

eman ta zabal zazu



# **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS E INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN LA ALERGIA AL LÁTEX**

TESIS DOCTORAL

Olga Uriel Villate

2011



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, los Dres Jaime Algorta y Gabriel Gastaminza, por su constante ánimo y apoyo así como por los valiosos consejos que me han ido dando a lo largo de estos años. Al Dr. Gastaminza agradecer también el haberme propuesto comenzar este interesante estudio.

A todo el Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apóstol, donde me formé y afortunadamente continúo trabajando, sin los cuales realizar este estudio hubiera sido imposible. A las auxiliares Amelia y Estíbaliz, que con su excelente predisposición consiguieron, entre otras cosas, que los pacientes no fallaran a sus citas. A las técnicas de laboratorio Zuriñe y Andrea, que emplearon muchas horas de trabajo para obtener resultados a pesar de las dificultades. A las enfermeras, Blanca, Lidia y Conchi, que hicieron multiplicar su tiempo en el Hospital para ayudar sin dudarle un momento. A las secretarias Taki e Isabel, que colaboraron en los últimos retoques. Al resto del personal médico: Daniel Muñoz, Eduardo Fernández, Maite Audicana, Natividad Longo, Nagore Bernedo, Marta Velasco, Marta Frías, incluídos aquellos que en el inicio del presente estudio se encontraban en este Servicio de Alergología y que en estos momentos desempeñan su labor en otros Servicios médicos (Mikel Etxenagusia, Saioa Esnal y Elena Santolaya), por su apoyo y ayuda incondicional.

Al personal del laboratorio del Servicio de Inmunología de la Clínica Universidad de Navarra, especialmente a la Dra María Luisa Sanz y a la técnica de laboratorio Sonia Ariz, con los que tuve la suerte de trabajar en una ocasión.

A la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital de Txagorritxu (Fundación LEIA), que empleó su tiempo en conseguir un adecuado desarrollo del estudio.

A Santiago Martín y María Arina, de ALK-Abelló, que prestaron su ayuda en el análisis de los resultados de algunas de las pruebas complementarias.

A la Asociación de Investigación del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria (Santinvest), a la Fundación Benéfico-Docente Jesús de Gangoiti Barrera (Bilbao), a la Sociedad de Alergólogos del Norte, a la Fundación de la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica, y al Fondo de Investigación Sanitaria, con cuyas ayudas económicas pudo realizarse este costoso proyecto.

A los pacientes que colaboraron en este trabajo y confiaron en nosotros.

A mi hermana Laura, que me ayudó con los últimos retoques y consiguió dar un adecuado formato a la tesis. A Fernando y al resto de mi familia, por la gran paciencia que en muchos momentos han tenido conmigo.

A todos ellos y a aquellos que, sin quererlo, haya olvidado mencionar, mi más sincero agradecimiento.



**A todos aquellos que siento siempre a mi lado**



## ABREVIATURAS

<b>AEMPS:</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
<b>BPC:</b>	Buena Práctica Clínica.
<b>CCD:</b>	Determinantes hidrocarbonatos.
<b>CEIC:</b>	Comité ético de investigación clínica.
<b>CHMP:</b>	Comité de Medicamentos de uso humano.
<b>CRD:</b>	Cuaderno de recogida de datos.
<b>DC5:</b>	Concentración a partir de la cual se obtiene una puntuación igual a 5 en el test de exposición conjuntival.
<b>EMA:</b>	Agencia Europea del Medicamento.
<b>FC:</b>	Frecuencia cardíaca.
<b>FIS:</b>	Fondo de Investigación Sanitaria.
<b>Fig:</b>	Figura.
<b>FSEAIC:</b>	Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza
<b>ICH:</b>	Conferencia Internacional de Armonización.
<b>IgE:</b>	Inmunoglobulina E.
<b>IgG<sub>4</sub>:</b>	Inmunoglobulina G <sub>4</sub> .
<b>IT:</b>	Inmunoterapia.
<b>ITC:</b>	Índice de tolerancia cutánea.
<b>ITSC:</b>	Inmunoterapia subcutánea.
<b>ITSL:</b>	Inmunoterapia sublingual.
<b>kDa:</b>	Kilodaltons.
<b>NCF:</b>	Normas de correcta fabricación.
<b>Pac:</b>	Paciente.
<b>PC:</b>	Prueba cutánea.
<b>PEF:</b>	Flujo pico espiratorio (“Peak Flow”).
<b>PTL:</b>	Proteína de transferencia de lípidos.
<b>TA:</b>	Tensión arterial.
<b>TAB:</b>	Test de activación de basófilos.
<b>TEC:</b>	Test de exposición conjuntival o provocación conjuntival.
<b>TU:</b>	Test de uso
<b>TU5:</b>	Tiempo a partir del cual se obtiene una puntuación igual a 5 en el test de uso.
<b>VIH:</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana.
<b>VPN:</b>	Valor predictivo negativo.
<b>VPP:</b>	Valor predictivo positivo.



## INDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1.1	Obtención del caucho y preparación industrial	22
1.2	Composición alergénica del látex	24
1.2.1	Hev b 1	24
1.2.2	Hev b 2	24
1.2.3	Hev b 3	24
1.2.4	Hev b 4	25
1.2.5	Hev b 5	25
1.2.6	Hev b 6	25
1.2.7	Hev b 7	25
1.2.8	Hev b 8	25
1.2.9	Hev b 9	26
1.2.10	Hev b 10	26
1.2.11	Hev b 11	26
1.2.12	Hev b 12	26
1.2.13	Hev b 13	26
1.2.14	Hev b 14	26
1.3	Epidemiología	28
1.3.1	Factores de riesgo “poblacionales”	29
1.3.2	Factores de riesgo individuales	31
1.4	Manifestaciones clínicas	32
1.4.1	Hipersensibilidad tipo I	32
1.4.2	Hipersensibilidad tipo IV	33
1.4.3	Dermatitis proteica	36
1.4.4	Dermatitis irritativa	37
1.5	Diagnóstico de la alergia al látex (hipersensibilidad tipo I)	38
1.5.1	Historia clínica	38
1.5.2	Pruebas cutáneas	38
1.5.3	Determinación de IgE específica frente al látex	39
1.5.4	Las pruebas de provocación	39
1.5.5	Test de activación de basófilos	41
1.6	Prevención	42
1.6.1	Guantes de látex	42
1.6.2	Prevención primaria	44
1.6.3	Prevención secundaria	45
1.7	Tratamiento	47
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>57</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>61</b>
4.1	Sujetos	61
4.1.1	Alérgicos al látex	61

4.1.2	Grupo control	64
<b>4.2</b>	<b>Evaluación de las pruebas diagnósticas en la alergia al látex</b>	<b>67</b>
4.2.1	Consideraciones éticas y legales	67
4.2.2	Diseño	67
4.2.3	Pruebas diagnósticas	67
4.2.4	Desarrollo del estudio	71
4.2.5	Métodos estadísticos	72
<b>4.3</b>	<b>Métodos del Ensayo clínico</b>	<b>74</b>
4.3.1	Consideraciones éticas y legales	74
4.3.2	Diseño	74
4.3.3	Tratamiento	75
4.3.4	Evaluación del cumplimiento de tratamiento	77
4.3.5	Evaluación de la eficacia	78
4.3.6	Evaluación de la seguridad	79
4.3.7	Desarrollo	81
4.3.8	Métodos estadísticos	84
<b>4.4</b>	<b>Financiación</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>91</b>
<b>5.1</b>	<b>Resultados del estudio de pruebas diagnósticas en alergia al látex</b>	<b>91</b>
5.1.1	Pacientes analizados	91
5.1.2	Prueba cutánea	91
5.1.3	Test de exposición conjuntival	92
5.1.4	Test de uso	93
5.1.5	IgE específica	94
5.1.6	Test de activación de basófilos	95
5.1.7	Resultados conjuntos por grupos	96
5.1.8	Resumen de resultados de pruebas diagnósticas	100
<b>5.2</b>	<b>Resultados del Ensayo clínico sobre la eficacia de la inmunoterapia sublingual con extracto de látex</b>	<b>101</b>
5.2.1	Pacientes analizados	102
5.2.2	Cumplimiento del tratamiento	104
5.2.3	Descripción de los resultados de eficacia	106
5.2.4	Análisis de eficacia del primer año ACTIVO FRENTE A PLACEBO	119
5.2.5	Evaluación de la eficacia después de UN AÑO de tratamiento ACTIVO	129
5.2.6	Evaluación de la eficacia después de 2 AÑOS de tratamiento ACTIVO	137
5.2.7	Reacciones adversas en los test de exposición	145
5.2.8	Pruebas cutáneas con alimentos y otros alérgenos	146
5.2.9	Contactos con látex	150
<b>5.3</b>	<b>Ensayo clínico: resultados de seguridad</b>	<b>152</b>
5.3.1	Primer año del ensayo: Inicio del tratamiento	152
5.3.2	Primer año del ensayo: fase de mantenimiento	154
5.3.3	Valoración global del primer año del ensayo	156
5.3.4	Segundo año de tratamiento	157
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>163</b>
<b>6.1</b>	<b>Sujetos del estudio</b>	<b>166</b>
6.1.1	Alérgicos al látex	166
6.1.2	Grupo control	170
<b>6.2</b>	<b>Evaluación de las pruebas diagnósticas en la alergia al látex</b>	<b>173</b>
6.2.1	Pruebas cutáneas	174

6.2.2	Test de exposición conjuntival	175
6.2.3	Test de uso	176
6.2.4	IgE específica	178
6.2.5	Test de activación de basófilos	179
6.2.6	Evaluación conjunta de técnicas diagnósticas	181
<b>6.3</b>	<b>Valoración del Ensayo clínico sobre la eficacia de la inmunoterapia sublingual con extracto de látex</b>	<b>182</b>
6.3.1	Diseño	182
6.3.2	Muestra del estudio	184
6.3.3	Características del ensayo	186
6.3.4	Evaluación de la eficacia	189
6.3.5	Evaluación de la seguridad	195
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>199</b>
<b>8</b>	<b>ANEXO</b>	<b>203</b>
<b>8.1</b>	<b>Anexo 1: Tablas de resultados</b>	<b>203</b>
<b>8.2</b>	<b>Anexo 2: Documentos del ensayo</b>	<b>223</b>
8.2.1	Hoja de información al paciente y consentimiento informado: Pruebas diagnósticas	223
8.2.2	Cuaderno de recogida de datos de pruebas diagnósticas	225
8.2.3	Información al paciente y consentimiento informado: Ensayo clínico	241
8.2.4	Cuaderno de recogida de datos: Ensayo clínico	244
8.2.5	Autorización CEIC	296
8.2.6	Autorización AEMPS	297
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>301</b>



# **INTRODUCCIÓN**

---



# **1 INTRODUCCIÓN**

El caucho, hule o látex es un producto vegetal de aspecto lechoso derivado de una gran variedad de árboles y arbustos como *Hevea brasiliensis*, *Castilloa elastica* o guayule. El caucho natural puro presenta muchas limitaciones en su uso al ser muy sensible a los cambios de temperatura. A altas temperaturas se obtiene una sustancia pegajosa, y por otro lado, un material rígido y quebradizo con el frío. Mediante el proceso de vulcanización el látex adquiere propiedades de elasticidad y una mayor resistencia, resultando un producto más maleable.

El caucho fue recolectado originariamente en el centro y sur de América. Fray Juan de Torquemada describe en su obra *La Monarquía Indiana*, una resina obtenida por los indígenas mediante la incisión hecha a ciertos árboles que ellos denominaban *Hulequahil* o *hule*, y que hoy en día se conocen como *Castilloa elastica*. Mediante la adición de savia de *Ipomoea alba*, conseguían obtener con métodos orgánicos un material más maleable [1]. Esta resina era empleada por las civilizaciones precolombinas para la fabricación de pelotas empleadas para el juego. El juego de pelota era considerado como un deporte religioso y simbólico, de ahí su importancia.

La mayor parte del caucho comercial procede del árbol *Hevea brasiliensis*, también conocido como “Seringa”, árbol del Pará o árbol de la fortuna, originario del Amazonas. Además de *Hevea brasiliensis* o *Castilloa elástica*, el caucho puede obtenerse del arbusto *Parthenium argentatum*, conocido también como guayule. Cabe destacar que las proteínas de este arbusto carecen de reactividad cruzada con los alérgenos de *Hevea brasiliensis* [2].

En 1839 el estadounidense Charles Goodyear descubrió el fenómeno de la vulcanización al añadir azufre a la goma natural y calentarlo, consiguiendo un producto de mayor elasticidad y termoestabilidad, con el consiguiente éxito desde el punto de vista industrial. A partir de entonces crecieron los usos de este material, y en 1888 John Dunlop inventó la rueda con cámara de goma, y fue en 1890 cuando la Goodyear Rubber Company fabricó el primer par de guantes de látex [3].

Aunque su origen se encuentra en Sudamérica, en 1876 el británico Wickham sacó de Brasil semillas de *Hevea brasiliensis* de forma clandestina, consiguiendo la introducción del caucho en Europa y su posterior cultivo en Asia, de tal forma que zonas del sudeste asiático como Java y Borneo constituyeron el origen del cultivo industrial del caucho. En la actualidad, Indonesia, Malasia, Tailandia, China y la India producen alrededor del 90% del caucho natural.

A finales del siglo XX se extendió el uso de guantes de látex desechables y preservativos con el fin de prevenir infecciones, por lo que en términos generales aumentó el consumo de látex, y de forma paralela, el número de casos de reacciones alérgicas al mismo.

## **1.1 OBTENCIÓN DEL CAUCHO Y PREPARACIÓN INDUSTRIAL**

El caucho natural es un producto vegetal de aspecto lechoso que puede obtenerse de numerosas especies vegetales, aproximadamente de 2.000 árboles y arbustos. Sin embargo, deriva en su mayoría de la savia del árbol *Hevea brasiliensis*. Este árbol procede de la región Amazónica y pertenece al orden *Euphorbiales*, familia *Euphorbiaceae*. Sus condiciones de crecimiento óptimas son una temperatura entre 20-28°C y una altura máxima de 600 m sobre el nivel del mar. Alcanza la madurez a los 5-10 años, a partir de la cual podrán producir látex.

El látex natural fresco está compuesto por un 55-65% de agua, un 25-45% de polímero de goma, un 1-2% de proteínas, un 1-2% de carbohidratos, siendo el resto lípidos, compuestos inorgánicos y aminoácidos aminorados.

La goma del látex está constituida por un polímero de *cis*-1,4-poliisopreno, de peso molecular entre 200 y 600 kDa. Las partículas de goma quedan estabilizadas por proteínas, algunas de las cuales son los alérgenos responsables de la hipersensibilidad inmediata al látex natural. Desde el punto de vista cuantitativo, las principales proteínas son la heveína (50%) y la hevamina (30%).

Para la obtención del látex se realizan cortes o incisiones diagonales en la corteza del árbol permitiendo que fluya de forma espontánea hasta una cubeta recolectora. A este producto se le añade un estabilizante o conservante con el fin de contrarrestar la tendencia natural del látex a solidificarse. Para ello suele emplearse sulfito sódico, formaldehído o amoniaco. Este látex almacenado en fase líquida se centrifuga hasta una concentración de 60% de goma en seco, obteniéndose concentrado de látex con amoniaco a altas concentraciones (aproximadamente un 1,6% en peso). También es posible obtener látex con baja concentración de amoniaco (0,15 a 0,25%) aunque en este caso es necesario añadir otro conservante para prevenir la coagulación y degradación. Posteriormente se añaden aceleradores de la vulcanización y antioxidantes, en función de las características requeridas en el producto final. Los moldes de cada producto se sumergen en un baño de látex líquido, formándose una película sobre ellos. A continuación se añade una sustancia coagulante y se calienta en el horno, obteniéndose una película sólida. Se lavan los productos con el fin de retirar posibles residuos y se procede a la vulcanización, tras añadir azufre y someterlos a calor en el horno. La superficie externa se espolvorea con talco, estearato de zinc y sobre todo, en el caso de los guantes, con almidón de maíz. Finalmente los objetos se retiran de sus moldes y se les da la vuelta (Ver figura 1.1. Preparación industrial del caucho)

Los objetos que con más frecuencia se asocian a hipersensibilidad inmediata al látex, como guantes, preservativos, catéteres, globos, etc., contienen látex natural concentrado.

Por otro lado, con el caucho natural seco se fabrican tapones de viales, émbolos de jeringas, cánulas, tubos de catéteres, vías intravasculares, mascarillas, electrodos, vendas elásticas, etc.

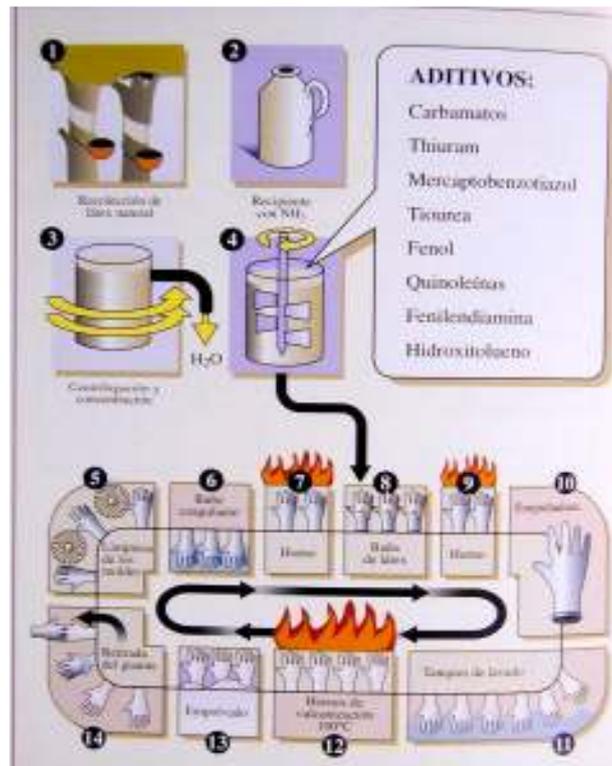


Fig. 1.1. Preparación industrial del caucho



Fig. 1. 2. Hevea brasiliensis



Fig. 1. 3. Obtención del látex

## **1.2 COMPOSICIÓN ALERGÉNICA DEL LÁTEX**

Suele distinguirse entre los conceptos sensibilización y alergia. Por sensibilización al látex se entiende la presencia de prueba cutánea o determinación de IgE específica positivas frente al látex. La alergia al látex implica ya la existencia de sintomatología tras contacto con látex en pacientes sensibilizados.

Según la lista oficial del Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (I.U.I.S.), existen reconocidos en la actualidad 14 alérgenos de látex ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)).

### **1.2.1 Hev b 1**

El Hev b 1 ó factor de elongación del látex fue el primer alérgeno del látex en identificarse [4]. Se trata de una proteína de unos 14 kDa, que es reconocida por la mayoría de los pacientes con espina bífida alérgicos al látex [5]. Sin embargo, es un alérgeno minoritario para los trabajadores sanitarios y otros grupos de alérgicos al látex sin espina bífida [6]. La prevalencia de sensibilización descrita al Hev b 1 oscila entre el 54 y el 100% de las series de pacientes con espina bífida, y entre el 13 y 32% de los trabajadores sanitarios alérgicos al látex [7].

Presenta dominios con homología en su secuencia con el enzima papaína, que podrían ser responsables de la reactividad cruzada entre ambos [8].

### **1.2.2 Hev b 2**

El Hev b 2 es una proteína básica con actividad  $\beta$ -1,3-glucanasa, de unos 34-36 kDa, perteneciente al grupo 2 de proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-2) ó de defensa de las plantas [9]. No existen diferencias entre los pacientes multioperados y los trabajadores sanitarios. La prevalencia de sensibilización varía entre el 4 y el 31%, con diferencias significativas según el área geográfica, por lo que se trata de un alérgeno minoritario [10].

La identidad en la secuencia de aminoácidos entre Hev b 2 y otras  $\beta$ -1,3-glucanasas de plantas puede determinar su implicación en la reactividad cruzada látex-pólenes [11]. Además el Hev b 2 purificado une IgE de pacientes alérgicos a alimentos vegetales, como plátano, patata o tomate [12].

### **1.2.3 Hev b 3**

El Hev b 3 es una proteína de unos 24-27 kDa con homología parcial con Hev b 1, lo que podría explicar la existencia de reactividad cruzada entre ambos [13, 14]. Ambos son alérgenos mayoritarios en pacientes con espina bífida alérgicos al látex [15]. La prevalencia de sensibilización oscila entre el 77 y 100% en los pacientes con espina bífida, y entre el 7 y 32% en los trabajadores sanitarios alérgicos al látex.

#### **1.2.4 Hev b 4**

El Hev b 4 es una proteína con microhélice de peso molecular elevado. Uno de sus componentes ha sido identificado como una glucosidasa [16]. Se considera de relevancia clínica controvertida. En algunos estudios parece ser un alérgeno minoritario mientras que en otros es reconocido *in vitro* por entre el 30 y el 77% de los pacientes, tanto con espina bífida como trabajadores sanitarios [6].

#### **1.2.5 Hev b 5**

El Hev b 5 es una proteína ácida de unos 16 kDa, con función desconocida, y de homología con el kiwi. Es uno de los alérgenos más importantes del látex y, por tanto, indispensable de cara al diagnóstico y tratamiento. Es reconocido por el 92% de los trabajadores sanitarios y el 56% de los pacientes con espina bífida alérgicos al látex [17, 18].

#### **1.2.6 Hev b 6**

El Hev b 6.01 ó proheveína es un precursor con dos dominios, el aminoterminal o N-terminal, de 4,7 kDa (conocido como Heveína ó Hev b 6.02), y el dominio carboxiterminal o C-terminal, de 14 kDa (Hev b 6.03). Su función principal es defensiva y presenta homología con la aglutinina del germen de trigo y con proteínas de defensa PR-3 y PR-4 [9].

Se ha demostrado que se trata de un alérgeno mayoritario en los trabajadores sanitarios, con prevalencias entre el 40 y 88%. Entre el 30 y 69% de los pacientes con espina bífida alérgicos al látex reconocen este alérgeno [6, 10, 19].

Los epítomos más importantes se encuentran situados en el dominio N-terminal, la heveína [20]. Esta posee una semejanza superior al 50% con los dominios N-terminales de las quitinasas clase I de frutas como el plátano, el aguacate o el kiwi. Por este motivo parece ser que la heveína es el alérgeno responsable del denominado síndrome látex-frutas, llamado así por la reactividad cruzada existente entre ambos [21].

#### **1.2.7 Hev b 7**

El Hev b 7 es una proteína de unos 43 kDa, con un 50% de homología con la patatina de la patata [22]. Aunque se trata de un alérgeno minoritario parece tener relevancia clínica al ser reconocido por entre el 23 y el 45% de los trabajadores sanitarios y otros grupos de pacientes alérgicos al látex [6, 10, 19].

#### **1.2.8 Hev b 8**

El Hev b 8 es la profilina del látex. Las profilinas de plantas son conocidas como panalérgenos. Utilizando Hev b 8 recombinante para prueba cutánea se demostró una prevalencia de sensibilización de tan solo el 3% [10], mientras que hay estudios *in vitro* que muestran cifras de reconocimiento de entre un 6 y un 24% [23]. Sin embargo, es posible que algunos pacientes sensibilizados a profilinas de pólenes, debido a la reactividad cruzada con Hev b 8, muestren resultados de IgE específica frente al látex positivos, pero carentes de relevancia clínica (prueba cutánea y test de exposición negativo). Así, se considera que la elevada prevalencia de sensibilización al látex basada

en métodos *in vitro* descrita en algunos estudios podrían entenderse como falsos positivos debido a la reactividad cruzada entre profilinas de pólenes y del látex [24]

### **1.2.9 Hev b 9**

El Hev b 9 es una proteína de unos 51 kDa con actividad enolasa, que muestra homología parcial con enolasas de hongos. Se trata de un alérgeno minoritario de relevancia clínica dudosa [25].

### **1.2.10 Hev b 10**

El Hev b 10 es una superóxido dismutasa de unos 26 kDa, con homología parcial con una dismutasa de *Aspergillus*. Al igual que en el caso del Hev b 9 su relevancia clínica es dudosa [26].

### **1.2.11 Hev b 11**

El Hev b 11 es una quitinasa de clase I que es reconocida *in vitro* por el 19-29% de los sueros de pacientes alérgicos al látex [27]. Aunque se ha demostrado una escasa reactividad cruzada con la heveína, no existen datos concluyentes sobre una posible reactividad cruzada con las quitinasas de los frutos.

### **1.2.12 Hev b 12**

El Hev b 12 es una proteína de transferencia de lípidos (PTL). Las PTL son panalérgenos de origen vegetal (grupo PR-14). El Hev b 12 es reconocido *in vitro* por un 24% de los sueros de pacientes alérgicos al látex [28]. Sin embargo, a pesar de ser un panalérgeno hay estudios que muestran que su presencia en pacientes alérgicos a frutas carencia de relevancia clínica [29].

### **1.2.13 Hev b 13**

El Hev b 13 ó proteína precoz específica de nódulo (ENSP) tiene un peso molecular de 42-46 kDa [30]. En un estudio se observó que el Hev b 13 natural se encuentra contaminado por el Hev b 6, lo que provoca que las cifras de sensibilización en el personal sanitario asciendan al 63% [19]. Sin embargo, cuando se emplea Hev b 13 purificado la prevalencia de sensibilización desciende al 17-27%.

### **1.2.14 Hev b 14**

El Hev b 14 ó Hevamina es una proteína de 29,5 kDa, que se cree tiene un papel importante en la defensa frente a infecciones por hongos [31].

En resumen, respecto a dos de los grupos de riesgo por excelencia de pacientes alérgicos al látex se puede decir que los alérgenos más importantes son Hev b 1 y Hev b 3 en pacientes con espina bífida, y Hev b 5 y Hev b 6 en el caso de los trabajadores sanitarios.

<i>Alérgeno</i>	<i>Identificación</i>	<i>kDa</i>	<i>Alergenicidad</i>
Hev b 1	Factor de elongación del caucho	14	Mayoritario en espina bífida.
Hev b 2	$\beta$ -1,3-glucanasa	34-36	Minoritario
Hev b 3	Homólogo al REF	24-27	Mayoritario en espina bífida
Hev b 4	Proteína con microhélice	50-57	Minoritario
Hev b 5	Proteína ácida	16	Mayoritario
Hev b 6	Proheveína/Heveína	20/4,7	Mayoritario
Hev b 7	Homólogo de la patatina	43	Minoritario
Hev b 8	Profilina	14	Minoritario
Hev b 9	Enolasa	51	Minoritario
Hev b 10	Superóxido dismutasa	26	Minoritario
Hev b 11	Quitinasa de clase I	30	Minoritario
Hev b 12	PTL	9	Minoritario
Hev b 13	Homólogo a ENSP	43	Minoritario
Hev b 14	Hevamina	29,5	Minoritario

**Tabla 1. 1. Alérgenos identificados del látex (*Hevea brasiliensis*)**

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

El primer caso de alergia al látex descrito en la literatura se remonta a 1927, en Alemania [32]. Sin embargo, es en la década de los 80 cuando, de forma paralela al aumento de consumo de látex con el fin de prevenir la transmisión de los virus de la hepatitis y de la inmunodeficiencia humana, aumenta el número de casos de reacciones alérgicas al mismo [33]. El aumento de la demanda en el uso de guantes de látex trajo, probablemente, una disminución en la calidad de su producción con un lavado insuficiente de los guantes, y el consiguiente aumento en su contenido proteico. El talco empleado para lubricar los guantes se asoció a la aparición de granulomas, por lo que fue sustituido por almidón de maíz, que supone un excelente medio para vehicular y difundir los alérgenos del látex. Esto podría ser un factor que influyera en la incidencia de alergia al látex.

En España, el primer caso de alergia al látex fue publicado en 1986 [34]. Se trataba de un médico con síntomas de rinoconjuntivitis y urticaria-angioedema minutos después de emplear guantes quirúrgicos en su trabajo. Desde entonces el número de casos descritos en la literatura ha ido en aumento. El primer caso de anafilaxia fue publicado en 1987 [35].

Así, en la década de los 80 despertó gran interés el llamativo aumento de reacciones anafilácticas que tenían lugar durante el acto quirúrgico así como en el desarrollo de exploraciones radiológicas, algunas de ellas con resultado fatal, y que se atribuyeron a la exposición al látex [36]. En EE.UU. los primeros casos se describieron en 1989 [37], y a lo largo de los 4 años siguientes se comunicaron más de mil reacciones adversas por látex, incluyendo 15 fallecimientos relacionados con catéteres empleados en la realización de enemas baritados.

No se conoce con exactitud la incidencia de alergia al látex en la población general. La ausencia de extractos convenientemente estandarizados para el diagnóstico de la alergia al látex hace que los resultados obtenidos en unos y otros estudios puedan diferir considerablemente. De igual modo, los métodos *in vitro* por sí solos no son adecuados para estimar la alergia al látex en grandes poblaciones al mostrar una elevada tasa de falsos positivos. Es el caso, por ejemplo, de los pacientes alérgicos a pólenes, cuyas profilinas pueden presentar reactividad cruzada con la profilina del látex, y ocasionar falsos positivos [38].

En cualquier caso, se estima que la incidencia de sensibilización al látex en la población general se encuentra por debajo del 1-2% [39]. En grupos de riesgo, como los trabajadores sanitarios, el riesgo estimado de presentar alergia al látex va del 2,5% al 17%, según las series [40, 41].

El látex puede encontrarse formando parte de múltiples utensilios o productos del día a día, tales como cintas adhesivas, ropa con componentes elásticos, sobre todo ropa deportiva, accesorios de piscina (aletas, gafas, gorros, bañadores, etc), vendajes adhesivos, balones y juguetes de goma, chupetes, mordedores infantiles, biberones, guantes de uso doméstico o industrial, suelas de calzado, preservativos, y un largo etc.

Dentro del ambiente sanitario se puede encontrar látex en los siguientes materiales:

- Equipo de ventilación: Mascarillas y sus cintas, tubos de Mayo, bolsas de ventilación, tubos y válvulas de aparatos de ventilación.
- Catéteres: Sondas urinarias, nasogástricas y rectales.
- Vendajes: Vendajes elásticos y oclusivos, tiritas y cintas adhesivas.
- Equipo intravenoso: puertos de inyección, válvulas anti-reflujo y sistemas sin aguja.
- Jeringuillas: émbolo.
- Tubos: fonendoscopio, estetoscopio, mantas eléctricas.
- Otros: torniquetes, tapones de medicación parenteral, electrodos, timpanómetro, sistemas de enemas, esfingomanómetro, tubos de drenaje y material dental (protectores dentales, accesorios de ortodoncia, mordedores...)

La epidemia de alergia al látex ha llevado al desarrollo de una legislación específica a este respecto en países como Finlandia, Alemania o EE.UU. [42], con el consiguiente descenso en la aparición de nuevos casos. Sin embargo en países en vías de desarrollo de Asia o África, la incidencia de alergia al látex continúa su progresión en ascenso [16].

### **1.3.1 Factores de riesgo “poblacionales”**

Determinadas profesiones, antecedentes de intervenciones previas o de alergia alimentaria son algunos de los factores que hacen que determinados grupos presenten un riesgo aumentado de padecer sensibilización o alergia al látex.

#### **1.3.1.1 Trabajadores sanitarios**

Los trabajadores sanitarios suponen un grupo de riesgo para el desarrollo de la alergia al látex debido al elevado grado de exposición al mismo [43]. El uso continuado de guantes de látex y la necesidad de cambiarlos con asiduidad provocan que la concentración ambiental de aeroalérgenos del látex aumente, y lo haga igualmente, el grado de exposición. Tomaciz y cols [44] demostraron que las proteínas de látex se pueden dispersar fácilmente en el ambiente gracias a su unión al polvo de almidón de maíz contenido en los guantes. Existen varios estudios en los que se realizan cuantificaciones de las concentraciones de los aeroalérgenos ambientales del látex [45-47]. En ellos se observa que en aquellos lugares en los que se emplean guantes empolvados aumenta notablemente la concentración ambiental de látex, y que moquetas, alfombras y tapicería pueden actuar como reservorios. Las áreas de paso o desplazamiento y los sistemas de ventilación, pueden favorecer la dispersión de dichos aeroalérgenos. De este modo, se ha observado que dentro de la población sanitaria, el riesgo de desarrollar alergia al látex es mayor entre los sanitarios que trabajan en quirófano, donde la exposición al látex es superior (en torno al 10,7%, frente al 2% registrado en otras áreas del hospital) [48-50].

Además, ha de tenerse en cuenta, que la prevalencia descrita de alergia al látex varía según los criterios diagnósticos utilizados. En términos generales, las cifras van del 2% al 11% en Europa [48, 51]. En EE.UU. se calcula que entre el 8-12% de sus profesionales sanitarios se encuentran sensibilizados [52], alcanzando en algunas series el 17% [53]. En términos generales, en la década de los 90 la incidencia de sensibilización al látex se estimaba en el 1% anual en la población sanitaria [54]. Otro

grupo de riesgo especial son los estudiantes de auxiliar de odontología, de tal manera que hace unos años la incidencia en este grupo se encontraba en torno al 6,4% [55].

En cualquier caso, durante los últimos años se ha observado una disminución en la incidencia de alergia al látex en aquellos países en los que se han impuesto normativas que regulan medidas de prevención en áreas sanitarias [42, 56].

