

—XII—

INMUNOTERAPIA CON LÁTEX

JOAQUÍN SASTRE DOMÍNGUEZ

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia con algunos aeroalergenos y con ciertos venenos de himenópteros ha demostrado ser de utilidad en el tratamiento de la rinoconjuntivitis y el asma alérgica, así como de la anafilaxia inducida por hipersensibilidad a venenos de himenópteros¹. Sería lógico intentar el tratamiento de las manifestaciones alérgicas respiratorias (rinitis y asma) inducidas por látex, además de valorar la mejoría en las manifestaciones cutáneas como la urticaria de contacto o incluso la anafilaxia. También sería de utilidad saber si la inmunoterapia modifica los síntomas de alergia a frutas asociadas con la alergia al látex².

Para intentar una inmunoterapia específica, lo primero que se debería de disponer es de un extracto estandarizado y, aún más, saber si los alergenios responsables de las manifestaciones respiratorias y cutáneas están suficientemente representados. Por ejemplo, en el caso de pacientes con rinitis y asma que se sensibilizan casi siempre por inhalación de partículas de látex aerotransportadas, los alergenios más importantes parecen ser el Hev b 5 y Hev b 6³. Sin embargo, en el caso de anafilaxia por látex en pacientes que se sensibilizan por vía cutánea, como en el caso de niños con espina bífida, los alergenios más importantes son el Hev b 1, Hev b 3 y Hev b 7. Por tanto, sería lógico no utilizar el mismo extracto para las dos patologías, o si se hace, todos los alergenios deberían estar en cantidad constante y suficiente.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La primera experiencia del uso de inmunoterapia en pacientes sanitarios alérgicos al látex la describe Toci y cols. en un resumen del congreso de la Academia Americana de Alergia, en 1998⁴. Estos autores describen el uso de inmunoterapia oral en tres pacientes con asma y rinitis, con muy buena respuesta clínica.

La primera experiencia con inmunoterapia subcutánea con un extracto de látex que se publica, y con buenos resultados, fue descrita por Pereira y cols. en 1999⁵. Se trata de una paciente, técnico radiólogo, que presentaba conjuntivitis y edema palpebral en relación con su trabajo mientras se usaban guantes de látex. También presentaba urticaria de contacto con estos guantes y anafilaxia tras la ingestión de castaña e higo. Se demostró IgE específica a látex, castaña, higo y plátano. Se inició inmunoterapia subcutánea con un extracto de ALK-Abelló procedente de un extracto de látex amoniacado. La máxima concentración del extracto era de 100 µg/ml. Se comenzó la inmunoterapia con un extracto diluido (0,01 µg/ml) en dosis semanales. Con una dosis de 0,5 µg del tercer vial tuvo una reacción anafiláctica. Posteriormente, se repitieron dosis llegando a tolerar sólo 0,4 µg, que se usó como dosis de mantenimiento, llegando a una dosis acumulada de 7,19 µg de proteína en los 5 meses que duró la inmunoterapia. Se produjo una importante reducción del diámetro medio de la pápula del prick de varios extractos de látex (110 a 17 mm, o de 45 a 18 mm) así como los pricks con las frutas. Los síntomas clínicos tras la exposición en áreas de trabajo disminuyeron de forma significativa. Se realizó una provocación inhalativa tras la inmunoterapia en una cabina cerrada manejando guantes durante 15 minutos, no apareciendo ningún síntoma inmediato ni tardío.

A finales del 2000, varios autores franceses⁶ publican el primer estudio doble ciego frente a placebo de inmunoterapia subcutánea con látex en trabajadores sanitarios. En este estudio se incluyeron 17 pacientes con alergia cutánea, rinitis y asma por látex. De éstos, 9 pacientes recibieron tratamiento activo y 8 placebo. El extracto que se administró fue de los laboratorios Stallergenes, con una actividad biológica controlada por RAST inhibición. Se estandarizó en "unidades de reactividad" (*reactivity units* o IR) siendo la dosis máxima tolerada entre 0,5 y 5 IR por inyección. Los síntomas clínicos de rinitis, conjuntivitis, cutáneos y de asma se evaluaron por cartillas con puntuaciones semanales a lo largo del tratamiento. También se realizó control de la medicación utilizada. Sólo se realizaron pruebas de provocación conjuntivales controladas. La eficacia del tratamiento se realizó a los 6 y 12 meses después del comienzo del tratamiento. Casi la mitad de los pacientes del grupo activo tuvieron reacciones locales con la primera dosis. En el grupo activo, 4 de 9 pacientes tuvieron reacciones sistémicas graves, casi todas durante la fase de mantenimiento. Después de 12 meses, la tolerancia al test de provocación conjuntival fue mayor en el grupo activo (7 de 9) frente al grupo placebo (1 de 8). Los síntomas de rinitis mejoraron de forma significativa ($p < 0,05$) en el grupo activo con respecto a los que recibieron placebo a los 6 y 12 meses, los de conjuntivitis a los 6 meses ($p < 0,02$) y los cutáneos a los 12 meses ($p < 0,03$). Los síntomas de asma no variaron de forma significativa. El uso de medicación fue menor en el grupo activo. De este estudio se puede sacar como conclusión que la

