

## Perspectivas de tratamiento: inmunoterapia con látex

**A. I. Tabar, M. Anda, B. Gómez, B. García, M.<sup>a</sup> T. Lizaso, S. Echechipía, E. Arroabarren y J. M.<sup>a</sup> Olaguibel**

Servicio de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

---

### RESUMEN

En la actualidad la alergia al látex es un problema importante dada la gravedad de la sintomatología que produce y los grupos de riesgo a los que implica. La evitación completa resulta prácticamente imposible, por lo que en los últimos años se ha estado trabajando intensamente en la estandarización de un extracto de látex con el fin de mejorar no sólo el diagnóstico clínico sino de poder ofertar otra alternativa terapéutica, tal como la inmunoterapia específica.

Desde 1998 se han comunicado en la literatura aproximaciones puntuales de inmunoterapia con látex con pauta de desensibilización oral (3 pacientes), subcutánea (1 paciente) y sublingual (1 paciente). En todos los casos la mejoría clínica fue evidente. En el

año 2000, Leynadier publicó el primer estudio piloto para la evaluación de la tolerancia y eficacia de la inmunoterapia específica con látex en pacientes con alergia ocupacional, estudio en fase 2 B aleatorio, a doble ciego controlado con placebo y multicéntrico. Son incluidos 20 pacientes, sanitarios, con exposición a látex no evitable, adultos y con síntomas de rinitis y/o asma por alergia a látex. Se administra una pauta rápida de inicio, de 48 horas en régimen hospitalario y un tratamiento de mantenimiento de un año. Como criterios de evaluación de eficacia se utilizó puntuación de síntomas, de medicación y variación del umbral de reactividad conjuntival. Además se evaluó tolerancia del extracto. En el análisis total del registro de síntomas, el grupo tratado muestra una mejoría marcada y la puntuación de medicación del grupo activo disminuye de forma significativa res-

pecto al placebo. En cuanto a la tolerancia, cerca de la mitad de los pacientes que reciben tratamiento activo presentan reacciones locales desde la primera inyección y 4 de los 9 pacientes del mismo grupo sufren reacciones sistémicas moderadas-graves. A la vista de este primer ensayo clínico, se puede concluir que el tratamiento es eficaz pero de alto riesgo en cuanto a seguridad.

Actualmente se está realizando un segundo ensayo clínico, de las mismas características y con el mismo extracto, con el objetivo de validar el protocolo anterior, confirmar la eficacia de la inmunoterapia frente al látex, mejorar obviamente su seguridad y si es posible determinar la dosis óptima.

J. Sastre et al han presentado recientemente (Formigal, 2002) los resultados del primer estudio a doble ciego con inmunoterapia de látex con un extracto estandarizado por el grupo ALK-Abelló-España. Los autores incluyen 24 pacientes sensibilizados a látex y con sintomatología ocupacional. Para el diagnóstico de alergia respiratoria, se realizó una prueba de provocación inhalativa, en cámara cerrada, de 7 m<sup>3</sup> y en el caso de urticaria de contacto se realizó un test de uso de guante y un test de frotamiento, usando de control negativo un guante de vinilo. El tratamiento consiste en una fase de dosis crecientes de 14 semanas, con 18 inyecciones y se mantuvo en dosis de mantenimiento durante 6 meses. Recibieron tratamiento activo 16 pacientes y 8 placebo. De las 578 dosis administradas en 41 (7,1 %) registraron algún efecto adverso. Se contabilizaron 21 reacciones sistémicas inmediatas (5,7 % de las dosis) y 10 reacciones sistémicas tardías (2,6 % de las dosis), siendo más frecuentes en los pacientes con sintomatología respiratoria de base ( $p < 0,05$ ). Al final de los 6 meses de tratamiento se evidencia mejoría clara en el índice de respuesta cutánea en el grupo activo y en la prueba de frotamiento y prueba de uso de guantes. Los autores concluyen que es un tratamiento de riesgo y que la mejoría clínica más marcada se refleja en los síntomas cutáneos.

En conclusión, puede decirse que en el momento actual, la inmunoterapia con látex, aunque se muestra eficaz, es un tratamiento de alto riesgo.

