en las características de las caras interna y externa, son resultado del trabajo de manufactura de los guantes. El método de producción incluyendo los medios usados para recubrir los guantes para que sean fáciles de introducir puede influir en la eventual exposición a los alérgenos del látex en el guante. En varios procesos de manufactura de los guantes, durante el proceso de vulcanización el agua atrapada en la capa de látex es transformada en vapor y escapa a través de dicha capa. Mientras el vapor pasa la capa, acarrea nitratos residuales y proteínas solubles. En consecuencia, la superficie del guante de látex que está en la parte de afuera del molde se enriquece con estos materiales. (Peixinho, 2008).

---

Alergenos Mayores de la GNL

\*Pacientes adultos

- Hev b 6.01*
- Hev b 6.02*
- Hev b 5*
- Hev b 2*

\*Niños con espina bífida

- Hev b 1*
  - Hev b 3*
- 

Tabla 4.- Alergenos mayores de la GNL y grupos que afectan.

## 6.1. Reactividad alérgica cruzada

### 6.1.1. Reactividad cruzada entre látex y alimentos

Las reacciones cruzadas alérgicas consisten en el reconocimiento de distintos antígenos por los mismos anticuerpos IgE. Algunos antígenos del látex están presentes en diferentes alimentos de origen vegetal sobre todo en frutas; en los últimos años, se ha establecido la asociación entre látex-alimentos, debido a la observación clínica de un número elevado de casos de hipersensibilidad a alimentos en pacientes alérgicos al látex (15). La reactividad cruzada entre el látex y alimentos ha sido plenamente demostrada por inhibición de RAST, habiéndose identificado varios antígenos comunes. De entre los 13 alérgenos identificados hasta el momento en el látex, sólo algunos juegan un papel importante en la reacción cruzada con alimentos. El responsable del síndrome látex-frutas es el *Hev b 6* ó proheveína, que comporta homología con quitinasas tipo I, proteínas contenidas en el aguacate (*Persea americana*), castaña (*Castanea sativa*), plátano (*Musa paradisiaca var. sapientum*), chirimoya (*Annona cherimola*), papaya (*Carica papaya*), judías verdes (*Phaseolus vulgaris*) y otros vegetales. Es importante señalar que estas quitinasas se inactivan por el calor, por lo que en caso de tomar estos alimentos cocinados (en el caso de las verduras), se podrían tolerar, mientras que si se toman crudos pueden producir sintomatología alérgica. El *Hev b 5* (proteína ácida), tiene reactividad cruzada con la proteína ácida del kiwi (*Actinidia chinensis*). El *Hev b 7*, es homólogo a la patatina, lo que explicaría la reactividad cruzada con la papa (*Solanum tuberosum*) y otras *solanáceas*. Estos 3 alérgenos son los de mayor relevancia en la reactividad alérgica cruzada con alimentos aunque existen otros. Dentro de todos los alimentos que pueden reaccionar de forma cruzada con látex, los implicados con más frecuencia, son el plátano, el aguacate (*Persea americana*), la castaña (*Castanea sativa*) y el kiwi. Existen no obstante otros menos frecuentes pero con una asociación clínica importante: piña (*Ananas sativus*), mango (*Mangifera indica*), melón (*Cucumis melo*), fruta de la pasión, higo (*Ficus carica*), tomate (*Solanum lycopersicum*), papa y frutos secos, principalmente.

Respecto a las manifestaciones clínicas, según las series publicadas, cerca de la mitad de las reacciones adversas a estos alimentos, son de anafilaxia sistémica, y el resto urticaria, angioedema y síndrome de alergia oral. Si nos fijamos en el momento de la presentación clínica, en el 50% de los casos, la alergia al látex precede a la alergia alimentaria, en el 25% el inicio de la clínica es simultáneo y en otro 25%, la alergia alimentaria es anterior a la alergia al látex. Por lo tanto, en la anamnesis de un paciente con sospecha de alergia al látex, se debe incluir siempre preguntas dirigidas a detectar problemas con alimentos, especialmente los referidos anteriormente, y a la inversa, si estamos ante un paciente con una reacción alérgica tras la ingesta de determinados alimentos, debemos incluir en la entrevista cuestiones sobre tolerancia al contacto con látex, sobre todo en pacientes que hayan precisado múltiples intervenciones quirúrgicas

La alergia al látex involucra la sensibilización a múltiples proteínas constituyentes; por ello, diferentes grupos de pacientes responden a proteínas específicas del látex de varias maneras. Estos grupos de proteínas se encuentran en muchos productos, incluyendo pólenes de árboles, algunas plantas y frutas. Las frutas que comúnmente causan hipersensibilidad cuando se asocian con las proteínas de látex son el aguacate, plátano, apio (*Apium graveolens*), nuez (*Juglans regia*) y pera (*Pyrus communis*). Las frutas menos comunes son el durazno, alforfón, cereza (*Prunus avium*), higo, uva (*Vitis vinifera*), cacahuete (*Arachis hipogea*), piña, nectarina (*Prunus pérsica*), naranja (*Citrus sinensis*), papaya, fruta de la pasión, kiwi, mango (*Mangifera indica*), melón (*Cucumis melo*), ciruela (*Prunus domestica*), papa y tomate. (Anda et al, 2003).

El problema se manifiesta en dos maneras: la alergia a las frutas dispara la alergia a al látex, o después de años de exposición y sensibilidad al látex, la persona desarrolla alergia a las frutas.

Blanco y cols (1994) sugirieron la existencia del síndrome de látex-frutas debido a la reactividad cruzada del látex con las frutas.

Los resultados de un estudio de medición serológica en 91 de 118 pacientes (trabajadores del área de la salud) y 19 de 78 pacientes (con EB) mostraron IgE específica unida a la heveína para una prevalencia de 77% y 25% respectivamente. Una prevalencia de sensibilización al aguacate se encontró entre ambos grupos de pacientes. Los resultados del inmunoblot e inhibición por inmunoblot sugirieron que el componente mayor de unión a la IgE en el aguacate fue una proteína de 30kD. En 9 de 10 sueros de pacientes y en una muestra de sueros, esta proteína estaba fuertemente unida a la IgE. Después de la preincubación de los sueros con heveína en una fase fluida, la reactividad de la IgE a esta proteína fue completamente inhibida, indicando que esta proteína de 30 kD es el alérgeno mayor que cruza inmunológicamente con la heveína en el aguacate. Esta proteína está identificada como una endoquitinasa de clase I (ZipingChen et al, 1998).

Sanchez-Monge y cols (1999), constataron en sus estudios que dos alergenos de 34 kD y 32 kD son responsables por más del 50% de las reacciones alérgicas al plátano. Asimismo Delbourg (1996) verificó en esta fruta la presencia de más de diez componentes alérgicos comunes con el látex, siendo considerados sus principales aquéllos con peso molecular de 33-37 kD.

Já Diez-Gomez y cols. (1998) estudiaron a pacientes portadores de asma persistente causada por el contacto con el látex de *Ficus benjamina*, los cuales presentaron también edema de la orofaringe y lengua por la ingesta de higo y kiwi. Dichos pacientes fueron evaluados por pruebas cutáneas, liberación de histamina, IgE específica y provocación bronquial. Se observó una asociación positiva entre este tipo de látex y las frutas citadas debido a la existencia de reacciones cruzadas entre los alergenos.

Varios estudios han reportado que aproximadamente la mitad de los pacientes con alergia a la GNL han presentado hipersensibilidad al aguacate, plátano, papaya y kiwi. La heveína, el alérgeno mayor del látex (Hev b 6.02) representando la región N-terminal de la proheveína (Hev b 6.01) y sus homólogos en el aguacate y el plátano, son la proteínas mayores que participan en estas reacciones.

Las patatinas son proteínas de almacenamiento encontradas en familias de plantas como la papa (*Solanum tuberosum*) y el tomate (*Solanum lycopersicum*). La patatina de la papa (*Sol t 1*) y la patatina del látex (*Hev b 7*) representan proteínas relacionadas con reacciones alérgicas cruzadas entre el látex y los vegetales. En el estudio de Seppälä y cols. se mostró que el 49% de los adultos alérgicos al látex tienen anticuerpos IgE a *Hev b 7* y tienen 43% de anticuerpos a *Sol t 1*. Además, 73% de estos pacientes tienen una prueba del pinchazo positiva a la papa cruda, pero todos ellos son tolerantes a la papa. Bandas de tamaños similares se encuentran en sueros de pacientes alérgicos al látex, en particular una entre 44 y 46 kD, es la que puede estar implicada en la reactividad cruzada con el tomate; en la papa sucede algo similar, pero los pacientes que presentan estos resultados son tolerantes a la papa, esto se puede explicar porque la papa

generalmente se come cocida, entonces el proceso de cocción desnaturaliza varias proteínas entre ellos los alérgenos de cruce inmunológico con *Hev b 7*.

Las reacciones alérgicas inducidas por la sensibilización a la chirimoya (*Annona cherimola*) y a la berenjena (*Solanum melongena*) son muy raras, y su presentación en el síndrome de látex-vegetales es excepcionalmente rara. Esta presentación está fuertemente indicada en ambos casos por respuestas positivas en la piel y por prueba del pinchazo positiva y niveles de IgE específica al látex. La relación entre la heveína del látex y la quitinasas de clase I de estas frutas está soportada por las pruebas positivas en la piel usando *Hev b 6.02* purificada y *Prs a 1* (alérgeno del aguacate *Persea americana*). La inmunodetección de IgE específica reveló una banda de aproximadamente 45 kD en el extracto crudo de chirimoya, el cual también fue reconocido por anticuerpo monoclonal de anti quitinasa de conejo. El suero de uno de los pacientes del estudio también detectó a *Prs a 1* en inmunodetección. La *Hev b 6.02* produjo respuestas positivas en la piel y mostró actividad biológica en HRT y BAT en el caso de un segundo paciente. Sin embargo, *Prs a 1* tampoco fue reactiva en la prueba del pinchazo ni en la detección de IgE. De hecho, ninguna banda fue detectada usando el suero del paciente 2 en extractos de aguacate o berenjena. En contraste, *Prs a 1* alcanzó valores altos de activación de basófilos y arriba del 10% de liberación de histamina en el caso 2. Niveles bajos de quitinasas de clase I en el extracto de berenjena analizado y/o la presencia de proteínas alérgicas con dominios similares a heveína no relacionados con quitinasas pueden explicar los resultados antes mencionados. Otra posible explicación es que, como lo establecen otros autores, la IgE alérgeno-específica capaces de unirse a FcεRI y la sensibilidad biológica no están necesariamente asociadas. (Reche et al, 2001).

Se reportó el caso de una paciente femenina de 42 años, trabajadora de la industria de extracción de minerales por varios años, con exposición significativa al látex, describió múltiples episodios de anafilaxia. El primer episodio tuvo lugar 30 min después de la ingestión de castaña cuando tenía 25 años. Después de esto, reportó otros episodios después de la ingestión de almendra, plátano, kiwi, mango, aguacate, higo y tomate y recientemente con calabacita (*Cucubita pepo*) y nabo (*Brassica rapa*) tanto cocido como crudo. Los síntomas siempre incluían síndrome de alergia oral, urticaria, angioedema y edema de glotis. Todos los episodios necesitaron atención médica. Ella también describe un episodio de anafilaxia después de inflar globos. Como la sensibilización al nabo y calabacita no estaban descritas en el síndrome de látex-vegetales-frutas. La IgE específica al nabo y calabacita reveló 0.64 y <0.35 KU/l respectivamente. La incubación previa del suero con nabo y extractos de látex no diluido resultaron en una inhibición del 99.3% y del 93% realizando lo mismo con calabacita. La reacción de inmunoCAP del látex con extractos de nabo y calabacita fue inhibida. Los niveles de IgE específica para *rHev b 1*, *rHev b 5* y *rHev b 6.01* fueron 0, 0.31 y 2.9 KU/l respectivamente. El estudio de inhibición de *rHev 6.01* con extractos no diluidos de nabo y calabacita revelaron una inhibición de 63% y 52.3% respectivamente. Se establece que la proteína responsable en la reactividad cruzada de estas dos verduras con el látex es *Hev b 6.01*. El nabo y calabacita deben ser agregados a la larga lista de alimentos que cruzan inmunológicamente con el látex. (Pereira, 2006).

### 6.1.2. Síndrome de látex-hongos

Los alérgenos que cruzan inmunológicamente juegan un papel importante que se incrementa en la alergia al látex debido al complicado diagnóstico y el curso de los síntomas de la alergia.

La superóxido dismutasa (SOD) dependiente de manganeso (MnSOD), una proteína ubicua de los organismos procariotes y eucariotes fue descrita como un alérgeno que cruza inmunológicamente con *Aspergillus fumigatus*. El cDNA codificante para la MnSOD de *Hevea brasiliensis* fue amplificado por PCR. La proteína recombinante fue producida en *E. coli* con una cola de hexahistidil en el amino terminal. La actividad enzimática de la proteína recombinante fue determinada usando un ensayo para SOD. El inmunoblot de IgE y el ensayo de inhibición se llevaron a cabo para caracterizar la reactividad cruzada. El inmunoblot reveló IgE unida a *rHev b 10* en pacientes alérgicos al látex así como a *A. fumigatus*. La *Hev b 10* se establece como un alérgeno de cruce inmunológico de *H. brasiliensis* que pertenece al grupo de látex-hongos.

