

—VIII—

## ESPINA BÍFIDA Y ALERGIA AL LÁTEX

ANTONIO NIETO GARCÍA,  
ÁNGEL MAZÓN RAMOS,  
RAFAEL PAMIES ESPINOSA,  
JUAN DÍAZ RUIZ

## ESPINA BÍFIDA: CONCEPTO

---

Bajo el término espina bífida (EB) o mielodisplasia se incluyen una serie de malformaciones congénitas, de etiología no aclarada, que presentan como carácter esencial una hendidura de la columna vertebral. La afectación está localizada fundamentalmente en la zona lumbar, y a través de esa hendidura pueden prolaparse las meninges, o incluso la propia médula espinal. Este prolapso puede estar abierto, cubierto por una fina capa de piel, o por tejido lipomatoso. Según la afectación que se produzca, la denominación varía: MENINGOCELE, MIELOMENINGOCELE, RAQUISQUISIS, o DISRAFIA RAQUÍDEA.

La repercusión clínica es variable y, como es lógico, es mayor cuanto más afecta a la médula: desde pacientes asintomáticos, hasta aquellos con parálisis total de las piernas, alteraciones sensitivas, y falta de control de los esfínteres vesical y anal. También son comunes malformaciones asociadas, especialmente óseas y urogenitales, y en un 90% de los casos se desarrollará hidrocefalia si no se previene.

Para evitar la infección meningea, estos niños son sometidos a una primera intervención quirúrgica a lo largo de las primeras horas de vida, con el fin de cerrar el defecto neural. Con frecuencia, esta primera intervención es seguida de un número variable de operaciones adicionales, entre las cuales se encuentran las destinadas a evitar la hidrocefalia. Para ello se implanta un sistema valvular de derivación ventrículo-peritoneal (DVP) que suele requerir frecuentes recambios, como consecuencia de un funcionamiento inadecuado, de infecciones o de desajustes secundarios al crecimiento del niño. Otras operaciones habituales son las de tipo urológico y ortopédico. Todo esto explica que no sea raro el caso de niños que han sido sometidos a más de una decena de operaciones a lo largo de sus primeros años de vida.

---

Este capítulo ha sido parcialmente financiado por una beca de la Fundación de la SEAC.

Este alto número de intervenciones aún hoy día se realiza con frecuencia en quirófanos convencionalmente preparados (lo que incluye el uso de guantes y otros dispositivos fabricados con látex). Ello supone un considerable estímulo antigénico, lo que ocasiona que los niños con EB constituyan el grupo de riesgo con la más alta prevalencia de sensibilización a látex, con diferencia respecto a otras poblaciones susceptibles.

## PREVALENCIA DE ALERGIA A LÁTEX

A partir de la publicación del artículo de Nutter sobre alergia a látex mediada por IgE en 1979<sup>1</sup>, se comenzó a apreciar el alcance de este problema, y empezaron a observarse los primeros casos entre niños con EB<sup>2,3</sup>. Ya entonces llamó la atención la alta prevalencia en este grupo de pacientes<sup>4,5</sup>. Sin embargo, tanto los métodos como los criterios de diagnóstico variaban entre los diversos investigadores, y se distinguía entre sensibilización y alergia: así, junto a pacientes que habían presentado síntomas clínicos por exposición a látex, había otros en los que, aunque se demostraba la presencia de IgE específica, no mostraban reacción clínica alguna cuando eran expuestos a contacto directo con objetos de látex. Se reserva el término de alergia para los primeros, y el término de hipersensibilidad o sensibilización asintomática para los últimos.

TABLA 1.

Prevalencia de alergia (o sensibilización con síntomas) frente a látex.

POBLACIÓN	PREVALENCIA	CONCEPTO	PAÍS	REFERENCIA
Espina bífida	21,5%	Alergia	EE.UU.	( <sup>14</sup> )
Espina bífida	72%	Alergia	EE.UU.	( <sup>9</sup> )
Espina bífida	23%	Alergia	Alemania	( <sup>12</sup> )
Espina bífida	14%	Alergia	España	( <sup>15</sup> )
Espina bífida	13%	Alergia	EE.UU.	( <sup>6</sup> )
Espina bífida	34,6%	Alergia	Alemania	( <sup>13</sup> )
Espina bífida	25%	Alergia	Arabia	( <sup>81</sup> )
Espina bífida	9,7%	Alergia	EE.UU.	( <sup>5</sup> )

TABLA 2.  
Prevalencia de sensibilización a látex.

POBLACIÓN	PREVALENCIA	CONCEPTO	PAÍS	REFERENCIA
Espina bífida	60%	Sensibilización	EE.UU.	(4)
Espina bífida	50%	Sensibilización	EEUU	(82)
Espina bífida	46%	Sensibilización	Alemania	(12)
Espina bífida	32%	Sensibilización	Francia	(8)
Espina bífida	29%	Sensibilización	España	(15)
Espina bífida	4,3%	Sensibilización	Venezuela	(27)
Espina bífida	40,5%	Sensibilización	Alemania	(32)
Espina bífida	80%	Sensibilización	España	(83)
Espina bífida	47%	Sensibilización	EE.UU.	(31)
Espina bífida	55,3%	Sensibilización	Alemania	(13)
Espina bífida	44%	Sensibilización	EE.UU.	(14)
Espina bífida	43%	Sensibilización	EE.UU.	(42)
Espina bífida	25%	Sensibilización	Italia	(28)

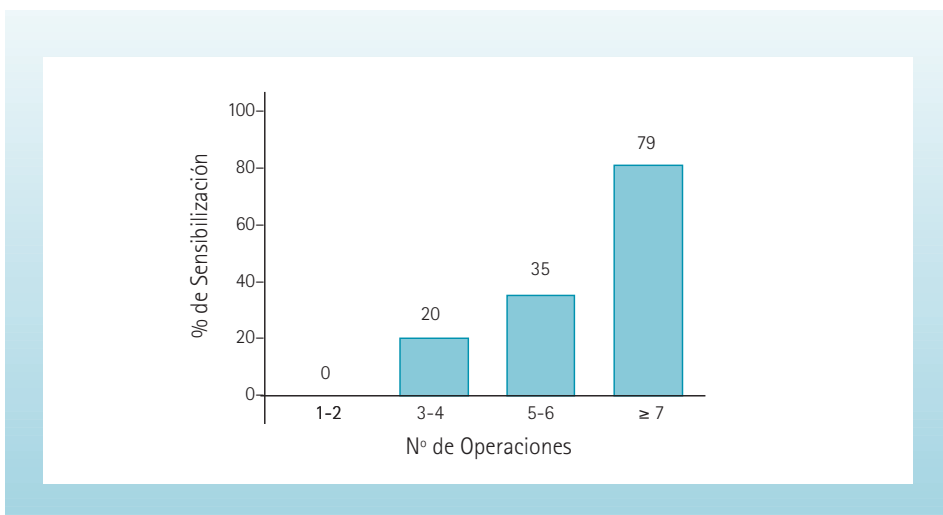
En algunas publicaciones se ofrecen datos de prevalencia de alergia (tabla 1), y en otras de sensibilización (tabla 2). Como métodos diagnósticos, algunos autores utilizan la anamnesis<sup>6,7</sup>, otros los tests cutáneos<sup>3,8</sup> o los tests *in vitro*<sup>5,9</sup>, o una combinación de ambos<sup>4,8,10-16</sup>, y algunos usan pruebas de provocación<sup>13</sup>. Para los tests cutáneos, el material utilizado es muy variable: el producto natural de látex, amoniacado<sup>17-21</sup> o no amoniacado<sup>17,18,20,22-25</sup>, extractos comerciales o preparados *ex profeso*<sup>4,8-10</sup>, productos comerciales acabados (ej. prick-prick con guantes de látex)<sup>17,18,20,21,23</sup>, etc., todo ello con un contenido antigénico muy variable<sup>20,26</sup>. Para elegir el punto de corte a partir del cual considerar como positivo un test tampoco existe unanimidad, y cada grupo de investigación utiliza sus propios criterios.

Como consecuencia de todo ello, las cifras de prevalencia ofrecen un rango de variación muy amplio, con valores que oscilan desde el 4% al 80% (tablas 1 y 2). Es llamativa la baja prevalencia en niños mielodisplásicos de Venezuela<sup>27</sup>. La explicación más plausible sería que los guantes de látex allí empleados no son de un

único uso, sino que se someten a lavado y varias reesterilizaciones y reutilizaciones, con lo cual el contenido alergénico de látex disminuye notablemente. Con esta única excepción, las cifras mínimas de alergia/hipersensibilidad a látex en pacientes con EB rondan el 15-20%. La notable variación en los datos de prevalencia observada en distintos estudios debe atribuirse a las diferencias metodológicas citadas anteriormente; es razonable suponer que ello persistirá hasta tanto no se alcance un consenso sobre el diagnóstico de esta afección.