inmunoterapia con látex parece tener una mayor prevalencia de reacciones sistémicas si se compara con la de neuroalérgenos o venenos, y que parece que tiene eficacia clínica. Aunque los síntomas de asma no mejoraron, este estudio tiene el sesgo de que en la inclusión el grupo activo presentaba significativamente más síntomas de asma que el grupo placebo.

Nucera y cols.⁷ describen en un resumen del Congreso de la EAACI en el 2001 el uso de un extracto de látex para inmunoterapia sublingual (ALK-Abelló) en 5 pacientes con manifestaciones causadas por látex por un mecanismo mediado por IgE (urticaria de contacto, rinoconjuntivitis y asma) y cuatro de ellos con alergia a frutas asociadas a la alergia al látex. Se les realizó una desensibilización sublingual cada 20 minutos en tres días (*rush*), llegando a dosis de mantenimiento de 5 gotas de una solución de 5 mg/ml de látex una vez al día. La desensibilización fue bien tolerada y al llegar a la dosis de mantenimiento, los pacientes tuvieron provocaciones con látex negativas y eran capaces de tomar las frutas que antes les producían síntomas alérgicos.

Nuestro grupo ha realizado recientemente un estudio doble ciego frente a placebo con inmunoterapia con látex en pacientes para averiguar su seguridad y eficacia. El estudio se llevó a cabo en dos grupos paralelos. Se utilizó un extracto estandarizado biológicamente de látex natural que contenía alérgenos de la fracción sérica del látex y de partículas de goma (ALK-Abelló). Se incluyeron un total de 24 pacientes, todos sensibilizados al látex debido a su trabajo. El diagnóstico se realizó mediante historia compatible, prick positivo a un extracto de látex natural y determinación de IgE específica (CAP Pharmacia). Se realizó una prueba de provocación inhalativa en cámara cerrada de 7 m³ que contiene aire ultrafiltrado y donde el paciente sacude un par de guantes de látex del mismo lote cada tres minutos⁸. El tiempo de exposición se incrementa progresivamente (3, 5, 15, 30 y 60 minutos) hasta una caída en el VEMS del 20% o hasta un tiempo acumulado de 114 minutos. Durante la provocación se monitoriza la cantidad de polvo total mediante un Dust-Track. Los niveles de aeroalérgeno de látex se miden mediante la captación en un filtro con un muestreador volumétrico (Air Sentinel a 2,5 L/seg). La concentración de aeroalérgeno se analiza mediante un inmunoensayo competitivo de IgE, usando un grupo de sueros de pacientes sensibilizados. Se evaluó también el test de metacolina. En el caso de la urticaria de contacto, se realizó un test de uso con guante y un test de frotamiento (*rubbing*) con guantes de látex del mismo lote, usando como control un guante de vinilo. Se evaluó la aparición de eritema, prurito y habones a los 15 y 60 minutos. El test de provocación inhalatoria y los tests cutáneos se realizaron en el tiempo 0 (antes del tratamiento) y al final del tratamiento. También se realizó un seguimiento con cartillas de síntomas y uso de medicación durante todo el tratamiento.

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir, en doble ciego, el tratamiento activo o placebo. Dieciocho pacientes presentaban rinitis y conjuntivitis, 14 asma y 13 urticaria de contacto.

El tratamiento consistió en una fase de incremento de la dosis de 14 semanas, con 18 inyecciones (las dos primeras visitas en una pauta cluster) durante un total de 6 meses. Las dosis de mantenimiento se realizaban cada dos semanas. La dosis de mantenimiento teórica era de 5 HEP.