Se reportó la clonación y secuenciación de *Hev b 9*, un nuevo alérgeno de cruce inmunológico. El cDNA de *Hev b 9* codifica para una proteína citoplásmica de 445 aminoácidos con un peso molecular de 47.6 kD y un punto isoeléctrico calculado de 5.6. La proteína muestra una identidad del 62% con *Cl a h 6*, una enolasa de *Cladosporium herbarum*, y un 60% de identidad con *Alt a 5*, la enolasa del hongo *Alternaria alternata*. La reactividad de *Hev b 9* con las enolasas fue probada usando una prueba de inhibición de IgE por ELISA. Se probó la capacidad de unión de la IgE por inmunoblot usando el suero de 110 pacientes alérgicos al látex. 16 pacientes (14.5%) reveló unión de la IgE a *rHev b 9*, cuatro de los 16 pacientes eran también alérgicos a los hongos. Tres de los 12 pacientes alérgicos a los hongos mostraron IgE unida a *rHev b 9*. Todos los pacientes positivos con IgE unida a *rHev b 9* fueron probados para unión a IgE a *rAlt a 5* y *rCl a h 6*. Excepto un paciente, todos los otros mostraron reactividad de la IgE a las enolasas de los hongos. La inhibición cruzada por ELISA mostró que *rHev b 9* fue capaz de disminuir la unión de la IgE a *rAlt a 5* y *rCl a h 6* en el intervalo de 19 y 24% respectivamente. Se ha descrito que las tres enolasas de los hongos contienen y comparten varios epítopes de unión a la IgE, pero la inhibición ocurre sólo parcialmente. Entonces se considera a *Hev b 9* como un alérgeno menor de la *H. brasiliensis* en el síndrome de látex-hongos. (Wagner et al, 2001).

## 7. Diagnóstico alergia látex

### 7.1. Historia Clínica

El primer paso para realizar el diagnóstico de alergia al látex es identificar a los individuos hipersensibles a este. Es esencial obtener una historia clínica inmuoalergológica detallada con un examen físico minucioso e interrogatorio estricto para determinar si existe patología alérgica y factores de riesgo importantes, y así identificar inicialmente los individuos con sospecha de alergia al látex. Después de la valoración especializada, se indican una serie de estudios de laboratorio y de gabinete para la evaluación y el manejo final del paciente. A continuación se muestra la historia clínica alergológica:



### HISTORIA CLINICA SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA

INTERROGATORIO: DIRECTO \_\_\_\_\_ INDIRECTO \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

Seguridad social \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_

OCUPACION \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ ENVIADO POR: \_\_\_\_\_

PADECIMIENTO ACTUAL: Fecha de inicio \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

#### SINTOMAS:

Prurito :Ocular ( ) Nasal ( ) otico ( ) palatino ( ) faringeo( )

Cuerporal si no donde \_\_\_\_\_ localizado ( ) generalizado ( )

Ojos: Lagrimeo ( ) hiperemia ( )

ESTORNUDOS EN SALVA ( ) RINORREA ( ) ANOSMIA ( )

OBSTRUCCION NASAL ( ) unilateral ( ) bilateral ( ) balanza ( )

EPISTAXIS ( ) unilateral ( ) bilateral ( )

TOS: ( ) seca ( ) Productiva ( ) EXPECTORACION (Características). \_\_\_\_\_

ESTERTORES ( ) (características) \_\_\_\_\_

DISNEA: ( ) paroxística ( ) de esfuerzo ( )

RONCHAS: ( ) localizadas ( ) generalizadas ( )

EDEMA: ( ) localización \_\_\_\_\_

OTROS SINTOMAS (describa) \_\_\_\_\_

Duración \_\_\_\_\_ Recurrencias: \_\_\_\_\_

Evolución: \_\_\_\_\_

RELACION CON ESTACIONES: primavera ( ) verano ( ) otoño ( ) invierno ( )

RELACIÓN CON OTRAS POBLACIONES: si no cual \_\_\_\_\_

#### CAUSAS ASOCIADAS A LA SINTOMATOLOGIA:

Cambios bruscos de temperatura ( )	polvo casero ( )
Frio ( )	polvo calle ( )
Calor ( )	animales ( )
Humedad ( )	cuales _____
Humo ( )	plantas ( )
Ejercicio ( )	arboles ( )
Alimentos ( )	pasto ( )

#### CONDICIONES HABITACIONALES

Cortinas ( )	muecos de peluche ( )
Persianas ( )	perro ( )
Tapetes ( )	gato ( )
Alfombra ( )	otros (describa) _____
Tabaquismo ( ) activo ( )	pasivo ( )
humedad ( )	

#### TERAP. EMPLEADA

ALERGIAS ASOCIADAS: alimentos ( ) medicamentos ( ) insectos ( )

Describe \_\_\_\_\_

**INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS (señalar patología)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PERINATALES (únicamente niños)**

Parto ( ) eutócico ( ) distócico ( )  
a término ( ) prematuro ( ) postérmino ( )  
Cesárea ( )  
Alimentación al Seno Materno ( ) cuanto tiempo \_\_\_\_\_  
Alimentación con fórmula ( ) inicio \_\_\_\_\_  
Ablactación inicio \_\_\_\_\_

**INMUNIZACIONES:** completas ( ) incompletas ( )

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS**

**MEDICOS**

**QUIRURGICOS**

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

**ALERGICOS** ( ) **DMII** ( ) **HAS** ( ) **CANCER** ( ) **TB** ( ) **OTRO** \_\_\_\_\_

**EXPLORACION FISICA (únicamente datos patológicos)**

Peso \_\_\_\_\_ talla \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ Temp. \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

**INSPECCION:**

**OJOS** \_\_\_\_\_ **OIDOS** \_\_\_\_\_

**NARIZ**

**FARINGE** \_\_\_\_\_ **AMIGDALAS** \_\_\_\_\_ **DIENTES:** \_\_\_\_\_

**CAMPOS PULMONARES** \_\_\_\_\_ **PIEL** \_\_\_\_\_

**OTROS** \_\_\_\_\_

**Exámenes a solicitar**

**BH** ( ) **cultivos:** \_\_\_\_\_ **CPS. 3** ( )

**Igs:** **IgA,G,M** ( ) **IgE** ( )

**P.C. VS aeroalergenos** ( ) **Alimentos** ( ) **Medicamentos** ( ) **Insectos** ( )

**IgE específica con aeroalergenos** ( ) **Alimentos** ( )

**Rx** **SPN** ( ) **torax** ( ) **SEGD** ( ) **OTRO** \_\_\_\_\_

**Espirometria** ( ) **Pletismografía** ( )

**DIAGNOSTICOS:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PLAN:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**REALIZÓ:** \_\_\_\_\_ **REVISÓ:** \_\_\_\_\_

Atestigo que el personal médico del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Juárez de México me ha informado sobre mi enfermedad ( o la de mi paciente ) requiriendo asistir a juntas para aclarar las dudas de mi enfermedad y/o manejo. Además hago constar que se me han entregado solicitudes para exámenes de laboratorio, Rx y en caso de requerir la realización de pruebas cutáneas, acepto las mismas ya que previamente se me ha informado en que consisten y posibles riesgos al realizarlas.

**Nombre del paciente o tutor:** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_

**TESTIGO** \_\_\_\_\_ **TESTIGO** \_\_\_\_\_

## 7.2. Pruebas de laboratorio clínico para el diagnóstico de la alergia al látex

### 7.2.1. Biometría hemática completa con Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

Fórmula roja: generalmente las concentraciones de hemoglobina y eritrocitos son normales. Excepto que presente alguna patología autoinmune u otra condición patológica paralela a enfermedad alérgica que genera anemia.

Fórmula blanca: La presencia de leucocitosis puede ser de ayuda en el reconocimiento de padecimientos inflamatorios agudos; además puede orientarnos en la posibilidad de infección en padecimientos inflamatorios sistémicos con o sin tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores. La leucopenia puede ser el resultado de actividad de algunos padecimientos autoinmunes condicionada por factores solubles o anticuerpos como ocurre en el LES o el síndrome de Felty. En los resultados se pueden encontrar alteraciones como la presencia de neutropenia en procesos infecciosos asociados, linfopenia en estados de inmunosupresión o tratamiento con esteroides, linfocitosis y neutropenia en actividad inflamatoria o procesos infecciosos, eosinofilia en patología alérgica o parasitosis, así como en algunas casos de vascularitis.

Velocidad de sedimentación globular: Es la medición de la proporción de eritrocitos sedimentados en sangre con anticoagulante bajo condiciones estándares. Es una prueba de laboratorio no específica indicadora de proceso inflamatorio o infección. Se encuentra elevada durante el embarazo y en ocasiones hasta el tercer mes del puerperio. En procesos alérgicos puede encontrarse elevada en rinitis y asma crónicas y agudas con infección agregada. (Weissman et al, 2007).

### 7.2.2. Examen Coproparasitoscópico en serie de tres (CPS).

El examen CPS es uno de los estudios determinantes en alergia, pues si se reporta positivo para protozoarios o helmintos y la IgE total se encuentra elevada, puede deberse a esta condición. De tal manera que antes de continuar con los estudios alergológicos si el paciente presenta sintomatología alérgica persistente, se tiene que dar tratamiento antiparasitario y después volver a cuantificar las concentraciones de IgE total.

### 7.2.3. Determinación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE totales en suero

Las cuatro inmunoglobulinas deben ser cuantificadas en pacientes con sospecha de enfermedad alérgica.

Generalmente la IgG se encuentra en concentraciones normales (750-1750 mg/dl), solo en casos de inmunosupresión humoral puede encontrarse baja o en casos de autoinmunidad o infecciones crónicas en concentraciones altas. La IgA debe estar normal (120-450 mg/dl), sin embargo, es frecuente ver en niños con alergia respiratoria concentraciones bajas, menos de 50 mg/dl, lo que implica inmunodeficiencia transitoria selectiva de IgA. Observando en estos niños infecciones recurrentes generalmente por *S.aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* o por virus de la influenza e insicial respiratorio. La IgM generalmente se encuentra en concentraciones normales (800-1800 mg/dl), excepcionalmente se encuentra alta en casos de infección reciente.

La IgE total suele estar alta (arriba de 200 UI/ml), en el 60 % de los pacientes alérgicos y normal (0-150 UI/ml), en el 40 %. Aunque Puede elevarse en parasitosis, en personas que fuman arriba de 2 cajetillas por día, en enfermedades ampollosas, inmunodeficiencias (SIDA), enfermedad de Hodking, Mieloma IgE, Cáncer bronquial, quemaduras generalizadas, aspergilosis broncopulmonar alérgica, entre otras.(Pagana y Pagana, 2008).

Los valores de IgE dependen de dos factores primarios: el factor predisponente genético: atopia y el factor ambiental desencadenante: los alérgenos en el hábitat del paciente. Es por esto, que con frecuencia se observan valores de IgE altos en individuos atópicos y en algunos miembros de su familia. Otros son los factores secundarios como la ablactación temprana o destete, infecciones recurrentes en el tracto respiratorio y en la mucosa intestinal, ingesta de alimentos potencialmente alérgicos en los tres primeros meses de vida, así como tabaquismo intrafamiliar.

Los valores séricos altos (más de 20 UI/ml) en cordón umbilical, son pronósticos de alergia respiratoria o cutánea en los tres primeros meses de vida. Además se ha observado que los valores elevados de IgE total guardan correlación positiva con la duración de la enfermedad, intensidad de la exposición frente a alérgenos y con la multiplicidad de sensibilidades alérgicas. (McPherson et al, 2006).

#### 7.2.4. Cultivo de exudado faríngeo con antibiograma

El cultivo del exudado faríngeo es determinante cuando existe infección paralela al proceso alérgico. Al paciente alérgico que presente infección faríngea es necesario dar tratamiento farmacológico antes o junto con el tratamiento alergológico.

#### 7.2.5. Perfil reumático

Factor reumatoide: son autoanticuerpos de los isotipos IgM o IgG que reaccionan con el fragmento Fc de una IgG. Es importante reconocer que el 5% de la población normal puede tener positividad para la prueba. Se encuentra positivo en el 50-90% de pacientes con AR; sus concentraciones son más altas en enfermedad activa y correlaciona inversamente con la capacidad funcional. Puede encontrarse también en el síndrome de Sjögren (SS), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), nefropatía por IgA, crioglobulinemias, LES, esclerosis sistémica progresiva (ESP), polidermatomiositis, así como en otros.

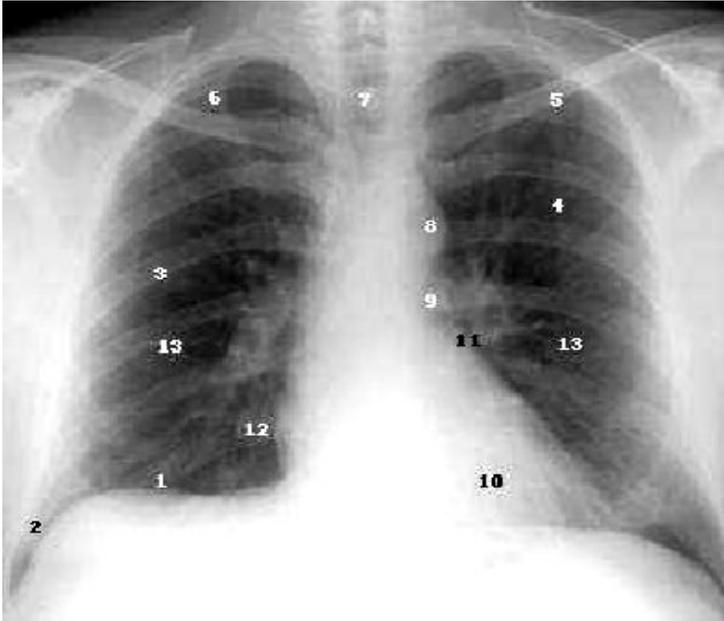
Proteína C reactiva: al igual que la VSG es un reactante de fase aguda, inespecífico (no sólo ocurre en fiebre reumática), que es utilizado en el seguimiento de procesos infecciosos y enfermedades inflamatorias. Sus concentraciones son mínimas en sujetos normales; pero en respuesta a infecciones bacterianas, trauma, necrosis tisular e inflamación, sus concentraciones pueden elevarse de 100 a 1000 veces en menos de 24 horas;

Antiestreptolisinas (ASTO): En este se determinan anticuerpos de la clase IgG contra estreptolisinas "O" de *Streptococcus pyogenes*. Concentraciones mayores a 200 U. Todd/ml. son indicativas de infección por esta bacteria, Estas dan la pauta para instituir tratamiento antibacteriano y prevenir las complicaciones como la fiebre reumática, glomerulonefritis y endocarditis, principalmente. (Weissman et al, 2007).