**Palabras clave:** Látex. Inmunoterapia.

En el momento actual la alergia al látex es un problema importante para el paciente, dada la gravedad de la sintomatología que produce (oscila desde urticaria de contacto, rinoconjuntivitis y/o asma bronquial hasta anafilaxia) y los grupos de riesgo a los que implica (personal sanitario, en los que la sensi-

bilización cumple las características de enfermedad ocupacional, y enfermos sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas, como ocurre en niños con espina bífida). Además, la evitación completa es difícil.

En los últimos 5 años se ha estado trabajando intensamente en la estandarización de extracto de látex, puesto que de conseguirla, mejoraría el diagnóstico clínico y además podría considerarse la inmunoterapia específica como una alternativa terapéutica. Cinco trabajos han sido presentados hasta la fecha, de inmunoterapia con látex.

Comentaremos brevemente los tres primeros, por estar realizados, uno en 3 pacientes y los otros dos en un solo paciente y de forma abierta y nos tendremos en los otros dos, al incluir mayor número de pacientes y tener diseño a doble ciego frente a placebo.

La primera aproximación (1) fue presentada en el Congreso Americano de Alergia en el año 1998, realizándose una desensibilización oral en un estudio abierto sobre 3 pacientes asmáticos, con alergia ocupacional al látex. Los autores concluyen que la desensibilización a látex es segura y que mejora de forma notable la sintomatología clínica, produciendo así mismo disminución en el área de los tests cutáneos.

La segunda comunicación (2) se refiere a la inmunoterapia en una mujer de 31 años, técnico de radiología, con sintomatología rinoconjuntival al contacto con látex, clínica que evoluciona a urticaria, asociándose en el tiempo anafilaxia con alimentos vegetales. Los autores afirman que el extracto empleado fue seguro y efectivo en la paciente.

Recientemente, Nucera (3) publica un caso de inmunoterapia sublingual con extracto de látex en una mujer de 23 años, estudiante de medicina, que presentaba urticaria de contacto, asma y rinitis con la manipulación de guantes. Tras el diagnóstico, la paciente fue sometida a una pauta de desensibilización rápida sublingual con extracto de látex, utilizando como dosis de mantenimiento 5 gotas de una solución que contiene 500 µg/ml de látex, una vez al día. Según los autores el tratamiento resulta seguro y eficaz.

En 1997 se publica (4) la estandarización *in vivo* e *in vitro* de un extracto de látex natural validado para diagnóstico. La estandarización biológica del extracto se realiza en IR. Un extracto alergénico es titulado a 100 IR/ml. cuando utilizado en Prick con lancetas Stalpoint® y en 30 personas sensibilizadas a este alérgeno provoca una pápula de diámetro medio de 7 mm (media geográfica). El extracto validado en unidades biológicas (IR) muestra una alta sensibilidad (93 %), una alta especificidad (100 %) y buen perfil de seguridad.

La disponibilidad de un extracto de calidad conduce a la realización del primer estudio piloto para la evaluación de la tolerancia y la eficacia de la inmunoterapia específica con látex en pacientes con alergia ocupacional, estudio en fase 2 B aleatorio, a doble ciego controlado con placebo efectuado en tres centros hospitalarios, dos de París y uno de Marsella, incluyendo 20 pacientes con una pauta rápida de inicio de 48 horas y un tratamiento de mantenimiento de 12 meses (5). Los pacientes incluidos son personal sanitario con una exposición al látex no evitable, con una edad mayor de 18 años y menor de 50, con síntomas de rinitis y/o asma, pruebas cutáneas positivas al látex, IgE específica > 0,70 kU/l y una prueba de provocación conjuntival también positiva.

Se utilizaron extractos alérgicos acuosos de látex, estandarizados, en concentraciones de 0,01 IR/ml, 0,1 IR/ml, 1 IR/ml, 10 IR/ml y 100 IR/ml. Como placebo, diluyente con histamina. La pauta administrada se expone en las tablas I, II y III.

Como criterio para evaluar la eficacia se utilizó un sistema de puntuación según la intensidad de los síntomas, puntuación de la necesidad de usar medicación y variación del umbral de reactividad conjuntival. Además se evaluó la tolerancia del extracto. En el análisis total del registro de síntomas, el grupo tratado muestra una mejoría marcada comparado con placebo en términos de sintomatología rinoconjuntival y cutánea.