## FACTORES DE RIESGO PARA SENSIBILIZACIÓN A LÁTEX

Una vez reconocido este grupo como de alta prevalencia, e independientemente del método diagnóstico utilizado, cuando se investigan las posibles causas responsables, de manera invariable en la práctica totalidad de los estudios, el factor de riesgo principal es el número de operaciones con látex a las que cada paciente ha sido sometido<sup>12, 13, 15, 28-32</sup>: a mayor número de intervenciones, mayor es la probabilidad de presentar niveles de IgE específica contra látex (figura 1), y mayores serían los niveles de IgE. Asociado con ese mayor número de operaciones y niveles más altos de IgE, se encuentra no sólo la mayor probabilidad de presentar sensibilización, sino también la probabilidad de presentar síntomas clínicos, es decir, alergia<sup>10, 29</sup>.



**FIGURA 1.** Porcentaje de pacientes con espina bífida sensibilizados a látex, en función del número de intervenciones quirúrgicas (n = 100)<sup>33</sup>.

El número de operaciones da una idea de la carga antigénica a la que cada uno de estos niños ha sido sometido. Pero además, cabe esperar que otras intervenciones médicas, no quirúrgicas, en las que los pacientes también están expuestos a látex, puedan asimismo ser factores de riesgo: por ej. la exposición a catéteres de látex para sondaje vesical, el número de cistografías a las que con frecuencia son sometidos estos pacientes, la exposición a guantes de látex por vía rectal para desimpactación de heces, etc. Sin embargo, los datos que existen al respecto no avalan dicha hipótesis, y parecen indicar que éstas serían más bien variables colineales, es decir, asociadas a otras variables, como sería el número de operaciones<sup>15</sup>. En otras palabras, es razonable suponer que los niños con una patología más grave serán sometidos a un mayor número de intervenciones, pero además sufrirán también un mayor número de los mencionados procedimientos médicos.

Mención especial merece el papel de las derivaciones ventrículo-peritoneales (DVP). Alrededor del 90% de los pacientes con EB desarrollan hidrocefalia. Para evitar los efectos deletéreos secundarios a la hipertensión intracraneal, se implanta lo más precozmente posible un dispositivo de DVP. Estos dispositivos están fabricados con silicona y acero, pero no contienen látex. Sin embargo, cuando el cirujano inserta este dispositivo comprueba su funcionamiento, y lo manipula con guantes, hasta ahora habitualmente de látex. Ello puede ocasionar que partículas de látex queden fijadas a la DVP, y den lugar a minúsculos reservorios, que podrían suponer un estímulo alergénico sostenido, capaz de inducir sensibilizaciones. Por otra parte, aunque la silicona sea considerada como un material relativamente inerte, en mujeres sometidas a implantes mamarios se ha comprobado que no lo es tanto<sup>35</sup>, y que podría actuar como coadyuvante en el desarrollo de una respuesta mediada por IgE frente a alérgenos<sup>36</sup>. Independientemente de estas disquisiciones teóricas, la cuestión básica estriba en dilucidar el papel real de la DVP en el desarrollo de alergia/sensibilización al látex en niños con EB: así, se ha comprobado que en niños con EB sin DVP la frecuencia de sensibilización es mucho menor que entre los portadores de uno de estos dispositivos<sup>11, 13, 15</sup>. La presencia de DVP se ha identificado como un factor de riesgo independiente, sinérgicamente con el número de operaciones y con la atopía. En niños seguidos durante varios años, se ha podido objetivar la aparición de nuevos casos de sensibilización a látex cuando eran portadores de DVP, pero no entre aquellos que no la llevaban<sup>37</sup>. Otra explicación que se ha propuesto sería que, en general, los niños afectados de formas más graves de EB, además de que en su práctica totalidad son sometidos a DVP, la mayor gravedad de su proceso implicaría asimismo un mayor número de operaciones. De ser cierta esta hipótesis, la DVP sería entonces una variable colineal, y lo realmente relevante sería de nuevo el número total de intervenciones<sup>38</sup>.

El segundo factor de riesgo en importancia es la atopia. Aunque algunos autores definen la atopia por la presencia de síntomas clínicos compatibles con alguna enfermedad alérgica, otros por la presencia de IgE específica frente a alérgenos, y unos terceros por los niveles elevados de IgE total, el resultado final siempre es el mismo: los niños con EB que además son atópicos (sea cual sea la definición de atopia empleada), desarrollan sensibilización a látex con más facilidad<sup>11-13, 15, 28, 32-34</sup>. Se ha comprobado además que la atopia también interviene en la presentación de alergia clínica<sup>10, 29</sup>. Los niños mielodisplásicos atópicos también tienen más probabilidad de presentar síntomas, aunque tengan un nivel de IgE específica frente al látex más bajo que los no atópicos<sup>29</sup>, posiblemente como consecuencia de una interacción con otros antígenos, o de una mayor vulnerabilidad de los órganos diana.

Dado que el número de operaciones y la atopia constituyen factores de riesgo para desarrollar sensibilización a látex, cabe suponer que en pacientes multioperados que no padeciesen EB, o en pacientes atópicos no sometidos a operaciones, la alergia/hipersensibilidad a látex podría asimismo ser frecuente. Sin embargo:

- Los niños atópicos no operados muestran una prevalencia que oscila desde un 1,5% de pacientes con alergia clínica frente al látex, hasta un 10% en alguna serie que evalúa hipersensibilidad (tabla 3). Ello es superior al 0,7% encontrado en la población pediátrica general<sup>39</sup>. Esto ratificaría el hecho de que, en niños predispuestos no operados, el látex, por su ubicuidad, es capaz de sensibilizar por vía aerógena o transcutánea, tal como ocurre en poblaciones adultas de riesgo.

- Los pacientes multioperados también presentan mayores tasas de sensibilización (tabla 4). Las cifras de prevalencia pueden llegar a ser muy altas (hasta un 32% en el caso de Docena y cols.<sup>40</sup>), pero habitualmente las cifras son menores que en los niños con EB y, de hecho, existen algunos estudios comparativos apoyando este extremo.

En el caso concreto de pacientes con lesiones medulares que han sido sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas, en algunos estudios se ha observado que la tasa de sensibilización a látex es muy baja o incluso nula, a pesar de que el número de operaciones sea comparable al de los pacientes con EB<sup>9, 41</sup>. Sin embargo, la totalidad de los pacientes incluidos en los citados estudios había sufrido la primera operación en edad adulta, por lo que desde el punto de vista epidemiológico, constituyen un grupo muy diferente al de los niños mielodisplásicos.

- En pacientes multioperados en edad pediátrica hay únicamente dos estudios publicados<sup>42, 43</sup>. Para soslayar el papel de confusión de la DVP, estos estudios comparan niños portadores de DVP, unos por causa de EB, y otros por otras cau-

TABLA 3.

Prevalencia de sensibilización/alergia en niños atópicos.

POBLACIÓN	PREVALENCIA	CONCEPTO	PAÍS	REFERENCIA
Niños atópicos	10,2%	Sensibilización	Japón	(84)
Niños atópicos	10,2%	Sensibilización	Japón	(84)
Niños atópicos	3%	Sensibilización	Italia	(85)
Niños atópicos	20,8%	Sensibilización	Alemania	(86)
Niños atópicos	10,8%	Sensibilización	Turquía	(87)
Niños atópicos	10%	Sensibilización	Turquía	(88)
Niños atópicos	16,2%	Sensibilización	Alemania	(89)
Niños atópicos	1,5%	Alergia	Italia	(85)
Niños atópicos	11,4%	Sensibilización	Alemania	(32)
Niños atópicos	4,4%	Sensibilización	España	(83)
Niños atópicos	6%	Sensibilización	EE.UU.	(42)

TABLA 4.

Prevalencia de sensibilización/alergia en niños multioperados sin espina bífida.

POBLACIÓN	PREVALENCIA	CONCEPTO	PAÍS	REFERENCIA
Niños multioperados	6%	Sensibilización	EE.UU.	(42)
Niños multioperados	70%	Sensibilización	Italia	(90)
Niños multioperados	29%	Alergia	Italia	(90)
Niños multioperados	32%	Sensibilización	Argentina	(40)

sas (hemorragias intracraneales, malformaciones ventriculares...), y ambos coinciden en sus resultados: aunque los pacientes multioperados también presentan frecuente sensibilización al látex, la prevalencia es mucho menor que en los niños con EB (tabla 5). Las razones para esta marcada diferencia no están claras, pues-

TABLA 5.

Estudios comparativos de prevalencia de sensibilización a látex entre niños portadores de derivación ventrículo-peritoneal (DVP) con y sin espina bífida (EB).