### 1.3.1.2 Pacientes multioperados

Los pacientes multioperados, y en especial los niños con espina bífida y con anomalías urogenitales suponen un claro grupo de riesgo para el desarrollo de alergia al látex. Las operaciones y los sondajes de repetición a los que son sometidos aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar alergia al látex.

Los **niños con espina bífida** son la población con mayor prevalencia de sensibilización y alergia al látex. Se ha estimado que la prevalencia de sensibilización al látex en este grupo varía entre un 32% y un 64% en aquellos estudios en los que se utiliza la prueba cutánea para el diagnóstico, y entre un 34% y un 72% en estudios que se basan en pruebas serológicas. El mayor riesgo lo confieren las intervenciones quirúrgicas durante el primer año de vida. Respecto al número, casi el 80% de los casos que superan las 7 intervenciones, tienen sensibilización o alergia al látex [57]. Se consideran de especial relevancia las intervenciones urológicas y ortopédicas [58]. En este grupo de pacientes, la constitución atópica también predispone al desarrollo de sensibilización y alergia al látex [59]. Por último, algún autor afirma que padecer espina bífida implica un riesgo por sí mismo de sensibilización o alergia al látex mediado por factores genéticos [60].

En niños o adultos **multioperados por otras enfermedades** la prevalencia de sensibilización al látex se estima en torno al 6% [40, 61]. En este caso hay estudios que afirman que haber presentado más de 10 intervenciones quirúrgicas se relaciona correlaciona de forma significativa con la alergia al látex [62].

### 1.3.1.3 Otras profesiones de riesgo

Se consideran profesiones con mayor riesgo de sensibilización al látex aquellas que trabajan en la producción o procesamiento de guantes de látex o materiales de goma, y las que emplean guantes de látex de forma rutinaria, como medida de protección. Así, se estima que del 6% al 11% de los trabajadores de plantas de procesamiento de goma están sensibilizados al mismo [63]. En el caso de trabajadores de peluquerías y de la limpieza las cifras oscilan entre un 10% y un 8% respectivamente [64, 65]. De igual modo, los trabajadores en invernaderos, que emplean guantes de goma como medida de protección, presentan una sensibilización determinada mediante prueba cutánea de un 5% [66], y los trabajadores de la construcción de un 6% [67].

### 1.3.1.4 Pacientes con alergia alimentaria

Los panalérgenos son alérgenos comunes en especies taxonómicamente distintas. En el caso del látex existe el conocido síndrome látex-frutas. Así, hay estudios que muestran que la prevalencia de alergia a látex en pacientes alérgicos a frutas llega casi al 10%, siendo la proporción de sensibilización asintomática mucho mayor [68].

Por otro lado, la proporción de pacientes alérgicos al látex que muestran alergia asociada a alimentos varía según los grupos estudiados entre 21% [69] y 58% [70], variando en función de los países y de sus hábitos alimentarios. Así, en España los alimentos que se ven involucrados con mayor frecuencia son el plátano, el aguacate, la castaña y el kiwi [71, 72].

Durante los últimos años se han publicado casos de reactividad cruzada de látex con nuevos alimentos como la berenjena y la chirimoya [73], el nabo y el calabacín [74], la yuca [75], la fruta de pasión [76] o el curry [77].

### **1.3.2 Factores de riesgo individuales**

#### **1.3.2.1 La atopia**

La atopia se define como una predisposición genética a sensibilizarse. Generalmente se consideran atópicos aquellos individuos que sufren alguna enfermedad alérgica o bien presentan pruebas cutáneas positivas con algún alérgeno. Existen numerosos trabajos que muestran que los atópicos tienen mayor riesgo de sensibilizarse al látex [48, 66, 78, 79].

#### **1.3.2.2 El sexo**

Se objetiva un predominio del sexo femenino en pacientes alérgicos al látex [80, 81]. Esto parece ser debido a que en las poblaciones de riesgo descritas existe un predominio de mujeres (ver punto 1.3.1. Factores de riesgo “poblacionales”).

#### **1.3.2.3 La edad**

La alergia al látex parece agruparse en gente joven debido a que en estas edades suele existir una mayor exposición al látex (por motivos laborales o bien, niños multioperados) y a la relación que muestra la respuesta IgE con respecto a la edad [80].

Por otro lado es causa frecuente de anafilaxia en niños. En un estudio retrospectivo en 50 niños con diagnóstico de anafilaxia se encontró que el 27% de los casos tenían al látex como causa, situándose como principal etiología [82].

#### **1.3.2.4 Factores genéticos**

Está descrita la relación entre determinado haplotipo de HLA de clase II y la sensibilización a la heveína en trabajadores sanitarios [83]. Por otro lado, la asociación de alergia a alimentos en personas alérgicas al látex parece asociarse con determinados marcadores genéticos, mientras que otros confieren protección frente a la alergia a alimentos [84].

## 1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alergia al látex o la intolerancia a los productos de látex se dividen fundamentalmente en reacciones de mecanismo inmunológico y aquellas otras de mecanismo no inmunológico o reacciones irritativas.

Mecanismo inmunológico	Mecanismo no inmunológico
Hipersensibilidad tipo I ó inmediata: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaria local/general.</li> <li>- Angioedema</li> <li>- Rinoconjuntivitis/asma</li> <li>- Anafilaxia</li> </ul>	Dermatitis irritativa
Hipersensibilidad tipo IV ó dermatitis alérgica de contacto	
Dermatitis proteica	

*Tabla 1. 2. Manifestaciones clínicas en contacto con látex*

### 1.4.1 Hipersensibilidad tipo I

Los síntomas de hipersensibilidad tipo I frente al látex varían según la vía de exposición, la cantidad de alérgeno expuesto y factores individuales. La clínica puede darse tras la exposición al látex por vía cutánea, mucosa o parenteral, y producirse por contacto directo o por vía aérea. Los síntomas presentados tras el contacto con productos con látex pueden ser localizados o generalizados, y consistir en una combinación de varios síntomas (urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis, asma y/o shock anafiláctico). Suelen tener lugar desde escasos minutos hasta una hora después de la exposición. La exposición directa mucosa o parenteral es la que conlleva el mayor riesgo de anafilaxia [85]

#### 1.4.1.1 Urticaria de contacto.

La piel es el órgano implicado con más frecuencia en las reacciones alérgicas al látex, probablemente debido a que es la forma más frecuente de contacto. El prurito aislado, sin lesión cutánea acompañante, no parece predecir una sensibilización al látex. Sin embargo la urticaria local o regional tras contacto con productos de látex es a menudo la única manifestación de alergia al mismo y, en individuos atópicos, se correlaciona con alergia al látex [48].

La urticaria local de contacto por látex suele preceder a las manifestaciones sistémicas de alergia al látex, sobre todo en pacientes atópicos [86].

#### 1.4.1.2 Síntomas respiratorios

Los alérgenos del látex van vehiculizados por el polvo de almidón de maíz empleado para lubricar los guantes, pudiendo producir síntomas de rinitis, conjuntivitis y/o asma en sujetos sensibilizados [44, 87, 88].

El látex es un potente aeroalérgeno que causa una morbilidad nada despreciable entre los sujetos profesionalmente expuestos. La prevalencia de sensibilización al látex aumenta con la exposición en el trabajo. Se ha estimado que la prevalencia de asma ocupacional en estos sujetos es del 2-10% [41, 89].

En las áreas quirúrgicas, en las que el empleo de guantes para mantener condiciones de asepsia y el recambio de los mismos es frecuente, la concentración de aeroalérgenos de látex puede variar entre 39 y 311 ng/m<sup>3</sup>. Sin embargo, en zonas hospitalarias en las que no se emplean guantes de látex con tanta frecuencia, la concentración oscila entre 0,3 y 1,8 ng/m<sup>3</sup> [90, 91]. Se ha estimado que 0,6 ng/m<sup>3</sup> es la concentración ambiental por encima de la cual los pacientes sensibilizados presentan síntomas [45, 90].

Respecto al asma profesional por sensibilización al látex, existen descritos casos de buena evolución después de eliminar la exposición al agente causal [92], y otros en los que ocasiona un daño respiratorio permanente a pesar de su evitación [93].

#### **1.4.1.3 Anafilaxia**

La anafilaxia consiste en una reacción multisistémica aguda, causada por la liberación de potentes mediadores mastocitarios y de los basófilos por activación mediada por IgE, en la que se ven afectados dos o más órganos. Así, la anafilaxia por látex se caracteriza por la aparición de prurito, urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis, dificultad respiratoria y/o hipotensión tras el contacto con látex [94, 95].

Aproximadamente la mitad de los casos descritos de anafilaxia por látex han sucedido durante el desarrollo de maniobras ginecológicas u obstétricas, tales como partos, bien sean vaginales o mediante cesárea, e incluso tras exploraciones vaginales con guantes de latex [96-98]. Casi un 30% de los casos han ocurrido en el contexto de operaciones intra-abdominales o traumatológicas secundarias al contacto con los guantes del cirujano [99]. Así, en el diagnóstico diferencial de las anafilaxias o reacciones alérgicas intraoperatorias es importante tener en cuenta la posibilidad de alergia al látex además de anestésicos u otros medicamentos empleados durante el acto quirúrgico [100-102]. De igual modo existen casos descritos tras la realización de pruebas médicas como enemas baritados o manometrías rectales [36].

Fuera del ámbito sanitario, han tenido lugar casos de anafilaxia con objetos de baño, tales como gorros de natación, gafas de submarinismo, alfombrillas de ducha, etc [103], el uso de preservativos o el empleo de diques odontológicos [99], siendo característico, en el caso de los niños, tras la manipulación de globos [37].

#### **1.4.2 Hipersensibilidad tipo IV**

La dermatitis alérgica de contacto, mediada por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV, se caracteriza por la aparición de eritema pruriginoso, lesiones exudativas, y descamación horas después del contacto con látex. La localización típica es en manos, en relación fundamentalmente con el uso de guantes de goma.

La hipersensibilidad tipo IV o retardada a los componentes de las gomas puede ser la responsable directa de una dermatitis aguda o agravar un eczema preexistente [104].

En 1980, Cronin revisó los datos publicados en varios países observando que la frecuencia de hipersensibilidad retardada a los componentes del caucho era del 5%, siendo los guantes de látex la principal fuente de sensibilización, alcanzando valores de hasta el 40% en algunos de ellos. Otras fuentes de sensibilización eran preservativos, zapatos, botas, elásticos de ropa interior y cinturones [105].

La dermatitis alérgica de contacto por gomas no es ocasionada por las proteínas del látex como tal sino por los aditivos que se añaden al caucho en su proceso de fabricación con el fin de conseguir una mayor rentabilidad del mismo (Tabla 1.3.).

• Aceleradores de la vulcanización
• Antioxidantes o antiozonizantes
• Frenadores o inhibidores
• Reforzadores y rellenos
• Pigmentos
• Plastificantes
• Agentes utilizados para el caucho de espuma
• Otros: emulsificantes, activadores, suavizantes, etc.

*Tabla 1. 3. Aditivos del látex*

Entre todos ellos destacan los aceleradores de la vulcanización y los antioxidantes por ser los que se ven involucrados con mayor frecuencia en las dermatitis de contacto por productos de látex [104, 106], y que serán los que se detallen a continuación.

#### 1.4.2.1 Aceleradores de la vulcanización

Son en general, los aditivos del caucho que presentan un mayor índice de sensibilización debido a que son muy utilizados y se encuentran en la composición de productos empleados para la protección y con gran capacidad de sensibilización como son guantes, botas, mascarillas, entre otros [105]. Destacan en primer lugar los derivados del tiuram, seguidos de los carbamatos [107].

1. **Grupo tiuram:** Dentro de este grupo los guantes de goma son considerados la principal fuente de sensibilización. Aunque uno de sus usos más importantes es en la industria de la goma pueden emplearse en multitud de materiales, como adhesivos, desinfectantes, medicamentos y cremas solares, entre otros. Si bien en un primer momento los acelerantes de la vulcanización derivados del tiuram fueron considerados la principal causa de dermatitis alérgica de contacto por gomas, durante los últimos años se ha visto una disminución en su incidencia probablemente relacionado con las nuevas recomendaciones de prevención surgidas ante el elevado índice de sensibilizaciones al látex observadas durante las dos últimas décadas del siglo XX [108].
2. **Grupo carbamatos:** Respecto a los ditiocarbamatos o carbamatos, aunque son utilizados en la vulcanización del caucho, su principal fuente de sensibilización son los pesticidas y los insecticidas. La asociación con la sensibilización de contacto por tiurams puede ser debida a cosensibilizaciones [106, 108] o a

reactividad cruzada con el grupo de los tiuram debido a la semejanza de sus fórmulas químicas [108, 109].

3. **Grupo tiazol:** En él se incluyen los derivados de los benzotiazoles y de las sulfonamidas. Son de menor utilización en la industria de las gomas.
4. **Grupo tioureas:** Se trata de productos de utilización más reciente. Debido a su acción anticorrosiva y antioxidante se emplean en materiales deportivos que requieren propiedades impermeabilizantes así como en materiales ortopédicos como fajas y rodilleras.

#### 1.4.2.2 Antioxidantes

Los antioxidantes empleados en la fabricación de materiales de caucho tienen como fin estabilizar el polímero y reducir, así, los efectos del oxígeno durante las etapas de fabricación de los materiales con caucho en su composición. También disminuyen los cambios que provoca la oxidación con el paso del tiempo.

En el caso del caucho, los antioxidantes tipo amina son los más eficaces y, por ello, los más utilizados. La mayoría se decoloran y tiñen. Desde el punto de vista comercial el más importante es la parafenilendiamina. Se liberan hacia la superficie de la goma con el roce continuo o el calor y su poder sensibilizante es muy elevado. Se encuentran principalmente en gomas industriales (negras en general) tales como neumáticos de vehículos, mangueras, cintas de transporte o gomas de electrodomésticos. Otros usos son en gafas de buceo, botas de protección o elásticos de ropa interior entre otros.

En la tabla 1. 4. se detallan las principales fuentes de exposición de los aditivos del látex que con mayor frecuencia producen dermatitis alérgica de contacto:

<i><b>ACELERANTES DE LA VULCANIZACIÓN</b></i>	<i><b>ANTIOXIDANTES</b></i>
<p style="text-align: center;"><i><b>Grupo tiuram</b></i></p> Adhesivos. Antioxidantes. Desinfectantes, germicidas, insecticidas, pesticidas. Pinturas. Conservantes de alimentos. Conservantes de maderas y plantas. Industria de goma Spray quirúrgico Jabones y champúes Vendas quirúrgicas Medicamentos antialcohólicos (Antabus®), antimicóticos Cremas solares	<p><i><b>Gomas industriales (negras en general):</b></i></p> Neumáticos Gomas de la industria del automóvil Mangueras Cintas de transporte Dediles de gomas Gomas de aparatos domésticos (planchas, lavadoras)
<p style="text-align: center;"><i><b>Grupo carbamatos</b></i></p> Pesticidas. Fungicidas. Antioxidante y acelerador de la vulcanización: elásticos de ropas, guantes de goma, conservante de plantas ornamentales.	
<p style="text-align: center;"><i><b>Grupo tiazol</b></i></p> Adhesivos. Neumáticos. Calzado (botas y zapatos). Líquidos anticongelantes. Detergentes, fungicidas, germicidas. Pinturas Acelerador de la goma. Elásticos (ropa interior). Dediles y aros de goma. Prótesis ortopédicas.	
<p style="text-align: center;"><i><b>Grupo tioureas</b></i></p> Acelerador del neopreno, uso en fajas y rodilleras ortopédicas. Gafas de natación, trajes de buzo, zapatillas deportivas. Papeles de fotocopias. Productos de limpieza. Fungicidas.	

*Tabla 1. 4. Fuentes de exposición frecuentes de los aditivos del látex*

### **1.4.3 Dermatitis proteica**

El término dermatitis proteica fue introducido por Hjorth y Roed-Pedersen en 1976 para referirse a un tipo de dermatitis crónica que aparecía en manipuladores de alimentos en Dinamarca [110].

En esta patología, el contacto con sustancias proteicas de masa molecular elevada produce una sensibilización inmediata (mediada por IgE) y retardada (mediada por linfocitos T). Generalmente suele asentar sobre dermatitis irritativas o de contacto previas en las que la alteración de la barrera cutánea y el contacto repetido y prolongado

con la sustancia proteica permiten el paso del alérgeno e inducen una respuesta mediada por IgE. Así, la cronificación de las lesiones de urticaria local, mediada por una alergia tipo I a las proteínas del látex, puede dar lugar a una dermatitis proteica [111].

Se diagnostica a través de pruebas que demuestran una hipersensibilidad tipo I (pruebas cutáneas, IgE), y se completa con la realización de pruebas epicutáneas, que habitualmente resultan negativas [112, 113].

#### **1.4.4 Dermatitis irritativa**

La dermatitis irritativa de las manos es la manifestación cutánea más frecuente secundaria al uso de guantes de látex. Se trata de una reacción de mecanismo no inmunológico [114] en la que se ocasiona un proceso inflamatorio inespecífico. Debido a la alteración producida en la barrera cutánea, predispone al desarrollo de sensibilizaciones de contacto.

## **1.5 DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA AL LÁTEX (HIPERSENSIBILIDAD TIPO I)**

Respecto a la alergia al látex mediada por IgE (hipersensibilidad tipo I) se puede decir que no existe un método diagnóstico que por sí solo permita llegar a un diagnóstico de certeza en el 100% de los casos. A continuación se detallan los métodos empleados con mayor frecuencia para el diagnóstico de la alergia al látex.

### **1.5.1 Historia clínica**

Al igual que con cualquier otro proceso alérgico, el primer paso para el diagnóstico de la alergia al látex es obtener una correcta historia clínica. Se considera una historia sugestiva de alergia a látex cualquier reacción inmediata compatible con una hipersensibilidad tipo I que aparece tras la exposición a productos que contengan látex, como guantes, preservativos, globos, etc (ver apartado 1.4.1. Hipersensibilidad tipo I). Los síntomas pueden ir desde urticaria (local o generalizada), angioedema, rinoconjuntivitis y/o asma bronquial hasta la anafilaxia, incluso shock anafiláctico, de riesgo vital [36]. En el caso de los adultos, la urticaria de contacto tras la exposición a guantes de látex se considera el síntoma con mejor valor predictivo positivo [48]. En los niños sin embargo, el angioedema labial después de inflar globos es el síntoma más característico [37].

A la hora de realizar la historia clínica se debe prestar especial atención a los antecedentes de anafilaxia perioperatoria, así como a aquellos casos de anafilaxia de etiología no filiada, ya que se estima que la alergia al látex puede ser la causa hasta en el 10% de los casos [115]. De igual modo deben considerarse con precaución los pacientes con alergia a plátano, castaña, aguacate o kiwi, alimentos que clásicamente pueden presentar reactividad cruzada con el látex [ver apartado 1.3.1.4. Pacientes con alergia alimentaria].

### **1.5.2 Pruebas cutáneas**

La prueba cutánea (PC) mediante prueba intraepidérmica o prick es el método de elección para el estudio de pacientes en los que se sospecha una enfermedad debida a una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. En términos generales se considera que las pruebas cutáneas con extractos de látex son un método rápido, relativamente seguro, y con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% si se emplean los extractos adecuados [38, 116, 117]. Por este motivo puede ser **considerada como el patrón de referencia o “gold standard” en el diagnóstico de la alergia al látex** [118, 119].

Aunque los extractos para prueba cutánea se pueden obtener de distintas fuentes (extractos de guantes de látex, y de látex natural, con y sin amoníaco), se ha demostrado que su sensibilidad y especificidad son equivalentes una vez que se equipara su contenido proteico total [120]. En España se dispone de distintos extractos comerciales para pruebas cutáneas, todos ellos de eficacia diagnóstica muy parecida, aunque diferente potencia alérgica [38].

De igual modo es importante recordar que aunque se trata de pruebas relativamente seguras no están exentas de riesgo, puesto que se han descrito casos aislados de reacciones alérgicas generalizadas durante su desarrollo [121].

### **1.5.3 Determinación de IgE específica frente al látex**

Los métodos diagnósticos *in vitro* son más lentos y caros que la prueba cutánea. Sin embargo, evitan el riesgo de reacciones adversas que conllevan las pruebas cutáneas.

Para la determinación de anticuerpos IgE específicos frente al látex se dispone desde hace años del clásico método RAST de Pharmacia, que ha demostrado ser menos sensible que la prueba cutánea o los métodos de provocación específica. Se ha estimado que esta prueba detecta los anticuerpos en un 23-70% de los pacientes alérgicos al látex, en función de los criterios de selección de la muestra y de la determinación de positividad de la prueba [48, 86, 116].

Por otro lado existen métodos de laboratorio más modernos y que ofrecen mejores resultados que el RAST. Entre ellos destacan por su amplio uso dos métodos, el sistema CAP (Phadia, Suecia), que se trata de inmunoensayo enzimático por fluorescencia en que el alérgeno del látex se encuentra fijado a una base sólida; y el AlaSTAT (Diagnostics Product Corp., EE.UU.), inmunoensayo de amplificación con avidina-biotina, que utiliza el antígeno en fase líquida.

En términos generales, la sensibilidad de las pruebas *in vitro* para detectar IgE específica frente al látex varía según la población estudiada y se estima algo superior al 80%, tanto para el CAP como para el AlaSTAT. Sin embargo la especificidad varía según la población estudiada, situándose cercana al 100% en individuos no atópicos y entorno al 60% en el caso de pacientes alérgicos a determinados pólenes [38]. Esto puede ser debido a la existencia de reactividad cruzada entre alguna profilina del látex y de los pólenes, lo que origina resultados falsos positivos en la determinación de IgE a látex, sin repercusión clínica y con prueba cutánea negativa al látex.

Desde hace unos años se encuentra comercializado un InmunoCAP con látex enriquecido con Hev b 5 genotecnológico, uno de los alérgenos mayoritarios del látex y cuyo contenido parece ser deficitario en los extractos empleados para el diagnóstico. Sin embargo, de este modo se ha conseguido mejorar la sensibilidad de la técnica pero no su especificidad [122, 123].

### **1.5.4 Las pruebas de provocación**

Las pruebas de provocación con látex están indicadas cuando existe discordancia entre la historia clínica y las pruebas complementarias empleadas de forma rutinaria en el diagnóstico (pruebas cutáneas y/o IgE específica). Sin embargo, no existe un método de provocación estandarizado que se encuentre aceptado internacionalmente, y además varios autores han publicado que son pruebas que no están exentas de riesgo [103, 116, 124], aunque algún estudio reciente defiende su seguridad [125].

A continuación se detallan las más utilizadas para el diagnóstico de la alergia al látex. El test de exposición conjuntival y el test de uso serán explicados con más detalle en el apartado 4. 2. 3. Pruebas diagnósticas.

#### **1.5.4.1 Provocación conjuntival**

La provocación conjuntival o test de exposición conjuntival (TEC) ha sido un método ampliamente utilizado para el estudio de alergia a inhalantes en general [126, 127] y empleado tanto en el diagnóstico como en la monitorización del tratamiento [128]. En general, por su sencillez, seguridad y rentabilidad, se sigue utilizando, sin grandes modificaciones, desde hace más de 100 años [129]. En él la mucosa conjuntival es expuesta al alérgeno a estudio, valorándose la respuesta obtenida.

El TEC con látex fue publicado por primera vez por Kurtz y cols en 2001 [130]. En él se introducía a los pacientes en una cámara de exposición con niveles controlados de látex, en la que no sólo se veía involucrada la conjuntiva sino también piel y vía respiratoria en general. Con posterioridad se han publicado estudios en los que se empleaban extractos comercializados con látex, con aplicación directa y exclusiva sobre mucosa conjuntival [126, 131, 132].

Aunque algunos autores han descrito el riesgo de reacciones sistémicas que conlleva el TEC en general [133], estudios más recientes no registran respuestas de este tipo durante el desarrollo del TEC con extracto de látex [126].

#### **1.5.4.2 Test de provocación nasal**

Desde un principio, el test de provocación nasal se considera un método diagnóstico útil y más seguro que aquellos en los que se expone la vía respiratoria baja, como el test de provocación bronquial [134, 135]. En este caso el “órgano diana” es la mucosa nasal.

El test de provocación nasal con extracto de guante de látex fue realizado por primera vez por Jaeger y col en 1993, y en él los resultados se valoraron mediante rinomanometría [136]. Estudios posteriores han empleado marcadores citológicos y bioquímicos (recuento celular y medición de proteína catiónica del eosinófilo) en su valoración [137]. En 2009, Ünsel y cols utilizaron para el desarrollo de este test uno de los frascos comercializados para inmunoterapia sublingual diluido (ALK-Abelló), y demostraron su seguridad y sus buenos resultados como método diagnóstico al obtenerse una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% [138].

#### **1.5.4.3 Test de uso**

En general, la provocación específica con látex más empleada es la prueba de uso de guante de látex, consistente en la exposición al uso de un guante de látex durante un período de tiempo variable tras el que se evalúa la respuesta causada.

Los estudios sobre test de uso con guantes de látex publicados en un primer momento omitían algunos detalles que impedían su estandarización [116, 121, 139, 140]. Por este motivo Hamilton y cols publicaron en 1997 un estudio en el que se intentó protocolizar

este método diagnóstico. Al test de uso estándar en el que se coloca un guante de látex en una mano humedecida y un guante de vinilo en la otra, se le realizó una modificación, puncionando previamente la piel sobre la que después se coloca el guante, aumentando de este modo su rentabilidad diagnóstica pero no su riesgo [141].

Al igual que otras pruebas de provocación el test de uso ha de realizarse con precaución por el riesgo que conlleva, al poder provocar una respuesta sistémica [142], descrita especialmente si existe alteración de la barrera cutánea [116].

#### **1.5.4.4 Test de provocación bronquial**

Las pruebas de provocación bronquial específica se emplean en el diagnóstico etiológico del asma porque no siempre, las pruebas cutáneas o de laboratorio reflejan la situación alérgica a nivel bronquial [143, 144].

Las pruebas de provocación específicas por vía inhalatoria con látex pueden agruparse en aquellas que utilizan un extracto acuoso de látex y las consistentes en manipular o sacudir guantes de látex, generando un aerosol de polvo. De cualquier manera, estas pruebas conllevan riesgo de broncoespasmo grave o, como en otros métodos de exposición, reacción sistémica [142].

Las exposiciones con extractos de látex se han descrito realizadas mediante un nebulizador a volumen corriente (Marcos y cols en 1991 con extracto natural [88], y Ho y cols en 1996 con extracto comercial [145]) y también en cámara de provocación (Pisati y cols, 1994 [146]).

Por otro lado, la provocación bronquial manipulando o sacudiendo guante de látex fue publicada inicialmente por Jaeger y cols en 1992 [139]. Una estandarización de este método fue llevado a cabo posteriormente por Vandenplas y cols [41, 147]. En 2001 Kurtz y cols propusieron un método de provocación semicuantitativo utilizando una cámara de exposición, añadiendo dosis crecientes de aerosol de almidón de maíz con látex obtenido a partir de guantes empolvados [130]. Hay más estudios publicados con métodos similares [148, 149].

Una vez más, la falta de un método de estandarización aprobado internacionalmente hace difícil la comparación de todos y cada uno de los resultados.

#### **1.5.5 Test de activación de basófilos**

Durante la última década se ha introducido el Test de activación de basófilos (TAB) como método diagnóstico en la alergia al látex. Si bien su utilidad en el diagnóstico de la alergia mediada por IgE a venenos [150], ácaros del polvo doméstico o pólenes [151, 152] había sido confirmada ya, su uso en la alergia al látex ha sido más reciente [153, 154], confirmándose también su validez diagnóstica [155, 156].

El Test de activación de basófilos es una técnica de laboratorio que permite cuantificar mediante citometría de flujo, el porcentaje de basófilos que se activan *in vitro* al entrar en contacto con el alérgeno.

La citometría de flujo permite el análisis de distintos tipos celulares, incluso aquellos que se encuentran en pequeñas cantidades. Los basófilos, que constituyen <0,5% de los leucocitos de sangre periférica, al activarse liberan el contenido de sus gránulos intracitoplasmáticos y la membrana de éstos se fusiona con la membrana plasmática del basófilo. De este modo en la superficie de la membrana del basófilo se expresa la molécula CD63, que originariamente es intracitoplasmática. Por lo tanto, la molécula CD63 se emplea como marcador de la activación del basófilo [157].

Se estima que para el diagnóstico de la alergia al látex el TAB tiene una sensibilidad en torno al 93% y una especificidad entre 91-92% [153] y el 100% [154].

## **1.6 PREVENCIÓN**

Al igual que con cualquier patología, en el caso de la alergia al látex son importantes las medidas de prevención para evitar la aparición de nuevos casos, fundamentalmente en la población de riesgo (prevención primaria). De la misma manera, es primordial disminuir o suprimir la exposición al látex en individuos ya diagnosticados de alergia al mismo (prevención secundaria y terciaria).

Tal y como se ha indicado en el apartado de epidemiología, el papel de los guantes de látex en el desarrollo de alergia o sensibilización en población de riesgo es de gran interés.

### **1.6.1 Guantes de látex**

En la década de los 80 aumentó de forma considerable el empleo de guantes de látex con el fin de evitar el contagio de enfermedades como la hepatitis o el VIH. De este modo, con el aumento de la demanda se incrementó la oferta de guantes de látex, muchas veces en detrimento de su calidad.

Teniendo en cuenta la importancia de los guantes de látex como causa de sensibilización y/o alergia se consideran de especial interés datos como la tarea laboral desempeñada, la zona de trabajo en relación con el uso de guantes de látex, el tiempo durante el que se emplean éstos así como la frecuencia con la que se cambian [158-160]. Con todo ello, los dos principales aspectos que interrelacionan los guantes y la alergia al látex son el contenido proteico del guante y el polvo lubricante empleado en su fabricación.

#### **1.6.1.1 Contenido proteico de los guantes**

Tal es la importancia del contenido proteico de los guantes de látex que se conoce que el número de pacientes sensibilizados al látex se reduce al disminuir la concentración proteica de los mismos [161].

En la actualidad existen métodos estandarizados, como el método de Lowry y el análisis de aminoácidos, que permiten establecer la cantidad de proteínas presentes en los productos de látex. Sin embargo no aportan información sobre la alergenicidad de dichas proteínas, por lo que su utilidad práctica es menor.

El método Lowry permite determinar de forma sencilla, fiable y barata la cantidad de proteína presente en guantes y preservativos. Sin embargo, en otros productos el método puede verse interferido por materiales como la difenilguanidina, produciendo niveles muy altos de medición. El método Lowry viene descrito en la normativa europea UNE-EN-455-3 para guantes, llevada a cabo por el Comité Europeo de Estandarización de la Comisión Europea (CEN/TC205 WG3) en 1999, así como en la American Society for Testing and Materials D 5712-99 para productos de látex en general

Por otro lado, el método de análisis de aminoácidos puede emplearse con otros materiales de látex aparte de los guantes, sin embargo sólo ha sido validado clínicamente en estos últimos.

Ha de tenerse en cuenta que la capacidad alergénica de las proteínas puede disminuir sin variar la cantidad de proteína en sí, por lo que ambos conceptos no siempre son equivalentes. Así, la medición de alérgenos específicos en los materiales de látex podría resultar de mayor utilidad práctica. Sin embargo, en la actualidad, estos métodos carecen de una adecuada validación y no se encuentran fácilmente disponibles.

Turjanmaa empleó en 1988 las pruebas cutáneas como método para comparar la capacidad alergénica de distintas marcas y lotes de guantes de látex [162]. El inconveniente de este método reside en la necesidad de probarlos en población alérgica, lo que hace imposible utilizarla de forma rutinaria.

Se ha determinado que el contenido en proteína de los guantes puede variar entre 0 ó más 1000 mg/g de guante [163]. Mediante estudios que correlacionan la cantidad de proteínas halladas por el método Lowry y la actividad biológica de los extractos de látex se ha visto que la prueba cutánea disminuye de forma evidente por debajo de los 70 mg/g de guante [164] .

Al igual que sucede con la prueba cutánea, se ha observado una buena correlación entre la concentración total de proteínas totales de los guantes obtenida mediante el método Lowry (en ng/ml) y los valores obtenidos con inhibición de ELISA (AU/ml) [164]. De igual modo, se ha encontrado buena relación entre las pruebas cutáneas e inhibición de ELISA.

### **1.6.1.2 Papel del polvo lubricante**

El polvo de los guantes se utiliza durante el proceso de fabricación para poder separar unos guantes de otros. Sin embargo, su papel fundamental es facilitar el calzado de los mismos a la hora de utilizarlos. En un primer momento se empleó con este fin el talco pero debido al riesgo de formación de granulomas que conllevaba fue sustituido por almidón de maíz. A raíz de este cambio se observó un aumento en la prevalencia de sensibilización al látex. En el proceso de fabricación de los guantes, el almidón forma una unión irreversible con los alérgenos del látex, se adhiere a las partículas de látex y facilita su dispersión en el ambiente [44, 165]. El talco sin embargo, crea una unión más inestable y genera unas partículas de mayor peso que impiden su suspensión durante tiempo prolongado. De este modo, su papel como aeroalérgeno en el ambiente es menor que en el caso del almidón [166].

En estudios transversales no se ha podido demostrar que haya un menor número de pacientes sensibilizados si se emplean guantes con o sin polvo [54, 167, 168]. Sin embargo, estudios longitudinales publicados con posterioridad han objetivado una disminución en la frecuencia de sensibilización y alergia al látex al sustituir los guantes empolvados por guantes sin polvo [169, 170]. Incluso hay estudios de intervención realizados en profesionales sanitarios ya sensibilizados que muestran que el cambio de guantes de latex empolvados por otros sin polvo disminuye la sintomatología alérgica así como los niveles de IgE específica [171, 172]. De ahí la importancia del uso de guantes sin polvo como medida profiláctica para reducir los síntomas y frenar e incluso disminuir la progresión de la enfermedad.