En cuanto al requerimiento de medicación en ambos grupos (fig. 1) se observa que el radio del área bajo la curva es de un 21 % lo que, de acuerdo con Malling (6) el dato indica alta eficacia de tratamiento con un 80 % de mejoría.

Por último, en cuanto a la provocación conjuntival, la dosis necesaria para producir síntomas equivalentes al menos a 5 puntos, aumenta en 7 de 9 pacientes del grupo activo, frente a 1 de 8 pacientes del grupo placebo ( $p < 0,02$  seguridad) (fig. 2).

La frecuencia de reacciones, tanto locales como sistémicas, en relación con un número total de inyecciones está recogida en las tablas IV y V. Cerca de la mitad de los pacientes que reciben tratamiento activo tienen reacción local desde la primera inyección. Las reacciones sistémicas, como rinitis y conjuntivitis, que se resuelven rápidamente con poca medicación, se registraron en los dos grupos, activo y placebo y en el vial de 1 IR/ml. De los pacientes del grupo activo, 4 de los 9 sufren reacciones sistémicas más graves, como angioedema, urticaria, asma y en un caso hipotensión.

Aunque el número de reacciones adversas se dispara al insistir una y otra vez, en el mismo paciente y tras la primera reacción, en alcanzar la dosis de man-

Tabla I

## Protocolo de inmunoterapia. Fase de iniciación

Concentración primer día	Dosis inyectada (ml)	Frecuencia
0,01 IR/ml	0,10	25 minutos de intervalo entre inyecciones
	0,20	
	0,40	
0,1 IR/ml	0,05	25 minutos de intervalo entre inyecciones
	0,10	
	0,20	
	0,40	
1 IR/ml	0,05	25 minutos de intervalo entre inyecciones
	0,10	
	0,20	
	0,40	

Tabla II

## Protocolo de inmunoterapia. Fase de iniciación

Concentración segundo día	Dosis inyectada (ml)	Frecuencia
10 IR/ml	0,05	1 hora de intervalo entre inyecciones
	0,10	
	0,15	
	0,20	

Tabla III

## Protocolo de Inmunoterapia. Fase de mantenimiento

Concentración	Dosis inyectada (ml)	Frecuencia
<i>Primer mes</i>		
10 IR/ml	0,20	1 inyección/semana
	0,30	
	0,30	
	0,40	
<i>Segundo mes</i>		
100 IR/ml	0,05	1 inyección/15 días
	0,05	1 inyección/mes
	(0,1)	10 meses

tenimiento, la dosis real tolerada en todos los pacientes es de 0,5 IR. Con la siguiente dosis de 1 IR, 3 pacientes sufren reacción sistémica, más o menos intensas (figs. 3 y 4).

Por tanto a la vista de este primer ensayo clínico, concluimos que la inmunoterapia frente al látex con este diseño de pauta rápida está lejos del tratamien-

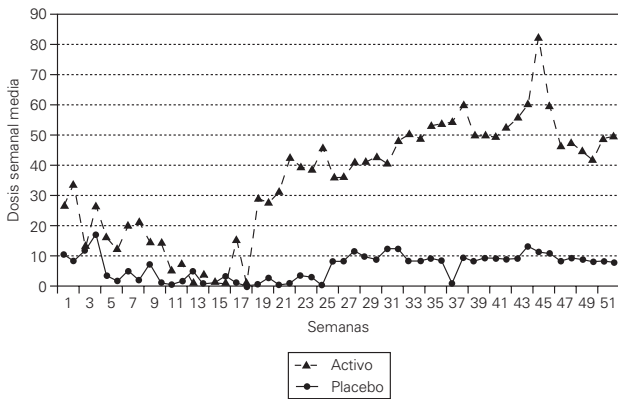


Figura 1.-Eficacia clínica. Medicación. Tomada de Leynadier, J Allergy Clin Immunol 2000;106.

to ideal. Demuestra la eficacia al disminuir la puntuación de medicación y la sintomatología de los pacientes, al menos la conjuntivitis, rinitis y síntomas cutáneos, pero es un tratamiento de alto riesgo en cuanto a seguridad.