### 7.3. Pruebas de gabinete

#### 7.3.1. Radiografía de tórax en posición AP.

La solicitud de una radiografía de tórax es necesaria en caso de que el paciente presente síntomas torácicos o pulmonares como; tos persistente, expectoración hemoptoica, dolor pleuro-torácico, broncoespasmo, sibilancias (dificultad respiratoria) y fiebre.



**Figura 7.- Radiografía normal de tórax donde se aprecian los siguientes elementos: 1.- Diafragma, 2.- Seno costofrénico, 3.- Arco posterior de las costillas, 4.- Omóplato, 5.- Clavícula, 6.- Arco anterior de la primera costilla, 7.- Tráquea, 8.- Botón del llamado aórtico, 9.- Arco de la arteria pulmonar, 10.- Ventrículo cardíaco izquierdo, 11.- Hilio pulmonar, 12.- Aurícula cardíaca derecha, 13.- Playas pulmonares.**

La radiografía de tórax puede arrojar resultados anormales como: atelectasias (pérdidas de volumen), derrame pleural (colección de líquidos en la pleura), edema pulmonar, neumonía, neumotórax (colapso del pulmón, pérdida de aire), pleuritis, lesiones consolidadas, nódulos o granulomas de infecciones como tuberculosis o lesiones neoplásicas. Si aparecen alteraciones en los arcos el tamaño del corazón pueden apreciarse las siguientes alteraciones: aumento del tamaño cardíaco, pericarditis, derrame cardíaco, insuficiencia cardíaca derecha o izquierda. Así como alteraciones de la pared torácica del diafragma (costillas y columna vertebral) que pueden estar indicando: cáncer de huesos, escoliosis de columna, fracturas de costillas, hernia de hiato y parálisis del diafragma. En el mediastino: arteria aorta alargada o elongada, calcificaciones en la arteria aorta, ganglios linfáticos aumentados de tamaño o tumores (linfomas, timomas). (Fica et al, 2010).

#### 7.3.2. Radiografía de senos paranasales en posición Caldwell.

La radiografía de senos paranasales en posición postero-anterior (PA) de Caldwell, es una proyección radiológica específica para la visualización de los senos frontales y etmoidales. Los pacientes con sospecha de sinusitis frontal (cefalea frontal predominante) deben ser estudiados mediante una proyección postero-anterior en ángulo de Caldwell. Se indica con el propósito de

determinar si existe inflamación de los senos paranasales, etmoidales y frontales. Junto con la rinitis alérgica se puede presentar la sinusitis y pólipos nasales. (Fica et al, 2010).



**Figura 8.- Radiografía de senos paranasales en posición Caldwell.**

### 7.3.3. Espirometría (en caso de asma)

La espirometría es una prueba para valorar la función pulmonar que podría ser considerada rutinaria en la mayoría de las enfermedades respiratorias. La espirometría forzada es la maniobra que registra el máximo volumen de aire que puede mover un sujeto desde una inspiración máxima hasta una exhalación completa (es decir, hasta que en los pulmones sólo quede el volumen residual).

Fundamentalmente se mide:

1. Volumen corriente (VT): volumen de aire que entre y sale con cada movimiento respiratorio espontáneo.
2. Volumen de reserva espiratorio (ERV): es el volumen que podemos exhalar al término de una espiración de volumen corriente.
3. Volumen de reserva inspiratorio (IRV): es el volumen que puede ser inspirado por encima del volumen corriente.

4. Capacidad inspiratoria (IC): es la suma de volumen corriente y del volumen de reserva inspiratorio.
5. Capacidad vital (VC): es la suma de volumen corriente, reserva inspiratoria y reserva espiratoria y puede ser definido como la máxima capacidad de aire movilizable.
6. Capacidad vital forzada (FVC): es el único volumen que medimos durante la maniobra de espiración máxima forzada y es la máxima cantidad de aire espirado durante una espiración forzada. Su valor debería ser prácticamente igual al de la capacidad vital, pero como veremos más adelante puede no ocurrir así.

Para su realización, se recomendará suspender el uso de fármacos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos seis horas antes y el de teofilinas o derivados 12 ó más horas antes de la prueba. El paciente no debe fumar una hora antes de la misma. No es necesario el ayuno, pero se deben evitar comidas abundantes y bebidas con cafeína en las horas previas. El paciente debe permanecer 15 minutos en reposo antes de la prueba y es imprescindible proporcionarle una explicación del procedimiento antes de iniciarlo. Se le debe insistir en la necesidad de evitar fugas alrededor de la pieza bucal y en la realización de un esfuerzo inspiratorio máximo, seguido por una espiración forzada máxima y sostenida. Es aconsejable la demostración de la maniobra por el técnico y, en caso de pacientes poco hábiles, la realización de ensayos de la maniobra con la boquilla suelta.

El paciente debe estar sentado erecto. Se debe evitar la inclinación hacia delante durante la espiración, puesto que comprime la tráquea y favorece el depósito de saliva a través de la pieza bucal. Sin embargo, la *American Thoracic Society (ATS)* aconseja que la prueba se realice con el paciente sentado o de pie, según su elección. Debe recordarse, que en personas de edad media, la capacidad vital es 70 mL menor sentado que de pie. El decúbito no es una posición aconsejable, puesto que los valores obtenidos de esta forma resultan aproximadamente un 10% inferiores a los obtenidos con el paciente sentado. Si existen enfermedades neuromusculares, la diferencia puede superar el 40-60%.

La realización de una adecuada secuencia respiratoria es imprescindible para que la maniobra resulte correcta. Si se utiliza un espirómetro de agua, el paciente debe colocarse en posición de reposo, efectuar una espiración máxima, seguida por una inspiración máxima, una breve pausa de apnea y una espiración forzada y máxima. Si se emplea un espirómetro seco o un neumotacógrafo, el paciente realizará una espiración máxima y forzada desde la posición de inspiración máxima hasta volumen residual. Se recomienda que la pausa a capacidad pulmonar total no exceda los dos segundos de duración, puesto que la fuerza de relajación de los elementos pulmonares visco-elásticos es dependiente del tiempo. Si la maniobra de FVC se realiza inmediatamente después de la inspiración a TLC se alcanzan flujos espiratorios levemente superiores que si se realiza la pausa. La sucesión de inspiración máxima y espiración forzada origina, en algunos pacientes asmáticos, efectos de broncodilatación y broncoconstricción. Para obviar estos problemas, sobre todo en la interpretación de pruebas de broncodilatadores, se han desarrollado las curvas flujo-volumen parciales, en las que la espiración forzada se realiza desde un volumen inferior a la capacidad pulmonar total.

Se realizarán un mínimo de tres maniobras satisfactorias de espiración forzada, según las características detalladas. Si las maniobras obtenidas no son satisfactorias, se repetirán hasta un

máximo de ocho maniobras. En el caso de la capacidad vital lenta, no se realizarán más de cuatro determinaciones.

Desde el punto de vista de exploración de la función ventilatoria el parámetro más importante será la capacidad vital. Este volumen depende de la edad y de las características antropométricas del sujeto, concretamente de la talla. Por tanto, los valores de capacidad vital deben expresarse no solo en cifras absolutas sino como porcentaje de las consideradas como normales para una persona de las características físicas del sujeto estudiado. Se considera normal un valor igual o superior al 80% del valor de referencia.

El volumen corriente depende fundamentalmente del peso, estando en torno a los 8-10 cc/Kg. de peso. La reserva espiratoria se corresponde con un tercio de la capacidad vital. La reserva inspiratoria equivale a dos tercios de capacidad vital menos el volumen corriente.

Los flujos espiratorios pueden expresarse como velocidad media de flujo, es decir cantidad de volumen de aire inspirado o espirado dividido por el período de tiempo que se fije, o bien como velocidad de flujo instantáneo, esto es, velocidad puntual de flujo en un momento dado. Mientras que la primera puede obtenerse al realizar la espirometría tanto con un neumotacógrafo como con un espirómetro de volumen, el segundo tipo de medida exige la utilización de un neumotacógrafo obligatoriamente. El flujo medio más importante es el medido la espiración del 25 y el 75% de la capacidad vital, denominado flujo medio mesoespiratorio o MMEF. Los flujos instantáneos más importantes son el flujo pico o flujo máximo, PEF, el flujo medido al 50% del capacidad vital, MEF50, y el flujo medido al 25% de la capacidad vital.MEF25. Los valores de flujo se expresan también en % de los de referencia pero, debido a su gran variabilidad, se consideran normales cuando superan el 65%.

Aunque de menor importancia en la práctica clínica habitual y, por otra parte, de más difícil realización y valoración, se debe considerar las tasas volumen/tiempo y los flujos instantáneos inspiratorios, fundamentalmente el flujo inspiratorio al 50% MIF50.

Queda por mencionar una medida que, como el FEV1 y la FVC reviste particular importancia y es la relación entre ambos *FEV1/FVC*, se expresa en % y debe superar el 70%.

Los resultados de una espirometría en pacientes asmáticos corresponden a un patrón obstructivo. La limitación ventilatoria obstructiva se caracteriza por la afectación de las tasas de volumen-tiempo de los flujos espiratorios y de las relaciones volumen/flujo, encontrándose normales o escasamente alterados los volúmenes pulmonares. Consideraremos el comportamiento de los diferentes parámetros, la morfología de la curva flujo/volumen y las entidades más frecuentemente responsables de esta alteración.

En la limitación ventilatoria obstructiva característicamente existe:

FEV1 disminuido

PEF reducido, o normal.

MMEF, MEF50 Y MEF 25 reducidos.

VC normal o ligeramente reducida

FVC moderadamente reducida.

FVC/FVC reducida, por debajo del 70%.

Aunque de menor interés, se suele encontrar un ERV disminuido como consecuencia del cierre de las vías aéreas pequeñas durante la espiración forzada. El valor del FEV1 resulta fundamental no solo para establecer el diagnóstico sino también para establecer el grado de severidad de la enfermedad. Existen sin embargo algunas discordancias en la clasificación de la enfermedad reconocida por las distintas sociedades científicas.

El hallazgo de una espirometria obstructiva obliga siempre a la realización de una prueba broncodilatadora, esto es la realización de una nueva curva flujo/volumen después de la inhalación de un broncodilatador, beta-2 agonista de acción corta. Se recomienda la utilización de 400 µg de salbutamol. Se considera que existe una respuesta significativa siempre que el FEV1 aumente por encima del 12% del valor basal, a condición que el valor absoluto supere los 200 cc. (Quanjer et al, 1993).

#### 7.4. Pruebas Especiales para detectar alergia al látex

##### 7.4.1. Pruebas *In vivo*: Pruebas Cutáneas

###### a) Prueba del uso de los guantes

Esta técnica ha sido descrita inicialmente por Turjanmaa y cols (2003). Brevemente, se les pidió a los pacientes que se mojaran ambas manos y se pusieran un guante de vinil primero (control negativo) y en la otra mano un guante de látex por 15 min. Una prueba positiva es considerada cuando en el sitio de aplicación del guante de látex aparecen síntomas locales como: ronchas, eritema y prurito, así como síntomas generales que pudieran presentarse después de 15-60 minutos del inicio de la prueba. Cada síntoma positivo equivalía a un punto siendo 8 puntos el máximo posible.

###### b) Prueba de unción (frotamiento)

El antebrazo del paciente es mojado y frotado con un guante de GNL por 30 seg. De igual manera que en la prueba del uso de guante, síntomas locales y generales fueron evaluados a los 15 y 60 min. El puntaje fue de igual manera que la prueba anterior al igual que las respuestas.

###### c) Prueba del parche (oclusión)

Esta prueba es usada para determinar si existe dermatitis alérgica por contacto (hipersensibilidad tipo IV) o dermatitis irritativa al látex. Se aplica una gota de látex sobre un cuadro de celofán, después se pega en la cara externa del brazo y se adhiere con micropore, quedando el parche con los alérgenos del látex, paralelamente se aplica un control negativo con el vehículo del látex. La prueba se interpreta a las 48 horas. Una prueba se considera positiva cuando se presentan microvesículas más eritema acompañado de intenso prurito, en el sitio donde se aplicó el alérgeno. En el control negativo no se presenta ninguna respuesta cutánea.