NIÑOS CON DVP POR EB	NIÑOS CON DVP POR OTRA CAUSA	REFERENCIA
43%	6%	( <sup>42</sup> )
56%	17%	( <sup>43</sup> )

to que ambos grupos son similares en cuanto a número total de operaciones y proporción de sujetos atópicos. Los factores genéticos podrían tener un papel importante a este respecto. La EB por sí misma, o las causas que la provocan, podrían asociarse a una mayor facilidad para desarrollar alergia/hipersensibilidad. Sin embargo, no hay datos que demuestren que estos niños sean más proclives a sensibilizarse a otros aeroalergenos o trofoalergenos que la población normal; por consiguiente, el condicionamiento genético asociado a la EB sería en todo caso (si ello es posible) alérgico (látex)-específico. Siendo desconocidas las causas de la EB, esta hipótesis es hoy por hoy meramente especulativa, salvo que se descartasen todas las posibles explicaciones alternativas. Algunos factores no genéticos distinguen, sin embargo, a los niños con EB de los otros grupos:

–La edad a la que comienzan las operaciones podría ser crucial en este sentido. Es conocido que durante la vida fetal existe un predominio de respuestas Th2, que tienen como misión proteger al feto frente a las citocinas Th1 maternas, que pueden ser tóxicas para la interfase feto-placentaria. Tras el nacimiento, y en gran medida como consecuencia del estímulo microbiano ambiental (patógeno y/o saprofito), suele producirse un viraje desde las respuestas Th2 predominantes en el período prenatal y neonatal inmediato, hacia respuestas Th1 <sup>44</sup>. Sin embargo, el contacto con el látex desde las primeras horas de vida, durante una fase en la que el predominio Th2 todavía sigue siendo notable, podría explicar el desarrollo de una respuesta alérgica frente a esta sustancia. La duración del período de predominio Th2 no está bien establecida, pero es un hecho cierto que pacientes hidrocefalos sin EB suelen sufrir su primera operación transcurridas varias semanas o meses de vida, cuando ya serían dominantes las respuestas Th1. En base a esta hipótesis, el *momento* en el que tiene lugar la primera intervención podría explicar razonablemente las diferencias encontradas respecto a la sensibilización a látex entre ambos grupos de pacientes hidrocefalos portadores de DVP, sin necesidad de recurrir a unas posibles causas genéticas <sup>45</sup>.

–Otro factor a considerar es el tipo de operaciones realizadas. Los pacientes con EB se someten a operaciones de revisión de la DVP, pero también a intervenciones urológicas y ortopédicas. Estas últimas son frecuentemente más traumáticas, de mayor duración y, por tanto, la sobrecarga alérgica podría ser mayor que en las relativamente incruentas intervenciones de revisión de la DVP.

En los estudios referenciados no se ofrecen datos acerca de ninguno de estos dos factores, por lo que las causas reales de esta mayor asociación de la sensibilización a látex con la EB respecto a otros grupos de multioperados, deben todavía ser determinadas.

## HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA A LÁTEX EN LA ESPINA BÍFIDA

---

La sensibilización a látex en niños con EB ha supuesto la aparición de un modelo experimental humano de exposición a un alérgeno, y permite estudiar la historia natural del proceso de sensibilización. Las razones de ello serían:

- La población de pacientes susceptible de sensibilizarse está claramente identificada (niños con EB).
- Se conoce la fuente alérgica presumiblemente responsable de la posible futura sensibilización (el látex).
- Es posible el seguimiento de los pacientes desde el momento mismo del nacimiento y, por tanto, el estudio del proceso de sensibilización desde su inicio.
- El número de pacientes y el riesgo de sensibilización son suficientemente elevados como para que sea posible el estudio de una muestra significativa.

Así, a partir de los datos de estudios transversales y longitudinales es posible observar un patrón evolutivo característico: el recién nacido con EB suele ser sometido en las primeras horas de vida a una operación para cerrar el defecto neural. Esto supone el primer contacto de vasos sanguíneos y mucosas con látex, y ello podría ya ser suficiente para inducir la formación de anticuerpos IgE específicos en algunos casos<sup>42</sup>. Con el transcurso del tiempo, y dependiendo de la gravedad de su enfermedad, los niños van siendo sucesivamente intervenidos, lo cual irá aumentando el estímulo antigénico. El organismo respondería a este progresivo incremento del estímulo con la síntesis de cantidades cada vez más elevadas de IgE. En un momento determinado, los niveles de IgE específica circulante y fijada a tejidos pueden rebasar el umbral necesario para provocar síntomas clínicos de alergia, si bien este umbral no ha podido ser claramente establecido, ya que puede variar notablemente de unos pacientes a otros. En los pacientes con predisposición ató-

pica este proceso podría acelerarse: la mayor propensión para desarrollar respuestas de tipo IgE facilitaría la producción de niveles de anticuerpos específicos detectables con un menor número de operaciones. Asimismo, los síntomas clínicos aparecerían con niveles de IgE más reducidos que en los no atópicos<sup>29</sup>. Este modelo natural podría ofrecer asimismo información relevante acerca de lo que se ha dado en llamar "atopia". De esta forma, la "predisposición atópica", más que un factor limitante respecto a la posibilidad o no para desarrollar problemas alérgicos, constituiría, en esencia, un gradiente que disminuiría en mayor o menor medida el umbral de sensibilización. Así, los niños con una "constitución atópica" tendrían mayores posibilidades de sensibilizarse más precozmente y con menores dosis de alérgeno que aquellos con una carga genética menor; y cuanto mayor fuera dicha carga genética, menores serían las dosis de alérgeno y el tiempo necesarios para que el niño se sensibilizara. Pero, en todo caso, en presencia de cantidades elevadas y durante tiempo suficiente, es posible que la mayoría de las personas esté en disposición de sensibilizarse. La figura 1 parece ratificar esta hipótesis: el 79% de los niños con EB que han sido intervenidos 7 o más veces está sensibilizado al látex. Esta cifra supera con creces las cifras más exageradas de población atópica reconocida.

Además del contacto con látex a través de las operaciones, el niño con EB se ve expuesto a esta sustancia por el uso de catéteres urinarios, tactos rectales e inhalación de partículas de látex aerosolizadas en quirófanos, así como en salas de urgencia y hospitalización. Aunque se sabe que estas exposiciones son capaces de causar síntomas, se desconoce su contribución relativa en el proceso de inducción, mantenimiento e incremento de la sensibilización.

Es posible interrumpir la historia natural de este proceso cuando la entidad nosológica responsable (en este caso el látex) es conocida. A partir de ese momento, estos niños deben comenzar a ser tratados en lugares con una reducida carga ambiental de látex, siguiendo las recomendaciones de la *Task Force* de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (AAAAI)<sup>46</sup>: los guantes convencionales deben sustituirse por otros sin látex, los catéteres reemplazados por otros de silicona, propileno, vinilo, etc., y se deben evitar todos los objetos con látex (chupetes, tetinas de biberón, etc.).

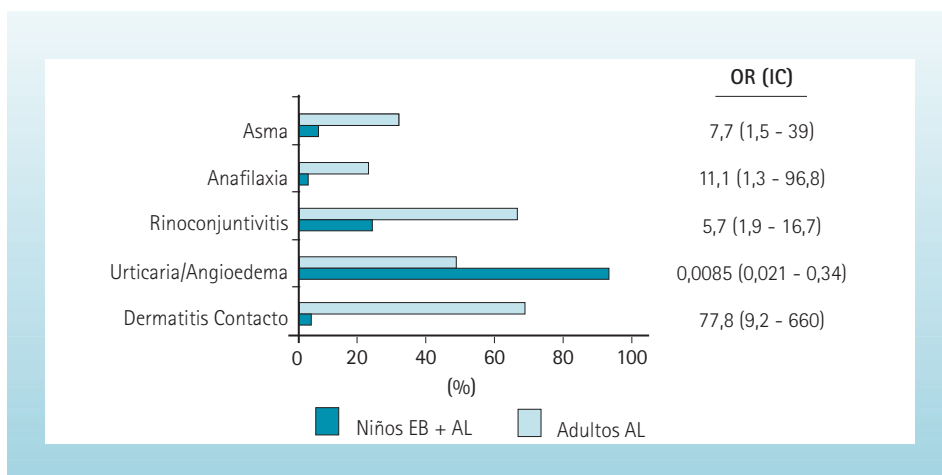
Al ser reevaluados tras un período de 2 años, los pacientes así manejados han mostrado una evolución muy dispar: un 18% de pacientes no sensibilizados se ha sensibilizado, un 33% de pacientes en los que se demostraban anticuerpos específicos al látex no muestran niveles detectables y un 25% de pacientes sensibilizados, sin síntomas, han pasado a presentar síntomas con el látex<sup>37</sup>. Aunque en algunos estudios parece haber una mejoría global<sup>47, 48</sup>, en otros hay un empeoramiento global<sup>37, 49</sup>, y todos los estudios presentan pacientes con todo tipo de evolución. Cuando existan datos de seguimiento a más largo plazo, se

podrá comprobar si la sensibilización persiste o si, al desaparecer el estímulo, existe un intervalo tras el cual también llega a desaparecer la sensibilización.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas desencadenados por el látex no son específicos, sino similares a los que provocan otros alérgenos. Según la vía de acceso y el órgano diana afectado las manifestaciones clínicas serán asma, rinitis, conjuntivitis, urticaria-angioedema, o reacciones anafilácticas potencialmente graves. La dermatitis de contacto, no mediada por IgE, es excepcional en niños con EB.