No obstante, este primer ensayo ya permite vislumbrar la dosis óptima, dosis que equilibre eficacia y seguridad.

En el momento actual nos encontramos en la fase de mantenimiento de un ensayo clínico multicéntrico con el mismo extracto y pequeñas variaciones en la pauta de administración (datos no publicados). El diseño del estudio es también aleatorio doble ciego frente a placebo cuyo inicio, en régimen hospitalario, se basa en una pauta rápida de 48 horas.

Los objetivos de este nuevo ensayo son validar el protocolo anterior, confirmar la eficacia de inmunote-

Tabla IV

Reacciones adversas locales

Reacciones locales	Activo (n.º)	336 inyecciones (%)	Placebo (n.º)	251 inyecciones (%)
Prurito	145	43,2	40	15,9
Habón	135	40,2	24	9,6
Edema	34	10,1	2	0,8

Tomada de Leynadier. J Allergy Clin Immunol 2000;106.

Tabla V

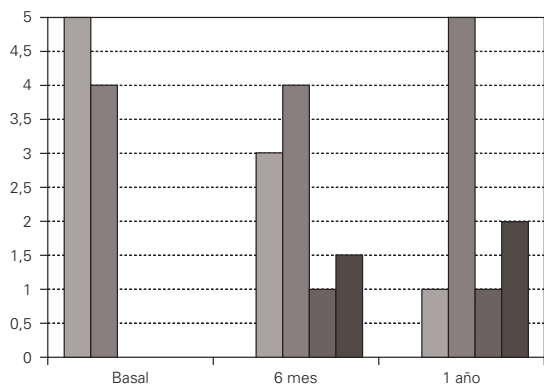
Reacciones adversas sistémicas

Reacciones sistémicas	Activo (n.º)	336 inyecciones (%)	Placebo (n.º)	251 inyecciones (%)
Rinitis	51	15,2	14	5,6
Conjuntivitis	35	10,4	5	2,0
Asma	9	2,7	2	0,8
Edema faríngeo	4	1,2	0	0,0
Urticaria	4	1,2	0	0,0
Angioedema	2	0,6	0	0,0
Hipotensión	1	0,3	1	0,4

Tomada de Leynadier. J Allergy Clin Immunol 2000;106.

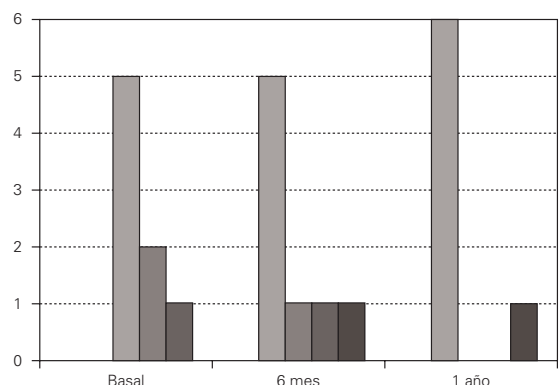
rapia frente a látex, mejorar la seguridad y si es posible determinar la dosis óptima.

El segundo ensayo clínico utiliza un extracto de látex estandarizado biológicamente cuyas características han sido comunicadas recientemente por Lombardero et al (7). Los autores concluyen que el



Grupo activo

p < 0,02



Grupo placebo

Figura 2.-Eficacia clínica. Provocación conjuntival.

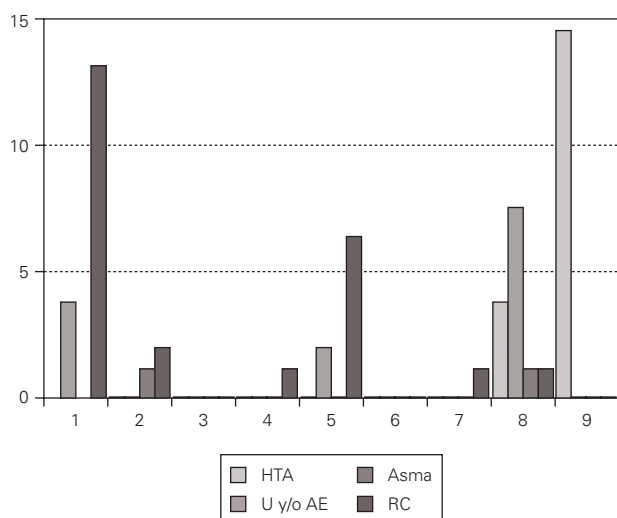


Figura 3.—Reacciones sistémicas y pacientes.