###### d) Prueba de punción en piel (Prick)

Esta prueba es usada para el diagnóstico de la hipersensibilidad de tipo I al látex, Detecta anticuerpos IgE vs látex unidos a los mastocitos presentes en dermis superficial, previa asepsia. Para realizar esta prueba, una gota de extracto de látex es colocada en la piel y la piel es pinchada

con una lanceta especial, sobre la cara anterior del brazo o sobre la espalda superior. Paralelamente se aplican controles, el positivo con fosfato de histamina glicerizada (1.0 mg/ml), el cual debe de dar una respuesta cutánea de roncha entre 5-7 mm más un eritema de 20-27 mm de diámetro. El control negativo es solución glicero-salina estéril, el cual no genera ningún tipo de reacción cutánea. La lectura se realiza de 15-20 minutos. Una respuesta positiva se considera cuando la roncha más eritema es igual o mayor que la generada por el control positivo. La prueba debe ser monitoreada continuamente, pues en pacientes altamente sensibilizados puede presentarse reacciones locales o sistémicas como el choque anafiláctico. (Cisteró Bahima, 2004).

e) Prueba de Escarificación en piel (Scratch)

Esta prueba valora también la presencia anticuerpos IgE vs el látex, presentes en mastocitos de la dermis superficial. Esta se realiza limpiando con alcohol al 70% la superficie de espalda superior, donde se realiza una escarificación de 1 cm. lineal con la punta de una aguja del número 27, después se aplica una gota del extracto alergénico de látex, paralelamente se aplica un control positivo de fosfato de histamina glicerizada (1.0 mg/ml), el cual dará una respuesta de 5-7 mm de diámetro de roncha más 20-25 mm de eritema de diámetro, después de 15 minutos de ser aplicados. El control negativo es una solución glicero-salina estéril, la cual no genera ninguna reacción cutánea. Una prueba se considera positiva cuando en el sitio de la espalda donde se aplicó el extracto de látex genera una “roncha” + “eritema” igual o mayor que el control positivo. Ambas pruebas se valoran igual, es decir por cruces, cuando es igual que el control positivo se le da un valor de 3 cruces (+++), al irse incrementando de cada 4-5 mm se le asigna una cruz, así para una respuesta de 8-15 mm roncha se le asigna (4+), 15-20 mm (5+), 20-25 mm (6+). Etc. Inclusive se debe reportar cuando se presentan “pseudópodos”, Es importante mencionar que para ambas pruebas el extracto alergénico de látex debe estar diluido en glicerina al 50% estéril, a una concentración final de 1:20 v/v. (Cisteró Bahima, 2004).

f) Prueba intradérmica (IDR)

Esta prueba es utilizada para verificar si realmente existe sensibilización mediada por IgE al látex, cuando las pruebas de punción o escarificación son débilmente positivas o son negativas, pero desde el punto de vista clínico existen bases sustentables de alergia al látex. Se inyecta por vía intradérmica 0.1 ml. del extracto alergénico de látex acuoso diluido 1:1000 ó 1:10,000 v/v, en solución de Evan´s o solución albumino-salina (estériles), en la cara anterior de la parte superior del brazo, se aplica 0.1 ml. del control negativo de solución acuosa de fosfato de histamina (0.001 mg/ml), y 0.1 ml. del control negativo de solución de Evan´s. La respuesta es monitoreada porque esta prueba genera un nivel más alto de reacciones alérgicas que la prueba de punción o escarificación. Debe existir equipo “rojo” de emergencia para manejar una reacción anafiláctica. Actualmente la F.D.A. no ha aprobado un extracto de látex para ninguna prueba en la piel. Comúnmente, un guante de látex empolvado es cortado en cuadros de 8 cm aproximadamente que se sumergen en 10 ml de fluido de extracción por una noche. Luego se filtra con un filtro Millipore y se diluye a 1:10, 1:100 y 1:1000 para la prueba. (Cisteró Bahima, 2004).

Para realizar cualquiera de estas pruebas, el paciente no debe estar bajo tratamiento con esteroides orales o inyectados al menos por un mes, ni con antihistamínicos H-1, al menos por 3 semanas, ya que bloquean dichas pruebas. Ni presentar lesiones en piel como descamación, ronchas o urticaria por presión (dermografismo).

#### 7.4.2. Pruebas *In vitro*: Determinación de IgE-alergeno-específica en el suero del paciente

##### a) Determinación de IgE-alergeno específica frente al látex.

La serología involucra la medida cuantitativa o semicuantitativa de la IgE alergeno-específica al látex. Estas deben ser realizadas cuando el paciente esté en riesgo de choque anafiláctico o haya presentado algún episodio previo de anafilaxia, que este bajo tratamiento por razón necesaria con antihistamínicos H-1, que presente lesiones extensivas en la piel como urticaria, dermatitis atópica o psoriasis. La FDA ha aprobado tres diferentes pruebas serológicas que usan la técnica de RAST que incluyen la InmunoCAP (Farmacia AB, Uppsala, Suecia), la del sistema HY-TEC EIA (HYYCOR Biomedical, Irvine, CA) y el AlaSTAT (Diagnostic Product Inc, LA, CA). Sin embargo, existen otras pruebas como el ELISA o MAST (quimioluminiscencia) que presentan buena sensibilidad.

Las pruebas de RAST son altamente específicas, pero de sensibilidad baja. Las pruebas de InmunoCAP y AlaSTAT tienen un intervalo de especificidad de 80-87% y sensibilidades en el intervalo de 50-90%. Los resultados de estas pruebas son divididos en 7 clases de la 0 a la VI. La clase 0 demuestra la ausencia del anticuerpo IgE y las clases I a la VI demuestran la presencia de IgE antígeno-específica contra el látex. Donde las clases I y II demuestran un incremento significativo, las clases V y VI demuestran un muy amplio incremento de anticuerpos IgE al látex. La tasa de falso negativos es frecuente (25%), y los resultados negativos deben ser interpretados con precaución, especialmente en un paciente con historia de alergia al látex. La prueba de HY-TEC tiene menos frecuencia de falsos negativos pero una cifra de 25% de falsos positivos. La prueba de HY-TEC tiene sensibilidad incrementada (cerca del 10% más que las otras 2 pruebas) pero una especificidad menor. Trabajos recientes demostraron que estas pruebas aprobadas por la F.D.A. fallaron en algunos casos para identificar epítopes comunes alergénicos del látex como *Hev b*. (Hepner et al, 2003).

##### b) Otras pruebas serológicas de apoyo alergológico

El diagnóstico retrospectivo está basado en las pruebas serológicas porque las pruebas en la piel no están aprobadas por F.D.A. La cuantificación de  $\beta$ -triptasa (proteasa neutral almacenada en los gránulos secretorios en los mastocitos), sirve para demostrar la activación de los mastocitos cuando ha ocurrido liberación de mediadores y está relacionada con el nivel de hipotensión. El nivel máximo se da aproximadamente 30 minutos después de la degranulación y luego disminuye gradualmente. Los niveles de  $\beta$ -triptasa total de más 1.0 ng/ml hasta 13 ng/ml son específicos para demostrar anafilaxia. La histamina no es medida rutinariamente debido a que su vida media es muy corta (pocos minutos). La histamina en la orina debe ser medida 24 horas después del episodio anafiláctico y puede incrementarse dependiendo de la magnitud del evento. La histamina no es específica para los mastocitos, ya que los basófilos tienen cantidades similares. (Hepner et al, 2003).

#### 8. Tratamiento de la alergia al látex

Actualmente, como en las otras patologías alérgicas, no hay cura inmunológica para la hipersensibilidad al látex. Sin embargo, se pueden disminuir las reacciones alérgicas de manera natural evitando la exposición al látex. Las áreas de alto riesgo deben ser identificadas para ser evitadas. Las áreas sujetas a altas concentraciones de látex incluyen los bancos de sangre y los

laboratorios médicos. Muchos artículos contienen látex; por consiguiente, es imperativo que el trabajador del área de la salud que es alérgico deba estar familiarizado con las diversas fuentes de látex. Se pueden tomar varias rutas para evitar la exposición, el primero es encontrar las alternativas seguras que incluyen el uso de nitrilos, vinilo neopreno, estireno, butadiénico y el Tactylon (Tactyl technologies Inc, Vista, CA). Si fuese estrictamente necesario usar productos de látex, se deben tomar en cuenta siguientes puntos:

\*Usar barreras tópicas

\*Usar guantes de algodón

\*Lavarse las manos inmediatamente después de usar guantes o tener contacto con otros productos de látex

\*Usar agentes humectantes no basados en petróleo, especialmente sobre cortadas o descamaciones de la piel

\*Evitar tocar las mucosas durante o después del contacto con el látex.

Es importante que los hospitales compren guantes sin polvo (talco) tanto quirúrgicos como para examinación con el menor contenido de proteínas de látex para prevenir la sensibilización de los trabajadores del área de la salud y de los pacientes que requieren múltiples cirugías, ya que se ha demostrado que el polvo acarrea proteínas de látex que se dispersan en el ambiente en forma de aerosol. La mayoría de los reportes de las pruebas de punción positivas a extractos de látex ocurren cuando el contenido de proteínas es más de 100mcg/g medidos por el método modificado de Lowry. Niveles bajos de exposición reducirán el riesgo de sensibilización y de provocar síntomas. En la opinión del Comité Científico de la Comisión Europea para Productos Medicinales y Dispositivos Médicos acerca de la alergia a la GNL fue que el método modificado de Lowry es útil para distinguir entre los guantes que contienen niveles bajos de proteína, moderados o altas concentraciones, es simple de llevar a cabo y puede ser usado como método de rutina para monitorear la presencia de estas proteínas. Sin embargo, debido a que el límite de sensibilización es cercano o menor que el límite de cuantificación del ensayo, hay preocupaciones acerca de si puede ser usado para definir un nivel seguro de proteína. Es de notar que la FDA permite a los fabricantes de guantes de látex tener un límite de detección de 50 µg/g. Hay esfuerzos concertados por los fabricantes de guantes en Malasia para reducir el contenido de proteínas de látex a menos de 100mcg/g. Aunque el umbral de proteínas de látex para tener una sensibilización permanece desconocido, el potencial de alergenicidad disminuye marcadamente cuando el nivel es <100 µg/g. (Binkley et al, 2003).

### 8.1. Educación del paciente alérgico al látex

La educación es clave en el control de las reacciones alérgicas. El primer nivel radica en que el paciente que es diagnosticado con hipersensibilidad al látex necesita ser educado sobre la condición y entender las técnicas de prevención y las técnicas para evitar el contacto con el látex. El segundo nivel de educación es para el paciente que debe notificar a su jefe inmediato sobre su condición, así que las alternativas libres de látex pueden estar disponibles.. El tercer nivel involucra al patrón específicamente. Los patrones deben establecer pólizas y procedimientos para dar seguridad al paciente de su padecimiento. Todos los otros empleados deben ser informados de las prácticas para prevenir la exposición al látex y reconocer los signos y síntomas de una reacción alérgica.

Para ayudar a reducir la incidencia de la alergia al látex entre los trabajadores del área de la salud y pacientes ya diagnosticados, el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología estableció nuevos lineamientos prácticos:

- \*Desarrollar programas educacionales para promover la prevención de alergia al látex.
- \*motivar a los fabricantes de productos de látex para etiquetarlos adecuadamente sobre su contenido de látex.
- \*Establecer estándares para el máximo nivel de alérgenos permitidos en los guantes de látex.
- \*Desarrollar métodos mejorados y más eficientes en tiempo para el diagnóstico de la alergia al látex. (Hepner et al, 2003).

Bolsas para soluciones	Bag Easy Capno-Flo SPUR	Respironics, Murrysville, PA Nellcor Puritan-Bennett Inc, Carlsbad, CA Ambu Inc, Linthicum, MD
Curitas	Cinta estéril libre de látex	3M, St. Paul, MN
Mangos para presión sanguínea	Cleen Cuff Dinamap Perfect Balance Webriil Usar sobre la ropa	Vital Signs inc, Totowa, NJ GE Medical Systemes, Waukesha, WI Trimline Medical Products Corp, Branchburg, NJ The Kendall Co. Walpole, MA
Maniqués para resucitación cardiopulmonar	Resuci Anne Cubrir con tela o cinta	Laerdal Medical Corp, Wappingers Fall, NY
Almohadillas para muletas	Bioclusive	Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ
Vestimentas	Comfeel Plus DuoDerm Metalline Opsite Espuma Autoadherente Reston Veni-Gard Webriil Xerofoam	Coloplast Lts, Peterborough, UK ConvacTec, Princeton, NJ Lohmann & Rauscher GmbH & Co, Rengsdorf, DE Smith + Nephew, Hull, UK 3M St. Paul, MN Lohmann & Rauscher GmbH & Co, Rengsdorf, DE The Kendall Co. Walpole, MA The Kendall Co. Walpole, MA
Envolturas elásticas	Venda cohesiva de compresión Adban CEB Envoltura Elástica Champ Comprilan X-Mark	Avcor HealthCare, Fort Worth, TX Hartman-Conco Inc, Rock Hill, SC Cramer Sports Medicine, Gardner, KS JOBST, Charlotte, NC Avcor HealthCare, Fort Worth, TX
Bulbos, almohadillas, tierra		Baxter Intl, Round Lake, IL Conmed, Utica, NY Vermont Medical Inc, Bellows Falls, VT Velleylab, Boulder, CO Medtronic, Minneapolis, MN Staadin EMS, Longmont, CO

Guantes	Allederm Nitrile Allergard Dermaprene Duraprene N-DEX Neolon PF Nitrile  Pure Advantage Sensicare Surgicare TACTYLON Tru-Touch Vinil Neopreno ProPac Rolyan Littman Scopecoat Dermicel Durapore Microfoam Micropore Scanpore Transpore	Allederm Laboratories, Petaluma, CA Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ Ansell Limited, Red Bank, NJ Allegiance Healthcare Corp, McGaw Park, IL Best Manufacturing, Menlo, GA Maxxim Medical, Waltham, MA Magid Glove & Safety Manufacturing Co, Chicago, IL  Tilotson Healthcare Corp, Dixville Notch, NH Maxxim Medical, Waltham, MA Tactyl Technologies Inc, Vista, CA Beckton, Dickinson & Co, Franklin Lakes, NJ   ProPac Inc, Charleston, SC Rolyan Ability One, Germantown, WI Armstrong Medical Industries Inc, Lincolnshire, IL Devtron, Phoenix, AZ Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ 3M St. Paul, MN 3M St. Paul, MN 3M St. Paul, MN Hermal Kurt Hermann GmbH & Co, Reinbek, DE 3M St. Paul, MN
---------	---	--

Tabla 5.- Alternativas de productos originalmente fabricados de GNL.