Aunque los cuadros sindrómicos son los mismos que en los adultos, existen no obstante diferencias en cuanto a su frecuencia relativa. La urticaria-angioedema afecta a la gran mayoría de los niños con EB alérgicos a látex, y frecuentemente como única manifestación. Por el contrario, es menos frecuente la afectación respiratoria, en forma de asma o rinoconjuntivitis, lo cual constituye el síntoma predominante de la alergia a látex en adultos. En un estudio realizado por nuestro grupo, en colaboración con la Unidad de Alergia del Hospital Xeral Calde de Lugo, se pudo comprobar que existían notables diferencias en la expresión clínica de la alergia a látex en adultos no operados comparados con nuestro grupo de niños con EB con alergia clínica (figura 2). La explicación más razonable ten-



**FIGURA 2.** Diferencias en las manifestaciones clínicas entre niños con espina bífida (EB) alérgicos a látex (AL) (n = 36) y adultos no multioperados alérgicos a látex (n = 29). A la derecha de la figura, se muestran los *odds ratio* (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC)<sup>80</sup>.

dría relación con la diferente vía a través de la cual se sensibilizan ambos grupos de pacientes; así, mientras que en los adultos la vía de sensibilización predominante sería la vía inhalatoria, los niños con EB se sensibilizan preferentemente a través del contacto directo con vasos sanguíneos y órganos internos.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

---

Inicialmente no se recomendaba el estudio de niños con EB de modo rutinario, sino únicamente cuando existía sospecha de alergia a látex<sup>50</sup>. Pero la elevada prevalencia del problema hizo cambiar pronto este planteamiento. La experiencia demostró que en algunos pacientes la alergia a látex podía debutar con reacciones potencialmente muy graves<sup>3, 10, 51-53</sup>. Para ello es condición *sine qua non* la existencia de anticuerpos IgE y, como éstos se pueden demostrar en pacientes asintomáticos, no parece recomendable esperar a que se produzcan síntomas para proceder al estudio. En la actualidad, se recomienda evaluar sistemáticamente a todos los niños con EB. Más aún, puesto que pueden producirse cambios notables en el curso de la sensibilización, esta evaluación no debe ser únicamente una valoración aislada, sino que se debe repetir a intervalos regulares (cada 1-2 años). Esta recomendación podría cambiar en el futuro, sobre todo en los niños nacidos en la "era exenta de látex", es decir en aquellos cuyas operaciones han sido realizadas ya desde el nacimiento en quirófanos con baja carga ambiental de látex. No obstante, hasta que no se disponga de datos sobre períodos más prolongados de seguimiento, las valoraciones periódicas deben seguir siendo la norma.

El estudio de la sensibilización a látex descansa en dos pilares fundamentales: los tests cutáneos *in vivo*, y la determinación de IgE específica *in vitro*, con metodología similar a la de otros alergenos. Hay abundantes datos sobre estas técnicas, y ambas ofrecen resultados de especificidad muy elevada. A pesar de la falta de estandarización de los antígenos usados desde los comienzos y aún hoy en día (ver capítulo sobre técnicas diagnósticas), un resultado positivo en cualquiera de ellas se puede considerar como indicativo de sensibilización a látex; en consecuencia, la especificidad se puede estimar cercana al 100%, si lo que se tiene en cuenta es la sensibilización<sup>4, 5, 7-9, 12-14, 16, 34, 54, 55</sup>. Pero dado que el látex es una sustancia que contiene un gran número de alergenos distintos, y que es difícil que los extractos diagnósticos (tanto los utilizados *in vivo* como *in vitro*) los contengan todos, la sensibilidad de estas técnicas es menor que su especificidad. Algunos pacientes podrían estar sensibilizados a antígenos no presentes en los extractos

que se utilicen en su caso particular, y ofrecerían falsos negativos. La utilización conjunta de ambas técnicas previsiblemente mejorará la sensibilidad, desde el momento que el espectro de alérgenos cubierto sería mayor.

La anamnesis por sí misma tiene gran valor como prueba diagnóstica. Prácticamente todos los estudios demuestran IgE específica en los pacientes que han experimentado síntomas con el látex. En esta población se puede adjudicar un 100% de especificidad para diagnosticar una sensibilización a látex a la anamnesis positiva, y justifica por sí sola todas las medidas terapéuticas que se adopten. La realización de tests diagnósticos en estos pacientes tendría únicamente un valor confirmatorio de la historia clínica. Unos resultados negativos en dichos tests deben ser interpretados como falsos negativos.

El test de uso de látex es un método de provocación<sup>56</sup>. Para su realización se corta un dedil de guante de látex y se coloca en el dedo humedecido del paciente. Si al cabo de 30 minutos no se observa reacción, se coloca un guante entero en la mano humedecida. Al mismo tiempo se coloca en la otra mano un guante sin látex que sirve como control, y se valoran las posibles reacciones al cabo de 30 minutos. Éstas pueden variar desde urticaria o edema, hasta síntomas respiratorios de asma o rinoconjuntivitis. En pacientes que ya presentan síntomas, su realización no sería estrictamente necesaria y, en consecuencia, su principal indicación sería en niños con tests negativos, o en aquellos con tests positivos pero que no han presentado síntomas hasta el momento. Aunque en estos últimos pacientes no es de esperar que haya reacciones graves, el test de uso deberá ser realizado en todo caso con las precauciones y los medios de soporte previstos para cualquier otro test de provocación. Existe poca experiencia sistematizada en niños con espina bífida<sup>13</sup>: de 159 niños, entre los cuales 88 tenían IgE específica demostrada por RAST o tests cutáneos, sólo un caso más fue diagnosticado de alergia por un test de uso positivo, teniendo las otras pruebas negativas. Así pues, su aportación al diagnóstico en este grupo de pacientes parece ser más bien escasa.

Las técnicas de inmunoblotting para la detección de anticuerpos frente a látex no resultan rentables como medio diagnóstico, aunque son de gran utilidad en estudios de investigación. Son, asimismo, muy específicas para detectar la presencia de IgE, ya que en los grupos control, pertenecientes a grupos sin riesgo, no suelen hallarse bandas de fijación de IgE. No obstante, su sensibilidad no está bien establecida. Se pueden detectar bandas en niños con EB con otros tests diagnósticos negativos y que no presentan clínica. Habrá que determinar hasta qué punto este hallazgo es predictivo del desarrollo de síntomas futuros.

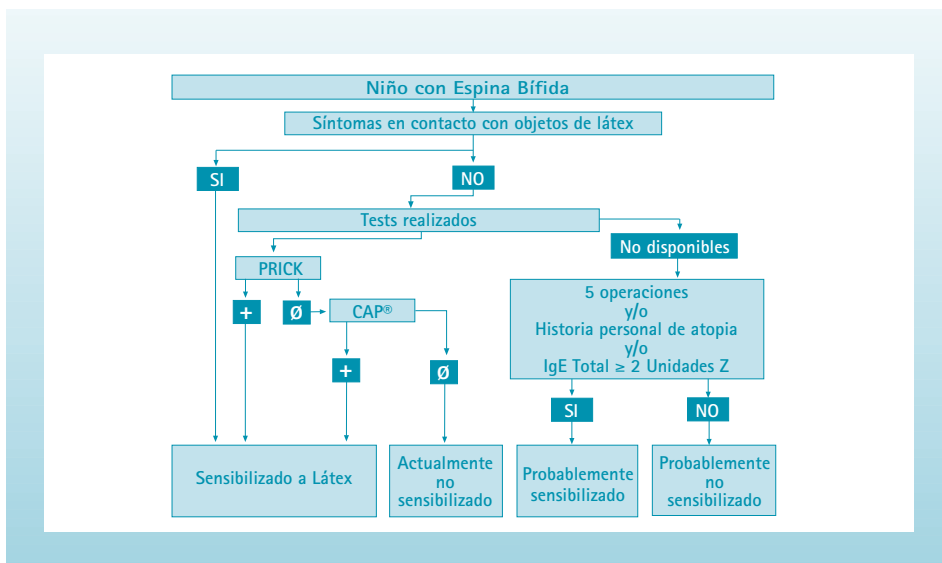
Así pues, el procedimiento diagnóstico a seguir en todo niño con EB debería ser el siguiente<sup>16</sup>:

1. Anamnesis dirigida a averiguar si presenta síntomas en relación con el látex.
2. Cuando existe una clara relación causa-efecto, se puede establecer el diagnóstico de alergia al látex.
3. Si los síntomas no son claros o están ausentes, se debe proceder a la realización de prick tests con extracto de látex, o prick-prick con guantes de látex.

Si el resultado es positivo, se puede emitir el diagnóstico de sensibilización a látex. El método de RAST, aunque más laborioso, lento y caro, sería un valioso dato complementario, especialmente cuando el test cutáneo fuese negativo. Resultados de RAST clase 1 ( $\geq 0,35$  kU/L) suelen considerarse como positivos en la mayoría de las publicaciones, aunque otras investigaciones fijan el criterio de positividad en un RAST clase 2 ( $\geq 0,70$  kU/L). Independientemente de la utilidad de estos tests para el diagnóstico clínico, su realización, especialmente la del RAST, será útil para cuantificar y medir los niveles de IgE específica.