### **1.6.2 Prevención primaria**

La prevención primaria consiste en la aplicación de medidas que traten de evitar la sensibilización o el desarrollo de alergia al látex en poblaciones de riesgo.

En el caso de los **niños con espina bífida** y aquellos en los que, por su patología de base (malformaciones de los aparatos urinarios, genitales u óseos), se prevé **alto número de intervenciones** han de desarrollarse protocolos para evitar el látex desde la primera cirugía [173]. En el caso de los niños con espina bífida, se ha visto que llevando a cabo esta medida disminuye el número de pacientes sensibilizados a igual número de intervenciones quirúrgicas [79, 174].

En el caso de los **manipuladores de alimentos**, se implantó un programa que consiguió reducir un 93% el uso de guantes de látex [175]. Sin embargo no existen datos que hagan referencia a su repercusión en la prevalencia de sensibilización al látex.

En el **ámbito sanitario** la sustitución del látex se hace más complicada ya que en la actualidad no existe un material que iguale en calidad y coste sus características y hay algún estudio publicado en el que se afirma que buscar un material alternativo no es siempre seguro [176, 177]. Los guantes de copolímeros sintéticos, como el poliisopreno y el neopreno, son en la actualidad las alternativas más parecidas en lo que a sus propiedades físicas se refiere, sin embargo, ambos presentan un precio muy elevado lo que ha limitado su uso generalizado. Los guantes de nitrilo sólo pueden ser empleados para examen al no haber formato estéril. Por otro lado, el polietileno y el vinilo suponen menor protección frente a virus pequeños [178], lo que limita mucho su uso. De cualquier manera, lo que resulta evidente es que ha de promoverse un uso racional de los guantes de látex y de las alternativas válidas según las tareas sanitarias a desempeñar.

El uso racional de guantes de látex, fundamentalmente sin polvo ha demostrado resultados satisfactorios en estudios realizados en distintos países, disminuyendo el número de casos de alergia al látex [56, 179-181]. A largo plazo, además del interés clínico, se le suma el económico puesto que implica un ahorro global a las instituciones sanitarias [182].

Resumiendo todo esto, en el año 2002 la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología publicó las recomendaciones para evitar la sensibilización y el desarrollo de la alergia al látex en el medio sanitario [183], que se resumen en:

- Uso racional del látex.
- Evitar guantes empolvados, utilizar guantes no estériles sin polvo.
- En el caso de los guantes estériles, se aconseja utilizarlos sin polvo, y en caso de ser imprescindible que sean empolvados, que al menos el contenido proteico sea bajo.

### **1.6.3 Prevención secundaria**

La prevención secundaria consiste en evitar que los pacientes sensibilizados o alérgicos al látex tengan contacto con dicho material. Sin embargo, la ubicuidad del látex, no sólo ya en el ámbito sanitario sino en materiales del día a día, hace que su evitación completa sea una labor más compleja de lo que pueda parecer inicialmente.

#### **1.6.3.1 Ámbito sanitario**

Tal y como se ha indicado anteriormente, los **trabajadores sanitarios** suponen un **grupo de riesgo** para el desarrollo de la alergia al látex debido al grado de exposición al mismo. En ellos la prevención secundaria debería ir encaminada a la detección de pacientes sensibilizados, con el fin de evitar el desarrollo de síntomas o alergia, pero en la mayoría de los casos el diagnóstico es tardío. Una vez más se ha visto que el uso de guantes de látex con bajo contenido proteico y sin polvo es una práctica beneficiosa puesto que disminuye el número de pacientes sintomáticos así como los niveles de IgE específica frente al látex [41, 171, 172]. A pesar de no conocerse el nivel umbral exacto a partir del cual los aeroalérgenos del látex pueden producir sensibilización y síntomas respiratorios, se sabe que son suficientes niveles que parecen ser bajos (concentración de 10 ng/m<sup>3</sup>) para que esto tenga lugar [46, 148, 171].

Por otro lado, se han realizado protocolos de actuación frente al **paciente alérgico al látex** en el ambiente sanitario en los que se realiza una revisión exhaustiva de todos los materiales que se van a utilizar con el paciente [184, 185], ya sea de forma directa o indirecta. En términos generales, consiguen disminuir el número de reacciones adversas que tienen relación con la alergia al látex. Sin embargo, la actuación en quirófano ha de realizarse de forma más exhaustiva ya que en un primer momento se describieron casos de reacciones anafilácticas graves a pesar de utilizar premedicación y llevar a cabo las medidas de evitación del látex [186, 187].

Con intención de instaurar estas medidas de forma correcta, en 1998 se diseñó en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, un protocolo de actuación con el fin de crear un quirófano libre de látex en el momento que sea necesario y con la mayor eficacia y rapidez posibles. Con él se logró disminuir el nivel de alérgenos ambientales de látex, con el consiguiente éxito desde el punto de vista clínico, al no registrarse ninguna complicación secundaria a una reacción alérgica al látex [188].

De igual modo en 2002 se publicaron los resultados de protocolos de actuación en pacientes con espina bífida y otras causas de hidrocefalia, que muestran una disminución en los niveles de IgE específica [189].

### **1.6.3.2 Medio extrahospitalario**

La presencia de látex fuera del medio sanitario es tanto o más amplia que en éste. Podemos encontrar látex en múltiples artículos como cintas adhesivas, ropa con componentes elásticos, sobre todo ropa deportiva, accesorios de piscina (aletas, gafas, gorros, bañadores, etc), vendajes adhesivos, balones y juguetes de goma, globos chupetes, mordedores infantiles, biberones, guantes de uso doméstico o industrial, suelas de calzado, preservativos y multitud de productos de uso cotidiano.

La completa evitación de contacto con productos con látex es prácticamente imposible. Sin embargo, los casos que precisan de medidas tan estrictas son escasos y quedan restringidos a pacientes muy sensibles con reacciones muy graves. Es importante señalar que la precaución en exceso llega a ser incompatible con el desarrollo de una vida normal, además de no llegar a ser a veces lo suficientemente precisa.

Por todo ello es fundamental una adecuada información y educación. En España hay asociaciones de pacientes, como la Asociación Española de Alérgicos al Látex (<http://www.alergialatex.com>) o la Asociación Española de Alérgicos a Alimentos y Látex (<http://www.aepnaa.org>), que proporcionan información al respecto.

## **1.7 TRATAMIENTO**

El tratamiento preconizado desde un primer momento para las personas alérgicas al látex ha sido fomentar las medidas preventivas dirigidas a evitar el contacto con objetos de látex. A los pacientes y a los servicios médico-quirúrgicos más implicados se les ha facilitado información detallada sobre los objetos que emplean de forma rutinaria y están fabricados de látex natural, así como sus posibles alternativas. Un ejemplo de esto son los guantes de nitrilo o vinilo. De igual modo se han establecido medidas para, en determinados lugares, disponer de quirófanos libres de látex, ó bien para intervenir a primera hora de la mañana a los pacientes alérgicos al mismo.

Sin embargo, sigue habiendo limitaciones. En el caso de los trabajadores sanitarios alérgicos al látex, aunque ellos usen guantes de materiales alternativos, continúan expuestos al látex que permanece en el ambiente procedente de los guantes empleados por los demás compañeros. Esto puede llevar al desarrollo de síntomas de rinoconjuntivitis y asma de causa profesional. Por otro lado, en el día a día continúan viéndose casos de pacientes que, aún advirtiendo su condición de alérgicos al látex, han presentado alguna reacción porque el personal sanitario ha subestimado la importancia del problema y no ha aplicado de forma adecuada las medidas preventivas. Tampoco son infrecuentes los casos de pacientes extraordinariamente sensibles al látex, capaces de reconocer y presentar respuesta alérgica con cantidades ínfimas de látex que pueden encontrarse en múltiples lugares. Por todas estas razones, la aparición de un tratamiento para corregir, o al menos, disminuir la alergia al látex resulta de gran importancia para muchos pacientes.

La inmunoterapia es una forma de inmunomodulación que disminuye la respuesta de hipersensibilidad a determinados alérgenos [190]. Se ha demostrado que se trata de un arma eficaz en el manejo de los pacientes asmáticos [191]. Aunque esta modalidad terapéutica se conoce desde principios del siglo XX, ha sido en las dos últimas décadas cuando se han realizado ensayos clínicos controlados, doble ciego, que han permitido estudiar su eficacia en el manejo del paciente alérgico. Este avance en el conocimiento ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas bioquímicas y de biología molecular, que ofrecen la posibilidad de manejar extractos alergénicos de mayor calidad, indispensables tanto en la investigación como en el tratamiento. La Organización Mundial de la Salud, en colaboración con las principales Sociedades Científicas de Alergia e Inmunología de Estados Unidos, Europa y Japón, publicó en 1998 un informe titulado “Inmunoterapia con alérgenos, vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas”. En él se hace un exhaustivo repaso del papel que la inmunoterapia con alérgenos juega en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria, y concluye que supone una opción terapéutica eficaz y bien documentada en el tratamiento de estas enfermedades [192].

En conclusión, la inmunoterapia es un tratamiento eficaz y capaz de cambiar el curso de la enfermedad en los pacientes con asma extrínseca. Pero a pesar de los indudables beneficios, esta modalidad terapéutica no está exenta de desventajas, sobre todo en lo referente a su administración y a las reacciones adversas. La inmunoterapia convencional, administrada vía subcutánea, obliga al paciente a acudir al hospital con cierta regularidad, semanal o mensualmente, según en la fase de tratamiento en la que se encuentre. A esto se le une la necesidad de permanecer en el centro médico bajo observación 30 minutos después de su administración. De hecho, tanto el absentismo que impone el cumplimiento

del tratamiento, como la propia vía de administración son causas de abandono del mismo. Por otro lado, no se puede restar importancia tampoco al miedo a las inyecciones, sobre todo en el caso de los niños pero también de algunos adultos, o al trauma que puede inducir en ellos padecer una reacción anafiláctica. Estas son, precisamente, las razones más importantes por las que han sido evaluadas nuevas vías de administración de inmunoterapia que resultan eficaces, y que sin embargo, son menos dolorosas y más seguras. La vía sublingual, frente a la subcutánea tradicional, resulta más cómoda y según se ha demostrado, segura [193] tanto en adultos como en niños. Su eficacia en el manejo del paciente alérgico ha sido demostrada por distintos autores [194-198].

Respecto a la **inmunoterapia subcutánea con látex**, *Leynadier y cols.* dieron a conocer en *Septiembre del año 2000* los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses de duración en el que se incluyeron 17 pacientes sanitarios [131]. En él se valoraron como medidas de eficacia la puntuación de síntomas y la necesidad de medicación en caso de exposición, así como la variación en el umbral del test de exposición conjuntival. Se objetivó una mejoría clínica significativa en los síntomas cutáneos y óculonasales en el grupo activo respecto al grupo control así como una disminución en el uso de medicación registrado en las cartillas de seguimiento. Sin embargo, es importante señalar que el número de reacciones adversas fue elevado (46%), considerándose un tratamiento de riesgo en lo que a seguridad se refiere.

Por otro lado, en *Mayo de 2003 Sastre y cols.* publicaron los resultados de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 6 meses de duración en el que se valoraba nuevamente la eficacia y la seguridad de una vacuna subcutánea frente al látex [199]. En esta ocasión se incluyeron 24 pacientes con alergia ocupacional. Para el diagnóstico de alergia respiratoria, se realizó una prueba de provocación inhalatoria en cámara cerrada de 7m<sup>3</sup>, y en los casos de urticaria de contacto se aplicó un test de uso de guante y test de frotamiento o “rubbing”. Al igual que en el caso anterior, se realizó un seguimiento con cartilla de síntomas y control de la medicación empleada. Al final del ensayo se evidenció que en el grupo activo, el índice de respuesta cutánea del ensayo de líneas paralelas con extracto de látex era menor. También disminuyó la puntuación obtenida en el test de uso y frotamiento. Sin embargo no objetivaron diferencias significativas en la provocación inhalatoria ni en las puntuaciones de síntomas y medicación de rescate registradas en las cartillas de seguimiento. De igual forma en este ensayo se registró un importante porcentaje de reacciones sistémicas (8%), aunque menor que en el ensayo anterior.

Tres años después, en *Mayo de 2006, Tabar y cols.* (entre ellos Leynadier, F., que diseñó el primer ensayo) dieron a conocer los resultados del tercer ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo con inmunoterapia subcutánea con látex, de 12 meses de duración [132]. El número de pacientes fue superior al primer ensayo (n = 23), y en su mayoría sanitarios. Una vez más para valorar su eficacia se emplearon los parámetros clásicos en inmunoterapia (cartilla de síntomas y necesidad de medicación de rescate), y dosis umbral en el test de exposición conjuntival. A diferencia de ensayos previos, en esta ocasión no se registró mejoría significativa en las variables analizadas y, sin embargo, sí un número considerable de reacciones sistémicas (30% de las dosis administradas en el grupo activo).

Como alternativa a la inmunoterapia subcutánea con látex, con la que se registró un elevado número de reacciones sistémicas, se consideró el desarrollo de una vacuna sublingual. En Noviembre del año 2003 se comercializó un tratamiento de **inmunoterapia sublingual** frente al **látex** (SLIT-látex de laboratorios ALK-Abelló, Madrid). Sin embargo, los estudios al respecto en el momento de su comercialización eran escasos. En 2002 *Patriarca y cols.* publicaron los resultados de un estudio en el que después de 3 meses de tratamiento, 12 pacientes alérgicos al látex toleraron el uso de guantes de látex, a diferencia de lo que sucedía en el grupo de 12 sujetos que no recibieron ningún tratamiento curativo adicional. En este caso no aparecieron reacciones adversas frente a la inmunoterapia [200]. De este modo, ***en el momento de comenzar nuestro estudio, aunque los estudios preliminares con esta vacuna apuntaban buenos resultados, consideramos que era necesario conseguir una mayor evidencia sobre su eficacia y seguridad***, mediante la realización de los necesarios estudios con la ***metodología apropiada***.

En 2004 *Cisteró y cols.* presentaron un trabajo multicéntrico, aleatorizado, abierto y sin grupo control, en el que se incluyeron 26 pacientes que realizaron tratamiento con inmunoterapia sublingual [201]. En él se mostró una mejoría de los síntomas cutáneos así como en la valoración clínica transcurridas 10 semanas, tiempo total de duración del estudio. Las reacciones adversas presentadas fueron fundamentalmente locales. De igual modo, un estudio publicado por Nucera y cols en 2006 en el que 10 niños con malformaciones congénitas, y alérgicos al látex, recibieron inmunoterapia sublingual con látex objetivaba una disminución en la puntuación en la cartilla de síntomas así como escasas reacciones adversas [202].

Posteriormente se publicaron 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo con vacuna sublingual de látex. Por un lado, *Bernardini y cols.* mostraron en 2006 los resultados de un estudio llevado a cabo en 26 niños (12 activos, 8 placebos y 6 de grupo control), después de 12 meses de inmunoterapia, evidenciándose mejoría en el test de uso y en el rubbing test, pero no en las pruebas cutáneas intraepidérmicas [203]. En ningún caso se registraron reacciones adversas a la inmunoterapia. Por otro lado, *Nettis* publicó en 2007 un ensayo clínico aleatorizado con inmunoterapia sublingual de látex, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses de duración, en el que inicialmente se incluyeron 40 pacientes alérgicos al látex [204]. En él se objetivó una disminución de la puntuación obtenida en el seguimiento de síntomas realizado así como en el uso de la medicación de rescate. Igualmente, se observó una disminución significativa en la prueba cutánea en pacientes que recibieron inmunoterapia comparándolos consigo mismos, sin demostrarse diferencias significativas cuando se comparaban grupo activo y placebo. Respecto al test de uso con guantes de látex, se confirmó una mayor tolerancia en el grupo activo, no así en el grupo placebo. Debido al escaso número de pacientes con clínica bronquial, los resultados en el test de provocación bronquial no permitieron realizar una comparación de la que se obtengan datos de validez estadística. A diferencia de lo que sucede con la inmunoterapia subcutánea, no se desarrollaron reacciones adversas severas.

En el último ensayo doble ciego, controlado con placebo publicado con inmunoterapia sublingual con látex (*Buyukozturk y cols, 2010*), en el que 8 pacientes reciben activo y 4 placebo, también se demuestra eficacia clínica. Sin embargo, a diferencia de lo registrado en estudios anteriores se interrumpe la inmunoterapia en 3 pacientes debido a la aparición de reacciones sistémicas durante la fase de iniciación [205].

Como conclusión, la inmunoterapia subcutánea con látex mejora algunos de los parámetros clínicos que se valoran pero también conlleva un porcentaje de reacciones sistémicas importante, superior al registrado con otros alérgenos, por lo que se considera que no debe ser empleada de forma rutinaria [131, 199]. Con la inmunoterapia sublingual existen también pocos ensayos publicados, que apuntan a la obtención de mejoría clínica en general, con reacciones adversas fundamentalmente locales, aunque en algún caso no se encuentra exenta de poder desencadenar reacciones sistémicas [205].

# **JUSTIFICACIÓN**

---



## **2 JUSTIFICACION**

La comercialización de nuevos medicamentos va precedida por una larga etapa de desarrollo clínico, habitualmente entre 2 y 5 años, en la que mediante ensayos clínicos aleatorizados y ciegos se va obteniendo evidencia sobre la eficacia y seguridad de los mismos.

**En el año 2003 se comercializó** un tratamiento de inmunoterapia sublingual frente al látex (SLIT-látex de laboratorios ALK-Abelló, Madrid). Sin embargo, los **estudios** que el laboratorio fabricante presentó **para defender la eficacia y seguridad** de dicho del tratamiento [200, 206, 207] fueron **escasos**, y aunque alguno de ellos apuntaba a la obtención de una clara mejoría clínica con pocas reacciones adversas, **consideramos** que era **necesario** conseguir una **mayor evidencia sobre su eficacia y seguridad, mediante la realización de los necesarios estudios con la metodología apropiada**. En este sentido, es necesario destacar que la legislación española permitía hasta el inicio del presente estudio (finales de 2003), la comercialización de medicamentos biológicos, entre los que se encontraban las especialidades de inmunoterapia, sin necesidad de presentar la evidencia clínica exigida para una especialidad farmacéutica. Esto era debido a que estos medicamentos se regían por una normativa distinta al no ser considerados “Especialidad Farmacéutica” como tal. Sin embargo esta situación ha cambiado y en la actualidad los requisitos de comercialización de preparados de inmunoterapia, exigen al menos un ensayo clínico por familia de alérgenos y vía de administración.

Por todo esto, y teniendo en cuenta el potencial beneficio para nuestros pacientes, en el Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria se decidió promover y realizar un proyecto de investigación (posteriormente financiado por diferentes instituciones), para evaluar el tratamiento de inmunoterapia sublingual SLIT-látex. Para ello se diseñó el tipo de estudio más apropiado, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo.

Por otro lado, tenemos la experiencia de que todavía se presentan en la consulta de Alergología casos de diagnóstico dudoso de alergia al látex, bien por la presencia de una prueba cutánea de dudosa positividad, o una prueba cutánea positiva en un paciente atópico que tolera las exposiciones al látex, o bien por la presencia de una determinación de IgE positiva sin la presencia de clínica, entre otros supuestos. Por esta razón se decidió desarrollar de forma simultánea un estudio para **valorar la eficacia de las pruebas diagnósticas más utilizadas en la rutina diaria en los casos de sospecha de alergia al látex**.



# **OBJETIVOS**

---



### 3 **OBJETIVOS**

Con lo expuesto hasta el momento se puede decir que los objetivos de esta tesis doctoral se centran en los siguientes puntos:

1. Evaluar los **métodos diagnósticos** empleados en la actualidad con mayor frecuencia en el diagnóstico de la **alergia al látex**.
  - a) Evaluar la validez del test de exposición conjuntival con extracto de látex.
  - b) Evaluar la validez del test de uso con guante de látex.
  - c) Evaluar la validez de la determinación de IgE específica frente al látex.
  - d) Evaluar la validez del test de activación de basófilos frente al látex.
  
2. Evaluar la **eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual con látex** disponible en la actualidad:
  - e) Comparar la eficacia tras un año de seguimiento entre un grupo de pacientes en tratamiento activo y otro grupo controlado con placebo.
  - f) Comparar la evolución de cada paciente respecto a la situación inicial, al cabo de uno y dos años de tratamiento activo.
  - g) Evaluar la seguridad de la inmunoterapia sublingual con látex.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 SUJETOS

En el estudio se incluyeron pacientes procedentes de la consulta ordinaria del Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apóstol, de Vitoria-Gasteiz.

A esta consulta se derivan pacientes de toda la provincia de Álava y la comarca guipuzcoana del Alto Deba, esta última integrada por 8 pueblos (Leintz-Gatzaga, Eskoriatza, Aretxabaleta, Arrasate, Bergara, Elgeta, Antzuola y Oñati). Los sujetos participantes en el estudio se dividieron en 2 grupos, pacientes alérgicos al látex, y pacientes no alérgicos al látex o grupo control, cuyas características resumidas se detallan en la tabla 4.1.

	<i>Alérgicos al látex</i>	<i>Grupo control</i>
<i>Nº Pacientes</i>	28	52
<i>Edad media (mínimo-máximo)</i>	39 (24-57)	39 (21-58)
<i>Sexo</i>	5 hombres/ 23 mujeres	9 hombres/ 43 mujeres
<i>Profesión:</i>		
Sanitarios	17	41
Otras	11	11
<i>Alergia a alimentos</i>	12	3

*Tabla 4.1. Resumen de las características generales de los pacientes del estudio.*

#### 4.1.1 Alérgicos al látex

Se recogieron datos de pacientes seguidos en la consulta de Alergología del Hospital Santiago Apóstol (Vitoria-Gasteiz) en los 5 últimos años (1998-2003). Entre ellos había personas que habían sido diagnosticados antes de acudir a nuestra consulta. El periodo de tiempo en el que fueron realizados los diagnósticos comprendía los 10 últimos años (1993-2003).

Así resultó un censo de 70 pacientes alérgicos al látex, con los que se contactó mediante llamada telefónica a lo largo del último trimestre de 2003. En la mayoría de los casos se realizó una somera explicación por teléfono, citándoles con posterioridad en la consulta para darles la información detallada en persona, ofreciéndoles participar en el estudio. En aquellos casos en los que los pacientes referían no poder acudir a la consulta, se procedió a dar toda la información vía telefónica.

Finalmente de los 70 pacientes, 42 individuos rechazaron participar en el ensayo. El resto, 28 pacientes, cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y dieron su consentimiento para participar en el estudio.

#### 4.1.1.1 Criterios de elegibilidad

Se consideraron como **criterios de inclusión**:

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Historia clínica compatible con alergia al látex (urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, asma ó anafilaxia tras el contacto con objetos de látex natural en algún momento a lo largo de los tres últimos años). En el caso de no cumplirse este requisito, se exigió un test de uso con guante de látex y/o test de exposición conjuntival con látex positivos.
- Prueba cutánea en prick con extracto de látex positiva (pápula de al menos 3x3 mm de diámetro).
- Consentimiento informado firmado por parte del paciente.

Respecto a los **criterios de exclusión**, no entraron a formar parte del estudio:

- Pacientes con enfermedades inmunopatológicas ó inmunodeficiencias graves, enfermedades sistémicas ó trastornos psicológicos/psiquiátricos graves.
- Pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, incluso de forma tópica.
- Pacientes con asma grave mal controlado incluso con farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas (VEMs < 70% del valor esperado después del tratamiento farmacológico adecuado).
- Pacientes con dermatitis atópica severa, urticaria crónica ó dermatografismo, ó que sufrieran enfermedades cardiovasculares importantes que aumenten el riesgo de efectos adversos tras el uso de adrenalina.
- En mujeres fue imprescindible un test de embarazo negativo al comienzo del estudio

#### 4.1.1.2 Características de los pacientes alérgicos al látex

En la tabla 4.2. se resumen las características de la muestra de pacientes alérgicos al látex.

##### Edad y sexo

Los 28 pacientes incluidos tenían una edad media de 39 años, con una edad mínima de 24 y máxima de 57 años, y un intervalo de confianza del 95% de (36-42). Cinco eran hombres (17,9%) y 23 mujeres (82,1%).

##### Ámbito laboral

Respecto a la profesión, 17 sujetos (60,7%) pertenecían al ámbito sanitario, tratándose de médicos, auxiliares, técnicos de laboratorio y celadores, algunos de ellos, trabajadores del mismo Hospital Santiago.

Los 11 individuos restantes (39,3%) tenían profesiones no relacionadas con el ámbito sanitario (ama de casa, limpieza, oficina de Correos, hostelería, empresa de pintura, construcción, reciclaje de material informático, charcutería, pescadería, fabricación de guantes de cuero y fabricación de bicicletas).

Síntomas en relación con la exposición al látex

De los 28 participantes, 21 (75%) habían presentado urticaria en contacto con látex. En cuanto a los síntomas respiratorios, 19 pacientes (67,86%) referían clínica de rinoconjuntivitis con la exposición al látex y 8 de ellos asociaban clínica de broncoespasmo. Finalmente, 6 pacientes (21,43%) habían presentado en alguna ocasión síntomas compatibles con anafilaxia. (Tabla 4.2.).

<i>Edad media</i>	39 años IC95% (36-42)
<i>Sexo</i>	5 hombres/ 23 mujeres
<i>Ámbito laboral:</i>	
Sanitarios	17
Otros	11
<i>Síntomas en contacto con látex:</i>	
Urticaria	21
Rinoconjuntivitis	19
Asma	8
Anafilaxia	6
<i>Alergia alimentaria</i>	
Castaña	6
Plátano	8
Kiwi	4
Aguacate	0
Otras frutas	4
Frutos secos	2
Otros alimentos	4
<i>Alergia a otros inhalantes:</i>	
Ácaros	8
Pólenes	8
Hongos	2
Epitelios	2

**Tabla 4. 2. Resumen de las características de grupo de pacientes alérgicos al látex.**

Antecedentes de alergia a alimentaria

De los 28 integrantes de la muestra, 12 (42,85%) habían presentado en alguna ocasión prurito orofaríngeo o urticaria aguda tras la ingestión de algunos alimentos que presentan reactividad cruzada con el látex. De estos alimentos, el plátano (8), la castaña (6) y el kiwi (4) eran los que se veían involucrados con mayor frecuencia. Con manzana y melocotón referían síntomas 4 pacientes y 2 con frutos secos. (Tabla 4.2.).

Antecedentes de alergia a otros inhalantes

Revisando la historia clínica de cada uno de los pacientes se recogió la existencia o no de antecedentes de clínica respiratoria (rinoconjuntivitis-asma) por alergia a otros inhalantes distintos al látex. Como se trataba de pacientes seguidos en la consulta del Hospital Santiago, a todos se les habían realizado ya en el Servicio de Alergología las

pruebas cutáneas con la batería estándar de neumolérgenos (ácaros, hongos, polen de gramíneas, árboles y malezas, epitelios de perro y gato, ficus y cucaracha).

De los 28 pacientes, 11 (39,28%) tenían antecedentes atópicos. De ellos 8 presentaban antecedentes de rinoconjuntivitis y 3 rinoconjuntivitis y asma por sensibilización a neumolérgenos. Tal y como ocurre en la población general de nuestro entorno, los ácaros (8) y los pólenes (8), eran la causa más frecuente. Por detrás se encontraban los hongos (2) y los epitelios (2). Tabla 4.3.

<i>Síntomas</i>	<i>Rinoconjuntivitis</i>	<i>Rinoconjuntivitis-asma</i>
Ácaros	8	3
Pólenes	8	3
Hongos	2	1
Epitelios	2	0

*Tabla 4. 3. Síntomas con otros inhalantes*

#### **4.1.2 Grupo control**

Para el estudio sobre la eficacia de las pruebas diagnósticas en la alergia al látex se seleccionó un "Grupo Control" de sujetos no alérgicos al látex. Para ello fueron entrevistados 60 pacientes, algunos procedentes de la consulta de Alergología del Hospital Santiago Apóstol (Vitoria-Gasteiz) que acudieron por distintos motivos (sospecha de alergia medicamentosa, rinoconjuntivitis o urticaria aguda fundamentalmente). Otros fueron personal trabajador del Hospital a los que se les propuso participar en el estudio con el fin de que el grupo control fuera equiparable en características demográficas, fundamentalmente profesión, al grupo de alérgicos al látex (el 61% de éstos pertenecían al ámbito sanitario).

Finalmente de los 60 pacientes entrevistados, 52 sujetos cumplieron los criterios de inclusión/exclusión, que se detallan a continuación, y dieron su consentimiento para participar en el estudio.

##### **4.1.2.1 Criterios de elegibilidad**

Para formar parte del grupo control fue imprescindible reunir los siguientes **criterios de inclusión**:

- Edad comprendida entre los 18 y 65 años
- Historia clínica compatible con buena tolerancia al látex (ausencia de síntomas de alergia en contacto con látex).
- Prueba cutánea en prick con extracto de látex negativa
- Consentimiento informado firmado por parte del paciente

Como **criterios de exclusión** se consideraron:

- Pacientes con alergia al látex

- Pacientes con enfermedades inmunopatológicas o inmunodeficiencias graves, enfermedades sistémicas, trastornos psicológicos/psiquiátricos graves.
- Pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, incluso de forma tópica.
- Pacientes con asma grave mal controlado incluso con farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas (VEMs < 70% del valor esperado después del tratamiento farmacológico adecuado).
- Pacientes con dermatitis atópica severa, urticaria crónica o dermatografismo, o que sufran enfermedades cardiovasculares importantes que aumenten el riesgo de efectos adversos tras el uso de adrenalina.

Los 52 integrantes del grupo control se dividieron a su vez en 3 subgrupos según sus características “alergológicas”. Para ello se realizó una adecuada anamnesis y las correspondientes pruebas cutáneas con extractos de gramíneas (*Lolium perenne*), ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*), epitelios (*perro y gato*) y hongos ambientales (*Alternaria alternata*).

- Se consideraron controles **no atópicos** aquellos pacientes sin sensibilización a los neumalérgenos testados (pólenes, ácaros, epitelios de animales, hongos). De los 52 pacientes, 21 fueron considerados no atópicos.
- Se definieron como controles **atópicos no sensibilizados a pólenes** aquellos pacientes sensibilizados a ácaros y/o epitelios de animales y/o hongos probados, pero no a gramíneas. Fueron 15 los individuos que cumplieron estos requisitos.
- Por último, se clasificaron como controles **atópicos sensibilizados a polen** de gramíneas aquellos pacientes sensibilizados a este polen, estuvieran o no además sensibilizados a ácaros y/o epitelios de animales y/o hongos. De los 52 pacientes iniciales, 16 resultaron cumplir estos requisitos.

De estos 52 pacientes, 43 personas tenían contacto habitual con látex (20 pertenecientes al grupo de los no atópicos, 12 polínicos y 11 atópicos no polínicos). De este grupo control, 15 casos habían presentado contacto con materiales de látex a través de intervenciones quirúrgicas (7 atópicos, 5 polínicos y 3 atópicos no polínicos). Por último, 5 sujetos no recordaban uso habitual de materiales que contuvieran látex (2 polínicos y 3 atópicos no polínicos).

<i>Exposición látex</i>	<i>No atópicos</i>	<i>Atópicos no polínicos</i>	<i>Atópicos polínicos</i>
Profesional	20	11	12
Enfermedad	7 (6 también profesional)	3 (2 también profesional)	5 (3 también profesional)
Otra	0	0	0
No contacto	0	3	2

*Tabla 4. 4. Exposición al látex en el grupo control.*

#### 4.1.2.2 Características del grupo control

##### Edad y sexo

Los 52 pacientes incluidos en este grupo tenían una edad media de 39 años, con una edad mínima de 21 y máxima de 58 años, y un intervalo de confianza del 95% de (35-50). Nueve eran hombres (17,3%) y 43, mujeres (82,7%).

##### Ámbito laboral

Respecto a la profesión de las personas integrantes de este grupo control, 41 (78,8%) pertenecían al ámbito sanitario, tratándose de médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería y técnicos de laboratorio. Los 11 restantes (21,2%) presentaban ocupaciones no relacionadas con este campo (construcción, transporte, informática y ayuda domiciliaria), aunque 2 de ellos sí referían contacto esporádico con látex por otros motivos distintos al trabajo.

##### Alergia a inhalantes

Tal y como se ha explicado con anterioridad, el grupo de los controles se dividió en 3 subgrupos:

- **No atópicos:** Ninguno de estos 21 pacientes presentaban síntomas de alergia a neuroalérgenos habituales (pólenes, ácaros, epitelios de animales, hongos ambientales).
- **Atópicos no polínicos:** De los 15 individuos pertenecientes a este grupo 13 presentaban rinitis por alergia a ácaros (uno de ellos asociaba también asma) y 2 rinoconjuntivitis y asma con epitelios.
- **Atópicos polínicos:** Los 16 integrantes de la muestra presentaban rinoconjuntivitis con gramíneas y en 3 de ellos se añadían síntomas asmáticos. En este grupo, además de alergia a pólenes, 7 personas tenían alergia a ácaros y 10 personas a epitelios (3 sujetos sólo a epitelios y 7 también a ácaros).

De los 3 asmáticos alérgicos al polen, 2 personas presentaban síntomas con ácaros y epitelios, y uno solamente con ácaros.