## 8.2. Tratamiento farmacológico

Las opciones terapéuticas incluyen, como el tratamiento más importante a la epinefrina en la anafilaxia, sus propiedades  $\beta$ -agonistas ayudan a sostener la presión sanguínea, donde sus efectos  $\beta_2$  son efectivos para suprimir la broncoconstricción. Se recomiendan dosis iniciales de 0.2-0.5 mg subcutáneos o IM. Otros medicamentos incluyen antihistamínicos (difenhidramina 0.5-1.0 mg/kg IV o IM), evastina obleas de 20 mg, una o cada 12 horas o cada 24 hs. loratadina, cetirizina, comprimidos de 10 mg. 1 comp. Cada 12 o 24 horas, fexofenadina 120 o 180 mgs cada 24 o cada 12 horas, desloratadina o levocetirizina a dosis de 5 mg cada 12 o cada 24 horas. Broncodilatadores como el sulfato de salbutamol (2.5 mg), bromuro de ipratropio (0.5 mg) mediante nebulización, Xinofoato de salmeterol (50  $\mu$ g), propionato de fluticasona (100, 250 o 500  $\mu$ g), en aerosol, Bloqueadores H<sub>2</sub> (ranitidina 150 mg IV o cimetidina 400 mg) y corticosteroides (metilprednisolona 0.5 mg/kg). Los corticosteroides no son la primera línea de tratamiento debido a su prolongado inicio pero son benéficas para las reacciones de fase tardía. Los fármacos anteriores no se recomiendan para pacientes alérgicos al látex que se someterán a procedimientos quirúrgicos (esteroides y bloqueadores de los receptores de histamina).

## 8.3. Inmunoterapia Alérgeno-específica

En 1906 Clements Von Pirquet introdujo el término “alergia” para distinguir las respuestas inmunes que son dañinas para el individuo desde un estado fisiológico de inmunidad protectora. En la respuesta alérgica se incrementa el título de anticuerpos IgE dirigido contra varias proteínas alérgicas ambientales al estar en contacto constante y subsecuente con estas, generando daño tisular, el cual se manifiesta clínicamente como rinitis, rinoconjuntivitis, rinosinusitis y asma

alérgicos, Además de otras patologías como urticaria, angioedema, dermatitis atópica e incluso la más grave de las patologías alérgicas el choque anafiláctico. La etiología de la respuesta inmune alérgica es compleja, y se ha probado que está influenciada por varios factores, incluyendo la susceptibilidad genética, la ruta de exposición, la dosis del alérgeno y en algunos casos, las características estructurales del alérgeno.

En 1921, Prausnitz y Küstner mostraron que hipersensibilidad alérgica específica puede ser transferida a una persona no alérgica por inyección del suero. No fue sino hasta 1966 que el factor sérico reagínico fue identificado como una inmunoglobulina, la IgE.

La definición de inmunoterapia del manual de la Asociación Médica de Terminología de Procedimientos Actuales la designa como: “inmunoterapia es definida como la administración parenteral de extractos alérgicos como antígenos en intervalos periódicos, usualmente incrementando la dosis la cual es mantenida después de un tiempo a una cierta dosis. Las indicaciones para la inmunoterapia son determinadas por procedimientos diagnósticos apropiados coordinados con el juicio clínico y conocimiento de la historia natural de las enfermedades alérgicas”. (Laché et al, 2006).

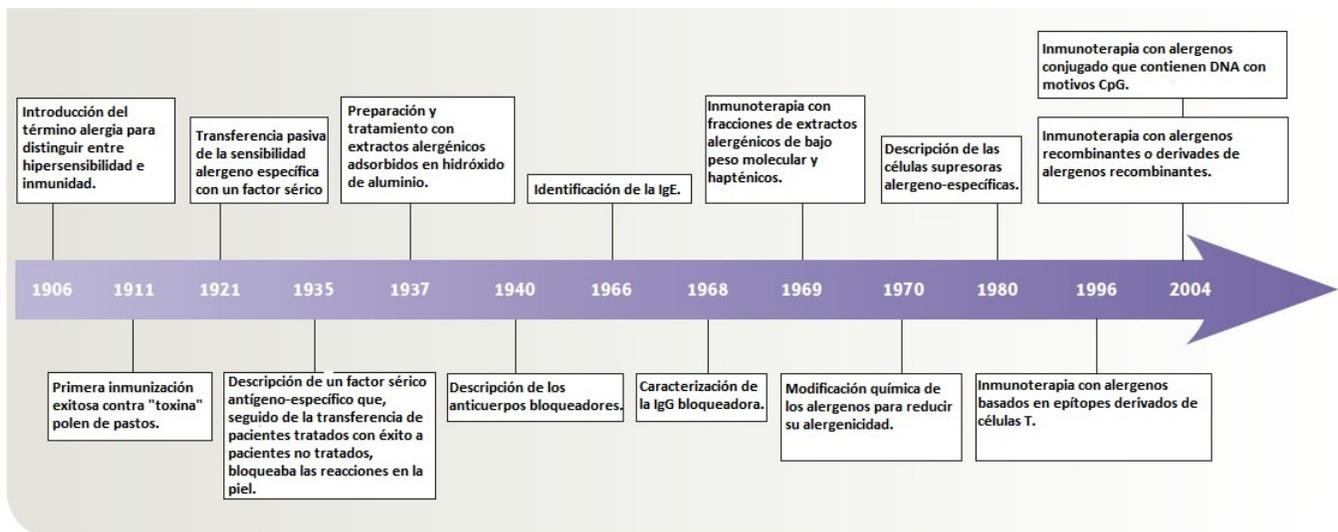


Figura 9.- Línea del tiempo. Eventos históricos en el desarrollo de la inmunoterapia. (Tomado de Akkok et al, 2011)

La inmunoterapia alérgeno-específica (ITE) involucra la administración repetida de un alérgeno sensibilizante. La ITE fue primeramente reportada en 1911 por Freeman y Noon mostrada como una forma de tratamiento alérgeno-específico clínicamente efectivo que induce inmunidad activa contra dicho alérgeno. La ITE es modificadora de la enfermedad más que un paliativo, y tiene una duración de acción que excede el periodo de tratamiento. La ITE mejora la calidad de vida del paciente hiposensibilizado, a través de la reducción de los síntomas y la reducción del uso de medicamentos. Más específicamente, se ha probado que reduce los incrementos temporales de IgE específica (19) y la hiperreactividad inespecífica de la vía aérea que ocurre en individuos con asma, las respuestas bronquiales a un alérgeno inhalado y las respuestas de fase tardía ante un alérgeno en la piel, son también reducidas.

### 8.3.1. Desarrollo de la ITE

Noon llevó a cabo el primer estudio de inmunización activa para prevenir la alergia al polen de pastos, usando inyecciones subcutáneas de extractos de pólenes de pastos. Se pensaba que los pólenes contenían “toxinas” que causaban los síntomas alérgicos, y se pensaba que la inyección de pequeñas dosis de extractos de polen inducía antitoxinas y mejoraba la enfermedad. Ensayos clínicos más amplios realizados por Freeman y Noon (2006) mostraron que había una mejora sostenida en los síntomas después de 1 año de tratamiento. Para incrementar la eficacia de la ITE y reducir sus efectos colaterales (incluyendo reacciones alérgicas locales, urticaria, asma y anafilaxia frecuente), los extractos alérgicos eran adsorbidos en adyuvantes, principalmente en un intento de generar un depósito de liberación lenta. En suma, los intentos se enfocaban en disminuir la actividad alérgica de los extractos, tanto rompiéndolos para generar péptidos cortos o modificándolos químicamente por tratamiento con aldehídos. En los 80's, la tecnología del DNA recombinante, y la caracterización molecular generó las secuencias de genes y aminoácidos de los cuales se derivaron los epítopes de péptidos sintéticos y los alergenos recombinantes para la inmunoterapia. Durante la década pasada, las pruebas clínicas sobre la ITE se han llevado a cabo usando péptidos sintéticos que contienen epítopes de células T, alergenos recombinantes purificados que han sido modificados por ingeniería genética para reducir su actividad alérgica, alergenos recombinantes “nativos” (los cuales retienen la secuencia y conformación natural de la molécula), y alergenos purificados acoplados a oligodesoxinucleótidos inmunoestimulantes que contienen motivos CpG. (Laché et al, 2006).

### 8.3.2. Mecanismos de la ITAE

Los mecanismos por los cuales la ITE media sus efectos antiinflamatorios están incompletos debido al uso de preparaciones de alergenos heterogéneas, protocolos de tratamiento, vías de administración y medición de resultados en diferentes estudios. Sin embargo, varias presentaciones comunes emergen de los múltiples estudios que muestran que la ITE modifica las respuestas de las CPA, células T y B, como también el número y la función de las células efectoras que median la respuesta alérgica. Por ejemplo, el número de células Th2 y de eosinófilos es reducido en los sitios de entrada del alergeno después de la ITE. Además, reduce el incremento temporal en el número de basófilos y eosinófilos en las mucosas, como también el número de mastocitos en la piel y la liberación de histamina mediada por IgE. (Laché et al, 2006).

Las CPA, particularmente las CD, controlan la tolerancia periférica y la inmunidad a través de la interpretación de las señales del ambiente que están asociadas con el encuentro con el antígeno. La función generadora de tolerancia de las CD depende de su estado de maduración y de su estado de activación, en adición a su línea celular, lo cual puede ser influenciado por los agentes inmunomoduladores como los adyuvantes. Las CD en la vía aérea controlan la respuesta inmune pulmonar y determinan la tolerancia y la inmunidad a nuevos antígenos. Estas células dendríticas están distribuidas en una red interdigital a través de toda la vía aérea, capturando los alergenos y migrando al área de las células T de los ganglios linfáticos mediastinales después de la exposición al alergeno. En la ausencia de señales proinflamatorias, como es el caso de la ITE, las células dendríticas tienen un fenotipo parcialmente maduro y expresan una gama de moléculas coestimuladoras que es intermedia entre las de células maduras e inmaduras, resultando en una interacción generadora de tolerancia con el ganglio linfático de las células T. Varios estudios apoyan el papel de las CD en la inducción de células T con un fenotipo y función reguladores, particularmente las células T reguladoras secretoras de IL-10. Tales células T reguladoras pueden

ser importantes mediadores de la acción benéfica de la ITE. La estimulación repetida de las células T con CD inmaduras resulta en la generación de células similares a las Tr1. La presentación de antígeno por las CD de la vía aérea parcialmente maduras que expresan IL-10 induce la formación de células similares a las Tr1, lo que inhibe la respuesta inflamatoria subsecuente. (Laché et al, 2006).

### 8.3.3. Modulación de las respuestas de las células T después de la ITE

Las células T CD4+ de los individuos sanos sin respuesta IgE frente a alérgenos reconocen los mismos epítopes de las células T como lo hacen las células T CD4+ de un individuo alérgico. Por ello las diferencias en la calidad de respuesta a los alérgenos es probable que contribuya al desarrollo de las enfermedades alérgicas. Datos recientes indican que la regulación activa puede ser un mecanismo esencial para la inducción y el mantenimiento de la tolerancia periférica a los alérgenos. La tasa de células secretoras de IL-10 alérgeno-específica y la tasa de células secretoras de IFN- $\gamma$  e IL-4 determinan el desarrollo de una respuesta sana o patogénica: teniendo una concentración reducida de células T reguladoras y una alta concentración de células Th2, resultando finalmente en una respuesta alérgica.

Datos recientes indican que la actividad de las células secretoras de IL-10 similares a las Tr1 y las células T reg CD4+CD25+ está comprometida en la enfermedad alérgica pero puede estar aumentada con la ITE. La producción incrementada de TGF- $\beta$  también se ha reportado como un hecho después de la ITE y se ha visto que contribuye a una función reguladora de la función de las células T.

### 8.3.4. Modulación de la respuesta de anticuerpos después de la ITE

En una serie de experimentos, Cooke y cols (2006) mostraron que el suero de pacientes tratados con ITE contenía factores alérgeno-específicos y previno la inflamación alérgica inmediata. Estos factores fueron identificados como moléculas de anticuerpos IgG alérgeno-específico que competían con la IgE para unirse al alérgeno y se denominaron anticuerpos bloqueadores. Los IgG's alérgeno-específicos pueden estar dirigidos contra los mismos epítopes que la IgE alérgeno-específica. Los IgG's inducidos por la ITE reduce la degranulación de los mastocitos y basófilos mediada por IgE, llevando a la reducción de la inflamación alérgica. Los IgG's también impiden la presentación del alérgeno facilitada por la IgE y reduce el número de células B de memoria alérgeno-específicas que se someten al cambio de clase a IgE. El análisis de isotipos de los IgG's que son inducidos por la ITE mostró que ocurre un incremento en la IgG1 y en particular, la IgG4 con concentraciones incrementadas de 10 a 100 veces, también se han observado respuestas de IgG2; La remoción de la IgG4 en individuos tratados con ITE, resultó en la completa pérdida del efecto bloqueador de este anticuerpo. Además, la IgG4 no fija el complemento y puede inhibir la formación de complejos inmunes de otros isotipos, dando a la IgG4 características antiinflamatorias. En efecto, la citocina reguladora IL-10 está implicada en la regulación diferencial de la producción de IgE e IgG4 seguida al cambio de clase dependiente de IL-4 e IL-13. La dominancia de la IgG1 sobre la IgG2 después de la ITE indica que la acción del IFN- $\gamma$  puede ser moderada por otras citocinas en el medio como la IL-4 y la IL-10. En suma a la IgG, estudios recientes evidenciaron incrementos en la concentración de IgA alérgeno-específica mediada por el TGF- $\beta$  después de la ITE, indicando que otras clases de anticuerpos pueden contribuir a la eficacia clínica.