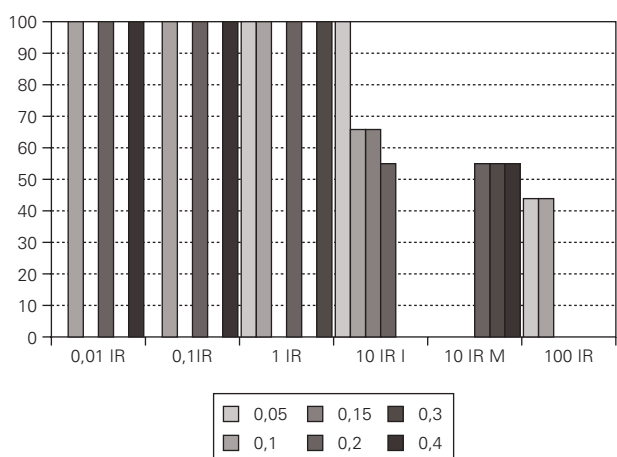


Figura 4.—Porcentaje de pacientes, reacciones sistémicas y dosis.

extracto es válido para diagnóstico y tratamiento en pacientes seleccionados con alergia a látex.

J. Sastre et al (8) acaban de presentar los resultados del primer estudio a doble ciego frente a placebo en pacientes alérgicos con este extracto referenciado recientemente. Los autores incluyen 24 pacientes sensibilizados a látex y con sintomatología ocupacional. Para diagnóstico de alergia respiratoria se realizó una prueba de provocación inhalativa, en cámara cerrada de 7 m<sup>3</sup>, que contiene aire ultrafiltrado y donde el paciente sacude un par de guantes de látex del mismo lote cada 3 minutos. El tiempo de exposición se incrementa progresivamente (3, 5, 15, 20 y 60 minutos) hasta una caída en el VEM del 20 % y/o hasta un tiempo acumulado de 114 minutos. Este test y los cutáneos se realizaron en el tiempo 0 y al final del tratamiento.

Tabla VI

Pauta de inmunoterapia

Vial (µg/ml proteína total) (ml)	Volumen inyectado (µg)	Proteína inyectada	Dosis acumulada (µg proteína)
0 (0,002 µg/ml)	0,4 + 0,8	0,0016	0,0096
1 (0,02 µg/ml)	0,2 + 0,4 + 0,8	0,016	0,0376
2 (0,2 µg/ml)	0,2	0,04	0,0776
	0,4	0,08	0,1576
	0,8	0,16	0,3176
3 (2 µg/ml)	0,1	0,2	0,5176
	0,2	0,4	0,9176
	0,4	0,8	1,7176
	0,8	1,6	3,3176
4 (20 µg/ml)	0,1	2	5,3176
	0,2	4	9,3746
	0,4	8	17,3176
	0,6	12	29,3176
	0,8	16	45,3176
	1	20	65,3176

En el caso de urticaria de contacto, se realizó un test de uso de guante y un test de frotamiento (*rubbing*), usando de control un guante de vinilo. Se evaluó la aparición de eritema, prurito y habones a los 15 y 60 minutos.

También se realizó un seguimiento con cartillas de síntomas y uso de medicación durante todo el tratamiento. 18 pacientes presentaron rinitis y conjuntivitis, 14 asma y 13 urticaria de contacto.

El tratamiento consistió en una fase de dosis crecientes de 14 semanas con 18 inyecciones, (las dos primeras visitas en una pauta *cluster*) durante un total de 6 meses. La dosis de mantenimiento que se realizó cada 2 semanas, teórica, fue de 5 HEP. Recibieron tratamiento activo 16 pacientes (tabla VI) y 8 placebo. El 62 % de los pacientes alcanzó la dosis máxima. La media de dosis tolerada fue de 3,4 HEP. De 578 dosis, en 41 (7,1 %) hubo algún efecto adverso (fig. 5): 21 reacciones sistémicas inmediatas (5,7 % de las dosis) y 10 (2,6 % de las dosis) sistémicas tardías en el grupo actual, siendo más frecuentes en los pacientes con manifestaciones respiratorias (p < 0,05). Todas las reacciones sistémicas respondieron bien al tratamiento.