Ninguno de los 52 controles tenía alergia a hongos ambientales.

	<i>No atópicos</i>	<i>Atópicos no polínicos</i>	<i>Atópicos polínicos</i>
Ácaros	0	13	7
Pólenes	0	0	16
Hongos	0	0	0
Epitelios	0	2	10

*Tabla 4. 5. Síntomas con inhalantes en el grupo control*

##### Alergia alimentaria

En el grupo control de los 52 pacientes sólo 3 (5,77%) refirieron presentar síndrome de alergia oral con alimentos (2 con frutas rosáceas, y el tercero con frutos secos y frutas rosáceas), todos ellos polínicos.

## **4.2 EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA AL LÁTEX**

En este estudio participaron los 28 pacientes alérgicos al látex y los 52 no alérgicos al látex del grupo control.

### **4.2.1 Consideraciones éticas y legales**

Se cumplieron todas las recomendaciones éticas y legales para la realización de este tipo de estudios. Antes de iniciarse, el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santiago Apóstol. Previo a la realización de cualquier exploración relacionada con el estudio, todos los candidatos fueron informados de palabra, y mediante una hoja explicativa firmaron el correspondiente consentimiento informado. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos.

### **4.2.2 Diseño**

Se diseñó un estudio transversal con el objetivo de evaluar las técnicas diagnósticas que se emplean con más frecuencia para el diagnóstico de la alergia al látex.

### **4.2.3 Pruebas diagnósticas**

Las pruebas diagnósticas a valorar han sido las que se emplean con más frecuencia en la práctica rutinaria, concretamente:

- Prueba cutánea. En el momento actual se considera la prueba de referencia o “gold standard” en el diagnóstico de la alergia al látex [118, 119].
- Provocación conjuntival con extracto de látex.
- Test de uso con guante de látex.
- Determinación de IgE específica frente al látex.

Por otro lado, se añadió el Test de activación de basófilos frente a extracto de látex por ser una técnica novedosa pero de utilidad demostrada en la época de inicio del estudio [153, 154].

#### **4.2.3.1 Prueba cutánea**

Para la realización de las pruebas cutáneas se utilizó un extracto estandarizado de látex (*Hevea brasiliensis*, ALK-Abelló®) en diluciones 1/5 para obtener las siguientes concentraciones:

- 500 µg/ml.
- 100 µg/ml.
- 20 µg/ml.
- 4 µg/ml.

Se siguió la técnica de prick test, según las recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) [208]. Se depositó sobre la piel (en el antebrazo, entre la fosa antecubital y la muñeca) una gota del extracto alergénico a testar. Mediante una lanceta se puncionó perpendicularmente, de modo que una mínima cantidad de extracto se introdujera en las capas superficiales de la piel. Las pruebas estaban separadas entre sí 2 cm como mínimo. Se incluyó un control positivo (clorhidrato de histamina 10 mg/ml) y otro negativo (suero fisiológico al 50% en glicerina). Se empleó una lanceta distinta para cada prueba.

Todas las pruebas se hicieron por duplicado y fueron realizadas por enfermeras expertas, que trabajan desde hace años en el Servicio de Alergología (pág.8 del anexo 8.2.4. Cuaderno de recogida de datos: Ensayo clínico). Las pruebas se midieron según el diámetro mayor y menor de la pápula a los 15 minutos de su realización, considerándose positivas pápulas cuyo diámetro mayor era igual o superior a 3 mm [209]. Se dibujó cada una de las pápulas en cinta de cello y posteriormente se midió la superficie de la pápula mediante planimetría, obteniéndose las áreas en mm<sup>2</sup>.

#### 4.2.3.2 Test de exposición conjuntival

La provocación conjuntival o test de exposición conjuntival (TEC) se realizó empleando un extracto de látex (50 µg/ml, lote ECT211, ALK-Abelló®) a 5 concentraciones crecientes (0,08 – 0,4 – 2 – 10 y 50 µg/ml).

Para permitir una correcta valoración, los pacientes debían encontrarse asintomáticos en el momento de realizar el test de exposición, siendo necesario que hubieran evitado los siguientes medicamentos durante los correspondientes días: antihistamínicos orales, nasales ó en colirio (3 días); antiinflamatorios (1 semana); corticoides tópicos (15 días); corticoides sistémicos (1 mes); otros colirios (1 semana).

El TEC comenzaba con la concentración más baja, instilando una gota del extracto de látex en el fórnix conjuntival inferior del ojo derecho mientras que en el izquierdo se hacía lo mismo con una gota de suero salino fisiológico a modo de control. Para la valoración se siguió la siguiente escala de puntuación de síntomas, descrita por Abelson [133]:

- Hiperemia:
  - 0: ausente.
  - 1: leve.
  - 2: moderada.
  - 3: severa.
- Quemosis:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (detectable al enfocar la linterna, conjuntiva separada de la esclera).
  - 2: moderada (evidente a simple vista, conjuntiva edematosa, sobre todo en la zona del limbo conjuntival).
  - 3: severo (edematización conjuntival generalizada).
- Lagrimeo:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (sensación de ojos ligeramente húmedos).

- 2: moderado.
- 3: severo (lágrimas que caen por las mejillas).
- Prurito, graduado por el sujeto como:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (sensación de picor ocasional).
  - 2: moderado (picor continuo pero sin deseo de frotarse los ojos).
  - 3: severo (picor continuo con deseo de frotarse los ojos).
- Estornudos:
  - 0: ausente.
  - 1: algún estornudo aislado.
  - 2: varios estornudos seguidos.
  - 3: salva intensa de estornudos (> 20).
- Congestión nasal:
  - 0: ausente.
  - 1: leve.
  - 2: moderada.
  - 3: intensa ( taponamiento total).

La exposición se consideraba negativa si transcurridos 15 minutos no había reacción o la suma de todos los síntomas era inferior a 5 puntos. Se administraba entonces la siguiente concentración de alérgeno en el mismo ojo derecho. La exposición se suspendía en el momento de alcanzar 5 puntos ó más sumando todos los síntomas. (pág.10 del anexo 8.2.4. Cuaderno de recogida de datos: Ensayo clínico).

Con el fin de permitir una comparación más precisa, en los casos en los que el TEC fue positivo con una puntuación superior a 5, y en aquellos casos en los que el TEC resultó negativo, se estimó la concentración a partir de la cual se obtendría una puntuación de 5 (es decir, que el TEC resultara positivo) mediante el cálculo de una recta de regresión y = puntos obtenidos, x = concentración del extracto. A la concentración resultante de este cálculo se le denominó DC5.

#### 4.2.3.3 Test de uso

Para la realización del test de uso (TU) se emplearon guantes de látex no estériles, con alto contenido en polvo, y pertenecientes todos ellos al mismo lote (Aachen®, España). Como control se usaron guantes de vinilo (Torval®, China).

En el momento de realizar el test de uso los pacientes debían encontrarse asintomáticos, siendo necesario que hubieran evitado los siguientes medicamentos durante los respectivos días: antihistamínicos orales (3 días); antiinflamatorios (1 semana); corticoides tópicos (15 días); corticoides sistémicos (1 mes).

Cada paciente se expuso al contacto con un guante de látex y otro de vinilo como control. Emplearon una mascarilla con un protector libre de látex para evitar cualquier inhalación o exposición conjuntival a los alérgenos del látex durante el desarrollo de la prueba. Una vez colocados la mascarilla y el protector, se lavaban las manos y, sin secarse, se ponían el guante de látex en su mano izquierda y el de vinilo en su mano derecha. Los guantes se colocaban durante 5, 15 y 30 minutos de forma sucesiva mientras no se observara una respuesta positiva, con intervalos de 20 minutos entre una

exposición y otra. Se consideraba positiva la exposición si se alcanzaba una puntuación de 5 puntos según la escala que se detalla a continuación [141]:

- Prurito, graduado por el sujeto como:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (sensación de picor ocasional).
  - 2: moderado (picor continuo).
  - 3: severo (picor intenso que lleva al paciente a querer rascarse con insistencia).
- Eritema:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (eritema poco llamativo en pequeñas zonas de la mano).
  - 2: moderado (eritema evidente a simple vista que cubre más de una cuarta parte de la mano).
  - 3: severo (intenso eritema que cubre la mayoría de la zona de contacto con el guante).
- Habones:
  - 0: ausentes.
  - 1: leve (nº habones 1-5).
  - 2: moderado (nº habones 6-10).
  - 3: severo (nº habones > 10).

Al igual que sucede con el TEC la puntuación del prurito (al ser un síntoma subjetivo) fue determinada por el paciente según las indicaciones referidas anteriormente. La puntuación sobre el eritema y los habones fue valorada por enfermeras del Servicio. (pág.11 del anexo 8.2.4. Cuaderno de recogida de datos: Ensayo clínico)

Al igual que sucede con el TEC, con el fin de permitir una comparación más exacta, en los casos en los que el TU fue positivo con una puntuación superior a 5, y en aquellos casos en los que el TU resultó negativo, se estimó el tiempo mínimo a partir del cual el TU se consideraría positivo (es decir, se obtendría una puntuación de 5) mediante el cálculo de una recta de regresión  $y = \text{puntos obtenidos}$ ,  $x = \text{tiempo de exposición}$ . A este tiempo de exposición calculado se le denominó TU5.

#### 4.2.3.4 Determinación de IgE específica

Las determinaciones de IgE específica frente al látex (k82) y los alérgenos recombinantes considerados en este estudio (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6, rHev b 8) se llevaron a cabo en el laboratorio de Immunología de nuestro propio Servicio, utilizando para ello el método UniCAP® (Phadia, Uppsala, Suecia), que está totalmente automatizado y es altamente sensible y específico. Se decidió valorar los recombinates rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6 por ser los alérgenos mayoritarios del látex (los 2 primeros en el caso de los pacientes con espina bífida), y rHev b 8 por tratarse de una profilina, panalérgeno de origen vegetal.

El método UniCAP® está sometido en cada ensayo a dos controles de curva para validar la prueba y el laboratorio participa en un sistema de garantía de calidad externa e internacional (“Quality Club”).

Los resultados vienen expresados en kU/l y para facilitar la interpretación clínica se dividen en 6 clases de positividad creciente además del resultado negativo (clase 0):

- Clase 0 < 0,35 kU/l
- Clase 1  $\geq 0,35$  y  $\leq 0,7$  kU/l
- Clase 2 > 0,7 y  $\leq 3,5$  kU/l
- Clase 3 > 3,5 y  $\leq 17,5$  kU/l
- Clase 4 > 17,5 y  $\leq 50$  kU/l
- Clase 5 > 50 y  $\leq 100$  kU/l
- Clase 6 > 100 kU/l

Aunque en la actualidad la prueba ha ganado precisión y permite determinar el valor exacto en aquellos casos de Clase 0, en el momento de iniciar el estudio (año 2003) no se encontraba aún implantada esta variante. Por lo tanto, se consideraba clase 0 el resultado  $\text{IgE} < 0,35$  kU/l.

#### **4.2.3.5 Test de activación de basófilos**

El Test de activación de basófilos (TAB) se realizó en el laboratorio de Inmunología de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona). Se empleó un extracto acuoso de látex (Bial-Arístegui) libre de conservantes, a concentraciones de 0,125 y 0,03125 mg/ml.

En esta técnica las células de sangre periférica se incubaron a 37°C con el mencionado extracto durante un período de 15-40 minutos. Una vez parada la reacción se procedía a la tinción con anticuerpos marcados con los fluorocromos anti-CD63-PE y anti-IgE-FITC. Se utilizó un control negativo, en el que las células se incubaron con el tampón utilizado en el ensayo, que contenía IL-3 (control negativo o estimulación basal), y un control positivo (anti-IgE).

La evaluación de la positividad de los resultados se realizó, según lo publicado, en base a la estimación de los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para el látex, determinados por curvas ROC. En términos generales se consideró positivo el TAB con látex cuando el resultado fue  $> 10\%$  [154].

Se consideró que la prueba no era valorable si el control positivo resulta negativo. Esto puede ser debido, entre otras causas, al uso concomitante de medicamentos por parte del paciente que inhiban la respuesta mediada por IgE, como sucede con la toma de antihistamínicos. De igual modo no se consideró válido el resultado si con el control negativo se obtenían valores dentro de los límites de la positividad debido a una estimulación basal inespecífica.

#### **4.2.4 Desarrollo del estudio**

El estudio en su totalidad fue realizado en el Servicio del Alergología del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria, con excepción del Test de activación de basófilos (TAB) debido a que en aquel momento esta prueba diagnóstica estaba en proceso de instauración en nuestro Servicio. Así, el TAB fue subcontratado al laboratorio de Alergología e Inmunología de la Clínica Universidad de Navarra, centro que ya en ese momento contaba con experiencia en la realización de esta técnica (entonces pionera) y con varios estudios publicados al respecto que lo avalan [152, 154, 210-213].

Todas las pruebas fueron realizadas por 3 enfermeras del Servicio de Alergología, con años de experiencia en este campo, y tenían lugar a lo largo de la mañana, en una sala separada de la actividad rutinaria de la consulta, con el fin de que ningún otro factor externo pudiera interferir en los resultados.

En el caso de los pacientes alérgicos al látex, las pruebas cutáneas, el test de exposición conjuntival y el test de uso se realizaban en 2 días distintos con el fin de que los resultados de la provocación conjuntival y el test de uso no interfirieran entre sí. El primer día se hicieron las pruebas cutáneas con extracto de látex y la provocación conjuntival, y el segundo día tuvieron lugar el test de uso y la extracción sanguínea para la determinación de IgE específica y el análisis del TAB.

A diferencia de lo que sucede con los pacientes alérgicos al látex, a los sujetos pertenecientes al grupo control les fue posible realizar todas las pruebas el mismo día, debido a que las pruebas cutáneas con extracto de látex, la provocación conjuntival y el test de uso con guante de látex resultaron negativas.

#### **4.2.5 Métodos estadísticos**

##### **4.2.5.1 Cálculo de la muestra**

Para evaluar un test diagnóstico son necesarios dos tipos de sujetos, pacientes y controles. En este estudio el grupo de pacientes venía determinado por el número de sujetos reclutados para el ensayo clínico ( $n = 28$ ). El cálculo del tamaño de la muestra de controles se ha calculado mediante el “Método para el cálculo de tamaños de muestra de pruebas diagnósticas” del programa *Epidat 3.1*. Así, para una sensibilidad y especificidad de 90%, una razón entre casos y controles de 1:1, para un nivel de confianza de 95% y precisión de 5%, el número mínimo de pacientes en cada grupo es de 15. Teniendo en cuenta que se necesitaban 3 subgrupos (no atópicos, atópicos no polínicos y atópicos polínicos), el tamaño muestral preciso era de, al menos, 45 pacientes. Dado que se trata de un test diagnóstico realizado en pocas horas y, por lo tanto, no era previsible un porcentaje de pérdidas, no se realizó un ajuste del tamaño muestral por este valor. Finalmente, se incluyeron un total de 52 controles.

##### **4.2.5.2 Manejo de datos**

En primer lugar los datos se recogían en el cuaderno de recogida de datos diseñado para el estudio. Posteriormente los datos fueron transcritos a una base de datos Windows XP Microsoft Access, dotada de filtros para evitar inconsistencias.

##### **4.2.5.3 Análisis estadístico**

El análisis estadístico del subestudio de evaluación de pruebas diagnósticas se realizó con una hoja Microsoft Excel programada a tal fin por los propios investigadores.

En el caso de la prueba de referencia (prueba cutánea), se describió el porcentaje de pacientes que resultaba positivo con cada una de las concentraciones ensayadas. Así mismo, se calculó el área de la pápula obtenida con cada concentración ensayada como media e intervalo de confianza del 95%.

Para cada uno de los test evaluados se realizó una tabla de contingencia como la que a continuación se muestra, siendo la prueba cutánea, la prueba de referencia para considerar la presencia o ausencia de la enfermedad. Cada prueba fue considerada como “positiva” o “negativa” según los criterios descritos en el apartado 4.2.3. Pruebas diagnósticas.

		ENFERMEDAD	
		Presente	Ausente
PRUEBA	Positivo	Verdadero Positivo	Falso Positivo
	Negativo	Falso Negativo	Verdadero Negativo

Finalmente, con el punto de corte seleccionado para cada una de las pruebas se estimó el valor y el intervalo de confianza al 95% de los siguientes parámetros:

- Porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados
  - Sujetos correctamente diagnosticados/Total de sujetos
- Sensibilidad diagnóstica
  - Verdaderos Positivos/Total de pacientes.
- Especificidad diagnóstica
  - Verdaderos Negativos/Total de controles.
- Valor predictivo positivo
  - Verdaderos positivos/Total positivos.
- Valor predictivo negativo.
  - Verdaderos negativos/Total negativos
- Cociente de probabilidades positivo
- Cociente de probabilidades negativo
- Porcentaje de falsos positivos
  - Falsos positivos/Total positivos
- Porcentaje de falsos negativos
  - Falsos negativos/Total negativos

En el caso de la determinación de IgE específica, al tratarse de una variable cuantitativa, los resultados fueron descritos como media e intervalo de confianza del 95%. Para un mejor ajuste a la distribución normal, previo al cálculo se hizo una transformación logarítmica.

### 4.3 MÉTODOS DEL ENSAYO CLÍNICO

#### 4.3.1 Consideraciones éticas y legales

De acuerdo con la legislación vigente sobre ensayos clínicos, se trata de un ensayo con un medicamento autorizado por la Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en las condiciones de uso aceptadas.

El estudio se realizó respetando la Declaración de Helsinki en última versión y las guías ICH/EMEA sobre ensayos clínicos, incluidas las normas de Buena Práctica Clínica. El ensayo fue aprobado, así mismo, por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro Hospital, y posteriormente autorizado por la AEMPS.

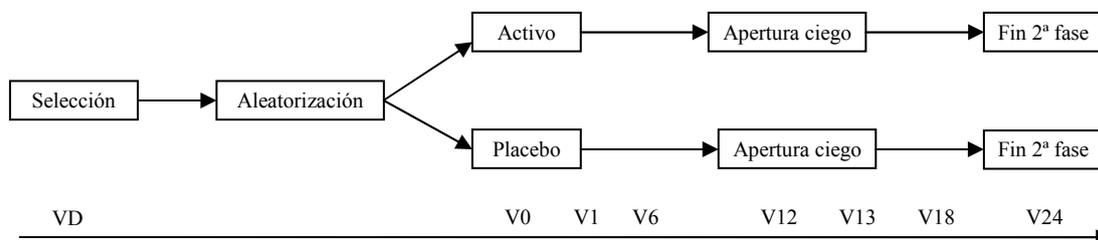
El ensayo clínico se realizó siguiendo la legislación vigente en el momento de su inicio (Real Decreto 561/1993) puesto que el estudio tuvo su comienzo antes de entrar en vigor las modificaciones a este decreto (Real Decreto 797/1993 y Real Decreto 2000/1995) así como la actual legislación referente a ensayos clínicos (Real Decreto 223/2004).

Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito, y firmaron el correspondiente documento dando su consentimiento para la participación en el ensayo.

Además, para cumplir con los criterios de la Buena Práctica Clínica, el estudio fue monitorizado por investigadores externos al mismo, tratándose además de monitores expertos pertenecientes a la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital de Txagorritxu. En cada visita se revisó el adecuado cumplimiento del protocolo. En caso de encontrarse alguna deficiencia, ésta quedó reflejada en un informe y se subsanó al momento.

#### 4.3.2 Diseño

El ensayo se dividió en dos fases secuenciales, cada una de un año de duración. En la primera fase se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, con asignación en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego. En la segunda fase se procedió a la apertura del ciego, transformándose en un estudio abierto, en el que todos los pacientes que así lo desearon, realizaron tratamiento activo durante un año más.



*Figura 4. 1. Esquema del protocolo*

#### 4.3.2.1 Primera fase (doble ciego)

En una primera fase se seleccionaron los pacientes alérgicos al látex para participar en un ensayo aleatorizado, con asignación en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego de un año de duración.

La asignación al grupo de tratamiento experimental (activo) o al control (placebo) se realizó mediante una técnica de asignación aleatoria por bloques de 4 elementos. El laboratorio fabricante del extracto generó la asignación aleatoria y otorgó un número sucesivo de paciente, que fue seguida por todos los integrantes del ensayo. Para mantener el doble ciego (del investigador y del paciente), los tratamientos del grupo activo y del grupo placebo tenían la misma apariencia externa, por lo que no se consideraron necesarios métodos de enmascaramiento adicionales.

#### 4.3.2.2 Segunda fase (estudio abierto)

Transcurrido un año de tratamiento se procedió a la apertura del ciego. En esta segunda fase:

- Los pacientes que habían estado recibiendo el tratamiento **activo** continuaban con el mismo en abierto (salvo que decidieran abandonar el estudio). Así, estos pacientes recibían 2 años de tratamiento activo.
- Los pacientes que habían recibido **placebo** tuvieron el ofrecimiento de comenzar con el tratamiento activo, ahora en abierto. Los que aceptaron, realizaron una nueva pauta de inicio seguida por la pauta de mantenimiento hasta alcanzar el año de seguimiento. La metodología y controles seguidos fueron los mismos que en la primera fase del ensayo. Así, estos pacientes recibieron un año de tratamiento activo en las mismas condiciones que el primer año de tratamiento activo del otro grupo.

### 4.3.3 Tratamiento

#### 4.3.3.1 Identificación de la medicación del ensayo

La inmunoterapia sublingual específica para látex (activo y placebo) fue comprada por el grupo investigador al laboratorio fabricante, para lo que se aplicó una partida económica específica del Proyecto FIS PI04/2301.

El fabricante preparó dos lotes (activo y placebo) específicos para el ensayo, que como se ha indicado con anterioridad, presentaban la misma apariencia externa (para mantener el ciego) y etiquetado (Ref. 1030915). Fig. 4.2.

Tal y como exige la legislación de ensayos clínicos, estos lotes cumplían con todos los estándares de calidad exigibles a cualquier medicación y a la medicación para investigación, incluidas las *Normas de Correcta Fabricación*.

Así mismo, siguiendo la legislación, la medicación fue entregada por el fabricante al Servicio de Farmacia del Hospital Santiago, que se encargó de comprobar su buen estado, conservar todos los tratamientos en frigorífico a una temperatura de 4-8°C y

dispensarlos a medida que iban siendo reclamados por el médico responsable para su administración al paciente.



Fig 4. 2. Caja de iniciación, abierta, (izquierda) y caja de mantenimiento, cerrada (derecha).

#### 4.3.3.2 Formas y pauta de administración

La administración de la vacuna se realizó siguiendo la pauta estándar indicada en el prospecto por el laboratorio que la comercializa, y que se detalla a continuación:

De acuerdo con las recomendaciones para la inmunoterapia de la *European Academy of Asthma and Clinical Immunology* [214], y ante el riesgo de sufrir reacciones adversas de tipo alérgico, la iniciación del tratamiento se administró en el Servicio de Alergología del Hospital de Santiago Apóstol (Vitoria-Gasteiz) respetando las guías internacionales. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, fue el propio paciente quien se administró el tratamiento en su domicilio siguiendo la pauta indicada en el Servicio.

La **pauta de iniciación** del tratamiento tuvo lugar en el Hospital. El tratamiento fue administrado por una enfermera y supervisado por un médico del Servicio de Alergología. Cada una de las dosis se aplicaba debajo de la lengua y por detrás de los dientes, vía sublingual, manteniéndola durante al menos 2-3 minutos para permitir de este modo su absorción. Una vez transcurrido este tiempo, se escupía la dosis restante, tal y como recomienda el laboratorio fabricante. Se fueron administrando frascos de concentración creciente hasta llegar a la dosis máxima.

- El primer día (Día 1), se administraban 1 y 10 gotas del Frasco 0 (de menor concentración) y del Frasco 1.
- El segundo día (Día 2), se administraban 1 y 10 gotas de los Frascos 2 y 3.
- El tercer día (Día 3), se aplicaban 5 dosis (1, 2, 3, 4 y 10 gotas respectivamente) del Frasco 4.
- El cuarto y último día, se llegaba a la dosis máxima, administrándose 25 gotas del Frasco 4.

Día	Frasco (F) Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gotas	Dosis Administrada ( $\mu\text{g}$ )	Dosis Acumulada ( $\mu\text{g}$ )	Total/día ( $\mu\text{g}$ )
1	(F0) 5.10-8	1	2.10-9	2.10-9	2.10-5
		10	2.10-8	2.10-8	
	(F1) 5.10-5	1	2.10-6	2.10-6	
		10	2.10-5	2.10-5	
2	(F2) 5.10-2	1	0,002	0,002	2,2
		10	0,02	0,022	
	(F3) 5	1	0,2	0,222	
		10	2	2,222	
3	(F4)500	1	20	22,2	400
		2	40	62,2	
		3	60	122,2	
		4	80	202,2	
		10	200	402,2	
4	(F4) 500	25	500	902,222	500

**Tabla 4. 6. Pauta de iniciación de tratamiento**

En cada una de las visitas realizadas durante la pauta de iniciación quedaron registrados la tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC) y pico espiratorio flujo (PEF), antes de la administración de cada una de las dosis. Se esperó un intervalo de 30 minutos antes de administrar la siguiente dosis. En caso de presentar alguna reacción tras la administración de la inmunoterapia, se estableció seguir las siguientes recomendaciones:

- En el caso de sufrir una reacción local, se continuaría con la pauta establecida.
- En caso de que con la administración de una de las dosis de iniciación el paciente sufriera una reacción sistémica, se suspendería ese día la inmunoterapia, continuándose al día siguiente, iniciando con la última dosis tolerada.
- En caso de reacción sistémica grave, se suspendería la administración del tratamiento a ese paciente, que sería retirado del ensayo clínico.

Una vez finalizada la pauta de iniciación, los pacientes continuaron con 2 gotas del Frasco 4 (500  $\mu\text{g/ml}$ ), 1 vez/día, todos los días de la semana, como **pauta de mantenimiento**. Se entregaron para ello cajas que contenían 2 Frascos 4 cada una de ellas, cada frasco con 5 ml de volumen. Los frascos vacíos se entregaban en el Hospital y eran sustituidos por nuevas cajas de tratamiento de continuación o mantenimiento. Se midió la cantidad de vacuna que quedaba en cada uno de los frascos entregados, con el fin de determinar el grado de cumplimiento del tratamiento de cada paciente.

En caso de interrupción del tratamiento durante un período de tiempo superior a 15 días lo indicado era reintroducir la vacuna bajo control en el Servicio de Alergología.

#### **4.3.4 Evaluación del cumplimiento de tratamiento**

Con intención de determinar el cumplimiento del tratamiento se preguntaba en cada visita (V1, V6, V12) la pauta que había realizado cada paciente, y su seguimiento diario o no. En aquellos casos en los que se había producido alguna interrupción en la administración del tratamiento se hacía constar el número de días y el motivo que había originado dicha suspensión.

De igual modo se midió el volumen de medicación sobrante que entregaba cada paciente.

#### 4.3.5 Evaluación de la eficacia

Para determinar la **eficacia** de la inmunoterapia sublingual con látex, **se compararon las diferencias de las siguientes variables** (ya descritas en detalle en el apartado 4. 2. 3. pruebas diagnósticas):

- a) **Prueba cutánea:** Se consideró como **variable principal** la *variación del tamaño de las pruebas cutáneas con látex*, expresada mediante el Índice de tolerancia cutánea (ITC) ó factor por el que es necesario multiplicar la concentración del extracto después de la inmunoterapia para obtener el mismo resultado que antes de la misma. Se realizaron pruebas cutáneas con el extracto de látex a 4 concentraciones distintas (500, 100, 20 y 4 µg/ml) y por duplicado al comienzo del ensayo, al mes y cada 6 meses hasta finalizar el estudio.
- b) **Test de exposición conjuntival:** Se determinó la *variación de la dosis necesaria para conseguir una exposición conjuntival positiva (DC5)*. Se realizó un test de exposición conjuntival con 5 concentraciones crecientes de un extracto de látex (0,08 – 0,4 – 2 – 10 y 50 µg/ml) a todos los pacientes.
- c) **Test de uso:** Se consideró como tercera variable de eficacia la *variación del tiempo estimado para obtener un TU positivo (TU5)*. A todos los pacientes se les sometió a un Test de uso con guantes de látex a distintos tiempos (5, 15 y 30 minutos).
- d) **IgE:** Se llevó a cabo la *determinación de IgE específica frente al látex (k82) y los alérgenos recombinantes rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8*.
- e) **TAB:** Se valoró el cambio en el porcentaje de basófilos activados *in vitro* frente a látex. A la hora de realizar la comparación, en nuestro caso se decidió coger el porcentaje de basófilos activados frente a la concentración de 0,03125 mg/ml porque se observó que con ella se obtenía mayor número de resultados positivos que con 0,125 mg/ml ó que realizando la media de ambas concentraciones, y que de igual forma el resultado definitivo con esa concentración coincidía con el diagnóstico final emitido en cada informe (TAB positivo o negativo).

En el caso del TEC, TU y TAB se realizó una además valoración “somera” en cada sujeto considerando:

- **Mejoría:** Cuando en el TEC se conseguía un resultado positivo con una concentración de extracto superior o si el test pasaba de positivo a negativo; Si en el TU se conseguía un resultado positivo con una exposición de tiempo mayor o si el TU pasaba de positivo a negativo; En el caso del TAB, si éste cambiaba de positivo a negativo.

- Empeoramiento: Cuando en el TEC se obtenía un resultado positivo con una concentración de extracto menor o si el test pasaba de negativo a positivo; Si en el TU se obtenía un resultado positivo con una exposición de tiempo menor o si el TU pasaba de negativo a positivo; En el caso del TAB, si éste cambiaba de negativo a positivo.
- Igual: Si los test de exposición continuaban positivos con la misma concentración (TEC) o con el mismo tiempo de exposición (TU) o si el TAB seguía siendo positivo.

Por otro lado se decidió ampliar el estudio con la realización de un **inmunoblot**. Mediante un ensayo de *Western-blott* se pretendió observar si existían *diferencias en el patrón de alérgenos* reconocido por los pacientes, entre el principio y el final del estudio. El Western-blott se llevó a cabo como suele ser habitual: en primer lugar se realizó la separación de proteínas del extracto comercializado de látex (*Hevea brasiliensis*, ALK-Abelló®) mediante electroforesis en geles de poliacrilamida (SDS-PAGE), siguiendo el método de Laemmli (1970), y se tiñeron con Coomassie Brilliant Blue. Los geles eran entonces transferidos a una membrana PVDF. La detección de las bandas se realizó incubando con anti-IgE (ALK-Abelló) y detectado posteriormente por quimioluminiscencia añadiendo un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa (Sigma) y solución de quimioluminiscencia.

De igual modo se llevó a cabo un registro de los **contactos accidentales con látex** que tuvieron lugar a lo largo del ensayo (todos seguían medida de evitación) haciendo constar la fecha, la duración y la presencia o no de clínica presentada en cada uno de ellos, así como la necesidad o no de medicación para controlarlos.

#### **4.3.6 Evaluación de la seguridad**

La evaluación de la seguridad del tratamiento se realizó mediante el registro de los **acontecimientos adversos** que tuvieron lugar a lo largo del desarrollo del ensayo. Así, se anotó la existencia o no de reacciones adversas coincidiendo con la administración de la vacuna durante las fases de iniciación y mantenimiento.

En cada una de las visitas de control que el paciente realizó se llevó a cabo un minucioso registro de las reacciones adversas presentadas durante la administración del tratamiento. Siguiendo el esquema desarrollado en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), se hacía constar:

- La **fecha** y hora de inicio aproximada, y fecha y hora de finalización de la reacción.
- La **fase** del tratamiento en la que había tenido lugar (1: iniciación; 2: mantenimiento).
- **El frasco** con el que se habían presentado las incidencias así como la dosis administrada (**nº gotas**). En la fase de iniciación se aumentaba progresivamente el número de gotas y la concentración administrada. La pauta de mantenimiento prevista era constante, 2 gotas del frasco 4/día.
- El **intervalo** transcurrido entre la administración del tratamiento y la aparición de la reacción adversa. Se consideró reacción inmediata si tenía lugar en los 30

- primeros minutos desde su administración, y reacción tardía si sucedía transcurridos 30 minutos o más.
- La **intensidad** del acontecimiento. Las reacciones adversas se clasificaron siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) [215], modificadas para la valoración de inmunoterapia sublingual
    1. Grado 1: Prurito orofaríngeo, molestias digestivas, cefalea.
    2. Grado 2 ó leve: Rinitis o conjuntivitis.
    3. Grado 3 ó moderada: Urticaria o asma leves.
    4. Grado 4 ó grave: Asma grave o anafilaxia.
  - Si es considerado efecto adverso grave (1: Sí) o inesperado (2: No).
  - La escala de causalidad:
    1. Se consideró no relacionado si no cumplía ninguno de los requisitos que se enumeran a continuación.
    2. Se hacía referencia a una relación condicional si la secuencia temporal era razonable pero no coincidía con el esquema de reacciones adversas conocidas y no podía ser explicada por la situación clínica del paciente.
    3. Posible relación causal si la secuencia temporal era razonable, coincidía con el esquema de reacciones adversas conocidas, y mejoraba o no tras la retirada del fármaco. Podía ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.
    4. Probable causalidad cuando la secuencia temporal era razonable, coincidía con el esquema de reacciones adversas conocidas, mejoraba al retirar la inmunoterapia y no se explicaba por la situación clínica del sujeto.
    5. Por último se consideró relación altamente probable si existía secuencia temporal razonable, coincidía con las reacciones adversas conocidas del tratamiento implicado, mejoraba con su interrupción y reaparecía al administrarlo de nuevo.
  - Según la evolución se consideraron los siguientes supuestos:
    - 0) Resuelto.
    - 1) Persistente.
    - 2) Muerte.
    - 3) Otros.
  - La acción adoptada ante el reacción adversa referida :
    - 0) Ninguna.
    - 1) Aplicación de tratamiento médico para paliar los síntomas.
    - 2) Suspensión de la inmunoterapia.
    - 3) Otros (cambio de pauta).