Subtipos de células T reguladoras	Características
<b>Treg</b>	CD25 <sup>+</sup> foxp3 <sup>+</sup> timo derivadas
	No dependiente de la IL-10 para su actividad biológica
	Media la tolerancia/previene enfermedad autoinmune
<b>Th3</b>	Caracterizado por la producción de TGF-β
	Media la tolerancia de las mucosas/producción de IgA antígeno-específica
	No relevante para la inmunoterapia
<b>Tr1</b>	Células Treg derivadas de la periferia
	La IL-10 es responsable de sus actividad biológica
	Se piensa que se derivan de las células similares a linfocitos efectores Th1/Th2
	Expresión del ±CD25
	Expresión de ±Foxp3
	Mecanismo propuesto para inmunoterapia

Tabla 6.- Células T CD4+ con actividad reguladora

#### 8.4. Inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia sublingual (ITS) es aplicada con frecuencia incrementada en Europa y está siendo vista con interés por los alergólogos de E.U.A. La ITS con extracto alergénico de látex está permitida.

Después de preparar el extracto alergénico para vía sublingual, la ITS se inicia aplicando el EA mediante gotas, al inicio se aplica una gota por atrás de los dientes bajo la lengua, dejando actuar el EA durante 5 minutos. A partir de aquí puede ser ejecutada mediante 2 métodos: deglutir el EA o escupirlo después de mantener la vacuna sublingual por 5 minutos. Este último método es utilizado en algunos países de Europa. En un estudio que investigó la farmacocinética de las dos técnicas, los autores concluyeron que el contacto con la mucosa oral es un paso crucial, y el tragar la vacuna sublingual es el método apropiado y la manera más ventajosa de administrar el alérgeno debido a que el escupir la vacuna lleva a una pérdida parcial del alérgeno. La ITS se da también en tabletas sublinguales. (Cox et al, 2006).

##### 8.4.1. Mecanismos de la ITSL

Los mecanismos inmunológicos de la ITS parecen ser similares a la inmunoterapia subcutánea, aunque la magnitud del cambio en la mayoría de los parámetros es sutil. Parece que el contacto del alérgeno con la mucosa oral es crítico para el éxito de la ITS. Se postula que muy probablemente las células de Langerhans están críticamente involucradas en este proceso. Durante la ITS el alérgeno es capturado en la mucosa oral por las células de Langerhans, y subsecuentemente estas maduran y migran al ganglio linfático más próximo. Estos nódulos linfáticos locales pueden favorecer la producción de anticuerpos IgG bloqueadores y la inducción de linfocitos T con función supresora. De manera importante, la magnitud de las respuestas de las células T CD4+ obtenidas en los ganglios linfáticos es directamente proporcional al número CD acarreadoras de alérgeno que migran a los nódulos linfáticos. Eventualmente, como una consecuencia de la circulación de las células T efectoras alérgeno-específicas a través del cuerpo y la persistencia de las células de memoria, una administración local del alérgeno durante la sensibilización resulta en respuesta inmune protectora de la mucosa y sistémica. Las células

dendríticas en la mucosa sublingual exhiben características de células de Langerhans, incluyendo la presencia de gránulos de Birbeck. Interesantemente, las células parecidas a las células de Langerhans de la mucosa oral expresan constitutivamente el CD23 y el FcεRI, lo cual puede facilitar la captura del alérgeno mediada por IgE en individuos atópicos. Estas CD producen IL-10 y TGF-β, lo que resulta en una disminución de la proliferación de las células T. Las últimas observaciones sobre la manera de administración de la ITS donde el paciente traga el alérgeno indican que esta forma de administración estimula la respuesta Th3. (Akdís et al, 2007).

#### 8.4.2. Papel de las células Th17 y Th22 en los desórdenes alérgicos

Las células Th17 representan una nueva subpoblación de linfocitos T y están involucrados en la patogénesis de varios desórdenes inmunológicos. Las IL-17, IL-6, el TNF-α y la IL-22 son citocinas características de las células Th17 y juegan un papel importante en la patología del tejido en desórdenes autoinmunes como también en la enfermedad alérgica. Estudios recientes muestran que la IL-17 es esencialmente importante en el reclutamiento de neutrófilos y se expresan en pacientes con asma demostrados a través de biopsias bronquiales, lavados broncoalveolares y esputo. La IL-17α y la IL-17F son reguladores negativos de la respuesta de tipo Th2. Sumado a lo anterior, la IL-17 incrementa la infiltración eosinofílica y el reclutamiento/supervivencia de los macrófagos de la vía aérea. Los pacientes con rinitis alérgica revelaron una alta frecuencia de células T productoras de IL-17. De manera similar, las células Th22 son raramente encontradas en PBMC, mientras son detectadas claramente en poblaciones de células T aisladas de la piel de pacientes con psoriasis, eccema atópico y dermatitis por contacto alérgica. Además, la IL-22 actúa sinérgicamente con la IL-17 en la inducción de citocinas proinflamatorias en el epitelio bronquial humano. Las CD juegan un papel crucial para detectar de manera innata a los patógenos y disparar la respuesta inmune adaptativa. Dentro de los subtipos de CD, las células dendríticas plasmacitoides captan la atención por su fenotipo de superficie, localización tisular, secreción de citocinas y función de presentación de antígeno y mantienen un papel importante en la iniciación y la regulación de la respuesta inmune y tolerancia. El periodo de maduración influencia el papel de las células dendríticas en la formación de la tolerancia, especialmente las CD semimaduras inducen la tolerancia en el sistema inmune, donde las CD maduras median la expresión de las células T productoras de IFN-γ. En los humanos, las CL (células de Langerhans), de la mucosa oral representan la población predominante de CD, sin embargo, las CD plasmacitoides están virtualmente ausentes de la mucosa oral. Las CL orales expresan constitutivamente el FcεRI, el cual está ausente en las CL clásicas de la epidermis. Los estudios claramente demuestran que las CL orales de los individuos atópicos muestran expresión incrementada del FcεRI. Esta ubicación estratégica de las CL orales en la capa suprabasal del epitelio y la expresión aumentada del FcεRI pueden facilitar la unión y el procesamiento de los alérgenos durante la ITS. (Akkoc et al, 2011).

#### 8.4.3. Consideraciones económicas prácticas de la ITS

De los 55 millones de pacientes con alergia en los Estados Unidos, aproximadamente 2 o 3 millones reciben inyecciones de inmunoterapia para suprimir su enfermedad. La ITS puede representar una oportunidad para ampliar el uso de la ITE extendiéndola a aquellos pacientes que no son candidatos para la inmunoterapia subcutánea porque les desagradan las inyecciones, encuentran las visitas al médico inconvenientes o están preocupados por su seguridad.

Es difícil predecir el costo probable de la ITS sin tener un claro concepto de qué dosis es requerida para alcanzar los resultados óptimos. Un estudio demostró eficacia solo en el grupo de

las dosis más altas. Puede haber problemas de logística también al tratar de producir suficiente extracto para proveer esas dosis. Sólo un estudio reportado ha usado extractos de alérgicos aprobados por FDA para una dosis alta de ITS.

Otro factor para considerar antes del tratamiento con ITS es cómo va a ser monitoreada la adherencia con este tratamiento en casa. Pocos estudios han proveído información acerca de la adherencia al tratamiento. Sólo un estudio multicéntrico de observación fue diseñado específicamente para dar una medida cuantitativa de la adherencia a la ITS. Ochenta y seis pacientes con rinitis alérgica, asma o ambas prescritos para ITS para un solo alérgeno relevante, fueron tratados con un alergoide monomérico preparado en una tableta soluble por 2, 6, 18 semanas o 1 año. La adherencia fue evaluada a través de llamadas telefónicas no programadas después de 1 año de tratamiento o al principio de la temporada de polinización. Durante la entrevista, los pacientes fueron cuestionados sobre cuántas tabletas les quedaban. La cuenta de las tabletas tomadas esperada era 5080 (96.8%) de 5248. Dosis omitidas fueron reportadas por 11 pacientes, posponiendo 1 o 2 dosis debido a otra enfermedad u olvido. Un paciente saltó múltiples dosis por razones de trabajo.

En un estudio aleatorio de 4 años con 511 pacientes con rinitis alérgica, asma o ambas inducidas por varios alérgenos, la adherencia fue evaluada midiendo con una pipeta el volumen restante del extracto en los viales y comparándola con la cantidad esperada consumida durante un periodo de tratamiento. Al final del año de observación, 311 pacientes, fueron agrupados en la categoría de ITS y 192 fueron agrupados en la categoría de sólo farmacoterapia. La adherencia a la ITS después de 3 años de tratamiento fue excelente (>80%) en 195 (72%) de 271 pacientes, buena (del 60% al 80%) en 49 (18%) de 271 pacientes y pobre o insuficiente (<60%) en 27 (10%) de 271 pacientes. Debido a que este tratamiento es administrado en casa sin supervisión médica directa, los médicos que recetan necesitan dar instrucciones específicas de cómo manejar las reacciones adversas, interrupciones no planeadas del tratamiento, situaciones en las cuales la dosis debe ser mantenida y los ajustes de dosis. En suma, para evaluar a un paciente y su apego al tratamiento, los médicos deben considerar la habilidad del paciente para seguir estas instrucciones antes de prescribir al tratamiento. (Cox et al, 2006).

## 9. Discusión

La hipersensibilidad inmediata a la goma natural de látex (GNL) ha sido más común durante los últimos 20 años. Es actualmente una de las enfermedades ocupacionales más frecuentes entre los trabajadores del área de la salud y un problema en otras ocupaciones donde se utilizan los guantes de látex a manera de protección. Se han definido varios grupos con alto riesgo de desarrollar alergia a la GNL, incluyendo a los trabajadores del área de la salud y niños con espina bífida u otras malformaciones. Sin embargo, la mayoría de los pacientes alérgicos a la GNL no pertenecen a estos grupos sino que son individuos que usualmente tienen antecedentes de atopia y están frecuentemente en contacto con los productos de GNL. El amplio espectro de manifestaciones clínicas de alergia a la GNL va desde urticaria por contacto y rinitis hasta reacciones sistémicas severas – por ejemplo, asma y anafilaxia. (Alenius et al, 2002). Para tratar estos síntomas el médico alergólogo tiene que considerar una gran cantidad de factores a la hora de prescribir un tratamiento para la alergia al látex y la enfermedad alérgica en general.

Los factores relativos al fármaco incluyen las propiedades farmacológicas, relaciones estructura-actividad, propiedades fisicoquímicas, formulación y mecanismo de eliminación del cuerpo. Los factores relativos al paciente incluyen las variables fisiológicas normales y las variables fisiopatológicas. Las variables fisiológicas incluyen la edad, el sexo y el panorama genético como también los patrones diurnos y las diferencias en la dieta. Las diferencias fisiopatológicas incluyen

el estado de la enfermedad así como su severidad, enfermedades concomitantes y terapias concurrentes. La meta general de la terapia de cualquier enfermedad es minimizar el impacto de dicha enfermedad en la vida del paciente. Esto incluye las medidas para aliviar los síntomas, prevenir el progreso de la enfermedad, prevenir la morbilidad y mortalidad y minimizar los potenciales efectos adversos de la medicación. Idealmente, estas metas serán logradas con la medicación más conveniente y costeable; sin embargo, la meta principal es proveer la terapia más efectiva por el menor costo.

La alergia al látex es un problema que en la actualidad está teniendo un alto impacto en la salud pública ya que con el aumento de la producción de artículos que son fabricados con Goma Natural de Látex y la introducción de éstos en el mercado a un precio que es más accesible para la mayoría de la población, las personas son sensibilizadas a una edad más temprana (tomando en cuenta el factor de la atopia). Este problema no solo involucra a la enfermedad alérgica en sí, sino que puede afectar la calidad de vida del paciente ya que el tratamiento para este padecimiento es constante, puesto que el paciente puede presentar alergia a muchos alimentos; aunado a esto, los síntomas de la hipersensibilidad a la GNL pueden manifestarse en nivel localizado (piel, boca, ojos, etc.) como a nivel de aparatos o sistemas por lo que un descuido en cuestión de reactividad alérgica cruzada puede tener consecuencias graves. Sin embargo, actualmente existen muchas pruebas para el diagnóstico de la hipersensibilidad al látex, así como una amplia gama de fármacos que pueden usarse en combinación para disminuir los síntomas de esta clase de enfermedad.

En México, la enfermedad alérgica cada vez toma más presencia en la clínica ya que como en todo el mundo las personas están expuestas a una gran cantidad de estímulos (alergenos) provocando la aparición de síntomas relacionados con la alergia; un factor importante para que esto suceda es la alimentación. Hoy en día, los niños desde temprana edad son alimentados con comida de bajo contenido nutricional y mucha de la comida que se ingiere tiene gran cantidad de conservadores, aunado a esto, cada vez más baja la tasa de madres que alimentan a sus hijos con leche materna. Otros factores son el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo entre otros. Entre las alergias más frecuentes en México están la alergia a los ácaros y al polvo, esto nos indica que el alza en la contaminación ambiental y en la falta de higiene determina también que pueda aparecer un proceso alérgico. Entonces el paciente y el médico se enfrentan a una enfermedad multifactorial, debiendo considerar cada uno de los aspectos de la vida cotidiana del paciente para realizar un diagnóstico certero.