Al final de los 6 meses de tratamiento, se evidenció que el ensayo de líneas paralelas de la titulación

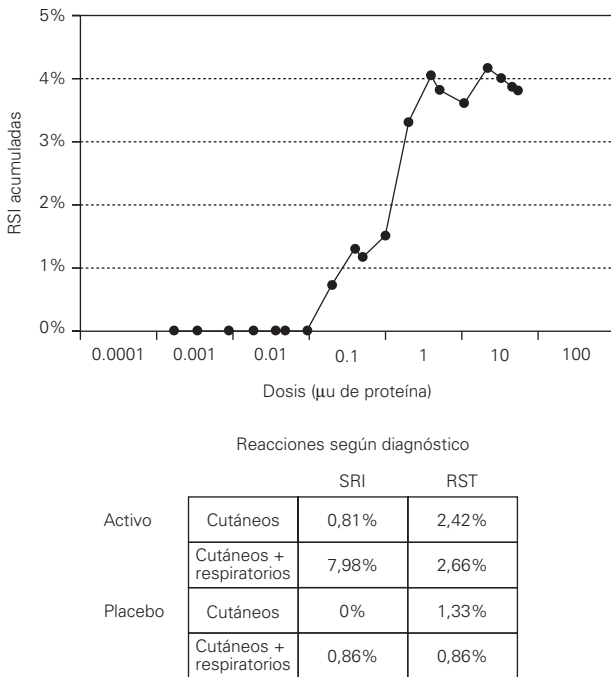


Figura 5.-Perfil de tolerancia.

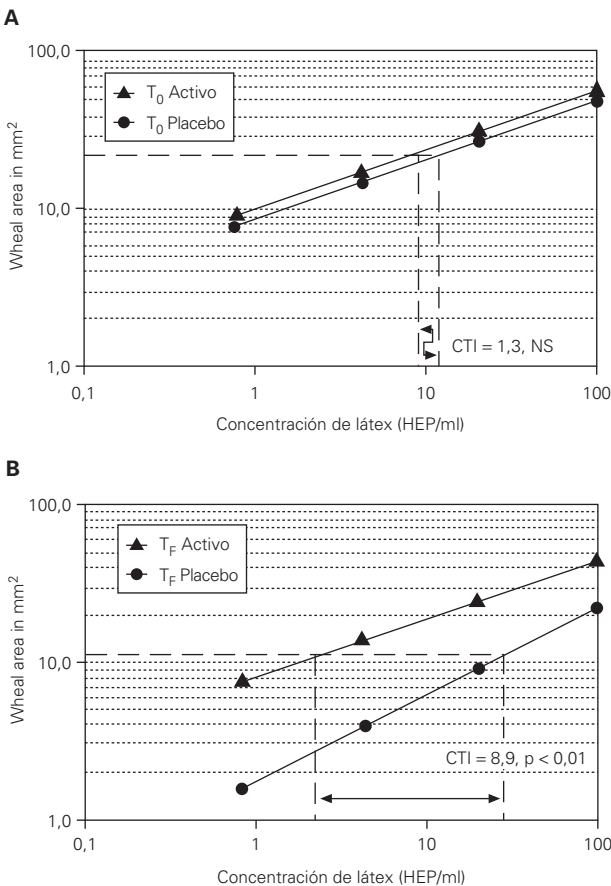


Figura 6.-Respuesta cutánea inmediata. A) Respuesta cutánea previa IT. B) Respuesta cutánea tras 6 meses de IT