El extracto que se utilizó fue estandarizado biológicamente de acuerdo con las guías nórdicas. Se aplicaron técnicas inmunoquímicas como SDS-PAGE, inmunoblotting e inhibición de IgE específica. Se determinó que el extracto contenía proheveína (Hev b 6.01), factor de elongación de la goma (Hev b 1), proteína ácida del látex (Hev b 5), patatina (Hev b 7), β 1,3 glucanasa (Hev b 2) y hevamina. El vial más concentrado contenía 20 μ g/ml de proteína total. El extracto se adsorbió en hidróxido de aluminio y se hicieron 5 diluciones de base 10. En total 16 pacientes recibieron tratamiento activo; de ellos, 5 tenían sólo síntomas cutáneos y 11 síntomas cutáneos y respiratorios. Ocho recibieron placebo, 3 tenían sólo síntomas cutáneos y el resto cutáneos y respiratorios. Todos los pacientes terminaron el estudio. Un 62% alcanzó la dosis máxima. La media de dosis tolerada fue de 3,4 HEP. De 578 dosis administradas en 41 (7,1%) hubo algún efecto adverso. Se produjeron 21 (5,7%) reacciones sistémicas inmediatas y 10 (2,6%) reacciones sistémicas tardías en el grupo activo, 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 en el ensayo de líneas paralelas de la titulación de pruebas cutáneas con el extracto de látex los pacientes que recibieron inmunoterapia tenían un índice de respuesta cutánea 8,9 veces menor ($p < 0,01$) (figura 1). En el grupo placebo no hubo ninguna modificación. La puntuación de síntomas de la prueba de frotamiento y la prueba del uso de guantes de látex en los pacientes que recibieron inmunoterapia fue significativamente menor en los pacientes que recibieron inmunoterapia ($p < 0,05$ para ambos).

El test de metacolina no varió con respecto a la basal en ninguno de los grupos. Tampoco se encontraron variaciones significativas en la PC_{20} antes y después de la provocación inhalativa en la cámara en ambos grupos.

Los resultados de la provocación inhalativa sacudiendo guantes en la cámara no mostró variaciones significativas en el tiempo requerido para provocar una caída del VEMS del 15%. Sin embargo, los pacientes que recibieron inmunoterapia tuvieron significativamente menos síntomas nasales y bronquiales durante la prueba ($p < 0,009$ y $p < 0,05$, respectivamente).

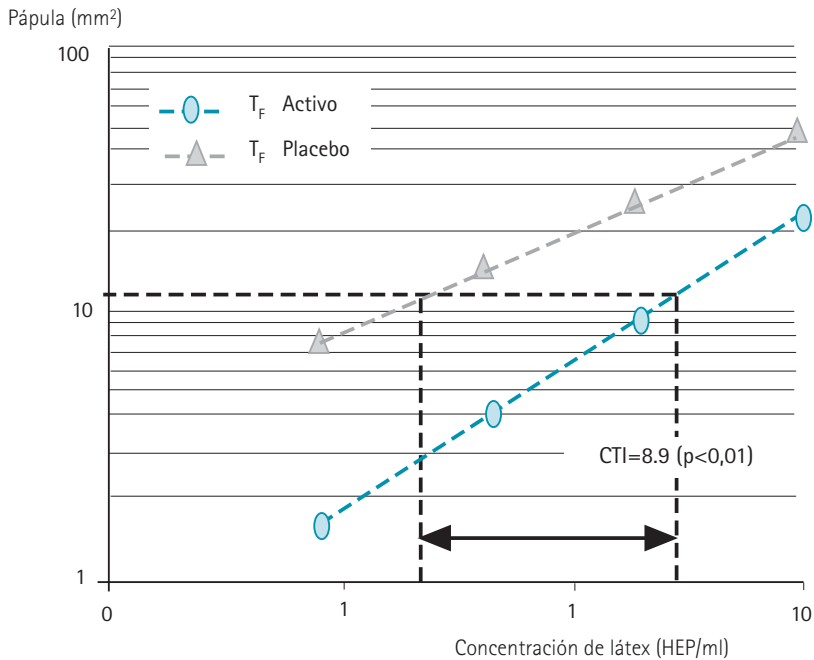


FIGURA 1. Reducción de la reactividad cutánea en las pruebas en *prick* con látex (ensayo de líneas paralelas) en el grupo activo y grupo placebo a los 6 meses de inmunoterapia (T_F) con un extracto de látex.