En aquellos niños con tests cutáneos y RAST negativos, la realización de un test de uso podría descubrir algún otro paciente alérgico, no identificado por los métodos anteriores<sup>13</sup>. Su realización en niños con Prick y/o RAST positivos pero sin clínica hasta ese momento, podría modificar el diagnóstico de sensibilización a alergia clínica.

Con posterioridad se hará referencia al hecho de que todos los procedimientos médicos y quirúrgicos en niños con EB se deben llevar a cabo en ambientes con bajo contenido en látex. Pero, ¿cuál sería el procedimiento a seguir en un niño mielodisplásico del que no se dispone de datos, que requiere atención urgente, y en unas circunstancias en las que un ambiente con bajo contenido en látex no es fácilmente asequible? Es evidente que, si un estudio alergológico como el previamente especificado ha sido efectuado, será posible prever el riesgo derivado del manejo del paciente en dichas circunstancias. Sin embargo, a veces dicho estudio no se ha realizado, o no está disponible para el médico en ese momento. En ese caso, algunos datos clínicos constituyen factores de riesgo relevantes para establecer la sospecha de una posible sensibilización a látex: si el niño presenta una historia de reacciones anteriores, el diagnóstico no presenta dudas. Si no es así, se puede efectuar una valoración según el número de operaciones previas con látex y la historia personal de enfermedades atópicas: un número de 6 ó más operaciones, y la presencia de otras enfermedades alérgicas aumentan considerablemente las probabilidades de sensibilización. Su combinación se puede utilizar como test diagnóstico de urgencia, con cifras de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de 67, 85, 70 y 84%, respectivamente<sup>16</sup> (figura 3).



**FIGURA 3.** Algoritmo diagnóstico para determinar el riesgo de que un paciente con espina bífida esté sensibilizado a látex, en base a la historia clínica y a la disponibilidad de exámenes complementarios *in vivo* y/o *in vitro*<sup>16</sup>. Las *unidades Z* hacen referencia a la conversión de la cifra de IgE total de un paciente determinado en el número de desviaciones estándar sobre la media de IgE para su edad.

Un test de uso positivo en estas circunstancias sería muy significativo. A su vez, un resultado negativo sería en cierto modo tranquilizador aunque no definitivo, puesto que la descarga antigénica a través de la barrera cutánea sería en principio mucho menor que la que tendría lugar en el caso de un eventual procedimiento médico o quirúrgico que implicase el contacto del látex con mucosas y/o vasos sanguíneos. Es necesario reiterar, no obstante, que el test de uso debe siempre ser realizado en condiciones en las que sea posible hacer frente a una eventual reacción adversa.

Con esta evaluación de urgencia se pueden sopesar más adecuadamente los riesgos y beneficios de una actuación médica, y tomar una decisión más fundamentada sobre las medidas preventivas y terapéuticas necesarias.

## INMUNOBLOTTING FRENTE A LATEX EN LA ESPINA BÍFIDA

En el capítulo II se pormenorizan los detalles acerca de los numerosos alérgenos del látex. Aunque los alérgenos identificados son los mismos, en estudios

de inmunoblotting con sueros de niños con EB se ha encontrado un patrón cuantitativo y cualitativo diferente al de los adultos <sup>17, 18, 20, 57, 58</sup>.

Los estudios con inmunoblotting tienen gran especificidad <sup>57, 59</sup>: en un estudio realizado en colaboración con el Departamento de I+D de laboratorios BIAL-Arístegui <sup>58</sup>, se pudo comprobar que sujetos control no muestran bandas; niños con EB, no sensibilizados de acuerdo a los procedimientos convencionales (Prick, RAST) y sin síntomas, presentan bandas de fijación de IgE frente a alérgenos de látex; niños con EB sensibilizados pero sin síntomas, presentan bandas en una proporción más alta, y además frente a un mayor número de alérgenos; por último, los niños con EB alérgicos a látex, muestran valores aún más altos, tanto en la proporción de ellos en los que es posible detectar bandas, como en el número de alérgenos que presentan fijación de IgE (tabla 6). De manera paralela a los niveles de RAST, a mayor afectación clínica de los pacientes, el patrón de inmunoblotting es más intenso. Por otra parte, existen algunos pacientes sensibilizados, e incluso con síntomas, cuyo inmunoblotting no muestra bandas de fijación de IgE.

TABLA 6.

Estudio de inmunoblotting frente a látex en niños con espina bífida.  
Proporción de niños que mostraban bandas de fijación, y número de éstas entre aquellos que tenían alguna.

	PORCENTAJE DE NIÑOS CON BANDAS	NÚMERO DE BANDAS (MEDIA ± d. s.)	NÚMERO DE BANDAS (RANGO)
No sensibilizados	25%	4,1 ± 3	1-12
Sensibilizados asintomáticos	74%	7,8 ± 3,8	2-15
Sensibilizados sintomáticos	86%	12,1 ± 3,5	5-17

Estas discordancias de resultados entre unos y otros métodos pueden atribuirse a la diferente composición del látex utilizado. Según el origen del látex, y según la técnica empleada en la elaboración para su uso, la composición alérgénica final puede ser diferente, y algunos pacientes pueden estar sensibilizados a algún antígeno concreto que no se halle en el extracto usado en su caso particular.

Los niños con EB muestran bandas frente a antígenos de peso molecular superior a 20 kilodaltons (kDa) en una proporción comparable a la de los pacientes adultos. Sin embargo, cuando se consideran los antígenos con un peso molecular menor de 20 kDa, el suero de los niños con EB muestra bandas con mayor

frecuencia que los adultos<sup>58</sup>. Entre estos últimos, los principales son el Hev b 1, o factor de elongación del caucho (REF: *rubber elongation factor*), de 14,6 kDa, el Hev b 8 (profilina del látex) de 15 kDa<sup>21, 60</sup>, el Hev b 6.03 dominio C-terminal de la proheveína) de 14 kDa y el Hev b 5 (proteína ácida del látex) de 16 kDa. Su casi idéntico peso molecular hace imposible su identificación por inmunoblotting, y es necesario el uso de anticuerpos monoclonales para su detección. En todo caso, el de mayor importancia alérgica parece ser el REF o Hev b 1<sup>22, 61-63</sup>, aunque su relevancia en adultos no parece ser tan alta como la del Hev b 6.01 (proheveína) de 20 kDa<sup>23, 25</sup>, que a su vez parece afectar menos frecuentemente a los niños con EB<sup>64</sup>.

Si los niños con EB se sensibilizan prioritariamente en el curso de actos quirúrgicos por contacto del látex con vasos sanguíneos y mucosas abiertas, sería de esperar que se sensibilizaran más frente a antígenos de alto peso molecular, cuyo paso se vería dificultado en el caso de los adultos, quienes se sensibilizan sobre todo por vía cutánea y mucosa respiratoria, que mantienen sus propiedades de barrera<sup>65</sup>. Paradójicamente, la situación real muestra lo contrario. Una posible explicación estaría relacionada con las peculiaridades estructurales de los alérgenos del látex. Así, el Hev b 1 es una proteína muy adherente y escasamente soluble, lo que podría limitar su aerosolización y, por consiguiente, su potencialidad como alérgeno inhalante.

Puesto que las diferencias con los adultos son apreciables cuando se analizan los síntomas clínicos respecto al patrón de alérgenos responsables de la sensibilización obtenido por inmunoblotting, cabría pensar que existiese alguna asociación entre determinados alérgenos y ciertos cuadros clínicos. Sin embargo, hasta el momento dicha asociación no ha sido claramente demostrada. Los síntomas se asocian por igual a todos los alérgenos, y quizá dependa más de una susceptibilidad individual del órgano diana. De todos modos, el patrón de sensibilización con frecuencia heterogéneo y abigarrado hace difícil estudiar diferencias atribuibles a un solo alérgeno.

De todo lo anterior, lo que se deduce fundamentalmente es la necesidad de emplear un gran número de alérgenos para los extractos diagnósticos o terapéuticos, y la necesidad de que los fabricantes ofrezcan datos sobre la composición cualitativa y cuantitativa de sus productos.

---

## TRATAMIENTO

---

El tratamiento de las reacciones agudas inducidas por látex es el mismo que cuando las reacciones son producidas por otros alérgenos, y se debe adaptar a los

síntomas clínicos presentes: betamiméticos inhalados para el asma, antihistamínicos para la rinoconjuntivitis o la urticaria-angioedema, corticosteroides cuando sean necesarios, y adrenalina seguida de esteroides y antihistamínicos parenterales en caso de reacciones multiorgánicas o anafilaxia. Todo ello acompañado, naturalmente, de la separación de la fuente de látex responsable.