En el caso de producirse acontecimientos adversos graves o inesperados, estaba prevista su comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia. Para ello en el CRD se incluyeron las instrucciones precisas y una hoja de notificación.

### 4.3.7 Desarrollo

En las siguientes tablas se resumen las actividades correspondientes a la primera fase (doble ciego) y segunda fase (abierto) del ensayo clínico, y a continuación se detallan las actividades realizadas en cada una de las visitas:

Visitas	V0 (Inicial)	V1 (al mes)	V6 (a los 6 meses)	V12 (a los 12 meses)
<i>Pruebas cutáneas con látex</i>	X	X	X	X
<i>Pruebas cutáneas con alimentos/otros</i>	X			X
<i>Test de exposición conjuntival</i>	X			X
<i>Test de uso</i>	X			X
<i>IgE específica</i>	X			X
<i>TAB</i>	X			X
<i>Inmunoblot</i>	X			X
<i>Efectos adversos</i>	X	X	X	X

Tabla 4. 7. Pruebas realizadas durante el primer año del ensayo (Fase 1)

Visitas	V12 (a los 12 meses)	V13 (a los 13 meses)*	V18 (a los 18 meses)	V24 (a los 24 meses)
<i>Pruebas cutáneas con látex</i>	X	X	X	X
<i>Pruebas cutáneas con alimentos/otros</i>	X			X
<i>Test de exposición conjuntival</i>	X			X
<i>Test de uso</i>	X			X
<i>IgE específica</i>	X			X
<i>TAB</i>	X			X
<i>Inmunoblot</i>	X			X
<i>Efectos adversos</i>	X	X	X	X

Tabla 4. 8. Pruebas realizadas durante en segundo año del ensayo (Fase 2). \*Sólo para los pacientes que inician tratamiento activo a partir de V12

#### 4.3.7.1 Visita diagnóstico (Vd)

En la visita diagnóstico (también denominada Vd) se recogieron datos personales de los pacientes (fecha de nacimiento, edad, sexo, clínica con látex, antecedentes de alergia a alimentos o inhalantes, exploración física con TA, FC, PEF, y datos analíticos). A lo largo de dos días tuvieron lugar las siguientes pruebas:

- Pruebas cutáneas: Con extracto de látex y con los alimentos e inhalantes con reactividad cruzada con látex que decidieron probarse (kiwi, castaña, plátano, aguacate, avellana, melocotón, higo, pipa de girasol, patata, tomate, gamba, manzana, nuez y almendra, *Ficus benjamina* y madera de samba).
- Test de exposición conjuntival con extracto de látex.
- Test de uso con guante de látex.
- Extracción sanguínea para determinación de IgE específica y determinación del TAB.

El primer día se realizaban las pruebas cutáneas y el test de exposición conjuntival. Un segundo día tenían lugar la extracción sanguínea (para realización de la analítica general, con bioquímica básica y hematimetría) y el test de uso así como la obtención de la muestra para el test de embarazo en los casos indicados. Las pruebas se desarrollaron de esta manera para evitar que los resultados del test de uso y la exposición conjuntival pudieran interferir entre ellos. La metodología seguida en cada prueba viene detallada en el apartado 4.2.3. Pruebas diagnósticas.

Con la analítica obtenida el segundo día se solicitaron también:

- La determinación de IgE específica frente al látex y los alérgenos recombinantes rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8.
- El Test de activación de basófilos (TAB).

De igual modo se guardó suero para la realización del inmunoblot.

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas y cumplidos los criterios de selección (inclusión/exclusión), los pacientes pasaron a formar parte del ensayo clínico, asignándose a cada paciente un número de forma correlativa.

#### 4.3.7.2 Visita 0 (V0)

Se denominó así al conjunto de visitas de inicio de tratamiento. La pauta de iniciación de tratamiento tuvo lugar en el Hospital a lo largo de 4 días sucesivos, siguiendo la pauta habitual. El cuarto día se alcanzó la dosis máxima y se dieron al paciente las instrucciones y dos Frascos 4 para continuar el tratamiento en su domicilio (ver apartado 4.3.3.2. Formas y pauta de administración).

El último día quedaban recogidos los siguientes datos:

- Dosis máxima alcanzada.
- Días precisados en alcanzar la dosis máxima.
- Presencia o no de reacción sistémica durante la pauta de iniciación.
- Modificación o no de la pauta prevista.

#### 4.3.7.3 Visita 1 (V1)

La visita 1 ó V1 tuvo lugar al mes de inicio de tratamiento. Tanto en esta visita como en las posteriores (visitas 6, 12, 18, 24 y 30 en los casos indicados) se recogieron los siguientes *datos comunes*:

- Tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC) y flujo pico espiratorio (PEF). Se consideró como exploración física normal o no en función de si los parámetros se encontraban o no en rangos de normalidad: TA  $\leq$ 145/90; FC < 100 y PEF según curvas de normalidad ajustadas por sexo y edad.
- Contactos o no con látex. En el caso de haber presentado contacto con objetos de látex, quedaban registrados la fecha, la duración, el desencadenante y la clínica.
- Respecto al tratamiento: se anotó el número de envases devueltos y se confirmó la pauta de administración de tratamiento que habían seguido. Se registró la presencia o no de efectos adversos (ver apartado 4.3.6. Evaluación de la seguridad). En los casos en los que se realizó toma de medicación de forma concomitante al tratamiento de inmunoterapia se anotó, quedando indicado el tipo de medicación, dosis y tiempo de consumo.

En esta visita se repitieron las pruebas cutáneas con extracto de látex, al ser consideradas éstas como variable principal de eficacia.

#### 4.3.7.4 Visita 6 (V6)

La visita 6 ó V6 se realizó a los 6 meses del inicio del tratamiento. Tal y como se ha indicado anteriormente, en ella quedaron registrados los *datos comunes* ya comentados. Se realizaron pruebas cutáneas con látex.

#### 4.3.7.5 Visita 12 (12)

La visita 12 ó V12 se llevó a cabo a los 12 meses del inicio del tratamiento. Junto a los *datos comunes* que se recogían en todas y cada una de las visitas se repitieron todas las *pruebas diagnósticas*:

- Pruebas cutáneas con extracto de látex y alimentos e inhalantes con reactividad cruzada con látex
- Test de exposición conjuntival con extracto de látex
- Test de uso con guante de látex
- Test de activación de basófilos (TAB)
- Determinación de IgE específica frente al látex y los alérgenos recombinantes rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8
- Inmunoblot.

Al igual que en la visita diagnóstico, el desarrollo de todas las pruebas tuvo lugar en dos días, el primero para las pruebas cutáneas y el test de exposición conjuntival, el segundo para el test de uso y la extracción analítica. Fue este segundo día cuando se procedió a la apertura del ciego, descubriéndose el tipo de tratamiento recibido durante los 12 meses previos (activo o placebo). En el caso de haber recibido placebo se les ofreció la posibilidad de comenzar con tratamiento activo y continuarlo durante un año. Los que así quisieron, realizaron la pauta de inicio de inmunoterapia (ver apartado 4.3.3.2 Formas y pautas de administración). A los pacientes que habían seguido tratamiento activo se les preguntó si deseaban continuar con él otro año más.

Los pacientes tanto del grupo placebo como del activo que no desearon continuar con el tratamiento fueron retirados del estudio.

#### 4.3.7.6 Visita 13 (V13)

La visita 13 ó V13 sólo fue realizada por los pacientes que iniciaron en V12 el tratamiento activo. En éstos, esta visita era la equivalente a V1 (recogida de datos y pruebas cutáneas con látex).

#### 4.3.7.7 Visita 18 (V18)

La visita 18 ó V18 se hizo a los 18 meses del inicio del tratamiento en el caso de los activos y 6 meses para los que inicialmente recibieron placebo. Se hicieron pruebas cutáneas con extracto de látex.

#### 4.3.7.8 Visita 24 (V24)

La visita 24 ó V24 fue considerada la visita final del ensayo. Tuvo lugar a los 24 meses del inicio del ensayo. Al igual que en V12, junto a los **datos comunes** que se recogían en todas y cada una de las visitas se repitieron todas las **pruebas diagnósticas**:

- Pruebas cutáneas con extracto de látex y alimentos e inhalantes con reactividad cruzada con látex.
- Test de exposición conjuntival con extracto de látex.
- Test de uso con guante de látex.
- Determinación de IgE específica frente al látex y los alérgenos recombinantes rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8.
- Test de activación de basófilos (TAB).

También se guardó suero para la posterior realización del inmunoblot.

Del mismo modo que en V12, el desarrollo de todas las pruebas tuvo lugar en dos días, el primer día fue para las pruebas cutáneas y la provocación conjuntival, el segundo día, para el test de uso y la extracción analítica.

#### 4.3.8 Métodos estadísticos

##### 4.3.8.1 Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo de tamaño muestral del ensayo clínico se ha tenido en cuenta el diseño del ensayo y la variable principal, esto es, la valoración de la prueba cutánea al inicio y al final del tratamiento. Se trata de probar una diferencia relevante ( $d_t$ , diferencia estandarizada) entre dos medias experimentales ( $x_1$  y  $x_2$ ) obtenidas de dos muestras, con unos riesgos  $\alpha$  y  $\beta$  determinados.

Para ello se aplicó la siguiente fórmula:  $n = 2 f_{(1-\alpha, 1-\beta)}^2 / d_t^2 + 0,25 z_{(1-\alpha)}$

Para su sustitución en dicha fórmula se han utilizado algunos datos proporcionados por el propio laboratorio fabricante, que aporta que la prueba cutánea específica con extracto de látex proporciona una pápula de  $24,7 \pm 18,5 \text{ mm}^2$  (media  $\pm$  DE). Así, se pretende demostrar que los pacientes tratados alcancen una pápula media de  $6 \text{ mm}^2$  que corresponde a una diferencia estandarizada ( $d_t$ ) de 1,01, un error alfa de 0,05 y beta de 0,20, con unas pérdidas esperadas del 5%. Sustituyendo en la fórmula anterior se obtiene:

$$n = (2 \cdot 7,8489 / 1,0201) + (0,25 \cdot 1,9600) = 16$$

Este cálculo se ha ajustado ante la previsión de un porcentaje de pérdidas y abandonos de aproximadamente el 5% (porcentaje que se considera adecuado para este estudio) mediante la fórmula:  $N = n \cdot (1/1-\text{pérdidas})$ . Sustituyendo, se obtiene:

$$N = 16 \cdot 1,05 = 17$$

Así, se pretendía reclutar 17 pacientes por grupo, un total de 34 pacientes. Sin embargo, por las razones anteriormente expuestas, finalmente se reclutaron 28 pacientes.

#### 4.3.8.2 Manejo de datos y recodificación de las variables

Al igual que en el caso de las pruebas diagnósticas, en primer lugar los resultados se recogieron en el cuaderno de recogida de datos diseñado para el estudio. Posteriormente los datos se transcribieron a una base de datos Windows XP Microsoft Access, dotada de filtros para evitar inconsistencias. Para la obtención del Índice de tolerancia cutánea (ITC), que se realizó mediante el ensayo de líneas paralelas (PLA), se utilizó el programa AIASA CRS PLA.

Como se ha descrito también en el apartado correspondiente (4.2.3.2. y 4.2.3.3. respectivamente), para la evaluación de los resultados de las pruebas TEC y TU se estimó una puntuación específica combinación de los resultados individuales gracias a una aplicación en hoja de cálculo Excel diseñada por los investigadores:

- Para la prueba TEC se valoraron los entre 0 y 3 puntos cada uno de los síntomas (hiperemia, quemosis, lagrimeo, prurito, estornudos y congestión nasal) para alcanzar la puntuación total tras la administración secuencial de cada una de las 5 dosis ensayadas (0,08 – 0,4 – 2 – 10 y 50 µg/ml). Para cada sujeto se calculó la **concentración de extracto necesaria para alcanzar una puntuación de 5 puntos** (es decir, prueba positiva) mediante:
  - En primer lugar, el cálculo de una recta de regresión en la que “x” incluye las dosis ensayadas e “y” la puntuación total obtenida en cada una de las dosis.
  - A continuación sobre esa recta se estimó la concentración con la que se obtendría una puntuación total de 5.

Esta concentración se denominó **DC5** y fue la variable utilizada para la evaluación de la eficacia, con la ventaja de ser una variable numérica combinación de las variables puntuación y concentración.

- Para la prueba TU se valoraron los entre 0 y 3 puntos cada uno de los síntomas (prurito, eritema, habones) para alcanzar la puntuación total tras la administración secuencial de cada una de los 3 tiempos de evaluación (5, 15 y 30 minutos). Para cada sujeto se calculó el **tiempo de exposición necesario para alcanzar una puntuación de 5 puntos** (es decir, positiva) mediante:
  - En primer lugar, el cálculo de una recta de regresión en la que “x” incluye los tiempos ensayados e “y” la puntuación total obtenida en cada uno de esos tiempos.
  - A continuación sobre esa recta se estimó el tiempo con el que se obtendría una puntuación total de 5.

Esta concentración se denominó **TU5** y es la variable utilizada para la evaluación de la eficacia, con la ventaja de ser una variable numérica combinación de las variables puntuación y tiempo de exposición

#### 4.3.8.3 Evaluación de la eficacia

Las variables cuantitativas se describen mediante media, y como parámetro de dispersión el intervalo de confianza 95%. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), acompañadas en cada caso del *n* válido (número de casos en que ha podido calcularse esa variable). Los resultados se presentan tabulados o, cuando resulta más apropiado, también se describen en forma gráfica.

La evaluación de la eficacia se llevó a cabo mediante la valoración de las variables de eficacia (PC, TEC, TU, IgE y TAB) de dos formas:

- Mediante la **comparación entre los grupos Activo y Placebo** al final de la primera fase del ensayo clínico (doble ciego).
- Mediante la **evolución de cada paciente con el tratamiento** respecto al inicio del mismo.
  - a) En la evaluación tras un año de seguimiento se incluyen tanto el primer año de tratamiento (ciego) de pacientes que fueron incluidos en el grupo Activo como el año de tratamiento activo (abierto) de los pacientes que fueron incluidos en el grupo Placebo.
  - b) Además, en el caso los pacientes que fueron inicialmente asignados al grupo Activo, se ha podido también evaluar la evolución tras 2 años de seguimiento.

Se consideraron diferencias de significación estadística si  $p < 0,05$ .

Dado el tamaño muestral, las comparaciones de las variables de eficacia se realizaron mediante pruebas no paramétricas y se descartó la aplicación de pruebas paramétricas o multivariantes:

- Cuando se compara los resultados del grupo de tratamiento activo frente a placebo se emplea la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.
- Cuando se compara la evolución en el tiempo de cada variable dentro de cada grupo (al inicio frente al primer año de seguimiento, y al inicio frente al segundo año de seguimiento) se aplica la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

#### **4.4 FINANCIACIÓN**

Para la realización del presente proyecto de investigación se han recibido las siguientes ayudas económicas:

- Proyecto FIS (referencia PI04/2301): *Ensayo clínico aleatorizado en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, para valorar la eficacia y seguridad de inmunoterapia sublingual en el tratamiento de pacientes sensibilizados al látex*. Importe concedido: 62.675 euros.
- Beca de la Fundación de la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (FSEAIC), convocatoria del año 2004: *Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de eficacia y seguridad de un tratamiento de inmunoterapia sublingual con un extracto de látex natural*. Importe concedido: 9.900 euros.
- Beca de la Sociedad de Alergólogos del Norte (Alergonorte), convocatoria del año 2004: 900 euros.
- Beca de la Fundación Benéfico-Docente Jesús de Gangoiti Barrera (Bilbao), convocatoria del año 2004: 10.000 euros.
- Ayuda económica de la Asociación de Investigación del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria (Santinvest), año 2004: 4.500 euros.



# **RESULTADOS**

---



## **5 RESULTADOS**

### **5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ALERGIA AL LÁTEX**

#### **5.1.1 Pacientes analizados**

De los 70 pacientes alérgicos al látex que fueron entrevistados, finalmente 28 estaban de acuerdo en participar en el estudio y reunían los criterios de inclusión/exclusión.

Por otro lado, se ofreció participar como grupo control (no alérgicos al látex) a un total de 60 personas y fueron 52 sujetos (21 no atópicos, 15 atópicos no polínicos y 16 atópicos polínicos) los que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y desearon participar en el estudio.

#### **5.1.2 Prueba cutánea**

La prueba cutánea (PC) con látex se considera el “gold estándar” por definición [118, 119]. A la hora de seleccionar el grupo de pacientes **alérgicos al látex**, la PC con látex positiva se consideró criterio obligatorio de inclusión, y por lo tanto, todos los sujetos presentaron prueba cutánea positiva con la concentración del extracto que se emplea de forma rutinaria en la consulta (de 500 µg/ml). Respecto al resto se las diluciones probadas, a medida que disminuía la concentración del extracto, aumentaba el número de resultados negativos (Tabla 5. 1.)

	500 µg/ml	100 µg/ml	20 µg/ml	4 µg/ml	Histamina
<i>PC (+)</i>	28	27	26	19	28
<i>PC (-)</i>	0	1	2	9	0
<i>Porcentaje (+)</i>	100%	96,4%%	92,8%	67,8%	100%

*Tabla 5. 1. Resultados de las PC con cada concentración del extracto de látex.*

La pápula de mayor tamaño se obtuvo con el extracto de 500 µg/ml. El área de la misma fue disminuyendo de forma progresiva al disminuir la concentración del extracto. El área media de la pápula del conjunto de pacientes alérgicos al látex resultó positiva con todas las concentraciones probadas, tal y como se evidencia en la tabla 5. 2.

	500 µg/ml	100 µg/ml	20 µg/ml	4 µg/ml	Histamina
<i>Media</i>	52,4	35,9	21,7	13,6	42,6
<i>IC 95% sup</i>	60,1	41,6	24,7	16,2	46,1
<i>IC 95% inf</i>	44,6	30,3	18,6	10,9	39,1

*Tabla 5. 2. Área de las pápulas medida en mm<sup>2</sup>*

Por otro lado, todos los individuos **no alérgicos al látex** presentaron PC negativa con las 4 concentraciones empleadas.

Ninguno de los 28 pacientes alérgicos al látex presentó una reacción sistémica durante la realización de las pruebas cutáneas con extracto de látex.

### 5.1.3 Test de exposición conjuntival

En el grupo de pacientes **alérgicos al látex**, el test de exposición conjuntival (TEC) fue positivo en 26 individuos y negativo en 2. Sólo un paciente presentó TEC positivo con la concentración de 0,4 µg/ml. En 8 sujetos fue positivo con la concentración de 2 µg/ml, 8 individuos presentaron positividad con 10 µg/ml y 9 con 50 µg/ml. En ningún caso se obtuvo un TEC positivo con la concentración más baja (0,08 µg/ml). Tabla 5.11.

El resultado del TEC fue negativo en los 52 pacientes **no alérgicos al látex** que formaron parte del grupo control.

En nuestro caso, el TEC tiene una sensibilidad del 92,86% y una especificidad del 100%. Para esta prueba diagnóstica el valor predictivo positivo (VPP) es del 100% y el valor predictivo negativo es del 96,30%. De este modo, utilizando como prueba diagnóstica el TEC se encuentran correctamente diagnosticados el 97,50% de los pacientes.

	<i>Alérgicos al látex</i>	<i>No alérgicos al látex</i>	<i>Total</i>
<b>TEC +</b>	26	0	26
<b>TEC -</b>	2	52	54
<i>Total</i>	28	52	80

**Tabla 5. 3. Resultados del TEC**

<b>Resultados del TEC (Intervalo de confianza 95%)</b>	
Pacientes correctamente diagnosticados	97,50% (90,43-99,57)
Sensibilidad	92,86% (75,04-98,75)
Especificidad	100,00% (91,43-99,82)
Valor predictivo positivo	100,00% (83,98-99,65)
Valor predictivo negativo	96,30% (86,16-99,36)
Cociente de probabilidades positivo	No calculable
Cociente de probabilidades negativo	0,07 (0,02-0,27)
Falsos positivos	0,00%
Falsos negativos	3,70%

**Tabla 5. 4. Análisis de resultados del TEC**

Durante la realización del TEC, 2 de los 28 pacientes alérgicos al látex presentaron reacción sistémica, ambos tras la administración de la concentración de 50 µg/ml. En el primero de los casos el individuo comenzó con rinoconjuntivitis, tos y disnea. En el segundo caso se objetivó rinoconjuntivitis intensa, tos y eritema generalizado. Ambos respondieron favorablemente con tratamiento sintomático. De este modo se puede concluir que el 7,1% (2/28) de los pacientes presentaron reacciones sistémicas, que mejoraron sin problemas tras el tratamiento administrado.

#### 5.1.4 Test de uso

De los 28 individuos **alérgicos al látex**, 24 obtuvieron un resultado positivo en el TU y en 4 pacientes fue negativo. En 10 pacientes el test fue positivo después de tener colocado el guante de látex 5 minutos, 10 sujetos presentaron un TU positivo tras la exposición de 15 minutos y, finalmente, en 4 pacientes resultó positivo con el tiempo de exposición de 30 minutos. Tabla 5. 11.

En todos los pacientes **no alérgicos al látex** el TU fue negativo.

Por lo tanto, con los datos obtenidos el TU presenta una sensibilidad del 85,71%, una especificidad del 100%, el VPP es 100% y el VPN es 92,86%. Así, empleando como prueba diagnóstica el TU se encuentran correctamente diagnosticados el 95% de los pacientes.

	<i>Alérgicos al látex</i>	<i>No alérgicos al látex</i>	<i>Total</i>
<i>TU +</i>	24	0	24
<i>TU -</i>	4	52	56
<i>Total</i>	28	52	80

*Tabla 5. 5. Resultados del TU*

<i>Resultados del TU (Intervalo de confianza 95%)</i>	
Pacientes correctamente diagnosticados	95,00% (87,01-98,39)
Sensibilidad	85,71% (66,44-95,32)
Especificidad	100,00% (91,43-99,82)
Valor predictivo positivo	100,00% (82,83-99,62)
Valor predictivo negativo	92,86% (81,87-97,69)
Cociente de probabilidades positivo	No calculable
Cociente de probabilidades negativo	0,14 (0,06-0,35)
Falsos positivos	0,00%
Falsos negativos	7,14%

*Tabla 5. 6. Análisis de resultados del TU*

En el transcurso del TU, 8 de los 28 pacientes presentaron clínica respiratoria junto a los habones en manos. De ellos, 3 pacientes presentaron rinoconjuntivitis con la primera exposición (5 minutos), y en otro sujeto se acompañó además de broncoespasmo. En un caso la clínica óculo-nasal tuvo lugar en la segunda exposición (15 minutos). Por último, 3 individuos presentaron rinoconjuntivitis después de tener puesto el guante 30 minutos, y en uno de ellos se acompañó de eritema generalizado y broncoespasmo. Todos ellos respondieron favorablemente al tratamiento sintomático instaurado en el Servicio de Alergología. Por lo tanto, un 28,6% (8/28) de los pacientes presentaron reacción sistémica en el desarrollo del TU.

### 5.1.5 IgE específica

De los 28 pacientes **alérgicos al látex**, 27 presentaron IgE específica (**k82**) positiva frente al látex, y sólo en un caso fue negativa. Los valores positivos fueron de 0,42 kU/l (valor mínimo) a 41,6 kU/l (valor máximo), con una media de 8,12 kU/l, y un intervalo de confianza del 95% de (3,87-12,37).

En el grupo de pacientes alérgicos al látex, si consideramos por separado los **recombinantes** del látex analizados hubo dos individuos con rHev b 1 y rHev b 3 positivos. En uno de ellos éstos eran los únicos recombinantes reconocidos y en el otro también resultaban positivos rHev b 5 y rHev b 6.01. En 24 sujetos se identificaban rHev b 5 y/o rHev b 6.01 (15 rHev b 5 y 19 rHev b 6.01). Por último, 2 pacientes reconocían rHev b 8, en un caso junto a rHev b 6.01 y en el otro, de forma aislada. De este modo se puede afirmar que los recombinantes rHev b 6.01 y rHev b 5 eran los mayoritarios en el grupo de los pacientes alérgicos al látex (Tabla 5. 11.)

En el caso de los pacientes **no alérgicos al látex**, 3 presentaron IgE específica (**k82**) clase 2 frente al látex con valores de 1,37, 2,03 y 2,48 kU/l respectivamente. Los 3 eran pacientes polínicos y todos ellos presentaban PC, TEC y TU con látex negativos. Sólo se dispuso de suero para determinación de recombinantes en uno de los casos, que obtuvo resultado positivo con rHev b 8 y negativo con el resto.

Con todo ello, la determinación de IgE específica (k82) frente al látex presenta una sensibilidad del 96,43%, una especificidad del 94,23%, siendo el VPP 90% y el VPN 98%. De este modo, en nuestra muestra, usando como método diagnóstico la IgE específica (k82) frente al látex están correctamente diagnosticados el 95% de los individuos. (Tabla 5. 8.)

	<i>Alérgicos al látex</i>	<i>No alérgicos al látex</i>	<i>Total</i>
<b><i>IgE látex +</i></b>	27	3	30
<b><i>IgE látex -</i></b>	1	49	50
<b><i>Total</i></b>	28	52	80

**Tabla 5. 7. Resultados de IgE específica frente al látex**

<b><i>Resultados IgE (Intervalo de confianza 95%)</i></b>	
Pacientes correctamente diagnosticados	95,00% (87,01-98,39)
Sensibilidad	96,43% (79,76-99,81)
Especificidad	94,23% (83,08-98,50)
Valor predictivo positivo	90,00% (72,32-97,38)
Valor predictivo negativo	98,00% (87,99-99,90)
Cociente de probabilidades positivo	16,71 (5,56-50,25)
Cociente de probabilidades negativo	0,04 (0,01-0,26)
Falsos positivos	10,00%
Falsos negativos	2,00%

**Tabla 5. 8. Análisis de resultados IgE**

### 5.1.6 Test de activación de basófilos

Respecto al Test de activación de basófilos (TAB), 26 de los 28 pacientes **alérgicos al látex** presentaron un resultado positivo y en 2 pacientes el TAB fue negativo. En todos los sujetos el resultado fue valorable. En ningún caso se objetivó estimulación basal inespecífica o anti-IgE negativa, que impidieran obtener un resultado concluyente.

En el grupo de 52 pacientes **no alérgicos al látex** el TAB fue negativo en 47 sujetos, positivo en un individuo y no valorable en 4 pacientes. El resultado positivo en el TAB se obtuvo en un paciente polínico en el que todos los test *in vivo* realizados (PC, TEC y TU) y la determinación de IgE específica fueron negativos. Por otro lado, en los 4 casos (2 individuos polínicos, uno atópico no polínico y uno no atópico) en los que el TAB se consideró no valorable esto fue debido a que la anti-IgE fue negativa, es decir, no se detectó estimulación basal.

Por último, sin considerar los 4 sujetos en los que el TAB no permitió llegar a un resultado concluyente (TAB no valorable en 4/80, 5%) con los valores obtenidos la sensibilidad del TAB con látex es 92,86%, la especificidad 97,87%, VPP 96,30% y VPN 95,83%. De este modo, empleando el TAB como método diagnóstico están correctamente diagnosticados el 96% de los individuos.

	<i>Alérgicos al látex</i>	<i>No alérgicos al látex</i>	<i>Total</i>
<i>TAB látex +</i>	26	1	27
<i>TAB látex -</i>	2	47	49
<i>Total resultados valorables</i>	28	48	76

**Tabla 5. 9. Resultados del TAB látex**

<b>Resultados TAB (Intervalo de confianza 95%)</b>	
Pacientes correctamente diagnosticados	96,00% (87,97-98,96)
Sensibilidad	92,86% (75,04-98,75)
Especificidad	97,87% (87,28-99,89)
Valor predictivo positivo	96,30% (79,11-99,81)
Valor predictivo negativo	95,83% (84,57-99,28)
Cociente de probabilidades positivo	43,64 (6,26-304,23)
Cociente de probabilidades negativo	0,07 (0,02-0,28)
Falsos positivos	3,70%
Falsos negativos	4,17%

**Tabla 5. 10. Análisis de resultados TAB**

### **5.1.7 Resultados conjuntos por grupos**

#### **5.1.7.1 Alérgicos al látex**

En la tabla 5.11. se presenta de forma conjunta la clínica que los 28 pacientes alérgicos al látex referían haber presentado previamente con los contactos con látex en su rutina diaria y los resultados obtenidos en las pruebas *in vivo* y los tests *in vitro* realizados para el presente estudio.

Tal y como se ha señalado con anterioridad, todos los pacientes alérgicos al látex presentaron pruebas cutáneas positivas con el extracto de látex. La concentración de 500 µg/ml fue la única que resultó positiva en el 100% de los casos. Ha de recordarse que ésta es la concentración que se emplea de forma rutinaria en la consulta de Alergología.

De los 28 pacientes alérgicos al látex, sólo 2 individuos (nº 6 y 9) tuvieron TEC negativo, aunque ambos referían antecedentes de rinoconjuntivitis en el contexto de exposiciones al látex. Uno de ellos negaba presentar otra clínica asociada y en él el TU fue igualmente negativo. El otro paciente contaba además episodios de urticaria con látex, que se confirmaron con el TU positivo. Los 2 pacientes con TEC negativo presentaron, sin embargo, IgE específica y TAB con látex positivos. En estos 2 pacientes el alérgeno recombinante de látex reconocido fue rHev b5, siendo el resto negativo ó clase 0.

En el grupo de alérgicos al látex el TU fue negativo en 4 pacientes (nº 6, 22, 27 y 28). A pesar de esto uno de ellos aseguraba presentar episodios de urticaria con el uso de guantes de látex (nº 27), y los otros 3 sujetos (nº 6, 22 y 28) presentaban antecedentes de rinoconjuntivitis con látex. De estos 4 pacientes solamente el paciente nº6 obtuvo un TEC negativo. Al igual que sucede en el caso del TEC, en los 4 individuos la IgE específica y el TAB fueron positivos. Tal y como se ha comentado anteriormente, el sujeto con TU y TEC negativos (nº 6) reconocía rHev b 5 como alérgeno. Los 3 pacientes con TU negativo y TEC positivo, reconocían rHev b 6.01 y uno de ellos también rHev b 8 (nº 27).

El único paciente con IgE específica negativa (nº 14) tenía, de igual modo, TAB frente al látex negativo, mientras las pruebas *in vivo* (TEC y TU) resultaron positivas.

Respecto a los 2 pacientes con TAB negativo (nº 14 y 17), ambos tenían pruebas de exposición (TEC y TU) positivas. En uno de los casos la IgE específica frente al látex fue positiva (con rHev b 6.01 como recombinante identificado) mientras que en el otro el resultado obtenido fue negativo.

<i>Paciente</i>	<i>Clínica previa</i>	<i>PC</i>	<i>TEC</i>	<i>TU</i>	<i>IgE</i>	<i>Recombinantes</i>	<i>TAB</i>
1	Urticaria	+	0,4 µg/ml	15 min	1,31 kU/l	rHev b 6.01	+
2	Urticaria Anafilaxia	+	2 µg/ml	30 min*	38,2 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
3	Anafilaxia	+	2 µg/ml	5 min	15,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
4	RC-asma Urticaria Anafilaxia	+	2 µg/ml	5 min	2,21 kU/l	rHev b 6.01	+
5	RC-asma Urticaria	+	50 µg/ml*	5 min	2,99 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
6	RC	+	(-)	(-)	1,26 kU/l	rHev b 5	+
7	RC-asma Urticaria	+	50 µg/ml	5 min	1,86 kU/l	rHev b 5	+
8	RC Urticaria	+	10 µg/ml	15 min	0,43 kU/l	rHev b 5	+
9	RC Urticaria	+	(-)	5 min	3,49 kU/l	rHev b 5	+
10	RC Urticaria	+	10 µg/ml	5 min*	2,13 kU/l	rHev b 6.01	+
11	Urticaria	+	2 µg/ml	15 min*	13,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
12	RC-asma Urticaria	+	50 µg/ml	15 min	6,59 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
13	Urticaria	+	10 µg/ml	15 min	0,92 kU/l	rHev b 8	+
14	RC Urticaria	+	2 µg/ml	15 min*	(-)	(-)	(-)
15	Urticaria	+	10 µg/ml	30 min*	34,4 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
16	RC-asma Urticaria Anafilaxia	+	50 µg/ml	15 min	2,8 kU/l	rHev b 5	+
17	RC Urticaria	+	10 µg/ml	30 min*	2,56 kU/l	rHev b 6.01	(-)
18	Anafilaxia	+	10 µg/ml	5 min	1,46 kU/l	rHev b 6.01	+
19	RC-asma Urticaria	+	2 µg/ml	15 min	13,4 kU/l	rHev b1 rHev b 3 rHev b 5 rHev b 6.01	+
20	RC-asma Urticaria	+	2 µg/ml	30 min	0,44 kU/l	rHev b 6.01	+
21	RC	+	10 µg/ml	5 min*	8,51 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
22	RC	+	50 µg/ml	(-)	5,89 kU/l	rHev b 6.01	+
23	RC-asma Urticaria	+	50 µg/ml	15 min	5,81 kU/l	rHev b1 rHev b 3	+
24	RC Urticaria	+	2 µg/ml	5 min	41,6 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
25	RC Urticaria	+	10 µg/ml	5 min*	0,42 kU/l	(-)	+
26	Anafilaxia	+	50 µg/ml*	15 min	13 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
27	Urticaria	+	50 µg/ml	(-)	3,9 kU/l	rHev b 6.01 rHev b 8	+
28	RC	+	50 µg/ml	(-)	3,09 kU/l	rHev b 6.01	+

**Tabla 5. 11. Resumen de pruebas diagnósticas en alérgicos al látex. RC: rinoconjuntivitis.  
\* : Reacción sistémica en el test de exposición.**

Si en el caso de los pacientes alérgicos al látex se realiza la clasificación en función de los antecedentes de atopía, tal y como se hizo para los sujetos no alérgicos al látex (no atópicos, atópicos no polínicos y atópicos polínicos), los resultados de las pruebas realizadas en el estudio se resumen en la tabla 5. 12.