Para el paciente alérgico al látex y alérgico en general existe una gran variedad de esquemas de tratamiento, siendo el tratamiento farmacológico la opción más utilizada; el médico puede combinar el tratamiento farmacológico con la disminución del contacto con materiales de látex para las manifestaciones de hipersensibilidad al látex en la piel, atacando al padecimiento al impedir que se generen más reacciones en la piel por un nuevo contacto y además prescribiendo un esteroide tópico que sin duda combatirá los síntomas y los disminuirá. Si el paciente presenta síntomas respiratorios por alergia al látex combinado con algún tipo de asma entonces el médico puede elegir entre una amplia variedad de fármacos, puede recetar un inhibidor de leucotrienos o un broncodilatador en aerosol combinado con algún antihistamínico vía oral o solo un antihistamínico. Dependiendo de qué tan intensos son los síntomas en un paciente con hipersensibilidad al látex el médico puede elegir entre un fármaco de última generación y uno de primeras generaciones. Ahora bien, sabiendo que la enfermedad alérgica no tiene cura hasta el momento, se debe informar al paciente como es que debe seguir el tratamiento farmacológico, ya

que existen muchas opciones en cuanto a forma farmacéutica de los fármacos que combaten los síntomas de la enfermedad alérgica (y de la hipersensibilidad tratada aquí) teniendo desde nebulizadores, tabletas, ungüentos, inyectables, etc., lo que para el paciente en momentos es difícil de manejar ya que si no se recibe una buena instrucción-capacitación el tratamiento farmacológico puede que no funcione del todo bien, por ello es necesario un profesional de la salud capaz de transmitir este conocimiento a todo tipo de pacientes.

Muchos pacientes que tienen alergia al látex pueden verse forzados a dejar sus trabajos y el evitar el contacto con el látex es difícil. El látex se encuentra en muchos productos quirúrgicos porque es relativamente barato, durable y resistente. Las propiedades táctiles del látex son difíciles de reemplazar, especialmente para los cirujanos a la hora de realizar cirugías. Los guantes de vinilo pueden ser usados como alternativa al látex, pero su durabilidad y propiedades como barrera no son tan buenas. Los individuos sensibles al látex pueden desarrollar síntomas de rinitis y conjuntivitis cuando se exponen a áreas con niveles altos de aeroalérgenos de látex. Esto es importante para los trabajadores del área de la salud ya que puede ser difícil modificar el área de trabajo.

Ya existen varias alternativas libres de látex que son accesibles en cuestión económica para el paciente-trabajador.

El uso de estos productos libres de látex impacta también a los pacientes de edad temprana que se tienen que someter a procedimientos quirúrgicos, ya que al estar identificado a esto último como un factor de riesgo para el desarrollo de alergia al látex, es responsabilidad del cirujano utilizar en estos procedimientos quirúrgicos aquellos instrumentos-productos que disminuyan el riesgo del desarrollo de alergia al látex en este grupo de riesgo.

Existen dos componentes (tipo de células del sistema inmunológico) que son vitales en todo el desarrollo de la hipersensibilidad al látex y a la hipersensibilidad en general, los linfocitos Th1 y Th2; el Th2 participa en la enfermedad alérgica en general como protagonista al secretar IL-4 cuando interactúa con el linfocito B, el cual secreta IgE que es vital para el desarrollo de la alergia, provocando padecimientos como la rinitis alérgica. El papel del Th2 se ve resaltado cuando aparecen todos los síntomas generados por la liberación de histamina, desde la urticaria hasta la anafilaxia. El Th1 participa en las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, su acción se ve potenciada por las células que este tipo de linfocito recluta al secretar citocinas inflamatorias; muchas veces se puede confundir en la clínica una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío con una de tipo inmediato, todo radica en la duración en el desarrollo de cada una de estas, mientras la hipersensibilidad de tipo inmediato involucra en su mayoría la participación de moléculas (Ig's, IL's, mediadores químicos, etc.) la de tipo tardío involucra células en su mayoría; siempre es más rápido sintetizar y secretar moléculas que secretar citocinas que hagan madurar y proliferar células del sistema inmunológico. Cada subpoblación de linfocitos Th se encarga de estas funciones. Volviendo a la individualidad de estos linfocitos, en la actualidad surge la necesidad de estudiar de manera más profunda a un tercer tipo de linfocito: el Treg; la vital función del Treg en esto de la enfermedad alérgica radica en que éste, al secretar IL-10 puede disminuir la respuesta alérgica; si ponemos esto en contraste con la importancia de la IL-4 para el desarrollo de la enfermedad alérgica, donde el Th2 juega un rol de gran importancia, entonces, la tasa Treg/Th2 puede determinar en gran parte la gravedad de la enfermedad alérgica, si el medio es adecuado para la predominancia y preponderancia del Th2 entonces habrá IL-4 y producción de IgE y por lo tanto alergia, pero si de alguna manera se logra elevar la cantidad de Treg productora de IL-10, la respuesta alérgica se verá disminuida. La IL-10 tiene su efecto en los linfocitos B, haciéndoles producir IgG4, la cual se une al alérgeno antes de que este se una a la IgE presente

en la superficie de los mastocitos. Entonces, la escena se centra en la competencia de las inmunoglobulinas E y G4 por el alérgeno. Hacia esta premisa se enfoca el desarrollo de la inmunoterapia alérgeno-específica. La IgG4 parece no tener efectos de consecuencia sobre el paciente que recibe ITAE pero uno de los inconvenientes es el tiempo prolongado en que estos cambios inmunológicos se llevan a cabo.

Poblaciones emergentes de linfocitos Th como los Th17 y Th22 están tomando auge conforme se investiga más acerca de su papel en la enfermedad alérgica: la IL-17 secretada por los primeros, tiene un papel importante en el reclutamiento de los neutrófilos, que son importantes en el desarrollo del asma y también se combinan con la actividad de los Th2 para generar todos los síntomas de un cuadro de asma alérgica. Si a esto último sumamos que los Th22 secretan IL-22 que tiene un efecto potenciador del efecto de la IL-17 se muestra entonces que la actividad del Th2 por sí sola no sería posible sin del todo sin la participación de estas nuevas subpoblaciones de linfocitos Th. El posterior estudio y conocimiento a fondo de estas subpoblaciones puede determinar nuevas posibilidades en el tratamiento contra la alergia no sólo al látex sino a cualquier otro alérgeno. (Louten et al, 2009).

La ITE con administración controlada y estandarizada de un alérgeno a un paciente sensible, ha sido efectiva para proteger a varios pacientes con alergia al látex. Estos han demostrado mejoría en síntomas como rinitis severa, conjuntivitis y síntomas cutáneos. Sin embargo, hay estudios que han mostrado que pacientes tratados con ITE presentaron síntomas como hipotensión, broncoespasmo y edema faríngeo. Se ha concluido que se requieren estudios posteriores con una dosis más baja de mantenimiento antes de recomendar ampliamente esta terapia que ha funcionado muy bien en el tratamiento de otras alergias. La ITE es un tratamiento a largo plazo, puesto que depende en gran medida de la disciplina y apego del paciente, la manera en que se realizan los estudios de seguridad y eficacia debe ser cuidadosamente verificada, ya que existen varios factores que influyen en la efectividad de este tratamiento.

El conocimiento del espectro completo de los alérgenos de la GNL debe ayudar a los investigadores a desarrollar más pruebas específicas *in-vitro* e *in-vivo* para el diagnóstico y la producción de alérgenos puros puede proveer herramientas para la ITE. Estudios futuros deben estar indudablemente enfocados en el análisis de los epítopes inmunodominantes para la IgE en las moléculas de los alérgenos y en las posibilidades para modificarlos o destruirlos para disminuir el potencial alérgico. Los estudios con los que hasta el momento se cuentan documentan que son 13 los alérgenos de impacto la GNL para el paciente por lo que se requiere establecer los principales alimentos con los que estos alérgenos cruzan inmunológicamente para hacer del conocimiento del paciente las consecuencias que podría tener la ingesta de dichos alimentos de cruce inmunológico.

Estudios recientes han arrojado métodos específicos para la cuantificación de los alérgenos de la GNL en los guantes de uso médico de látex, y este progreso también ha sido liderado por autoridades gubernamentales en algunos países para informar a los consumidores del alto contenido de alérgenos en varias marcas en el mercado. Los fabricantes internacionales de látex podrían también beneficiarse de estos nuevos métodos que se espera que ayuden al desarrollo de guantes menos alérgicos y otros productos de GNL. Es responsabilidad de los organismos de salud internacionales crear nuevas regulaciones sobre el etiquetado de los productos que contengan látex, así como de las industrias productoras el informar a los organismos de salud el

contenido de látex presente en sus productos, todo lo anterior pensando en que futuros consumidores alérgicos al látex puedan estar adquiriendo estos artículos.

De manera realista, la meta ideal de un estado de salud normal (cura de la enfermedad) puede no ser alcanzable en los desórdenes alérgicos, por ello, tanto el médico como el paciente deben hacer compromisos para derivar en el mejor resultado alcanzable. Aunque un entendimiento de los principios de la farmacología clínica para el uso racional de las medicaciones, el logro de resultados terapéuticos óptimos requiere atención de una multitud de factores, incluyendo numerosos factores psicosociales que pueden afectar el éxito de la terapia.

## 10. Conclusiones

\*El tratamiento farmacológico para la enfermedad alérgica puede controlar los síntomas de este padecimiento sin llegar a curarlo.

\*En la clínica, el médico puede seleccionar una o varias opciones de una vasta gama de fármacos disponibles atacando varios puntos bioquímicos en la generación de la enfermedad alérgica.

\*La relación Th2/Treg es determinante para el desarrollo o supresión de la respuesta alérgica.

\*La participación del linfocito Treg es vital en la supresión de la enfermedad alérgica al ejercer su efecto a través de la IL-10.

\*Nuevas poblaciones de linfocitos T (Th17 y Th22) juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad alérgica y pueden ser posibles blancos de tratamiento contra ésta.

\*Se deben desarrollar pruebas de diagnóstico tanto *in vivo* como *in vitro* que permitan tener un diagnóstico certero de la alergia al látex.

\*La alergia al látex está tomando importancia entre la población y más aún entre los trabajadores del área de la salud, por lo que su total comprensión determinará la efectividad en el tratamiento y un superávit en la calidad de vida del paciente alérgico.

\*Es necesaria la caracterización de los epítopes de los alérgenos de la GNL con el fin de desarrollar antígenos con baja alergenicidad que pudieran ser útiles en el desarrollo de alérgenos para la ITE.

\*Es imperativo contar con estándares en cuanto a niveles permitidos de alérgenos de látex en los productos con este origen para protección del paciente alérgico al látex.

\*Se tienen que modificar los ambientes de trabajo del paciente alérgico al látex y/o se debe ofrecer al paciente alérgico al látex el uso de productos alternativos en el trabajo para no causar un riesgo a la salud de dicho paciente.

## Perspectivas

Este trabajo, al conjuntar las bases de la alergia al látex así como todo lo que gira alrededor de ella, provee una perspectiva sintetizada y concreta sobre en donde se encuentra y las posibles rutas que puede tomar toda la investigación sobre el conocimiento de este problema de salud, de la misma manera muestra cuáles son los problemas que se presentan al tratar la alergia al látex y las posibles opciones para cubrir las deficiencias actuales que impiden que en muchas ocasiones el tratamiento elegido no sea del todo efectivo.

## Bibliografía

1. Abbas K, Abul et al. (2007). Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia, EUA: Ed. Softcover.
2. Adkinson N, Franklin et al. (2008). Middleton's Allergy Principles & Practice, Philadelphia, EUA: Ed. Mosby.
3. Akdis, M et al. (2007). Mechanisms of allergen-specific immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol*. 119:780-9.
4. Akkoc, T et al. (2011). Update in the Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 3(1):11-20.
5. Alenius H et al. (2002). Natural Rubber Latex Allergy. *Occup Environ Med*. 59:419-424
6. American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI), *Immunotherapy can provide a lasting relief*. Recuperado el 22 sep 2010. <http://www.aaaai.org>.
7. American Association of Nurse Anesthetists (AANA). *Talking points about latex allergies*. Recuperado el 18 nov 2010. <http://www.aana.com/crna/prof/latex.asp>.
8. American College of Allergy, Asthma, & Immunology (ACAI). *Latex allergies information*. Recuperado el 18 nov 2011. <http://allergy.mcg.edu/physicians/ltxhome.html>.
9. American Latex Allergy Association and A.L.E.R.T. *Latex allergy topics*. Recuperado el 03 Dic 2010. <http://www.latexallergyresources.org>.
10. Anda M et al. (2003). Alergia al látex. Manifestaciones clínicas en la población general y reactividad cruzada con alimentos, *An. sis. sanit. Navar*. 26 (Supl. 2): 75-80.
11. Arif, S. A. M. et al. (2004). Isolation and Characterization of the Early Nodule-specific Protein Homologue (Hev b 13), an Allergenic Lipolytic Esterase from *Hevea brasiliensis* Latex. *The journal of biological chemistry*. 279: 23-30.
12. Beezhold, D.H et al. (2003). Epitope Analysis of Hev b 12, a Cross Reacting Latex Allergen, *J Allergy Clin Immunol*
13. Binkley Hellen M et al. (2003). Latex Allergies: A Review of Recognition, Evaluation, Management, Prevention, Education, and Alternative Product Use. *Journal of Athletic Training*. 38(2):133-140.
14. Bohle, B et al. (2007). Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing regulatory T cells, allergen-specific T-cell tolerance and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 120:707-13
15. Brown Robert H et al. (2005). Genetic Predisposition to Latex Allergy, *Anesthesiology*. 102:496-502
16. Cisteró Bahima, A. et al. (2004). Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract, *J Invest Allergol Clin Immunol*. 14(1): 17-25.
17. Cox, S. Linda et al. (2006). Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 10:10-16
18. Dean, Warren. (1987). Brazil and The Struggle for Rubber. Cambridge, RU. Cambridge University Press.
19. Diaz Perales Araceli et al. (1999). Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans, *J Allergy Clin Immunol*. 104:681-7
20. Fica C Alberto, Díaz P Juan Carlos. (2003). Enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes adultos con sospecha de sinusitis aguda. *Rev. chil. infectol*. 20(3): 184-192.