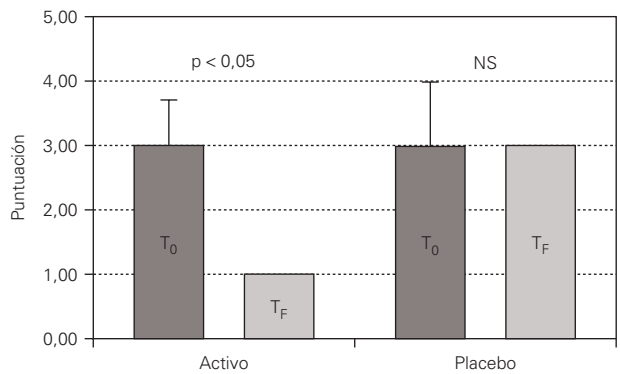
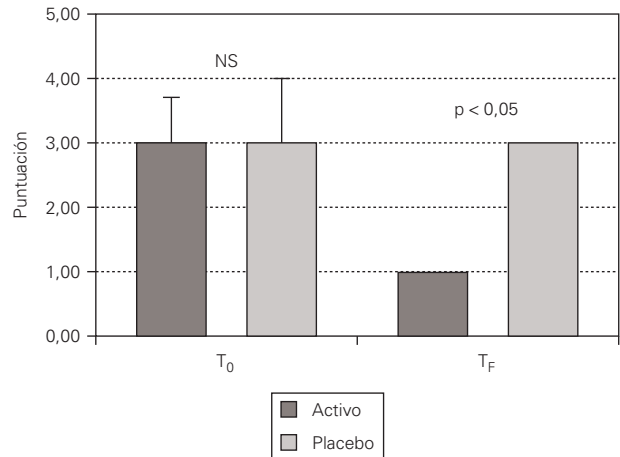


Figura 7.-Test de uso de guantes.

de pruebas cutáneas con el extracto de látex en los pacientes que recibieron inmunoterapia, tenían un índice de respuesta cutánea 8,9 veces menor ( $p < 0,01$ ) (fig. 6). La puntuación de síntomas de la prueba de frotamiento y la prueba de uso de guantes de látex en los pacientes que recibieron tratamiento activo, fue menor que en los que recibieron placebo ( $p < 0,05$ ) (figs. 7 y 8).

Los autores concluyen que es un tratamiento de riesgo, que la dosis de 1 µg puede ser una dosis razonable y que la mejoría más marcada se refleja en los síntomas cutáneos, aunque, y de acuerdo con las recomendaciones y perspectivas publicadas por el grupo de trabajo internacional del látex (9), se requieren más ensayos clínicos y con mayor número de pacientes. Las dos aproximaciones realizadas mediante dos ensayos clínicos, metodológicamente bien estructurados, son esperanzadoras y permiten afirmar que la inmunoterapia con látex, en las condiciones comentadas, es un tratamiento eficaz, aunque por el momento su uso debe ser restringido a medio hospitalario.

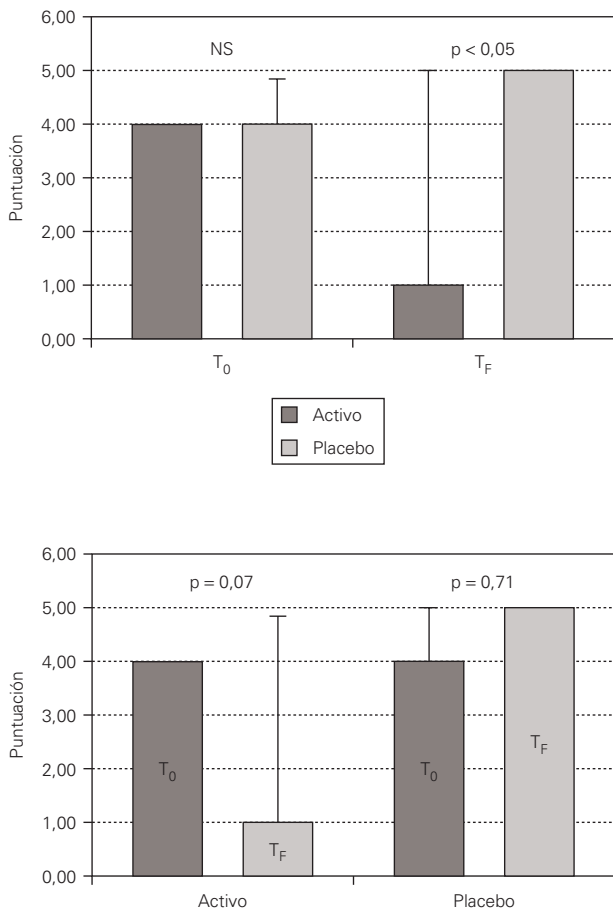


Figura 8.—Rubbing test con látex.