Se debe instruir a los niños con EB y a sus familiares sobre los productos más habituales que contienen látex, proporcionándoles información escrita sobre ellos. Se les deben dar instrucciones para cuando sean atendidos por personal no habituado a su problema, con un listado de material alternativo. En la historia clínica, deben ser bien visibles los cuidados que debe recibir el paciente, y sería conveniente el empleo de un brazalete o medalla de advertencia. En caso de historia de reacciones graves, la recomendación de poseer adrenalina autoinyectable sería complementaria de todo lo anterior.

En cuanto al tratamiento preventivo, el papel de la evitación de látex en el manejo de los niños con EB tiene una importancia crucial. Constituye un axioma de la práctica alergológica evitar el contacto con el alergeno responsable cuando sea posible. Cuando la importancia del problema de alergia a látex en niños con EB se hizo evidente, la AAAAI publicó una serie de normas tendentes a conseguir un ambiente exento de látex en estos pacientes<sup>66</sup>. Estas medidas, entre las que se encuentra la recomendación de sustituir todos los objetos con látex de los quirófanos y salas en las que se atiende a estos niños, se refieren al ámbito médico-sanitario. Pero la práctica general, y la que debe realizarse mientras no haya datos que demuestren lo contrario, es hacer más extensiva la evitación de alérgenos, y trasladarla también al ámbito doméstico. Por ello, se recomienda que en estos niños se evite el contacto con un gran número de objetos de uso cotidiano, aun aceptando que la ubicuidad del látex hace prácticamente imposible conseguir un ambiente 100% exento de látex.

Debemos recordar que para el personal sanitario alérgico al látex, la medida fundamental es evitar los guantes de este material; pero los niños que son intervenidos tienen contacto con otros muchos objetos que contienen látex, y que se deben asimismo sustituir en el ambiente hospitalario (tabla 7).

Estas recomendaciones se deben aplicar a todos los niños con EB, independientemente de su status de sensibilización presente, y desde el nacimiento en los casos nuevos. La evitación tiene una triple vertiente, con efecto sobre los tres tipos de prevención, primaria, secundaria y terciaria<sup>67</sup>:

- PRIMARIA: Cuyo objetivo es evitar que los pacientes de riesgo alérgico se sensibilicen.
- SECUNDARIA: Cuyo objetivo es evitar que pacientes ya sensibilizados desarrollen la enfermedad alérgica como consecuencia de dicha sensibilización.

TABLA 7.

Objetos del ambiente médico que contienen látex.

Equipo para ventilación	Mascarillas y sus cintas Tubos de Mayo Bolsas de ventilación Tubos de aparatos de ventilación Válvulas de aparatos de ventilación
Catéteres	Sondas urinarias Sondas gástricas Sondas rectales
Vendajes	Vendajes elásticos Vendajes oclusivos Tiritas Cintas adhesivas
Equipo intravenoso	Puertos de inyección Válvulas anti-reflujo Sistemas sin aguja
Jeringuillas	Émbolo
Tubos	Fonendoscopio Estetoscopio Mantas eléctricas
Otros	Torniquetes Tapones de medicación parenteral Electrodos Timpanómetro Sistemas de enemas Esfigmomanómetro Tubos de drenaje Material dental

- TERCIARIA: Tiene como objetivo evitar que, pacientes que ya han desarrollado la enfermedad alérgica, tengan síntomas.

La eficacia en la prevención primaria del desarrollo de alergia a látex en niños con EB está empezando ya a dar resultado. Como consecuencia de la implantación de medidas tendentes a reducir la carga ambiental de látex en recién

nacidos con EB, se ha producido una drástica disminución o incluso la no aparición de casos de sensibilización a látex, tras seguimientos de dos a cinco años, en comparación con los niños de la época anterior<sup>68-70</sup> (tabla 8). Estos resultados son ciertamente esperanzadores, y permiten suponer que la sensibilización a látex en niños asociada al padecimiento de EB podría reducirse drásticamente, o incluso evitarse.

TABLA 8.

Pacientes con sensibilización frente a látex, nacidos antes y después de la implantación de quirófanos exentos de látex.

PERÍODO DE SEGUIMIENTO	NACIDOS ANTES DE EVITACIÓN DE LÁTEX	NACIDOS DESPUÉS DE EVITACIÓN DE LÁTEX	REFERENCIA
2 años	3/7	0/12	( <sup>68</sup> )
4 años	11/38	1/15	( <sup>48</sup> )
6 años	4/15	1/22	( <sup>69</sup> )

De los niños que ya habían sido operados en quirófanos convencionales, pero que en su primera evaluación no estaban sensibilizados, y a quienes se trató desde entonces en ambientes con bajo contenido en látex, existen pocos datos. En uno de los estudios publicados al respecto aparecen nuevas sensibilizaciones en 4 de 30 pacientes estudiados mediante determinación de RAST (13%), aunque los autores atribuyen este hecho a que habían sido operados en otros hospitales, presumiblemente en quirófanos convencionales<sup>47</sup>. En el otro estudio de nuestro grupo, de 44 pacientes no sensibilizados, estudiados con RAST y tests cutáneos, 8 (18%) desarrollaron sensibilización<sup>37</sup>. En ambos estudios, los tiempos de seguimiento son relativamente cortos (dos años), pero suscitan dudas sobre la eficacia de estas medidas de evitación de látex en niños que ya habían estado expuestos anteriormente. No se sabe si el proceso de sensibilización ya había comenzado en aquellos niños, a pesar de que en la primera evaluación no se hubiera detectado, y si ese proceso progresó inexorablemente de forma espontánea a pesar del manejo del paciente en un ambiente con bajo contenido en látex, o bien si ello fue debido a que el contacto con látex realmente persistió (en el ambiente extrahospitalario, o en uno hospitalario en el que las medidas de evitación no hubieran sido llevadas a cabo adecuadamente).

Respecto a la prevención secundaria, 3 de 12 pacientes que estaban sensibilizados pero sin síntomas, y 1 de 6 pacientes con status indeterminado, pasaron a desarrollar síntomas, a pesar de haber sido instruidos sobre medidas de evitación de látex<sup>37</sup>. El propio hecho de que los pacientes describiesen reacciones clínicas con objetos de látex indica que no se había evitado drásticamente el contacto con ellos, ya fuese de forma inadvertida o no, y es elocuente acerca de la dificultad de seguir esas medidas, incluso en hospitales<sup>71</sup>. Un dato a favor de éstas radica en el hecho de que hay también una proporción importante de pacientes (hasta el 27% de los casos) cuyos niveles de anticuerpos disminuyen<sup>47</sup>. En algunos, especialmente los que ya mostraban cifras bajas, la IgE específica desciende a niveles no detectables<sup>47</sup>.

Existen publicaciones de casos aislados, pero también de series más amplias, en las que niños alérgicos a látex, con EB u otra patología, y con síntomas previos (incluso graves), han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas en quirófanos con bajo contenido en látex sin experimentar ningún problema<sup>47, 49, 72-74</sup>. La eficacia preventiva de la preparación de este tipo de quirófanos parece, pues, bien documentada. Esta es la opción más segura, pero para pacientes sensibilizados y que hayan de ser operados sin poder asegurar el ambiente libre de látex, se ha propuesto alguna pauta de profilaxis preoperatoria<sup>36</sup>, como la mostrada en la tabla 9. No existe garantía de que sea eficaz en todos los casos y, de hecho, se han descrito reacciones en niños que han recibido esta premedicación<sup>75-77</sup>, por lo que el cociente beneficio/riesgo de una intervención en estas circunstancias debe ser evaluado de forma minuciosa.

**TABLA 9.**

Profilaxis para cirugía en niños con alergia a látex que no puedan ser operados en ambiente exento de látex. Tomado de Kelly<sup>36</sup>.