Del análisis preliminar de este estudio se puede sacar la conclusión que la inmunoterapia con látex induce más reacciones sistémicas que la inmunoterapia convencional, sobre todo en pacientes con síntomas respiratorios. La dosis de 1 µg dos veces al mes puede ser una dosis razonable para mantenimiento. Los síntomas cutáneos durante las pruebas de provocación cutáneas disminuyeron de forma significativa, así como los síntomas nasales y bronquiales tras la provocación inhalativa. Por lo tanto, la inmunoterapia con látex en trabajadores sanitarios alérgicos al látex parece una alternativa útil en la disminución de síntomas alérgicos.

Hacen falta más estudios controlados para confirmar estos hallazgos en trabajadores sanitarios, su posible influencia sobre la alergia a las frutas asociadas, así como el valor terapéutico que pueda tener la inmunoterapia en pacientes alérgicos al látex con espina bífida.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAMSON MJ, PUY RM, WEINER JM. *Immunotherapy in asthma: an updated systematic review*. Allergy 1999;54:1022-41.
2. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, ET AL. *Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits*. Ann Allergy 1994;73:309-14.
3. TOCI G, SHAH S, AL-FAQUIH A, BEEZOLD D, MCGEADY SJ. *Oral latex desensitization of health-care workers*. J Allergy Clin Immunol 1998; 101, S161 (Abstract).
4. NELL A, GUJULUVA C. *Latex antigens: identification and use in clinical and experimental studies, including crossreactivity with food and pollen allergens*. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:388-98.
5. PEREIRA C, RICO P, LOURENÇO M, LOMBARDEO M, PINTO-MENDES J, CHIERIA C. *Specific immunotherapy for occupational latex allergy*. Allergy 1999;54:291-3.
6. LEYNADIER F, HERMAN D, VERVLOET D, ANDRÉ C. *Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:585-90.
7. NUCERA E, POLLASTRINI E, BUONOMO A, ET AL. *Sublingual desensitization in latex allergy*. Allergy 2001; 56 suppl 68, 88-89.
8. QUIRCE S, FERNÁNDEZ-NIETO, M, DE MIGUEL J, SASTRE J. *Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:143.
9. SASTRE J, FERNÁNDEZ-NIETO M, QUIRCE S. *Immunotherapy with latex*. Proceedings of SOSA meeting, Conpenhagen, October 2001, p: 49.

Sumario

PRÓLOGO	9
<i>Consuelo Martínez Cócera</i>	
I. Obtención y procesamiento del caucho natural	11
<i>Santiago Quirce Gancedo, Luis Conde-Salazar Gómez</i>	
II. Composición alergénica del látex	27
<i>Domingo Barber Hernández, Manuel Lombardero Vega</i>	
III. Manifestaciones clínicas de la alergia al látex	45
<i>Carlos Blanco Guerra, Lourdes Almeida Quintana, Antonio García Dumpiérrez</i>	
IV. Hipersensibilidad retardada al caucho y sus componentes	63
<i>Luis Conde-Salazar Gómez</i>	
V. Epidemiología y factores de riesgo de la alergia al látex	83
<i>Teresa Carrillo Díaz, Javier Figueroa Rivero, Lourdes Navarro Déniz, Nancy Ortega Rodríguez</i>	
VI. Utilidad y limitaciones de las técnicas diagnósticas	99
<i>Carlos Blanco Guerra, Antonio García Dumpiérrez, Lourdes Almeida Quintana</i>	
VII. Asma causada por látex	121
<i>Santiago Quirce Gancedo, José María Olaguibel Rivera</i>	

VIII.	Espina bífida y alergia al látex	147
	<i>Antonio Nieto García, Ángel Mazón Ramos, Rafael Pamies Espinosa, Juan Díaz Ruiz</i>	
IX.	El síndrome látex-frutas: relevancia clínica e identificación de alergenicos	175
	<i>Carlos Blanco Guerra, Lourdes Navarro Déniz, Javier Figueroa Rivero, Rodolfo Castillo Sainz</i>	
X.	Quitinasas de clase I y dominios heveína: un enlace entre la alergia a látex y a alimentos vegetales	193
	<i>Rosa Sánchez-Monge Laguna de Rins, Araceli Díaz Perales, Carlos Blanco Guerra, Gabriel Salcedo Durán</i>	
XI.	Estrategias para la prevención de la alergia al látex	211
	<i>Belén de la Hoz Caballer</i>	
XII.	Inmunoterapia con látex	245
	<i>Joaquín Sastre Domínguez</i>	