21. Fireman, P. (2007). Atlas de Alergia e Inmunología Clínica. Barcelona, España. Ed. Elsevier.
22. Galli J, Stephen et al. (2008). The development of allergic inflammation, *Nature*, 454: 445-454
23. Food and Drug Administration. *Medical devices, allergens*. Recuperado el 03 Dic 2010. <http://www.fda.gov>
24. Gamboa P.M. et al. (2005). Latex-vegetable syndrome due to custard apple and aubergine: new variations of the hevein symphony, *J Invest Allergol Clin Immunol*. 15(4): 308-311
25. Gershwin, M.E. & Naguwa, S-M. (2006.). Inmunología y fisiopatología de la enfermedad alérgica en Alergia e Inmunología –Secretos. Madrid, España. Ed. Elsevier Mosby.
26. Gil Micharet M. S. et al. (2007). Alergia al látex en los trabajadores sanitarios - vigilancia de la salud. *Med segur trab*. 208: 00-00
27. Green, Daniel. (1979). A Plantation Family. Ipswich, RU: The Boydell Press,
28. Grilli, Enzo. (1980). The World Rubber Economy. Baltimore, EUA: Johns Hopkins University Press.
29. Janeway A, Charles et al. (2001). Immunobiology: the immune system in health and disease. Nueva York, EUA. Ed. Garland Publishing.
30. Karisola Piia et al. ( Construction of Hevein (Hev b 6.02) with Reduced Allergenicity for Immunotherapy of Latex Allergy by Comutation of Six Amino Acid Residues on the
31. Kondo, Y. y Urisu, A. (2009). Oral Allergy Syndrome, *Allergology International*. 58:485-491.
32. Kuby, J et al. (2007). Inmunología. D.F., México. Ed. McGraw-Hill.
33. Kurup Viswanath P et al. (2005). Specific IgE response to purified and recombinant allergens in latex allergy, *Clinical and Molecular Allergy*. 2005: 3-11.
34. Laché, M et al. (2006). Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy, *Nature reviews*. 6: 761-771. .
35. Longbottom, J.L. (1989). Fungal allergens: Their Characterization with special reference to *Aspergillus fumigatus*. *Allergy and Molecular Biology*. 74:43-56.
36. Louten, J et al. (2009). Development and function of Th17 cells in health and disease. *J allergy clin immunol*. 123: 1004-1011.
37. Maeglin, Robert. (1991). Forest Products from Latin America. U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Forest Products Laboratory; Madison, EUA. Gen. Tech. Rep.
38. Mäikinen-Kiljunen, Soili. (1994). Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex: Characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J allergy clin immunol*. 93:990-6.
39. McPherson RA, Pincus MR. (2006). Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia, EUA. Saunders Elsevier.
40. Morfin M.B.M, Castillo, M.B.M. (2008). Fracaso de la inmunoterapia sublingual para tratar la alergia al látex. Comunicación de un caso, *Revista Alergia México*; 55(2):76-81.
41. Moingeon, P et al. (2006). Immune mechanisms of allergen specific immunotherapy. *Allergy*. 61: 151–165
42. National Institute for Occupational Safety and Health. *Occupational Latex Allergies*. Recuperado el 06 Dic 2010. <http://cdc.gov/niosh/latexpg.html>.
43. Pagana K D, Pagana T J (2008). Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio. Madrid, España: Mosby.
44. Peixinho, C et al. (2008). Latex allergy: new insights to explain different sensitization profiles in different risk groups. *British Journal of Dermatology*, 159: 132–136
45. Pereira C, et al. (2007). Turnip and zucchini: new foods in the latex-fruit syndrome. *Allergy*. 62:452–453

46. Quanjer H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party "standardization of lung function tests". European Community for steel and coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 6 (supl 16): 5–40.
47. Reche, M et al. (2001). Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato, *Allergy*: 56: 1197–1201.
48. Rogué, P. et al. (2010). Allergenicity of Hev b 13, a major esterase allergen in natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*) allergy, does not only depend on its carbohydrate moiety, *Molecular Immunology*. 47: 871–877.
49. Roitt, I., Brostoff, J. & Male, D. (1991). Hipersensibilidad tipo I. Inmunología. Madrid, España. Salvat Editores, S.A.
50. Sánchez Monge Rosa et al. (2006). Differential allergen sensitization patterns in chestnut allergy with or without associated latex-fruit syndrome, *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 10:10-16
51. Sanjoy Roychowdhury and Craig K. Svensson. (2005). Mechanisms of Drug-induced Delayed-type Hypersensitivity Reactions in the Skin, *The AAPS Journal*;
52. Tomazic Vezna J. (1994). Cornstarch powder on latex products is an allergen carrier, *Allergy clin immunol*. 3:751-8
53. Wagner S, Sowka S, Mayer C, Cramer R, Focke M, Kurup VP, Scheiner O, Breiteneder H. (2001). Identification of a *Hevea brasiliensis* latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen, *Int Arch Allergy Immunol*. 125(2):120-7.
54. Weissman MH, Weinblatt ME. (2008). Treatment of the rheumatic diseases. Philadelphia, EUA: WB Saunders Co.
55. Yeang H. Y. (2006). Allergen concentration in natural rubber latex, *Clinical and Experimental Allergy*. 36: 1078–1086
56. Yeang Hoong-Yeet et al. (2004) Hev b 5 and Hev b 13 as allergen markers to estimate the allergenic potency of latex gloves, *J allergy clin immunol*. 114:593-8.
57. Zhiping Chen et al. (1998). Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea* latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J allergy clin immunol*. 102: 176-183

## Anexos

### Métodos de Diagnóstico Utilizados para el Diagnóstico de la Enfermedad Alérgica

#### Anexo 1

##### Pruebas Cutáneas por Escarificación

###### Metodología

1. Solicitar al paciente que se descubra la parte del torso y que se recueste boca abajo.
2. Descubrir la espalda limpiando toda la zona con ayuda de una torunda de algodón impregnada de alcohol.
3. Marcar la zona con un marcador y posteriormente con una lanceta estéril hacer un ligero rasguño rompiendo únicamente la capa superficial de la piel.
4. Colocar una gota del alérgeno en cada punto marcado teniendo cuidado que las gotas no se mezclen provocando falsos positivos. (Se puede probar todo un pool de alérgenos en una sola prueba).
5. Dejar que se efectúe la reacción de 10 – 15 minutos
6. Posterior a ese lapso verificar en qué zonas se desarrolló una roncha y eritema registrando los resultados mediante el método de las cruces
7. Limpiar la zona inicialmente con un pañuelo de papel seco presionando sólo para absorber el líquido (alérgenos).
8. Limpiar nuevamente con un pañuelo impregnado con alcohol, retirando completamente los alérgenos en la espalda.
9. Si es necesario aplicar un poco de antihistamínico en crema para mitigar la comezón, impidiendo que el paciente se rasque.

Nota: como control Negativo se utiliza solución salina y como control positivo fosfato de histamina. (Fireman, 2007)

## Anexo 2

### Prueba de Prick

#### Metodología

- 1.- Limpiar la cara interna del brazo con una torunda con alcohol y marca los puntos en donde se hará la punción
- 2.- En la cara interna del antebrazo se aplican unas gotas de los diferentes alergenos
- 3.- A continuación con una lanceta de 1 mm de punta, se realiza una pequeña punción superficial, en la piel a través de cada una de las gotas. En pocos minutos puede aparecer picor, enrojecimiento y algún habón.
- 4.- Tras 15 minutos aproximadamente le revisaran y medirán con una regla los diámetros de las ronchas que se hayan producido.
- 5.- La prueba se considera POSITIVA cuando aparece un habón de como mínimo 3 mm de diámetro o de tamaño mayor que el control positivo.
- 6.- Por el contrario la prueba es NEGATIVA cuando no hay ninguna reacción y solo aparece el habón del control positivo.

Nota: como control Negativo se utiliza solución salina y como control positivo fosfato de histamina. (Fireman, 2007)

### Anexo 3

#### Prueba del parche (Patch Test)

##### Metodología

- 1.- Para la sustancia problema se realizan diluciones de 1:1, 1: 10 y 1:100
- 2.- Se limpia la zona de aplicación que generalmente es en la parte superior de la cara exterior del brazo (cerca del hombro).
- 3.- Se utilizan discos de 0.5 mm de diámetro impregnado de la sustancia problema en las diferentes concentraciones
- 4.- Se adhieren los discos a la piel con ayuda de cinta micropore o cinta adhesiva y se indica al paciente que debe evitar todo contacto con los parches para evitar resultados falsos.
- 5.- La lectura se realiza a las 48 horas, cuando se retira el parche
- 6.- El resultado se reporta por el método de las cruces de la siguiente manera:

(-)	No reacción.
(+)	
(++)	Eritema leve.
(+++)	Pápula con eritema, edema, reacción fuerte
	Pápula con edema, reacción muy fuerte.

(Fireman, 2007)

## Anexo 4

### Prueba de RAST

- 1.- Un alérgeno específico se une a un soporte en fase sólida con un pozo microtitulante, vidrio o cuentas magnetizadas o alguna otra superficie inerte.
- 2.- El suero del paciente que contiene la IgE tanto específica o no específica para el alérgeno de prueba, es incubado con la fase sólida del material, permitiendo la reacción de la IgE específica en la muestra del paciente.
- 3.- El exceso de suero y la IgE no específica se lavan.
- 4.- El anticuerpo anti IgE conjugado marcado, se adiciona. Durante este segundo periodo de incubación se forma un complejo sándwich de alérgeno-IgE específica del paciente- anticuerpo anti IgE marcado.
- 5.- Un lavado subsecuente remueve el anticuerpo no unido. La medida de la anti IgE marcada es directamente proporcional a la IgE alérgeno específica del paciente.

La prueba arroja resultados en clases, a continuación se enlista la interpretación de las clases de la prueba de RAST

- Clase 0: ausencia de radioactividad, es decir el paciente no tiene IgE específica.
  - Clase 1 y 2: son resultados bastante bajos que solo deben tomarse en cuenta para el diagnóstico en un cierto contexto clínico.
  - La clase 3: refleja niveles de IgE específica moderados y la clase 4 revela niveles notablemente elevados.
- Actualmente se usa también una nueva clasificación más precisa en **PRU** (Pharmacia RAST Units) que corresponde:

- Clase a	<0,35 PRU/ml
- Clase 1	0,35-0,7 PRU/ml
- Clase 2	0,7-3,5 PRU/ml
- Clase 3	3,5-17,5 PRU/ml
- Clase 4	>17,5 PRU/ml

(FDA, 2011)

## Anexo 5

### Técnica de la prueba de ELISA

En general la prueba de ELISA consta de las siguientes etapas:

- 1.- Sensibilización de la placa.
- 2.- Bloqueo de espacios vacíos.
- 3.- El Ag o el Ac se fija a una superficie.
- 4.- Aplicación del espécimen de prueba.
- 5.- Controles positivo y negativo
- 6.- Detección y caracterización por Ac. 2° marcado.
- 7.- Incubación con la muestra.
- 8.- Incubación con el sistema de detección.
- 9.- Adición del sustrato.

#### ELISA Directo.

- 1.- Fijación al soporte insoluble (“tapizado”) de antígenos específicos.
- 2.- Lavado para eliminar los antígenos fijados deficientemente o no fijados.
- 3.- Adición de anticuerpos marcados (“conjugados”) con una enzima; si los anticuerpos reaccionan con los antígenos, el complejo quedará solubilizado.
- 4.- Lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado. Adición de un sustrato sobre el que sea capaz de actuar la enzima marcadora. Se puede parar la reacción si se desea.
- 5.- Lectura visual o colorimétrica del producto final coloreado.

#### ELISA Indirecto.

- 1.- Fijación al soporte insoluble de antígenos específicos para los anticuerpos objeto de estudio.
- 2.- Lavado para eliminar los antígenos fijados deficientemente o no fijados.
- 3.- Adición del suero problema, de tal forma que sus anticuerpos reaccionarán específicamente con los antígenos fijados al soporte.
- 4.- Lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado.
- 5.- Adición de anti-anticuerpos conjugados con una enzima, los cuales reaccionan con los anticuerpos específicos añadidos en el paso anterior y que se encuentran fijados a los antígenos.
- 6.- Lavado para eliminar los anti-anticuerpos marcados que no hayan reaccionado.
- 7.- Adición de un sustrato sobre el que sea capaz de actuar la enzima marcadora. Se puede parar la reacción si se desea.
- 8.- Lectura visual o colorimétrica del producto final coloreado. (Fireman, 2007)