<i>Paciente</i>	<i>PC</i>	<i>TEC</i>	<i>TU</i>	<i>IgE</i>	<i>Recombinantes</i>	<i>TAB</i>
<b>No atópicos (n = 16)</b>	Todos (+)	15 (+) 1 (-)	14 (+) 2 (-)	15 (+) 1 (-)	1 (+) rHev b 1	14 (+) 2 (-)
					1 (+) rHev b 3 9 (+) rHev b 5 12 (+) rHev b 6.01	
<b>Atópicos no polínicos (n = 4)</b>	Todos (+)	Todos (+)	3 (+) 1 (-)	Todos (+)	3 (+) rHev b 5 4 (+) rHev b 6.01	Todos (+)
<b>Atópicos polínicos (n = 8)</b>	Todos (+)	7 (+) 1 (-)	7 (+) 1 (-)	Todos (+)	1 (+) rHev b 1	Todos (+)
					1 (+) rHev b 3 3 (+) rHev b 5 3 (+) rHev b 6.01 2 (+) rHev b 8	

Tabla 5. 12. Resultados de las pruebas diagnósticas en los pacientes alérgicos al látex, clasificados según sus antecedentes de atopía.

### 5.1.7.2 No alérgicos al látex

Los 21 pacientes **no atópicos** del grupo control presentaron PC, pruebas de exposición (TEC y TU) y pruebas *in vitro* (IgE específica y TAB) negativos. Sólo en un caso el TAB con látex no fue valorable por presentar anti-IgE negativa.

De los 15 integrantes del grupo de pacientes no alérgicos al látex **atópicos no polínicos** hubo un caso en el que no se consiguió sangre para la determinación del TAB. En otro caso el TAB no fue valorable debido a que el valor de la anti-IgE resultó negativo. El resto de las pruebas (PC, TEC, TU, IgE y TAB) de estos pacientes fueron negativas.

Respecto a los 16 sujetos no alérgicos al látex pero con **alergia al polen** de gramíneas, todos presentaron pruebas *in vivo* con látex (PC, TEC y TU) negativas. Sin embargo, hubo 3 pacientes con IgE positiva frente al látex, uno de ellos con rHev b8 como único recombinante positivo. En los otros 2 casos no se dispuso de suero para realizar el estudio con los alérgenos recombinantes. De los 3 sujetos con IgE positiva, el TAB resultó negativo en 2 de ellos, mientras en el tercero no fue valorable debido a que la anti-IgE dio negativa. Un único caso obtuvo un TAB positivo, a pesar de que la IgE específica frente al látex (k82 y recombinantes) fue negativa.

En la tabla 5. 13. se señalan aquellos pacientes con IgE positiva y TAB positivo o no valorable. No se hace mención a la PC, TEC ni TU debido a que en los 52 pacientes resultaron negativos.

<i>Nº</i> <i>Paciente</i>	<i>Grupo</i>	<i>IgE</i>	<i>Recombinantes</i>	<i>TAB</i>
1	Atópico polínico	(-)	NR	+
17	Atópico no polínico	(-)	NR	NV
38	No atópico	(-)	NR	NV
42	Atópico polínico	(-)	NR	NV
44	Atópico polínico	1,37 kU/l	NR	(-)
45	Atópico polínico	2,03 kU/l	NR	NV
51	Atópico polínico	2,48 kU/l	rHev b 8	(-)

*Tabla 5. 13. Pacientes no alérgicos al látex con IgE positiva y/o TAB positivo o no valorable*

### 5.1.8 Resumen de resultados de pruebas diagnósticas

Todos los pacientes alérgicos al látex presentaron prueba cutánea positiva con el extracto comercializado de látex utilizado debido a que este requisito era criterio de inclusión obligatorio en el estudio. La única concentración que, realizándose por duplicado, resultó positiva en los 28 pacientes, fue la de 500 µg/ml. De igual modo, todos los controles, no alérgicos al látex, tuvieron prueba cutánea negativa con el mismo extracto.

Si bien con las pruebas *in vivo* (TEC y TU) y la determinación de IgE se obtuvieron resultados concluyentes en todos los casos, en el TAB hubo 4 pacientes no alérgicos al látex en los que la prueba no fue valorable debido a que la anti-IgE resultó negativa.

De este modo, analizando los resultados valorables obtenidos con las pruebas diagnósticas consideradas y excluyendo la prueba cutánea por ser criterio de inclusión, el **TEC** es el que **permite diagnosticar correctamente** un mayor número de individuos (**97,5%**), seguido del **TAB (96%)**, **TU e IgE específica (95% ambos)**.

	<i>TEC</i>	<i>TU</i>	<i>IgE</i>	<i>TAB</i>
Pacientes correctamente diagnosticados	97,50% (90,43-99,57)	95,00% (87,01-98,39)	95,00% (87,01-98,39)	96,00% (87,97-98,96)
Sensibilidad	92,86% (75,04-98,75)	85,71% (66,44-95,32)	96,43% (79,76-99,81)	92,86% (75,04-98,75)
Especificidad	100,00% (91,43-99,82)	100,00% (91,43-99,82)	94,23% (83,08-98,50)	97,87% (87,28-99,89)
Valor predictivo positivo	100,00% (83,98-99,65)	100,00% (82,83-99,62)	90,00% (72,32-97,38)	96,30% (79,11-99,81)
Valor predictivo negativo	96,30% (86,16-99,36)	92,86% (81,87-97,69)	98,00% (87,99-99,90)	95,83% (84,57-99,28)

**Tabla 5. 14. Resultados de las pruebas diagnósticas. IC 95%**

Respecto a las **reacciones sistémicas** presentadas en el transcurso de las pruebas de provocación o test de exposición, en nuestro caso el **TU implica mayor riesgo** que el TEC ya que cuadriplica el número de reacciones sistémicas registradas (7,1% en el caso del TEC y 28,6% en el TU). Por otro lado, no se registró ninguna reacción sistémica en el desarrollo de la prueba cutánea.

## **5.2 RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO SOBRE LA EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL CON EXTRACTO DE LÁTEX**

A continuación aparecen expuestos los resultados del ensayo clínico sobre la eficacia de la inmunoterapia sublingual con extracto de látex, divididos en los siguientes apartados:

1. **Pacientes analizados:** Resultados sobre el número inicial de pacientes participantes en el ensayo y el número que terminó cada una de las fases del ensayo.
2. **Cumplimiento del tratamiento:** Resultados sobre el cumplimiento del tratamiento y cuantificación de la medicación sobrante en cada paciente.
3. **Descripción de los resultados de eficacia:** Resultados y análisis de cada una de las variables de eficacia consideradas en el ensayo (PC, TEC, TU, IgE y TAB).
4. **Comparación de la eficacia entre ambos grupos de tratamiento:** Comparación de los resultados obtenidos en las variables analizadas en ambos grupos de tratamiento, activo y placebo, después de un año de tratamiento.
5. **Evaluación de la eficacia después de un año de tratamiento activo:** Resultados de los 22 pacientes que realizaron un año de tratamiento activo (14 sujetos que siguieron tratamiento activo durante el primer año y 8 pacientes que después de haber sido placebo los 12 primeros meses, desearon realizar después un año de activo).
6. **Evaluación de la eficacia después de 2 años de tratamiento activo:** Resultados de los 11 pacientes que llevaron a cabo tratamiento activo durante 2 años.
7. **Reacciones adversas** registradas durante la realización de los tests de exposición a lo largo de los 2 años de duración del ensayo.
8. **Resultados de las pruebas cutáneas con alimentos y otros alérgenos** testados en el ensayo durante los 2 años.

### **5.2.1 Pacientes analizados**

Tal y como se ha indicado con anterioridad, el ensayo se dividió en dos fases. En una primera fase se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, con asignación en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, de un año de duración. En la segunda fase se procedió a la apertura del ciego y los pacientes que así lo desearon, realizaron tratamiento activo durante un año más.

El ensayo lo comenzaron 28 pacientes, 14 recibieron tratamiento activo y 14 recibieron placebo. Un paciente perteneciente a este último grupo, abandonó el ensayo por motivos personales antes de finalizar la primera fase, de tal manera que no llegó a realizar ninguna de las pruebas de la visita V12. De este modo, en el grupo placebo las pruebas de V12 las realizaron 13 pacientes, y no 14.

La segunda fase fue continuada por 22 pacientes. Un sujeto del grupo activo decidió no continuar otro año de tratamiento debido a la aparición de un efecto adverso (prurito en piel), y los 13 activos restantes desearon seguir con la inmunoterapia. De estos últimos, 2 individuos abandonaron la vacuna por motivos personales antes de finalizar el 2º año. Por otro lado, de los 13 pacientes que finalizaron el primer año y recibieron placebo, 9 desearon comenzar con tratamiento activo y uno de ellos decidió retirarse al mes ante la presencia de un efecto adverso que le resultaba moderadamente invalidante (dermatitis intensa en pies). Cuatro pacientes del grupo placebo inicial, después de plantearles la posibilidad de iniciar tratamiento activo, no estuvieron interesados en su realización.

Por lo tanto, de los 28 pacientes que iniciaron el ensayo, 19 individuos finalizaron los 24 meses de tratamiento, de éstos 8 pacientes realizaron tratamiento activo durante 12 meses al haber sido en un principio grupo placebo y 11 pacientes recibieron tratamiento activo durante 24 meses (figura 5. 1.).

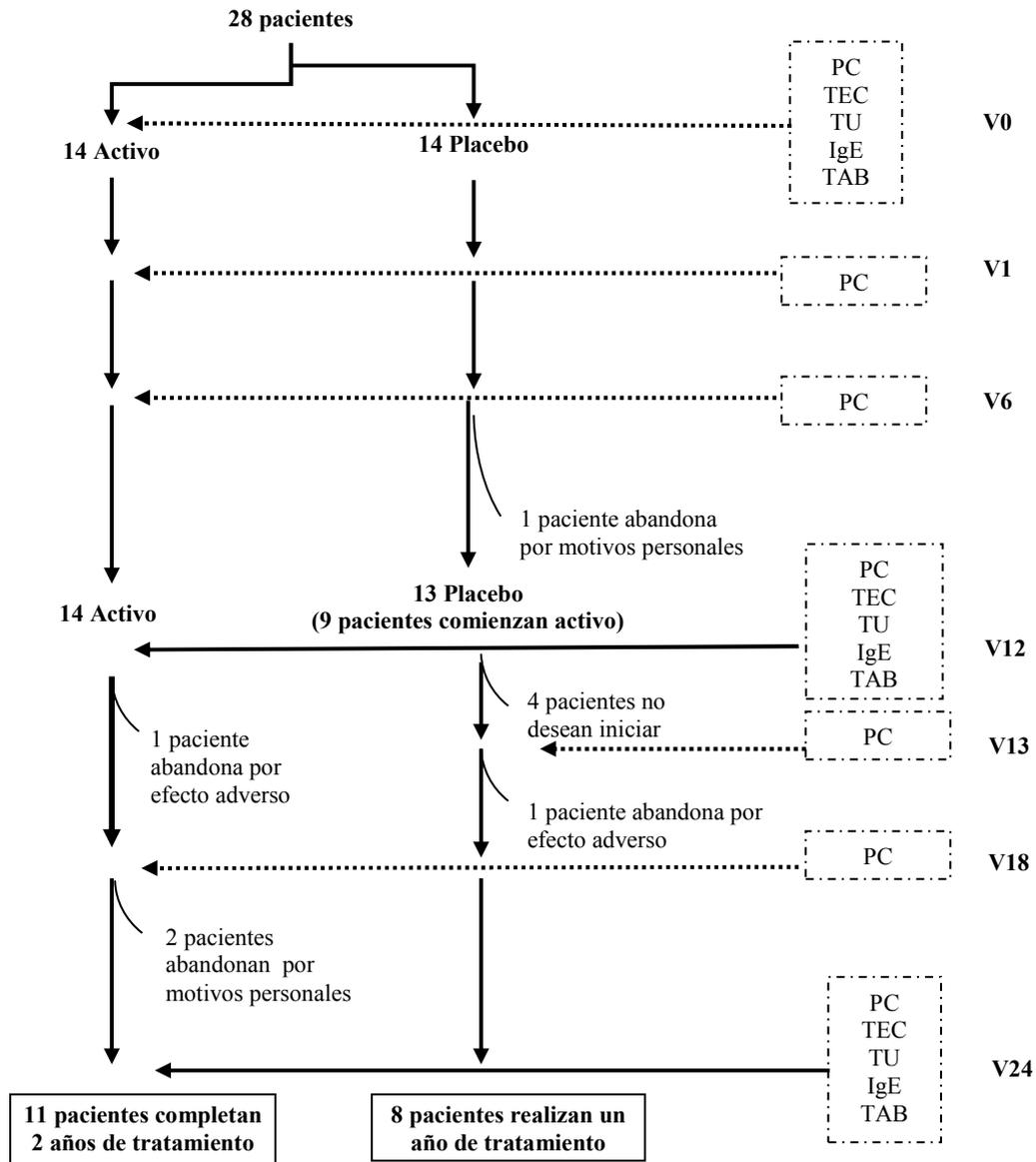


Figura 5. 1. Resumen de desarrollo del ensayo

Las características generales de los pacientes divididos por grupo de tratamiento se resumen en la siguiente tabla. Las diferencias carecen de significación estadística ( $p > 0,05$ ).

	<i>Grupo activo</i>	<i>Grupo control</i>
<i>Nº Pacientes</i>	14	14
<i>Profesión:</i>		
Sanitarios	9	8
Otras	5	6
<i>Síntomas con látex:</i>		
Urticaria	10	11
Rinoconjuntivitis	10	9
Asma	7	1
Anafilaxia	4	2
<i>Otras alergias:</i>		
Alimentos	7	5
Inhalantes	4	6
Ácaros	4	4
Pólenes	2	6
Hongos	2	0
Epitelios	0	2
<i>IgE (k82) mediana*</i>	7,5 kU/l	1,8 kU/l

**Tabla 5. 15. Características de los pacientes alérgicos al látex por grupo de tratamiento.**  
\*  $p < 0,05$

### **5.2.2 Cumplimiento del tratamiento**

La dosis de mantenimiento que cada paciente debía realizar en su domicilio era de 2 gotas/día. En cada una de las visitas del ensayo se confirmó la posología que había seguido cada paciente y los días que referían no haberse aplicado tratamiento. Los frascos “vacíos” fueron devueltos al Hospital, de tal manera que se pudo cuantificar el volumen de medicación sobrante en cada paciente. De esta manera se corroboró de forma objetiva el cumplimiento del tratamiento.

Durante la fase de iniciación se administraron un total de 394 dosis (en un caso hubo que repetir dos dosis por aparición de reacción adversa).

Respecto a la fase de mantenimiento, de las 10.108 dosis previstas (se consideraron las 2 gotas/día como una dosis diaria por paciente, durante un año), los pacientes afirmaron haber realizado de forma aproximada un total de 9.790 dosis (96,85%).

- Los pacientes 13 (placebo) y 19 (activo) estuvieron una semana sin realizar tratamiento.
- Los sujetos 21 (activo) y 23 (placebo) no se administraron el tratamiento durante 15 días.
- El individuo 6 (placebo), se olvidó el tratamiento durante un mes.
- El caso nº 14 (placebo) no hizo tratamiento durante 2 meses.

- El paciente 18 (placebo) decidió retirarse del ensayo por motivos personales tras realizar la visita V6. De este modo sólo llevó a cabo 6 meses de tratamiento (un total de 179, sin considerar aquí los 4 días de iniciación).

Considerando **lo referido por los pacientes** de cada uno de los 2 grupos por separado: En el grupo activo, de las 5.054 dosis previstas, se aplicaron 5.032 dosis (99,56%). En el caso de los pacientes que recibieron placebo la adherencia al tratamiento fue algo menor, realizándose un total de 4.773 dosis (94,44%).

Para un año de tratamiento se proporcionó el frasco 4 de la caja de iniciación (de 5 ml) y 4 cajas de mantenimiento más (cada una con 2 frascos de 5 ml). En la tabla que se adjunta a continuación vienen detallados los **ml sobrantes** en cada paciente. Ha de tenerse en cuenta que algunos pacientes referirían que se les había roto algún frasco sobrante, no siendo posible cuantificar el volumen que quedaba en los mismos.

Activo		Placebo	
Nº paciente	medicación sobrante (ml)	Nº paciente	medicación sobrante (ml)
3	8,3	1	15,3
4	15,1	2	7
5	13,3	6	21
7*	6,3	8	18
11	17,2	9	13,9
12	17	10	18,8
15	9,3	13	22,3
16*	11,9	14	21
19*	11,7	17	20
20	17,6	18	NA
21	NA	22	13,7
24	2,8	23*	12,3
26	21,4	25	2,5
28*	11,7	27	17,1

**Tabla 5. 16. Volumen (ml) de medicación sobrante en cada paciente.\*Falta un frasco. NA: No aporta los frascos sobrantes.**

En el **grupo activo** la media de volumen de tratamiento entregado fue 12,58 ml (IC95% 9,79-19,7), y en el **grupo placebo** los valores se encontraron en 16,2 ml (IC95% 12,27-23,64), sin tratarse de diferencias significativas ( $p = 0,17$ ).

Aunque durante el segundo año también se recogieron los frascos sobrantes, no se midió el volumen residual en cada uno al ver que, en términos generales, la **tasa de cumplimentación** era elevada.

### 5.2.3 Descripción de los resultados de eficacia

A continuación se presentan de forma conjunta los resultados de todas las pruebas complementarias realizadas al comienzo del ensayo (V0), a los 12 meses (V12) y a los 24 meses (V24) en cada uno de los pacientes (Tabla 5.17., Tabla 5. 18., Tabla 5. 19.).

Visita V0 Paciente	Grupo	PC	TEC	TU	IgE	Recombinantes	TAB
1	P	+	0,4 µg/ml	15 min	1,31 kU/l	rHev b 6.01	+
2	P	+	2 µg/ml	30 min	38,2 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
3	A	+	2 µg/ml	5 min	15,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
4	A	+	2 µg/ml	5 min	2,21 kU/l	rHev b 6.01	+
5	A	+	50 µg/ml	5 min	2,99 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
6	P	+	(-)	(-)	1,26 kU/l	rHev b 5	+
7	A	+	50 µg/ml	5 min	1,86 kU/l	rHev b 5	+
8	P	+	10 µg/ml	15 min	0,43 kU/l	rHev b 5	+
9	P	+	(-)	5 min	3,49 kU/l	rHev b 5	+
10	P	+	10 µg/ml	5 min	2,13 kU/l	rHev b 6.01	+
11	A	+	2 µg/ml	15 min	13,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
12	A	+	50 µg/ml	15 min	6,59 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
13	P	+	10 µg/ml	15 min	0,92 kU/l	rHev b 8	+
14	P	+	2 µg/ml	15 min	(-)	(-)	(-)
15	A	+	10 µg/ml	30 min	34,4 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
16	A	+	50 µg/ml	15 min	2,8 kU/l	rHev b 5	+
17	P	+	10 µg/ml	30 min	2,56 kU/l	rHev b 6.01	(-)
18	P	+	10 µg/ml	5 min	1,46 kU/l	rHev b 6.01	+
19	A	+	2 µg/ml	15 min	13,4 kU/l	rHev b 1 rHev b 3 rHev b 5 rHev b 6.01	+
20	A	+	2 µg/ml	30 min	0,44 kU/l	rHev b 6.01	+
21	A	+	10 µg/ml	5 min	8,51 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
22	P	+	50 µg/ml	(-)	5,89 kU/l	rHev b 6.01	+
23	P	+	50 µg/ml	15 min	5,81 kU/l	rHev b 1 rHev b 3	+
24	A	+	2 µg/ml	5 min	41,6 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
25	P	+	10 µg/ml	5 min	0,42 kU/l	(-)	+
26	A	+	50 µg/ml	15 min	13 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
27	P	+	50 µg/ml	(-)	3,9 kU/l	rHev b 6.01 rHev b 8	+
28	A	+	50 µg/ml	(-)	3,09 kU/l	rHev b 6.01	+

Tabla 5. 17. Resumen de las pruebas en V0. P: Placebo. A: Activo. NR: no realizado (abandono). NV: no valorable.

Visita V12 Paciente	Grupo	PC	TEC	TU	IgE	Recombinantes	TAB
1	P	+	10 µg/ml	(-)	2,56 kU/l	rHev b 6.01	+
2	P	+	10 µg/ml	15 min	41,6 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
3	A	+	10 µg/ml	(-)	17,4 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
4	A	+	10 µg/ml	15 min	0,94 kU/l	(-)	(-)
5	A	+	0,4 µg/ml	5 min	4,58 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
6	P	+	(-)	(-)	0,67 kU/l	rHev b 5	+
7	A	+	50 µg/ml	15 min	1,56	rHev b 5	+
8	P	+	(-)	(-)	0,36 kU/l	(-)	+
9	P	+	(-)	5 min	2,24 kU/l	rHev b 5	+
10	P	+	10 µg/ml	5 min	1,18 kU/l	rHev b 6.01	+
11	A	+	10 µg/ml	15 min	37,6 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
12	A	+	50 µg/ml	5 min	10,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	NV
13	P	+	10 µg/ml	5 min	0,73 kU/l	rHev b 8	+
14	P	+	10 µg/ml	15 min	0 kU/l	(-)	+
15	A	+	10 µg/ml	(-)	46,9 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
16	A	+	50 µg/ml	5 min	3,21 kU/l	rHev b 5	+
17	P	+	50 µg/ml	(-)	3,91 kU/l	rHev b 6.01	+
18	P	+	NR	NR	.	NR	NR
19	A	+	10 µg/ml	30 min	34,1 kU/l	rHev b1 rHev b 3 rHev b 5 rHev b 6.01	+
20	A	+	2 µg/ml	(-)	0,56 kU/l	rHev b 6.01	+
21	A	+	(-)	5 min	4,65 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
22	P	+	10 µg/ml	15 min	6,04 kU/l	rHev b 6.01	+
23	P	+	2 µg/ml	(-)	5,03 kU/l	rHev b1 rHev b 3	+
24	A	+	10 µg/ml	5 min	27,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
25	P	+	10 µg/ml	5 min	0 kU/l	(-)	+
26	A	+	10 µg/ml	15 min	77,7 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	NV
27	P	+	(-)	5 min	2,42 kU/l	rHev b 6.01 rHev b 8	+
28	A	+	(-)	(-)	1,17 kU/l	rHev b 6.01	+

Tabla 5. 18. Resumen de las pruebas en V12. P: Placebo. A: Activo. NR: no realizado (abandono). NV: no valorable

Visita V24 Paciente	Grupo	PC	TEC	TU	IgE	Recombinantes	TAB
1	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	P	+	10 µg/ml	5 min	46 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	NV
3	A	+	2 µg/ml	(-)	10,3 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
4	A	+	10 µg/ml	5 min	0,57 kU/l	(-)	(-)
5	A	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	P	+	(-)	(-)	0,38 kU/l	(-)	+
7	A	+	(-)	5 min	1,2 kU/l	rHev b 5	+
8	P	+	(-)	(-)	0 kU/l	(-)	+
9	P	+	(-)	5 min	1,01 kU/l	rHev b 5	-
10	P	+	10 µg/ml	5 min	0,82 kU/l	rHev b 6.01	+
11	A	+	10 µg/ml	5 min	17,5 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	NV
12	A	+	50 µg/ml	5 min	6,16 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	NV
13	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	P	+	10 µg/ml	(-)	0 kU/l	(-)	NV
15	A	+	10 µg/ml	15 min	38,6 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
16	A	+	(-)	5 min	2,14 kU/l	rHev b 5	(-)
17	P	+	50 µg/ml	15 min	2,27 kU/l	rHev b 6.01	(-)
18	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	A	+	10 µg/ml	30 min	20,5 kU/l	rHev b1 rHev b 3 rHev b 5 rHev b 6.01	+
20	A	+	2 µg/ml	(-)	0,97 kU/l	rHev b 6.01	+
21	A	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR
23	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	A	+	10 µg/ml	5 min	19 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
25	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR
26	A	+	2 µg/ml	5 min	16,6 kU/l	rHev b 5 rHev b 6.01	+
27	P	+	(-)	(-)	1,74 kU/l	rHev b 6.01 rHev b 8	+
28	A	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tabla 5. 19. Resumen de las pruebas en V24. P: Placebo. A: Activo. NR: no realizado (abandono). NV: no valorable

En los siguientes apartados se exponen los resultados de cada una de las variables por separado.

### 5.2.3.1 Prueba cutánea

Los resultados obtenidos en las pruebas cutáneas realizadas con los extractos de látex en cada una de las visitas vienen detallados en la siguiente tabla. Los valores hacen referencia al área de las pápulas medida en mm<sup>2</sup>.

		Activo						Placebo						
		V0	V1	V6	V12	V18	V24	V0	V1	V6	V12	V13	V18	V24
<b>500 µg/ml</b>	Media	53.9	56.6	59.8	49.5	42.7	53.0	50.9	49.1	56.5	51.9	55.4	44.0	49.4
	IC95% sup	62.3	64.5	69.0	56.3	49.2	63.3	60.3	58.2	65.9	62.2	72.0	58.5	67.7
	IC95% inf	37.7	43.6	45.5	38.6	33.7	33.9	30.0	31.7	37.0	31.2	28.3	24.2	17.9
	N válido	14	14	14	14	12	11	14	14	13	13	9	8	8
<b>100 µg/ml</b>	Media	34.8	35.6	33.1	37.4	28.4	24.8	37.1	35.4	34.5	30.6	31.9	24.4	25.4
	IC95% sup	40.0	41.2	38.7	42.9	33.1	29.4	44.0	41.4	40.9	36.6	42.1	31.9	35.3
	IC95% inf	23.2	25.6	22.8	28.3	21.2	17.9	22.2	19.6	22.6	20.1	15.8	13.5	8.2
	N válido	14	14	14	14	12	11	14	14	13	13	9	8	8
<b>20 µg/ml</b>	Media	21.2	24.0	20.9	22.0	18.4	17.7	22.1	23.2	22.9	19.5	21.2	18.2	18.4
	IC95% sup	24.6	27.7	24.3	25.2	21.1	20.9	31.8	27.1	27.5	23.2	28.3	23.8	28.8
	IC95% inf	15.4	17.4	15.5	17.2	14.6	12.3	6.4	13.2	14.0	12.1	8.7	9.2	1.8
	N válido	14	14	14	14	12	11	14	14	13	13	9	8	8
<b>4 µg/ml</b>	Media	13.0	13.7	14.4	16.2	12.2	11.7	14.2	14.0	15.9	13.2	12.1	9.2	8.5
	IC95% sup	17.7	15.9	16.7	18.9	14.5	18.9	18.7	18.7	22.4	18.8	15.7	8.2	8.2
	IC95% inf	4.0	9.4	9.5	12.0	8.3	3.2	2.6	4.0	4.2	3.9	0.5	0.2	0.2
	N válido	14	14	14	14	12	11	14	14	13	13	9	8	8
<b>SSF</b>	Media	0.0	0.3	1.1	0.4	1.2	1.6	0.0	1.5	0.0	0.7	0.4	0.4	0.0
	IC95% sup	0.1	15.9	0.4	0.2	0.5	0.9	0.1	18.7	0.1	0.3	0.4	0.5	0.1
	IC95% inf	0.1	9.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	4.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	N válido	14	14	14	14	12	11	14	14	13	13	9	8	8
<b>Hist</b>	Media	39.3	44.4	47.8	43.5	38.0	37.9	45.9	43.3	48.7	44.3	44.4	39.1	37.0
	IC95% sup	42.8	49.1	53.0	48.7	42.9	41.4	51.2	48.0	53.7	50.3	51.8	44.8	43.2
	IC95% inf	35.2	38.1	41.0	36.1	31.9	34.1	38.3	37.2	42.3	35.8	35.4	32.8	29.8
	N válido	14	14	14	14	12	11	14	14	13	13	9	8	8

**Tabla 5. 20. Resultados de las pruebas cutáneas a lo largo de los 24 meses.**

La evolución del área de la pápula (medida en  $\text{mm}^2$ ) obtenida con cada concentración a lo largo de los 24 meses se muestra de forma gráfica en la figura 5. 2:

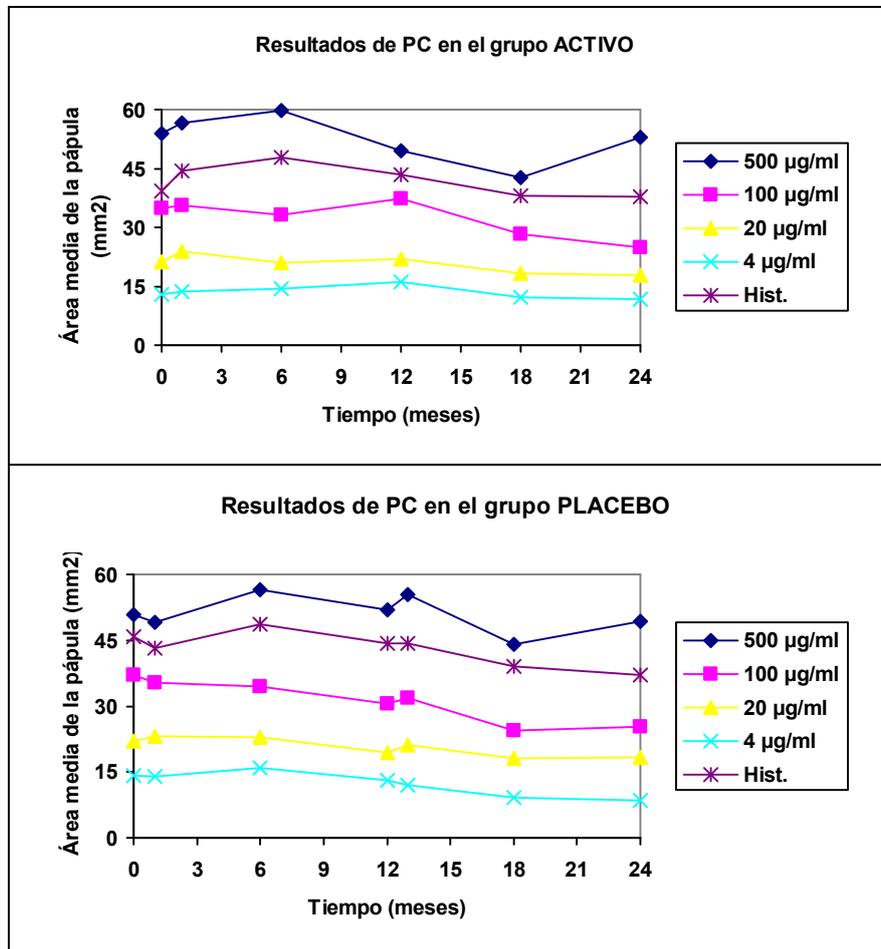


Figura 5. 2. Resultados de las pruebas cutáneas en el grupo activo y en el inicial grupo placebo.

En la figura 5.3. aparecen representados los resultados del grupo placebo separados en 2 gráficos. En el primero se muestran los resultados obtenidos durante los primeros 12 meses del estudio, en los que recibieron tratamiento placebo. En el segundo gráfico quedan reflejados los datos de aquellos pacientes de este grupo que, una vez abierto el ciego, decidieron realizar 12 meses de tratamiento activo.