MEDICACIÓN		DOSIS	MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA
Esteroides	Prednisona o metil-prednisolona		13 y 1 horas antes	Oral o i.v.
Antihistamínicos H-1	Difenhidramina		13, 7 y 1 horas antes	Oral o i.v.
Antihistamínicos H-2	Ranitidina	1-3 mg/kg	13 y 1 horas antes	Oral o i.v.
Efedrina		0,01-0,02 mg/kg	1 hora antes	Subcutánea

En resumen, puede afirmarse que la evitación de látex es muy eficaz como prevención terciaria, y como prevención primaria cuando se instaura desde el nacimiento. Su utilidad como prevención primaria en pacientes previamente expuestos, y como prevención secundaria podría ser menor, puesto que la tasa de éxitos es considerablemente más baja, aunque serán necesarios períodos de seguimiento más prolongados para poder afirmarlo rotundamente. Si transcurrido un tiempo suficiente los resultados no fueran los esperados, la inmunoterapia específica podría ser una opción terapéutica a considerar en el futuro. Hasta el momento, únicamente ha sido publicado un estudio controlado al respecto llevado a cabo en adultos, mayoritariamente personal sanitario<sup>78, 79</sup>. Por ello, la extrapolación de sus resultados a pacientes con EB debe hacerse con la debida prudencia.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. NUTTER A. *Contact urticaria to rubber*. Br J Dermatol 1979; 101: 597-8.
2. SLATER JE. *Rubber anaphylaxis*. N Eng J Med 1989; 320: 1126-30.
3. MONERET-VAUTRIN D, LAXENAIRE M, BAVOUX F. *Allergic shock to latex and ethylene oxide during surgery for spina bifida*. Anesthesiology 1990; 73: 556-8.
4. ELLSWORTH P, MERGUERIAN P, KLEIN R, ROZYCKI A. *Evaluation and risk factors of latex allergy in spina bifida patients: Is it preventable?* J Urol 1993; 150: 691-3.
5. TOSI L, SLATER J, SHAER C, MOSTELLO L. *Latex allergy in spina bifida patients: Prevalence and surgical implications*. Pediatr Orthop 1993; 13: 709-12.
6. PEARSON M, COLE J, JARVIS W. *How common is latex allergy? A survey of children with myelodysplasia*. Dev Med Child Neurol 1994; 34: 64-9.
7. HAMILTON RG, ADKINSON NF, JR. *Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study*. Multicenter Latex Skin Testing Study Task Force. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 482-90.
8. MONERET-VAUTRIN D, BEAUDOUIN E, WIDMER S, MOUTON C, KANNY G, PRESTAT F, ET AL. *Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 668-77.
9. KONZ KR, CHIA JK, KURUP VP, RESNICK A, KELLY KJ, FINK JN. *Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects*. J Allergy Clin Immunol 1995; 95(Pt 1): 950-4.
10. KELLY K, PEARSON M, KURUP V, ET AL. *A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors and latex hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 53-61.
11. BODE CP, FÜLLERS U, RÖSELER S, WAWER A, BACHERT C, WAHN V. *Risk factors for latex hypersensitivity in childhood*. Pediatr Allergy Immunol 1996; 7: 157-63.
12. MICHAEL T, NIGGEMANN B, MOERS A, SEIDEL U, WAHN U, SCHEFFNER D. *Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida*. Clin Exp Allergy 1996; 26: 934-9.
13. NIGGEMANN B, BUCK D, MICHAEL T, WAHN U. *Latex provocation tests in patients with spina bifida: who is at risk of becoming symptomatic?* J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (Pt 1): 665-70.

14. SHAH S, CAWLEY M, GLEESON R, O'CONNOR J, MCGEADY S. *Latex allergy and latex sensitization in children and adolescents with meningomyelocele*. J Allergy Clin Immunol 1998; 101 (Pt 1): 741-6.
15. NIETO A, ESTORNELL F, MAZÓN A, REIG C, GARCÍA IBARRA F. *Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients*. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 501-7.
16. NIETO A, MAZÓN A, ESTORNELL F, REIG C, GARCÍA IBARRA F. *The search of latex sensitization in spina bifida: diagnostic approach*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 264-9.
17. LU LJ, KURUP VP, HOFFMAN DR, KELLY KJ, MURALI PS, FINK JN. *Characterization of a major latex allergen associated with hypersensitivity in spina bifida patients*. J Immunol 1995; 155: 2721-8.
18. AKASAWA A, HSIEH LS, LIN Y. *Serum reactivities to latex proteins (Hevea brasiliensis)*. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1196-205.
19. RAULF HEIMSOOTH M, CHEN Z, LIEBERS V, ALLMERS H, BAUR X. *Lymphocyte proliferation response to extracts from different latex materials and to the purified latex allergen Hev b 1 (rubber elongation factor)*. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 640-51.
20. TOMAZIC VJ, WITHROW TJ, HAMILTON RG. *Characterization of the allergen(s) in latex protein extracts*. J Allergy Clin Immunol 1995; 96 (Pt 1): 635-42.
21. VALLIER P, BALLAND S, HARF R, VALENTA R, DEVILLER P. *Identification of profilin as an IgE-binding component in latex from Hevea brasiliensis: clinical implications*. Clin Exp Allergy 1995; 25: 332-9.
22. YEANG HY, CHEONG KF, SUNDERASAN E, HAMZAH S, CHEW NP, HAMID S, ET AL. *The 14.6 kd rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kd (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy*. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 628-39.
23. ALENIUS H, KALKKINEN N, REUNALA T, TURJANMAA K, PALOSUO T. *The main IgE-binding epitope of a major latex allergen, prohevein, is present in its N-terminal 43-amino acid fragment, hevein*. J Immunol 1996; 156: 1618-25.
24. ALENIUS H, KALKKINEN N, LUKKA M, TURJANMAA K, REUNALA T, MÄKINEN KILJUNEN S, ET AL. *Purification and partial amino acid sequencing of a 27- kD natural rubber allergen recognized by latex-allergic children with spina bifida*. Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 258-62.
25. ALENIUS H, KALKKINEN N, LUKKA M, REUNALA T, TURJANMAA K, MÄKINEN KILJUNEN S, ET AL. *Prohevein from the rubber tree (Hevea brasiliensis) is a major latex allergen*. Clin Exp Allergy 1995; 25: 659-65.
26. HAMILTON RG, CHAROUS BL, JR. ANF, YUNGINGER JW. *Serologic methods in the laboratory diagnosis of latex rubber allergy: study of nonammoniated, ammoniated latex, and glove (end-product) extracts as allergen reagent sources*. J Lab Clin Med 1994; 123: 594-604.
27. CAPRILES HULETT A, SÁNCHEZ BORGES M, VON SCANZONI C, MEDINA JR. *Very low frequency of latex and fruit allergy in patients with spina bifida from Venezuela: influence of socioeconomic factors*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 75: 62-4.
28. BERNARDINI R, NOVEMBRE E, LOMBARDI E, MEZZETTI P, CIANFERONI A, DANTI AD, ET AL. *Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida*. J Urol 1998; 160: 1775-8.
29. MAZÓN A, NIETO A, ESTORNELL F, REIG C, GARCÍA IBARRA F. *Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida*. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 600-4.
30. PITTMAN T, KIBURZ J, STEINHARDT G, KROCK J, GABRIEL K. *Ethylene oxide allergy in children with spina bifida*. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 486-8.
31. PITTMAN T, KIBURZ J, GABRIEL K, STEINHARDT G, WILLIAMS D, SLATER J. *Latex allergy in children with spina bifida*. Pediatr Neurosurg 1995; 22: 96-100.

32. CREMER R, HOPPE A, KORSCH E, KLEINE DIEPENBRUCK U, BLÄKER F. *Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls*. Eur J Pediatr 1998; 157: 13-6.
33. ESTORNELL MORAGUES F, NIETO GARCÍA A, MAZÓN RAMOS A, REIG RUIZ C, MARTÍNEZ VERDUCH M, DOMÍNGUEZ HINAREJOS C, ET AL. *Alergia al látex en niños con mielomeningocele. Incidencia y factores asociados*. Actas Urol Esp 1997; 21: 227-35.
34. DE SWERT LF, VAN LAER KM, VERPOORTEN CM, VAN HOEVELD EM, CADOT P, STEVENS EA. *Determination of independent risk factors and comparative analysis of diagnostic methods for immediate type latex allergy in spina bifida patients*. Clin Exp Allergy 1997; 27: 1067-76.
35. TENENBAUM SA, RICE JC, ESPINOZA LR, CUELLAR ML, PLYMALE DR, SANDER DM, ET AL. *Use of anti-polymer antibody assay in recipients of silicone breast implants*. Lancet 1997; 349: 449-54.
36. KELLY J. *Management of the latex-allergic patient*. Immunol Allergy Clin N Amer 1995; 15: 139-57.
37. MAZÓN A, NIETO A, LINANA JJ, MONTORO J, ESTORNELL F, GARCÍA IBARRA F. *Latex sensitization in children with spina bifida: follow-up comparative study after two years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 207-10.
38. CREMER R. *The role of shunted hydrocephalus in the development of allergy to latex in patients with spina bifida*. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 719.
39. BERNARDINI R, NOVEMBRE E, INGARGIOLA A, VELTRONI M, MUGNAINI L, CIANFERONI A, ET AL. *Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population*. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 621-5.
40. DOCENA GH, FERNÁNDEZ R, OCAMPO M, FOSSATI CA. *Serological investigation of latex allergy in Argentina*. Allergy Asthma Proc 1999; 20: 99-106.
41. MERTES PM, MOUTON C, FREMONT S, BRUGEROLLE B, MONERET-VAUTRIN DA, LAVAUD F, ET AL. *Latex hypersensitivity in spinal cord injured adult patients*. Anaesth Intensive Care 2001; 29: 393-9.
42. SZÉPFALUSI Z, SEIDL R, BERNERT G, DIETRICH W, SPITZAUER S, URBANEK R. *Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated*. J Pediatr 1999; 134: 344-8.
43. HOCHLEITNER BW, MENARDI G, HÄUSSLER B, ULMER H, KOFLER H, REIDER N. *Spina bifida per se is an independent risk factor for sensitization to latex*. J Urol (in press).
44. BJÖRKSTÉN B. *The intrauterine and postnatal environments*. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 119-27.
45. NIETO A, MAZÓN A. *Editorial comment*. J Urol 2001; 166: 2373-4.
46. Task Force on allergic reactions to latex. *A committee report*. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 16-8.
47. CREMER R, HOPPE A, KLEINE DIEPENBRUCK U, BLÄKER F. *Longitudinal study on latex sensitization in children with spina bifida*. Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 40-3.
48. NIGGEMANN B, BUCK D, MICHAEL T, HABERL H, WAHN U. *Latex allergy in spina bifida: at the turning point?* J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 1201.
49. YLITALO L, ALENIUS H, TURJANMAA K, PALOSUO T, REUNALA T. *Natural rubber latex allergy in children: a follow-up study*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1611-7.
50. SLATER J, MOSTELLO L. *Routine testing for latex allergy in patients with spina bifida is not recommended* (letter). Anesthesiology 1991; 74: 391.
51. BANTA JV, BONANNI C, PREBLUDA J. *Latex anaphylaxis during spinal surgery in children with myelomeningocele*. Dev Med Child Neurol 1993; 35: 543-8.
52. PASQUARIELLO CA, LOWE DA, SCHWARTZ RE. *Intraoperative anaphylaxis to latex*. Pediatrics 1993; 91: 983-5.
53. KWITTKEN PL, SWEINBERG SK, CAMPBELL DE, PAWLOWSKI NA. *Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E*. Pediatrics 1995; 95: 693-9.