## SUMMARY

Latex allergy currently constitutes a serious problem because of the severity of its symptoms and the at-risk groups it affects. Since complete avoidance of this substance is practically impossible, in the last few years intense efforts have been made to standardize a latex extract with the aim not only of improving clinical diagnosis but also of being able to offer other therapeutic alternatives, such as specific immunotherapy.

Since 1998, reports of immunotherapy with oral (three patients) subcutaneous (one patient) and sublingual latex desensitization (one patient) have been published. In all cases, clinical improvement was evident. In 2000, Laynadier published the first pilot study, a phase IIB multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that evaluated the efficacy and safety of specific immunotherapy with latex in patients with occupational allergy. Twenty health care workers without obvious latex exposure and

with latex allergy-induced symptoms of rhinitis and/or asthma were included. Treatment started with a 2-day course of rush immunotherapy in hospital and maintenance therapy was continued for 1 year. Efficacy was assessed by symptom and medication scores and by variation in the conjunctival reactivity threshold. The safety of the extract was also evaluated. In the overall analysis of symptom score, the treated group showed a marked improvement and the medication score was significantly lower in patients in the active treatment group than in the placebo group. Concerning safety, almost half the patients receiving active treatment showed local reactions starting with the first injection and four of the nine patients in this group suffered moderate-to-severe systemic reactions. In view of this first clinical trial, it can be concluded that this treatment is effective but that its tolerance is low.

A second clinical trial with the same characteristics and extract is currently underway. Its aim is to validate the previous protocol, confirm the efficacy of specific immunotherapy with latex, improve its safety and, if possible, determine the optimal dose.

J. Sastre et al. have recently (Formigal 2002) presented the results of the first double-blind study with latex immunotherapy using an extract standardized by the ALK-Abelló-España group. The authors included 24 patients with latex sensitization and symptoms of occupational allergy. To diagnose respiratory allergy, an inhalation challenge was performed in a closed 7-m<sup>2</sup> chamber and, in case of contact urticaria, glove-wearing and rubbing tests were performed, using a vinyl glove as negative control. Treatment consisted of a first phase of incremental doses for 14 weeks, with 18 injections, followed by maintenance doses for 6 months. Sixteen patients received active treatment and 8 received placebo. Of the 578 doses administered, adverse effects were observed in 41 (7.1 %). There were 21 immediate systemic reactions (5.7 % of the doses) and 10 delayed systemic reactions (2.6 % of the doses). Adverse effects were more frequent in patients with underlying respiratory disease (p < 0.05). After 6 months' treatment, a clear improvement in the cutaneous response index was found in the active treatment group and in the rubbing and glove-wearing tests. The authors conclude that the immunotherapy tested was a high-risk treatment and that the greatest clinical improvement was found in cutaneous symptoms.

In conclusion, although effective, latex immunotherapy is currently a high-risk treatment.

**Key words:** Latex. Immunotherapy.

## Correspondencia:

Dra. Ana I. Tabar Purroy  
Servicio de Alergología  
Hospital Virgen del Camino  
Irunlarrea, s/n  
31008 Pamplona

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Toci G, Shah S, Al-Faqih A, Beezold D, McGeady SJ. Oral latex desensitization of healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2001;101:161.
2. Pereira C, Rico P, Lourenço M, Lombardero M, Pinto-Mendes J, Chieira C. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* 1999;54:291-3.
3. Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Milani A, Pollastrini E, Patriarca G. Latex rush desensitization. *Allergy* 2001;56:86-7.
4. Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, Leynadier F, Autegarden JE, André C et al. Latex allergy diagnosis: *in vivo* and *in vitro* standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy* 1997;52:41-50.
5. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:585-90.
6. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
7. Lombardero M, Barber D, Rico P, Wikborg T, Sastre J. Characterization of latex extract for clinical use. *In vitro* measurements. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:261-2.
8. Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, Martín S, Quirce S. Inmunoterapia con extracto de látex. Reunión Anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología. Formigal, 2002 [datos no publicados].
9. Lauren Charous B, Blanco C, Tarlo S, Hamilton RG, Baur X, Beezhold D, Sussman G, John W. Yunginger natural rubber latex allergy after 12 years: Recommendations and perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:31-4.