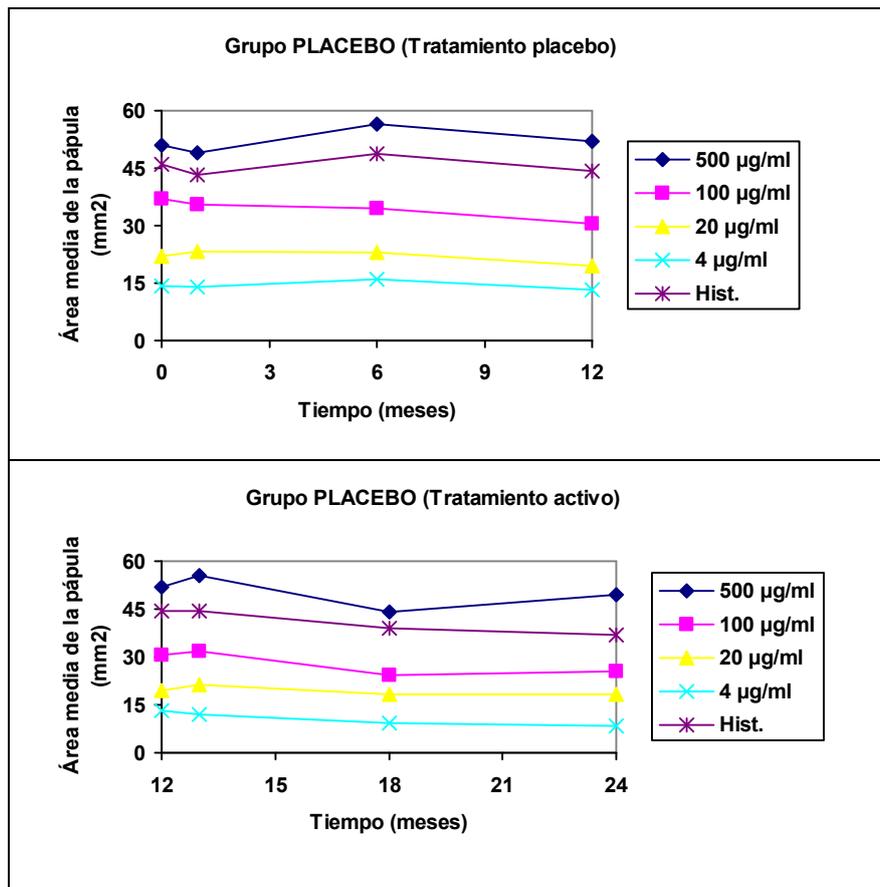


Figura 5. 3. Resultados de las pruebas cutáneas en el grupo placebo.

### 5.2.3.2 Test de exposición conjuntival

En la Tabla 5. 21. se resumen los resultados del TEC de todos los pacientes en cada una de las visitas.

Activo				Placebo			
Nº paciente	TEC V0	TEC V12	TEC V24	Nº paciente	TEC V0	TEC V12	TEC V24
3	2	10	2	1	0,4	10	NR
4	2	10	10	2	2	10	10
5	50	0,4	NR	6	(-)	(-)	(-)
7	50	50	(-)	8	10	(-)	(-)
11	2	10	10	9	(-)	(-)	(-)
12	50	50	50	10	10	10	10
15	10	10	10	13	10	10	NR
16	50	50	(-)	14	2	10	10
19	2	10	10	17	10	50	50
20	2	2	2	18	10	NR	NR
21	10	(-)	NR	22	50	10	NR
24	2	10	10	23	50	2	NR
26	50	10	2	25	10	10	NR
28	50	(-)	NR	27	50	(-)	(-)

Tabla 5. 21. Concentraciones del extracto (µg/ml) a las que resulta positivo el TEC. (-): Negativo. NR: No realizado (abandono)

En la figura 5.4. aparecen representados los resultados obtenidos en el TEC en ambos grupos (activo y placebo) con todas las concentraciones, y en cada una de las visitas. En el grupo placebo, los datos mostrados en V0 y V12 son los registrados después de hacer un año de placebo. Los valores indicados en V24 son los obtenidos en aquellos pacientes del inicial grupo placebo que, una vez abierto el ciego, desearon realizar un año de activo.

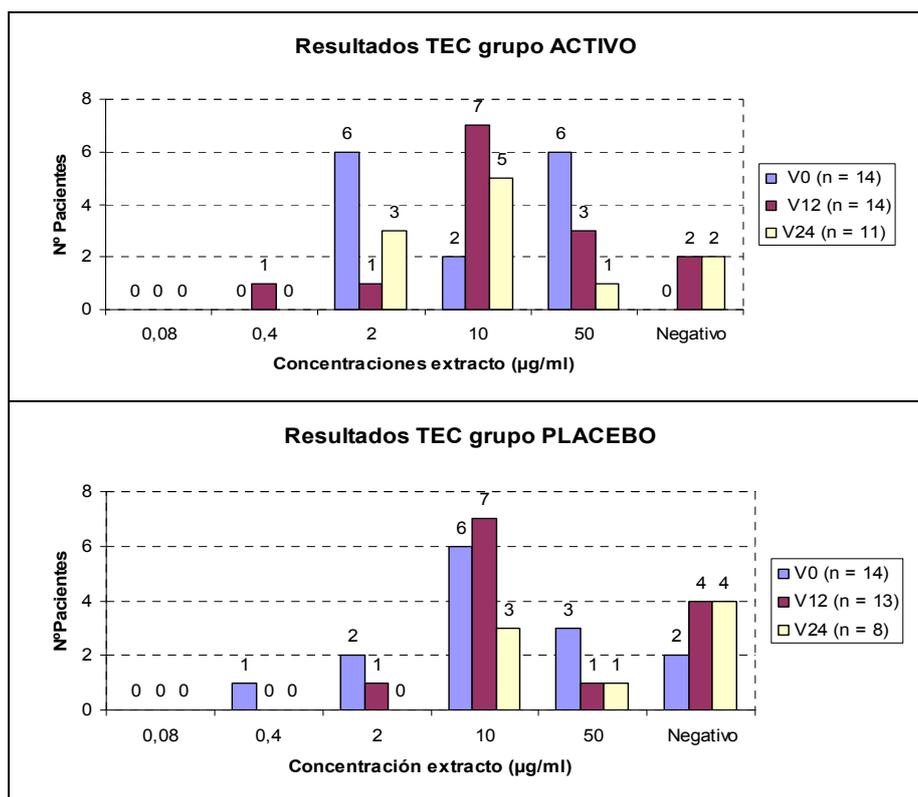


Figura 5. 4. Resultados del TEC a lo largo de los 24 meses.

### 5.2.3.3 Test de uso

En la Tabla 5. 22. se muestran los resultados obtenidos en el TU a lo largo de los 2 años del estudio:

Activo				Placebo			
Nº paciente	TU V0	TU V12	TU V24	Nº paciente	TU V0	TU V12	TU V24
3	5	(-)	(-)	1	15	(-)	NR
4	5	15	5	2	30	15	5
5	5	5	NR	6	(-)	(-)	(-)
7	5	15	5	8	15	(-)	(-)
11	15	15	5	9	5	5	5
12	15	5	5	10	5	5	5
15	30	(-)	15	13	15	5	NR
16	15	5	5	14	15	15	(-)
19	15	30	30	17	30	(-)	15
20	30	(-)	(-)	18	5	NR	NR
21	5	5	NR	22	(-)	15	NR
24	5	5	5	23	15	(-)	NR
26	15	15	5	25	5	5	NR
28	(-)	(-)	NR	27	(-)	5	(-)

Tabla 5. 22. Tiempo (en minutos) en el que resulta positivo el TU. (-): Negativo. NR: No realizado (abandono)

En la figura 5.5. aparecen representados de forma esquemática los resultados obtenidos en el TU en cada una de las visitas, en ambos grupos, activo y placebo. En este último grupo, los datos mostrados en V0 y V12 son los registrados después de hacer un año de placebo. Los valores indicados en V24 son los obtenidos en aquellos pacientes del inicial grupo placebo que, una vez abierto el ciego, desearon realizar un año de activo.

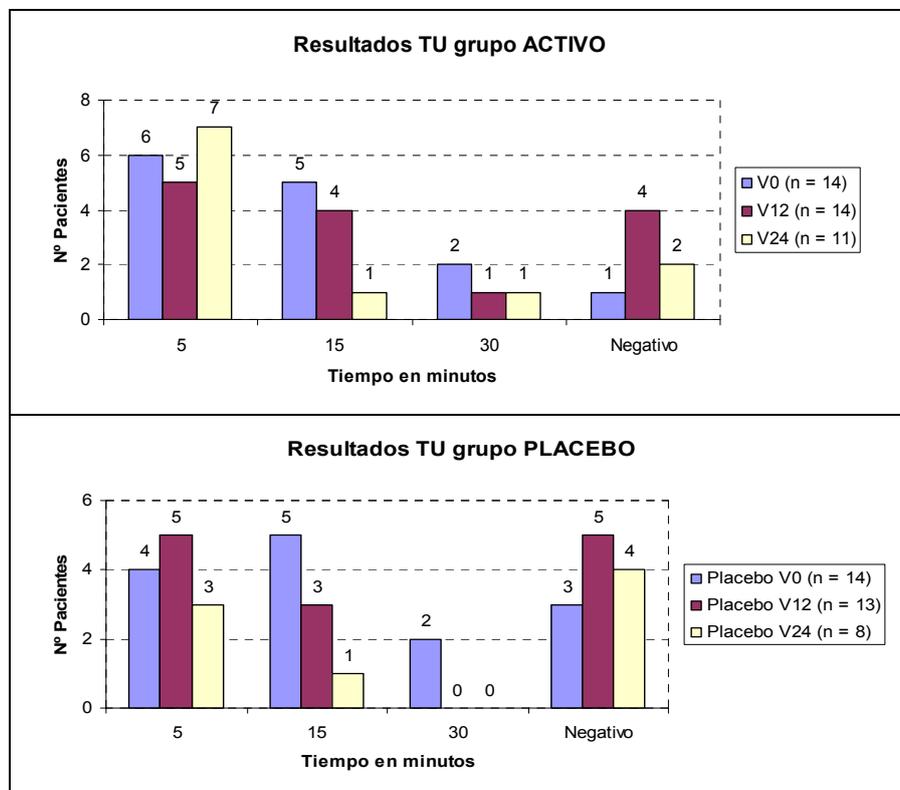


Figura 5. 5. Resultados del TU a lo largo de los 24 meses.

### 5.2.3.4 IgE específica

En la Tabla 5. 23. se detallan el número de pacientes que han presentado determinaciones de IgE específica positivas frente al látex (k82) y los recombinantes probados.

	k82	rHevb1	rHevb3	rHevb5	rHevb6	rHevb8
V0 (n = 28)	27	2	2	15	19	2
V12 (n = 27)	26	2	2	14	17	2
V24 (n = 19)	17	1	1	11	12	1

Tabla 5. 23. Resultados positivos de IgE específica en los integrantes del ensayo

En los gráficos de la figura 5. 6. viene detallado el número de resultados positivos de cada grupo en cada una de las visitas. Los datos obtenidos en V24 en el grupo placebo son los de aquellos pacientes que, una vez abierto el ciego, desearon realizar un año de tratamiento activo.

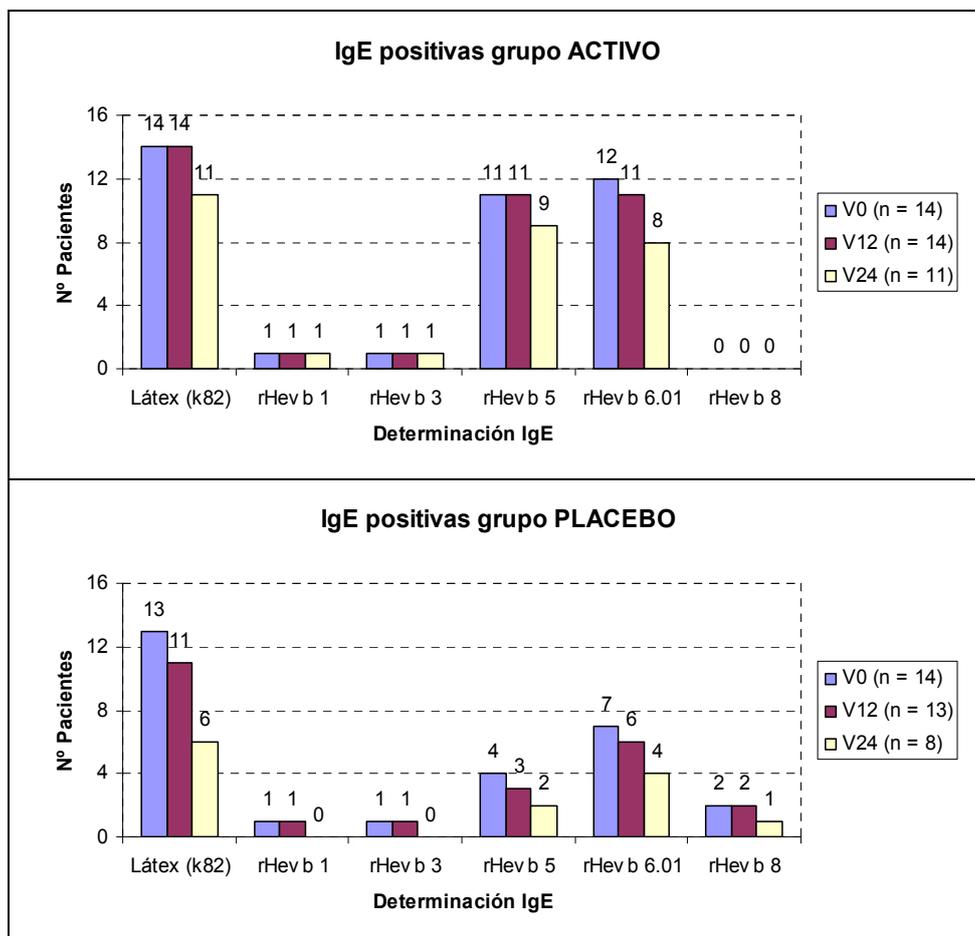


Figura 5. 6. IgE positivas a lo largo de los 24 meses.

Los alérgenos recombinantes mayoritarios fueron rHev b 5 y rHev b 6.01. Debido a que con los otros alérgenos las positividades fueron escasas en número, únicamente se

calculó el valor medio de IgE específica de látex (k82), rHev b 5 y rHev b 6.01, cuyos datos vienen resumidos en las tablas que a continuación se adjuntan:

<i>IgE látex(k82)</i>			
	<i>V0</i>	<i>V12</i>	<i>V24</i>
<i>Activo</i>	11,39 (4,88-19,70)	19,14 (7,08-31,21)	12,14 (5,19-19,09)
<i>Placebo</i>	4,84 (-0,28-9,97)	5,13 (-0,91-11,18)	6,53 (-4,54-17,59)

**Tabla 5. 24. Resumen valores de IgE específica k82 en cada visita (media  $\pm$  IC 95%)**

<i>rHev b 5</i>			
	<i>V0</i>	<i>V12</i>	<i>V24</i>
<i>Activo</i>	5,70 (2,98-4,82)	10,80 (0,36-21,24)	5,07 (2,12-8,01)
<i>Placebo</i>	2,11 (-1,47-5,70)	2,34 (-1,92-6,61)	3 (-2,69-8,69)

**Tabla 5. 25. Resumen valores de IgE específica rHev b 5 en cada visita (media  $\pm$  IC 95%)**

<i>rHevb 6.01)</i>			
	<i>V0</i>	<i>V12</i>	<i>V24</i>
<i>Activo</i>	5,83 (0,25-11,41)	8,32 (1,42-15,22)	6,83 (0,43-13,24)
<i>Placebo</i>	1,69 (0,03-3,335)	1,82 (-0,32-3,97)	2,91 (-1,71-7,54)

**Tabla 5. 26. Resumen valores de IgE específica rHev b 6 en cada visita (media  $\pm$  IC 95%)**

La evolución de la determinación de la IgE media con los alérgenos k82, rHev b 5 y rHev b 6.01 se muestra de forma gráfica en la figura 5.7. Los datos obtenidos en V24 en el grupo placebo son los registrados en aquellos pacientes que, una vez abierto el ciego, desearon realizar un año de tratamiento activo.

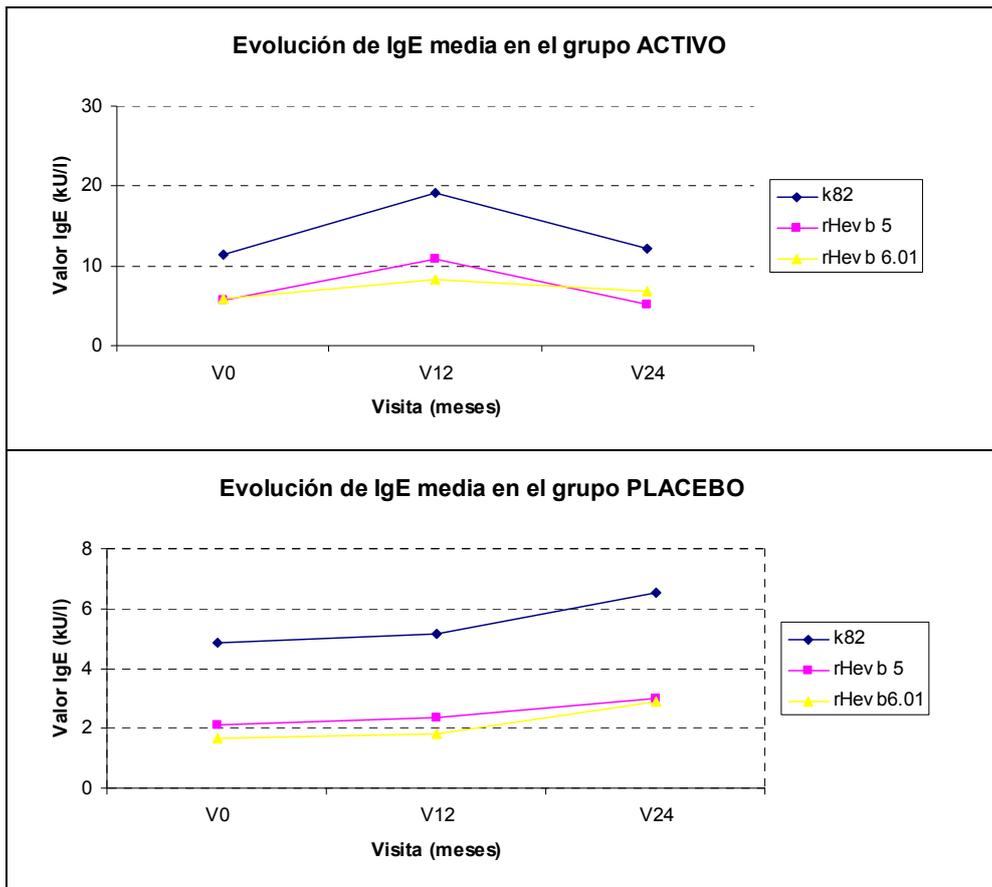


Figura 5. 7. Evolución de la IgE en ambos grupos de tratamiento.

### 5.2.3.5 Test de activación de basófilos

Los resultados del otro test *in vitro* realizado, el TAB, de cada grupo en cada una de las visitas vienen detallados en la siguiente tabla:

Activo				Placebo			
Nº paciente	TAB V0	TAB V12	TAB V24	Nº paciente	TAB V0	TAB V12	TAB V24
3	(+)	(+)	(+)	1	(+)	(+)	NR
4	(+)	(-)	(-)	2	(+)	(+)	NV
5	(+)	(+)	NR	6	(+)	(+)	(+)
7	(+)	(+)	(+)	8	(+)	(+)	(+)
11	(+)	(+)	NV	9	(+)	(+)	(-)
12	(+)	NV	NV	10	(+)	(+)	(+)
15	(+)	(+)	(+)	13	(+)	(+)	NR
16	(+)	(+)	(-)	14	(-)	(+)	NV
19	(+)	(+)	(+)	17	(-)	(+)	(-)
20	(+)	(+)	(+)	18	(+)	NR	NR
21	(+)	(+)	NR	22	(+)	(+)	NR
24	(+)	(+)	(+)	23	(+)	(+)	NR
26	(+)	NV	(+)	25	(+)	(+)	NR
28	(+)	(+)	NR	27	(+)	(+)	(+)

Tabla 5. 27. Resultados Test de uso. NR: no realizado (abandono). NV: no valorable.

En la figura 5.8. aparecen representados los resultados obtenidos en el TAB en cada una de las visitas, en ambos grupos, activo y placebo. En este último grupo, los datos

mostrados en V0 y V12 son los registrados después de hacer un año de placebo. Los valores indicados en V24 son los obtenidos en aquellos pacientes del inicial grupo placebo que, una vez abierto el ciego, desearon realizar un año de activo.

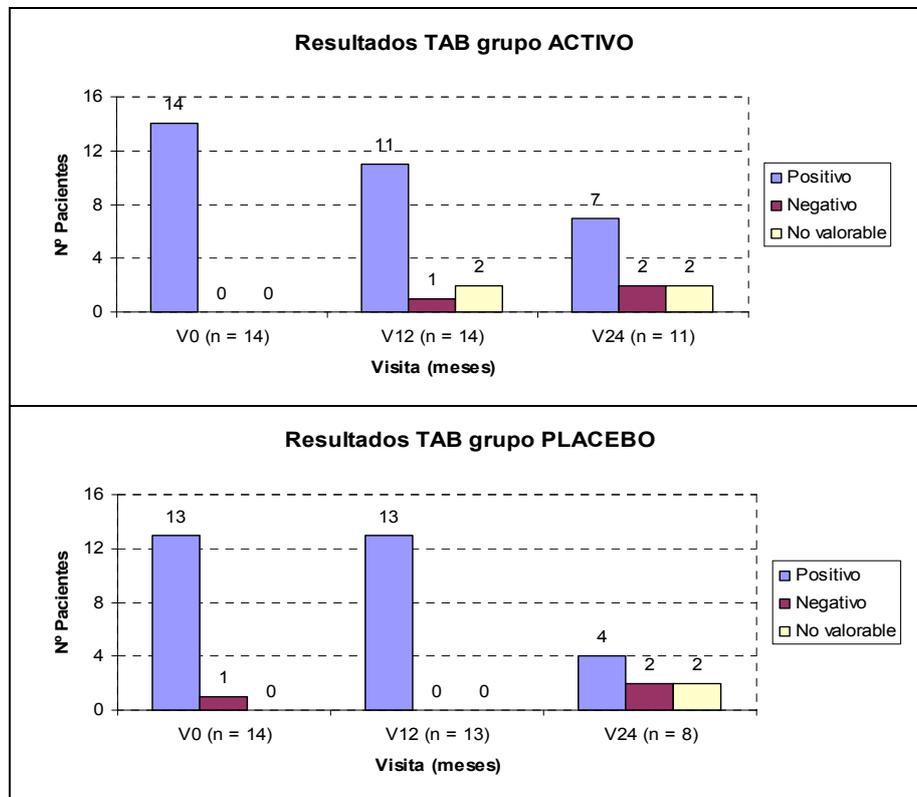


Figura 5. 8. Resultados del TAB en ambos grupos de tratamiento

Los valores medios del TAB en cada uno de los tiempos vienen especificados en la tabla 5.26. En ellos se excluyen los valores de los TAB no valorables, y el número de cada uno de ellos en cada visita puede verse detallado en la figura 5.8.

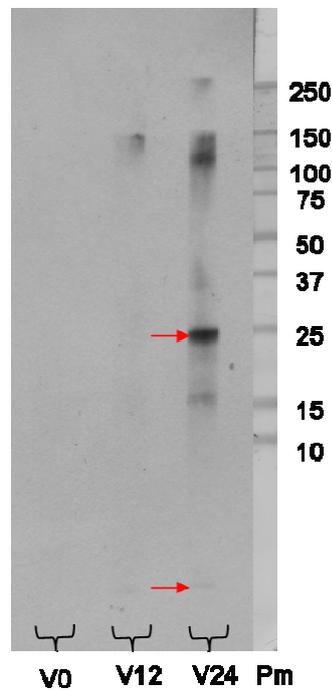
	V0	V12	V24
<b>Activo</b>	54,02 (40,96-67,08)	62,76 (46,55-78,96)	37,03 (17,35-56,71)
<b>Placebo</b>	36,09 (20,77-51,40)	44,40 (41,40-62)	33,65 (11,48-65,03)

Tabla 5. 28. Resumen de los valores del TAB en cada una de las visitas (media  $\pm$  IC 95%)

### 5.2.3.6 Inmunoblot

Se realizaron los inmunoblots con los sueros de los pacientes en cada uno de los tiempos previstos (V0 y V12, y V24). La puesta a punto del inmunoblot incluyó distintas aproximaciones técnicas: precipitación de las proteínas del extracto con ácido fosfotúngstico, soluciones de bloqueo, tiempos de incubación, sistemas de revelado. Sin embargo, no se consiguió visualizar bandas claras de reconocimiento de IgE específica que permitieran un correcto y adecuado análisis.

A modo de ejemplo se muestra uno de los Inmunoblot en el que las bandas se ven con mayor claridad (Imagen 5.1.). Se trata del obtenido con el suero del paciente nº19 (realizó 2 años de tratamiento activo) en el que únicamente se identificaban bandas en V24, y no en V0 y V12.



*Imagen 5.1. Inmunoblot del paciente nº19 con el suero obtenido en la visita inicial (V0), a los 12 y 24 meses (v12 y V24 respectivamente). A la derecha aparecen los pesos moleculares (en kDa).*

#### 5.2.4 Análisis de eficacia del primer año ACTIVO FRENTE A PLACEBO

En este apartado se compara el grupo activo con el placebo al final del año de tratamiento en doble ciego. Sólo se tuvieron en cuenta los datos correspondientes a los pacientes que terminaron el estudio (un paciente del grupo placebo abandonó el estudio antes de finalizar el año).

Como resumen de lo que a continuación se expone con detalle, cabe decir que después de realizar un año de tratamiento, no se observaron diferencias significativas entre los grupos activo y placebo en ninguna de las variables de eficacia analizadas (PC, TEC, TU, IgE y TAB).

##### 5.2.4.1 Prueba cutánea

Se comparó la reactividad cutánea de los dos grupos de tratamiento, activo y placebo, a cada tiempo de control (V0, V1, V6, V12). Los resultados se expresan como Índice de tolerancia cutánea (ITC) acompañados de sus intervalos de confianza al 95%.

En términos generales, un  $ITC > 1$  indicaría una menor reactividad del grupo placebo, lo que implica que sería precisa una concentración de extracto mayor para conseguir la misma respuesta cutánea.

	Activo vs Placebo
<b>V0</b>	2.45 [0.59-13.95]
<b>V1</b>	2.49 [0.74-10.59]
<b>V6</b>	1.53 [0.48-5.32]
<b>V12</b>	3.11 [0.87-15.26]

**Tabla 5. 29. Comparación de ITC entre grupos (IC del 95%).**

El  $ITC > 1$  indica una menor reactividad del grupo placebo

No se observan diferencias significativas

Tal y como se detalla en la tabla 5. 29., si se comparan los resultados en cada una de las visitas realizadas a lo largo del primer año (V0, V1, V6, V12), se observa que en todas ellas la reactividad del grupo placebo es menor que la del grupo activo. La mayor diferencia se objetiva en V12, y la diferencia menor, en V6 (Tabla 5. 23.). Sin embargo, en ningún caso resultan diferencias de significación estadística.

Si solamente se analizan los datos del extracto más concentrado (500  $\mu\text{g/ml}$ ), en el grupo activo se evidencia una tendencia final a obtener un área de pápula de menor tamaño respecto a V0, que no sucede en el grupo placebo. Sin embargo, al igual que lo señalado con anterioridad, se trata de diferencias no significativas.

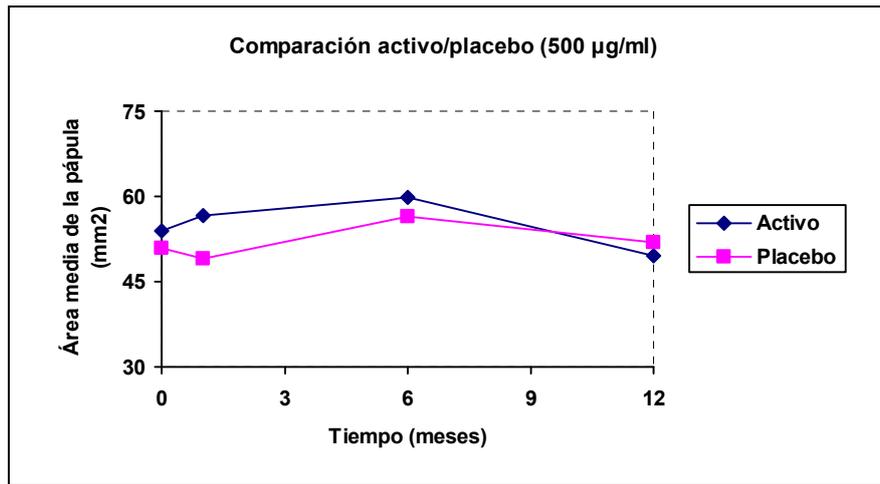


Figura 5. 9. Comparación de la evolución del resultado de la PC grupo activo/placebo

En conclusión, *no se observan diferencias estadísticamente significativas* en lo que a prueba cutánea se refiere si comparamos los resultados *entre activo y placebo ni al inicio del ensayo ni después de realizar un año de tratamiento.*

#### 5.2.4.2 Test de exposición conjuntival

Los resultados del TEC de ambos grupos una vez realizado un año de tratamiento (V0 y V12) vienen resumidos en la Tabla 5. 30. En ella se hace constar la valoración global final en lo que a mejoría/empeoramiento se refiere:

Activo				Placebo			
Nº paciente	TEC V0	TEC V12		Nº paciente	TEC V0	TEC V12	
3	2	10	Mejora	1	0,4	10	Mejora
4	2	10	Mejora	2	2	10	Mejora
5	50	0,4	Empeora	6	(-)	(-)	Igual
7	50	50	Igual	8	10	(-)	Mejora
11	2	10	Mejora	9	(-)	(-)	Igual
12	50	50	Igual	10	10	10	Igual
15	10	10	Igual	13	10	10	Igual
16	50	50	Igual	14	2	10	Mejora
19	2	10	Mejora	17	10	50	Mejora
20	2	2	Igual	18	10	NR	NV
21	10	(-)	Mejora	22	50	10	Empeora
24	2	10	Mejora	23	50	2	Empeora
26	50	10	Empeora	25	10	10	Igual
28	50	(-)	Mejora	27	50	(-)	Mejora

Tabla 5. 30. Concentraciones en µg/ml a las que resulta positivo el TEC. (-): Negativo. NR: No realizado (abandono). NV: No valorable.

En las pruebas realizadas por el **grupo activo** en la visita inicial (V0), el TEC fue positivo en los 14 pacientes. En la visita realizada al año de tratamiento (V12) el TEC resultó positivo en 12 individuos, negativizándose en 2 casos. En lo que al grupo **placebo** se refiere, en V0 el test obtuvo resultado positivo en 12 sujetos y negativo en 2. Sin embargo, en V12 se obtuvieron 9 positivos y 4 negativos.

Por lo tanto, el TEC se negativizó en 2 pacientes que recibieron activo. En el placebo se negativizó en 2 casos puesto que los otros dos ya habían presentado un TEC negativo 12 meses antes.

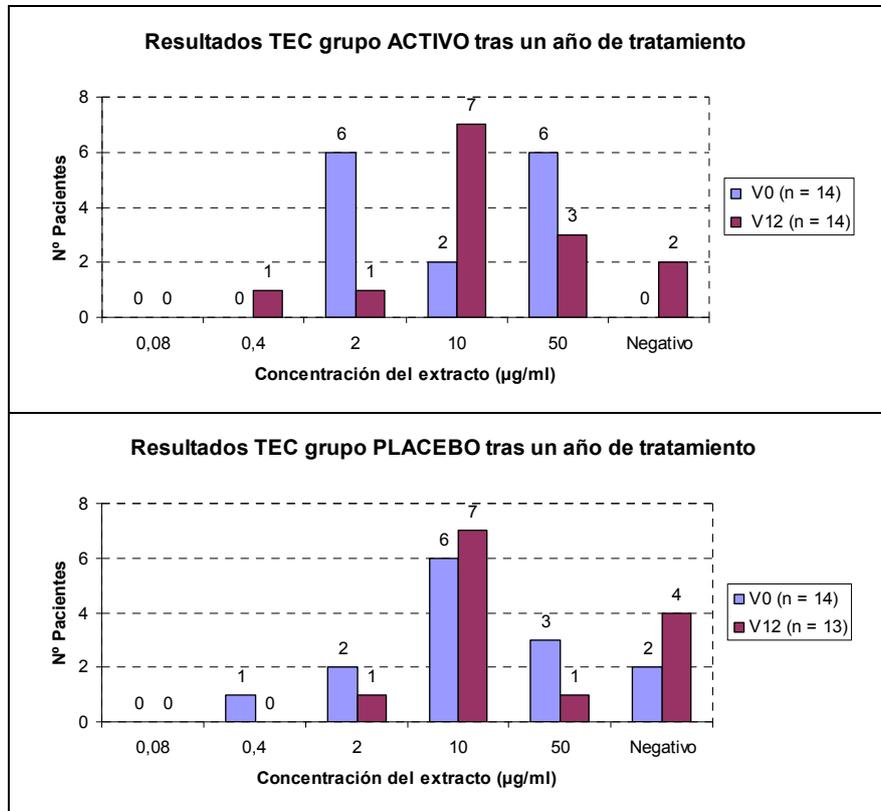


Figura 5. 11. Resultados del TEC tras un año de tratamiento.

Si se comparan los resultados individuales obtenidos en la visita inicial (V0) y la visita realizada al año (V12) en cada uno de los grupos, se objetiva que aquellos que recibieron tratamiento **activo**, mejoran el 50% (7/14), empeoran el 14,3% (2/14) y el 35,7% de los pacientes (5/14) obtienen el mismo resultado en el TEC. Por otro lado, en el grupo de sujetos que recibieron **placebo** durante un año (n = 13), mejoran el 46,1% (6/13), empeoran el 15,4% (2/13) y, finalmente el 38,46% (5/13) permanecen con el mismo resultado en el test de exposición. Estos datos se muestran en la tabla y gráfico que vienen a continuación:

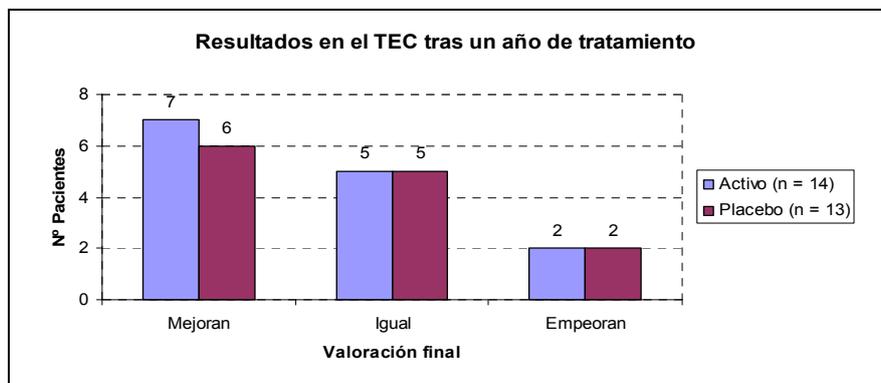


Figura 5. 12. Resultados globales del TEC tras un año de tratamiento.