54. NIGGEMANN B, MICHAEL T, VON MOERS A, SEIDEL U, WAHL R, JACOBSEN L, ET AL. *Comparison of three immunoassays for diagnosing sensitization to latex in children with spina bifida.* *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 164-6.
55. NIGGEMANN B. *Comparison of skin prick test and specific IgE determination for the diagnosis of latex allergy.* *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 133-4.
56. TURJANMAA K, MÄKINEN-KILJUNEN S, REUNALA T, ALENIUS H, PALOSUO T. *Natural rubber latex allergy. The European experience.* *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995; 15: 71-88.
57. ALENIUS H, KURUP V, KELLY K, PALOSUO T, TURJANMAA K, FINK J. *Latex allergy: Frequent occurrence of IgE antibodies to a cluster of 11 latex proteins in patients with spina bifida and histories of anaphylaxis.* *J Lab Clin Med* 1994; 123: 712-20.
58. NIETO A, MAZÓN A, MONTORO J, BOQUETE M, ESTORNELL F, MARTÍNEZ A, ET AL. *Pattern of latex sensitization in children with spina bifida.* *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(Pt 2.): S157.
59. LU L, KURUP VP, KELLY KJ, FINK JN. *Purified natural rubber latex antigens show variable reactivity with IgE in the sera of latex allergic patients.* *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 209-13.
60. NIETO A, MAZÓN A, ESTORNELL F, BOQUETE M, CARBALLADA F, MARTÍNEZ A, ET AL. *Profilin, a relevant allergen in latex allergy (abstract).* *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S207.
61. YLITALO L, ALENIUS H, TURJANMAA K, PALOSUO T, REUNALA T. *IgE antibodies to prohevein, hevein, and rubber elongation factor in children with latex allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (Pt 1): 659-64.
62. ALENIUS H, KALKKINEN N, YIP E, HASMIN H, TURJANMAA K, MÄKINEN KILJUNEN S, ET AL. *Significance of rubber elongation factor as a latex allergen.* *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 362-8.
63. CZUPPON AB, CHEN Z, RENNERT S, ENGELKE T, MEYER HE, HEBER M, ET AL. *The rubber elongation factor of rubber trees (Hevea brasiliensis) is the major allergen in latex.* *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 690-7.
64. CHEN Z, POSCH A, LOHAUS C, RAULF HEIMSOTH M, MEYER HE, BAUR X. *Isolation and identification of hevein as a major IgE-binding polypeptide in Hevea latex.* *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 402-9.
65. LAUERMA AI, ALENIUS H, QUAN D, MÄKINEN-KILJUNEN S, TURJANMAA K, REUNALA T, ET AL. *Penetrations of latex allergens through intact human skin in vitro (abstract).* *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 300.
66. Task force on allergic reactions to latex. *Committee report.* *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 16-8.
67. ZEIGER RS. *Prevention of food allergy in infancy.* *Ann Allergy* 1990; 65: 430-42.
68. CREMER R, KLEINE DIEPENBRUCK U, HOPPE A, BLÄKER F. *Latex allergy in spina bifida patients-prevention by primary prophylaxis.* *Allergy* 1998; 53: 709-11.
69. CUÉLLAR J, LARA S, LIÑANA JJ, ANGUITA JL, LANUZA A, CABALLERO L, ET AL. *Prevención del desarrollo de sensibilización a látex en niños con espina bifida (abstract).* *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15(Extr 3): 84-5.
70. NIGGEMANN B, BUCK D, MICHAEL T, HABERL H, WAHN U. *Latex allergy in spina bifida: At the turning point?* *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1201.
71. SIDWELL RU, GREEN JS, BASARAB T. *Are urologists prepared for latex-allergic patients?* *BJU Int* 2001; 87: 13-4.
72. BIRMINGHAM PK, DSIDA RM, GRAYHACK JJ, HAN J, WHEELER M, PONGRACIC JA, ET AL. *Do latex precautions in children with myelodysplasia reduce intraoperative allergic reactions?* *J Pediatr Orthop* 1996; 16: 799-802.
73. GENTILI A, RICCI G, DI LORENZO F, PIGNA A, TONINI C, BARONCINI S. *Latex allergy in pediatric age: an interdisciplinary perioperative management and case reports.* *Minerva Anestesiol* 2001; 67: 29-40.

74. KASHIMA ML, TUNKEL DE, CUMMINGS CW. *Latex allergy: an update for the otolaryngologist*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 442-6.
75. KWITTKEN PL, BECKER J, OYEFARA B, DANZINGER R, N.A. P, SWEINBERG S. *Latex hypersensitivity reactions despite prophylaxis*. Allergy Proc 1992; 13: 123-7.
76. SETLOCK MA, COTTER TP, ROSNER D. *Latex allergy: failure of prophylaxis to prevent severe reaction*. Anesth Analg 1993; 76: 650-2.
77. GOLD M, SWARTZ JS, BRAUDE BM, DOLOVICH J, SHANDLING B, GILMOUR RF. *Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity*. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 662-6.
78. LEYNADIER F, HERMAN D, VERVOLET D, ANDRE C. *Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers*. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 585-90.
79. PEREIRA C, RICO P, LOURENÇO M, LOMBARDEO M, PINTO MENDES J, CHIEIRA C. *Specific immunotherapy for occupational latex allergy*. Allergy 1999; 54: 291-3.
80. LARA S, ANGUITA JL, LIÑANA JJ, CUÉLLAR J, LANUZA A, MAZÓN A, ET AL. *Diferencias en el patrón de sensibilización frente a látex entre niños con espina bifida y adultos (abstract)*. Alergol Inmunol Clin 2000; 15 (Extr 3): 14-5.
81. KATTAN H, HARFI HA, TIPIRNENI P. *Latex allergy in Saudi children with spina bifida*. Allergy 1999; 54: 70-3.
82. KELLY K, KURUP V, ZACHARISEN M, RESNICK A, FIN J. *Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy*. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 1140-5.
83. ESEVERRI JL, BOTY J, COZZO M, PENA M, MARÍN AM. *Prevalence of allergy to latex in the pediatric population*. Allergol Immunopathol 1999; 27: 133-40.
84. AKASAWA A, MATSUMOTO K, SAITO H, ET AL. *Incidence of latex allergy in atopic children and hospital workers in Japan*. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101: 177-81.
85. NOVEMBRE E, BERNARDINI R, BRIZZI I, BERTINI G, MUGNAINI L, AZZARI C, ET AL. *The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic*. Allergy 1997; 52: 101-5.
86. LIEBKE C, NIGGEMANN B, WAHN U. *Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children*. Pediatr Allergy Immunol 1996; 7: 103-7.
87. AKÇAKAYA N, KULAK K, HASSANZADEH A, CAMCIOGLU Y, COKUGRAS H. *Latex allergy: the incidence among Turkish children with atopic disease and with neural tube defects*. Allergol Immunopathol 1999; 27: 141-4.
88. SARAÇLAR Y, CETINKAYA F, TUNCER A, SEKEREL B, HOVANEC BURNS D, UNVER E. *Latex sensitivity among hospital employees and atopic children*. Turk J Pediatr 1998; 40: 61-8.
89. TÜCKE J, POSCH A, BAUR X, RIEGER C, RAULF HEIMSOOTH M. *Latex type I sensitization and allergy in children with atopic dermatitis. Evaluation of cross-reactivity to some foods*. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 160-7.
90. RICCI G, GENTILI A, DI LORENZO F, RIGHETTI F, PIGNA A, MASI M, ET AL. *Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder exstrophy: relationship with clinical intervention and atopic diseases*. BJU Int 1999; 84: 1058-62.