Realizando una estimación en cada uno de los grupos de la concentración en la que se conseguiría un resultado positivo con una puntuación de 5 (DC5), los datos obtenidos en la visita inicial (V0) y a los 12 meses de tratamiento (V12) son los que se indican en la siguiente tabla:

	<i>DC5 V0</i>	<i>DC5 V12</i>
<i>Activo</i>	16,58 (6,83-26,34)	27,10 (7,79-46,41)
<i>Placebo</i>	24,36 (6,11-42,61)	35,21 (2,48-67,94)

*Tabla 5. 31. Media de DC5 en µg/ml en cada uno de los grupos (Intervalo de confianza 95%)*

**Comparando los resultados entre ambos grupos** (activo/placebo) no se objetivan diferencias estadísticamente significativas al inicio del ensayo ( $p = 0,748$ ) ni transcurridos 12 meses de tratamiento ( $p = 0,76$ ).

Por lo tanto, se puede concluir diciendo que *no se demuestran cambios significativos en los resultados obtenidos en el TEC entre los grupos activo y placebo después de realizar un año de tratamiento.*

#### 5.2.4.3 Test de uso

Los resultados del TU de ambos grupos una vez realizado un año de tratamiento (V0 y V12) vienen resumidos en la siguiente tabla. En ella se hace constar la valoración global final en lo que a mejoría/empeoramiento se refiere:

Activo				Placebo			
<i>Nº paciente</i>	<i>TU V0</i>	<i>TU V12</i>		<i>Nº paciente</i>	<i>TU V0</i>	<i>TU V12</i>	
3	5	(-)	Mejora	1	15	(-)	Mejora
4	5	15	Mejora	2	30	15	Empeora
5	5	5	Igual	6	(-)	(-)	Igual
7	5	15	Mejora	8	15	(-)	Mejora
11	15	15	Igual	9	5	5	Igual
12	15	5	Empeora	10	5	5	Igual
15	30	(-)	Mejora	13	15	5	Empeora
16	15	5	Empeora	14	15	15	Igual
19	15	30	Mejora	17	30	(-)	Mejora
20	30	(-)	Mejora	18	5	NR	NV
21	5	5	Igual	22	(-)	15	Empeora
24	5	5	Igual	23	15	(-)	Mejora
26	15	15	Igual	25	5	5	Igual
28	(-)	(-)	Igual	27	(-)	5	Empeora

*Tabla 5. 32. Tiempo en minutos en el que resulta positivo el TU. (-): Negativo. NR: no realizado (abandono). NV: No valorable.*

En lo referente al TU en el grupo **activo** en V0, el test fue positivo en 13 casos y negativo en uno. En V12 los resultados variaron, siendo positivos en 10 pacientes y negativo en 4. Por otro lado, en el caso del grupo **placebo** en V0, 11 sujetos obtuvieron un TU positivo y 3, negativo. En V12, 8 placebos fueron positivos y 5 negativos, y solamente uno de estos últimos había presentado TU negativo con anterioridad.

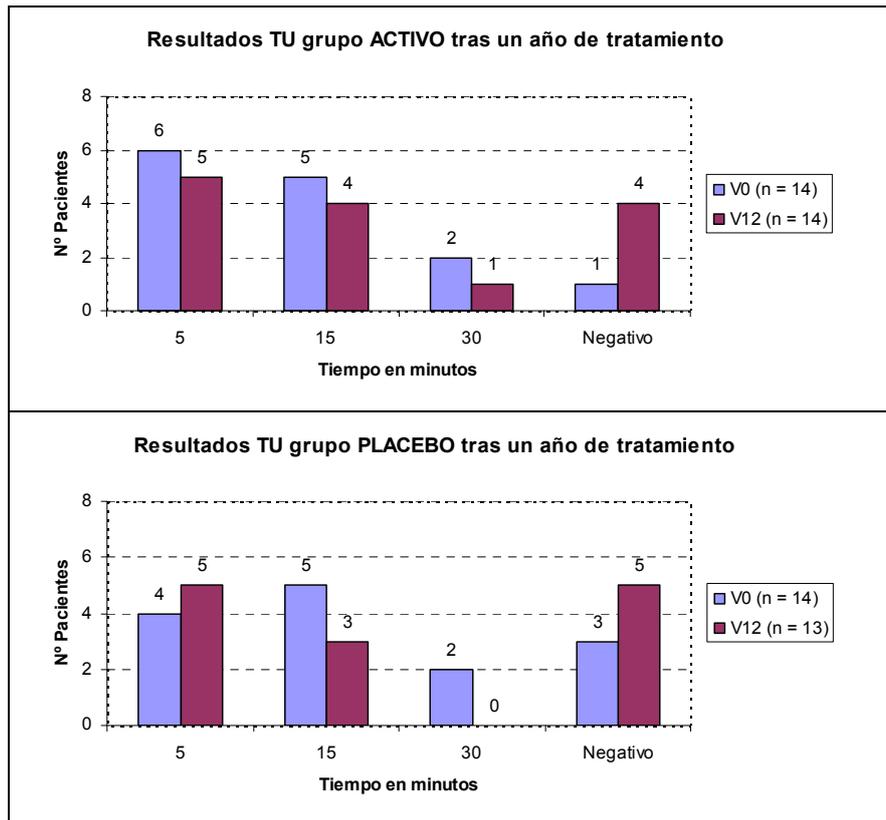


Figura 5. 13. Resultados del TU tras un año de tratamiento.

Observando los datos en conjunto de cada grupo, se establece que en el grupo **activo** 42,8% (6/14) individuos mejoran, 14,3% (2/14) empeoran y 35,7% (6/14) obtienen el mismo resultado. Respecto al grupo **placebo**, en el 30,75% (4/13) de los sujetos los resultados del TU mejoran, empeoran también en el 30,75% (4/13) y en el 38,5% (5/13) no hay cambios.

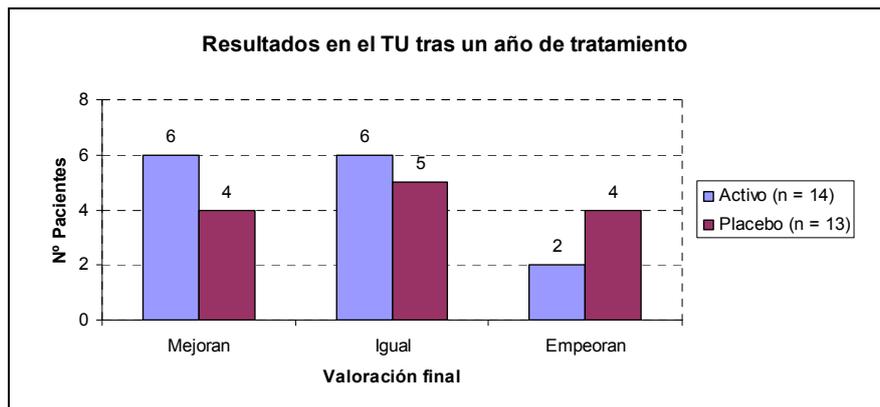


Figura 5. 14. Resultados globales del TU tras un año de tratamiento.

Realizando una estimación en cada uno de los grupos del tiempo en el que se conseguiría un resultado positivo, es decir una puntuación de 5 en el test de uso (TU5), los datos obtenidos en cada uno de los grupos al inicio (V0) y final del tratamiento (V12), son los reflejados en la siguiente tabla.

	<i>TU5V0</i>	<i>TU5V12</i>
<i>Activo</i>	23,8 (-1,77-49,38)	18,48 (9,61-27,36)
<i>Placebo</i>	28,55 (6,55-50,56)	64,04 (-2,30-130,38)

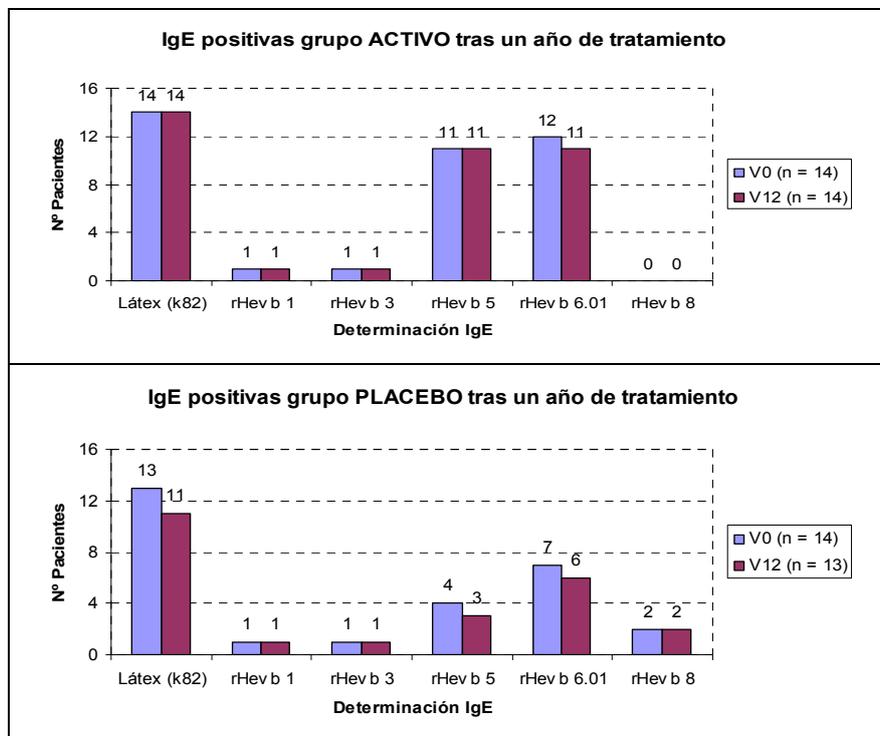
**Tabla 5. 33. Media de TU5 en minutos en cada uno de los grupos (Intervalo de confianza 95%)**

**Comparando los resultados entre ambos grupos** (activo/placebo) no se objetivan diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio ( $p = 0,23$ ) ni transcurridos 12 meses de tratamiento ( $p = 0,59$ ).

Por lo tanto, después *no se demuestran cambios significativos en lo que al TU se refiere entre los grupos activo y placebo después de realizar un año de tratamiento.*

#### 5.2.4.4 IgE específica

En los siguientes gráficos se resume el número de resultados positivos en la determinación de IgE en cada una de las visitas.



**Figura 5. 15. Resultados de IgE (k82 y recombinantes) tras un año de tratamiento.**

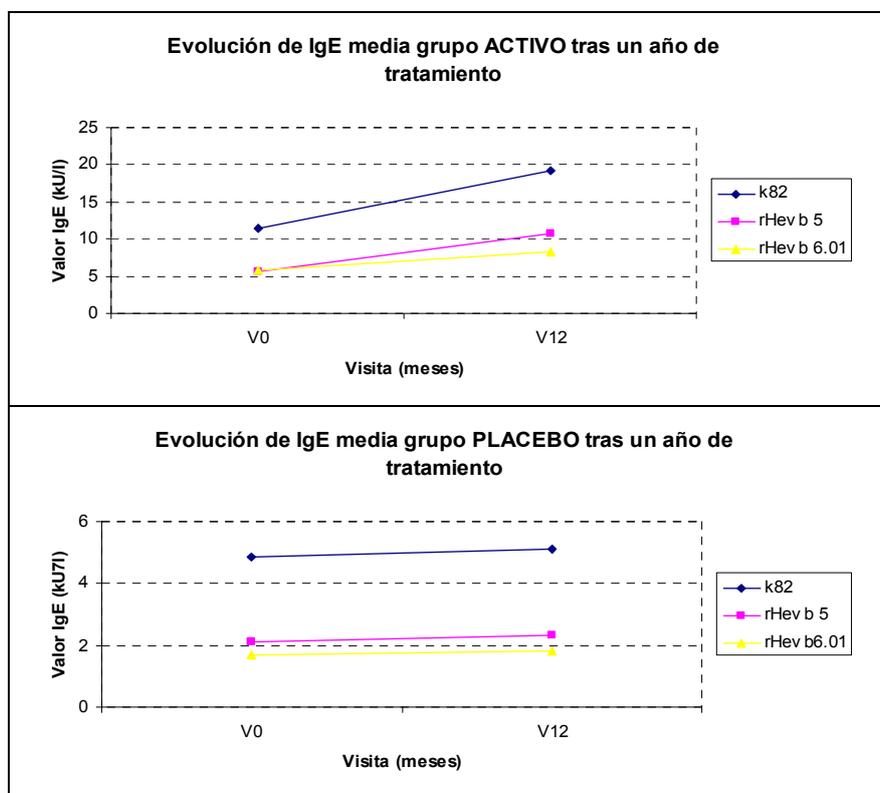
Además del k82 (IgE látex), que aparece positivo en la gran mayoría de los casos, los alérgenos recombinantes mayoritarios, tanto en el grupo activo como en el placebo, fueron rHev b 5 y rHev b 6.01. Los valores medios de estas determinaciones aparecen resumidos a continuación.

	<i>IgE látex(k82)</i>		<i>rHev b 5</i>		<i>rHevb 6.01</i>	
	<i>V0</i>	<i>V12</i>	<i>V0</i>	<i>V12</i>	<i>V0</i>	<i>V12</i>
<b>Activo</b>	11,39 (4,21-18,57)	19,14 (7,08-31,21)	5,74 (2,77-8,71)	10,80 (0,36-21,24)	5,85 (-0,29-11,99)	8,32 (1,42-15,22)
<b>Placebo</b>	4,84 (-0,79-10,5)	5,13 (-0,91-11,18)	2,24 (-1,69-6,17)	2,34 (-1,92-6,61)	1,69 (0,03-3,35)	1,82 (-0,32-3,97)

**Tabla 5. 34. Resumen IgE más destacables** (media en kU/l  $\pm$  IC 95%)

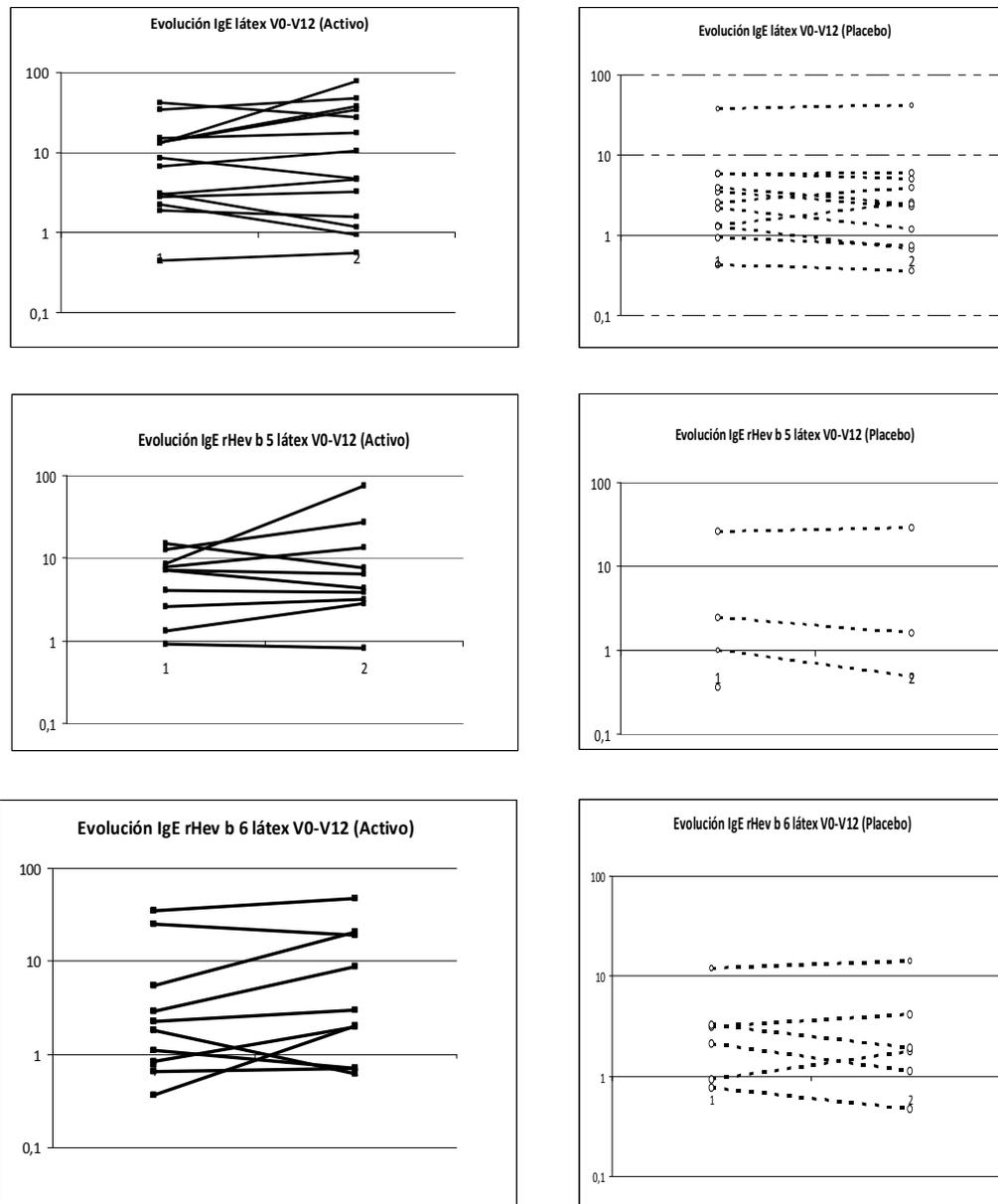
**Comparando los resultados de las determinaciones de IgE entre ambos grupos** (activo/placebo) se objetivan diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio en los niveles de IgE k82 ( $p = 0,02$ ) y rHev b 5 ( $p = 0,01$ ) pero no en rHev b 6. Transcurridos 12 meses de tratamiento continúan viéndose diferencias en IgE k82 ( $p = 0,04$ ) y rHev b 5 ( $p = 0,004$ ) y no en rHev b 6 ( $p = 0,05$ ).

Los datos de la tabla 5.34. se muestran de forma gráfica en la siguiente figura:



**Figura 5. 16. Evolución de IgE (k82 y recombinantes) tras un año de tratamiento**

A continuación se observa la evolución de éstos y de la IgE látex (k82 y recombinantes) a lo largo del primer año del ensayo en cada paciente:



**Figura 5. 17. Evolución de IgE (k82 y recombinantes) en cada uno de los pacientes tras un año de tratamiento**

**5.2.4.5 Test de activación de basófilos**

Los resultados positivos del TAB de ambos grupos una vez realizado un año de tratamiento se detallan en la siguiente tabla y se muestran gráficamente en la figura 5.18.

Activo				Placebo			
Nº paciente	TAB V0	TAB V12		Nº paciente	TAB V0	TAB V12	
3	(+)	(+)	Igual	1	(+)	(+)	Igual
4	(+)	(-)	Mejora	2	(+)	(+)	Igual
5	(+)	(+)	Igual	6	(+)	(+)	Igual
7	(+)	(+)	Igual	8	(+)	(+)	Igual
11	(+)	(+)	Igual	9	(+)	(+)	Igual
12	(+)	NV	NV	10	(+)	(+)	Igual
15	(+)	(+)	Igual	13	(+)	(+)	Igual
16	(+)	(+)	Igual	14	(-)	(+)	Empeora
19	(+)	(+)	Igual	17	(-)	(+)	Empeora
20	(+)	(+)	Igual	18	(+)	NR	NR
21	(+)	(+)	Igual	22	(+)	(+)	Igual
24	(+)	(+)	Igual	23	(+)	(+)	Igual
26	(+)	NV	NV	25	(+)	(+)	Igual
28	(+)	(+)	Igual	27	(+)	(+)	Igual

Tabla 5. 35. Resultados Test del TAB. NR: no realizado (abandono). NV: no valorable.

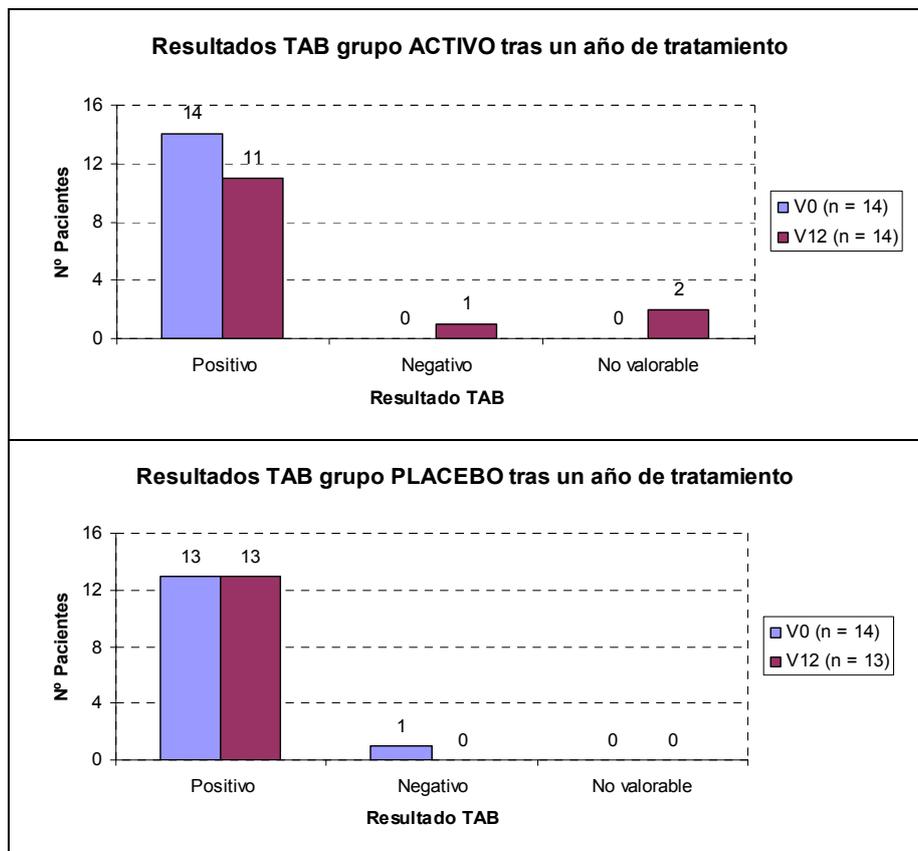


Figura 5. 18. Resultados del TAB después del primer año de tratamiento.

Si se compara el resultado final en esta prueba *in vitro*, en el grupo **activo** se produjo mejoría en el 7% (1/14) al negativizarse el TAB, el 78,7% (11/14) permanecieron iguales y en el 14,3% de los casos se obtuvo un resultado no valorable. En el caso de los sujetos que recibieron **placebo** el 84,61% (11/13) continuaron con el TAB positivo y el 15,39% empeoró al positivizarse el TAB.

Los valores medios obtenidos en el TAB con la concentración de 0,03125 µg/ml (con la que se obtienen mayor número de positividades) son los indicados en la siguiente tabla. Para la obtención de estos cálculos se excluyeron aquellos resultados considerados no valorables.

	<i>V0</i>	<i>V12</i>
<b>Activo</b>	54,02 (40,96-67,08)	62,76 (46,55-78,79)
<b>Placebo</b>	36,09 (20,77-51,40)	44,40 (41,40-62,00)

*Tabla. 5. 36. Resumen de los valores medios del TAB después del primer año de tratamiento (media ± IC 95%).*

Analizando los resultados, no se objetivan diferencias de significación estadística entre los grupos activo y placebo al inicio ( $p = 0,18$ ) ni transcurridos 12 meses de tratamiento ( $p = 0,12$ ).

Por lo tanto, **las diferencias obtenidas en los grupos activo y placebo respecto al resultado del TAB después de realizar un año de tratamiento no son estadísticamente significativas.**

### 5.2.5 Evaluación de la eficacia después de UN AÑO de tratamiento ACTIVO

A continuación se muestran los resultados de los pacientes que realizaron un año de tratamiento activo. Por lo tanto, aquí se **incluyen** los resultados del **primer año del ensayo del grupo activo (n = 14)**, y los de los individuos del inicial grupo **placebo que desearon realizar** durante **un año tratamiento activo (n = 8)**. De este modo, se presentan los resultados de **un total de 22 pacientes** que realizaron tratamiento activo durante un año.

*En términos generales, después de un año de tratamiento no se objetivan cambios estadísticamente significativos en ninguna de las variables analizadas.*

#### 5.2.5.1 Prueba cutánea

En la tabla 5.37. viene representada la respuesta cutánea durante el primer año de tratamiento activo en ambos grupos (activo e inicial placebo) a lo largo del tiempo. Sólo se han representado los datos correspondientes a los pacientes que completaron el estudio.

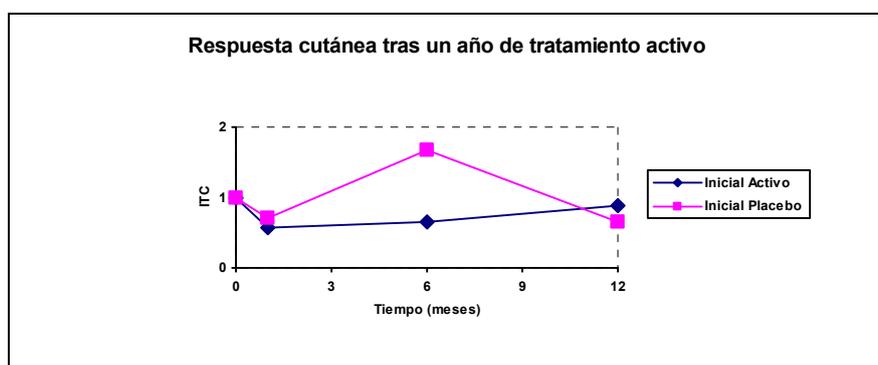
	Índice de tolerancia cutánea [IC 95%]		
	Pacientes que el 1º año hicieron Activo	Pacientes que el 1º año hicieron Placebo	
V0 vs V1	0.57 [0.28-1.16]	0.71 [0.24-2.12]	V12 vs V13
V0 vs V6	0.65 [0.23-1.83]	1.68 [1.09-2.58]*	V12 vs V18
V0 vs V12	0.88 [0.33-2.37]	0.65 [0.18-2.35]	V12 vs V24

**Tabla 5. 37. Cambios del ITC en el primer año de tratamiento activo.** IC del 95%

El ITC > 1 indica una menor reactividad después del tratamiento

\* Significativo,  $p < 0.05$

Aunque en el grupo de 8 pacientes que comenzaron tratamiento activo a partir de V12 se objetiva una mejoría significativa del área de la prueba cutánea a partir del 6º mes de tratamiento, los resultados vuelven a modificarse al finalizar el año, obteniéndose un  $ITC < 1$ .



**Figura 5. 19. Evolución de la respuesta cutánea después de un año de tratamiento ACTIVO**

En conclusión, *después de realizar un año de tratamiento activo, no se demuestran diferencias significativas en la prueba cutánea*, en lo que al área de la pápula se refiere.

### 5.2.5.2 Test de exposición conjuntival

En la tabla 5. 38. parecen reflejados los resultados obtenidos en el TEC de las 22 personas que realizaron un año de tratamiento activo. De igual modo, se realiza una valoración del resultado final.

Nº paciente	TEC inicial	TEC a los 12 meses	Resultado final
2	10	10	Igual
3	2	10	Mejora
4	2	10	Mejora
5	50	0,4	Empeora
6	(-)	(-)	Igual
7	50	50	Igual
8	(-)	(-)	Igual
9	(-)	(-)	Igual
10	10	10	Igual
11	2	10	Mejora
12	50	50	Igual
14	10	10	Igual
15	10	10	Igual
16	50	50	Igual
17	50	50	Igual
19	2	10	Mejora
20	2	2	Igual
21	10	(-)	Mejora
24	2	10	Mejora
26	50	10	Empeora
27	(-)	(-)	Igual
28	50	(-)	Mejora

Tabla 5. 38. Resultados del TEC tras un año de tratamiento ACTIVO.

De forma gráfica se representan los resultados del TEC con cada una de las concentraciones del extracto de látex al inicio y a los 12 meses, después de haber realizado un año de tratamiento activo.

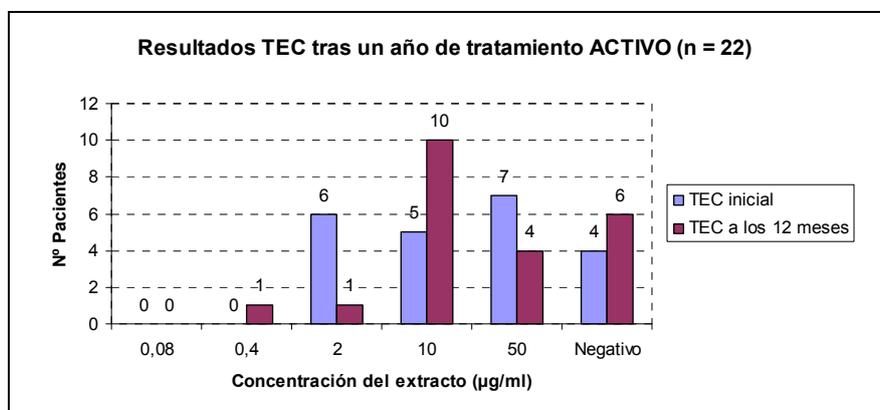


Figura 5. 20. Resultados gráficos del TEC después de un año de tratamiento ACTIVO.

Por lo tanto, en lo que al TEC se refiere, 31,8% (7/22) de los sujetos mejoró, 59,1% (13/22) obtuvo un resultado positivo con la misma concentración y, finalmente, el 9,1% (2/22) empeoró después de un año de inmunoterapia sublingual con látex.

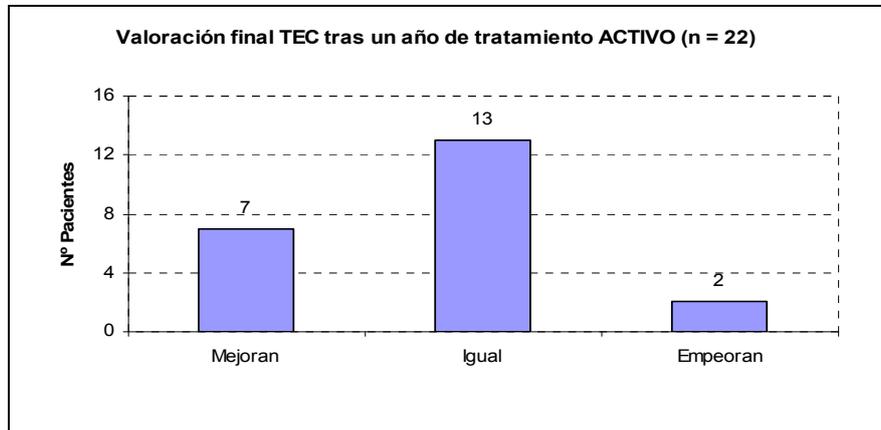


Figura 5. 21. Valoración final del TEC después de un año de tratamiento ACTIVO.

Realizando una estimación de la concentración en la que se conseguiría un resultado positivo con una puntuación de 5 (DC5), los datos obtenidos en la visita inicial y a los 12 meses de tratamiento son los que se indican en la siguiente tabla:

	DC5 inicial	DC5 a los 12 meses
Media (IC 95%)	20,26 (6,77-33,74)	30,29 (15-45,58)

Tabla 5.39. Resultados de DC5 después de realizar UN AÑO de tratamiento ACTIVO (n = 22).

Si se comparan los datos obtenidos en el TEC al inicio y después de realizar un año de tratamiento activo, tampoco se objetivan diferencias significativas ( $p = 0,06$ ).

En conclusión, *no se demuestra mejoría significativa en el TEC después de realizar un año de inmunoterapia sublingual con látex.*

### 5.2.5.3 Test de uso

Los resultados de los 22 pacientes que realizaron un año completo de tratamiento activo y la valoración global vienen resumidos en la tabla 5. 40.

Nº paciente	TU inicial	TU a los 12 meses	Resultado final
2	15	5	Empeora
3	5	(-)	Mejora
4	5	15	Mejora
5	5	5	Igual
6	(-)	(-)	Igual
7	5	15	Mejora
8	(-)	(-)	Igual
9	5	5	Igual
10	5	5	Igual
11	15	15	Igual
12	15	5	Empeora
14	15	(-)	Mejora
15	30	(-)	Mejora
16	15	5	Empeora
17	(-)	15	Empeora
19	15	30	Mejora
20	30	(-)	Mejora
21	5	5	Igual
24	5	5	Igual
26	15	15	Igual
27	5	(-)	Mejora
28	(-)	(-)	Igual

Tabla 5. 40. Resultados del TU tras un año de tratamiento ACTIVO.

En la figura 5. 21. se detallan los resultados del TU antes y después de llevar a cabo un año de inmunoterapia sublingual con látex.

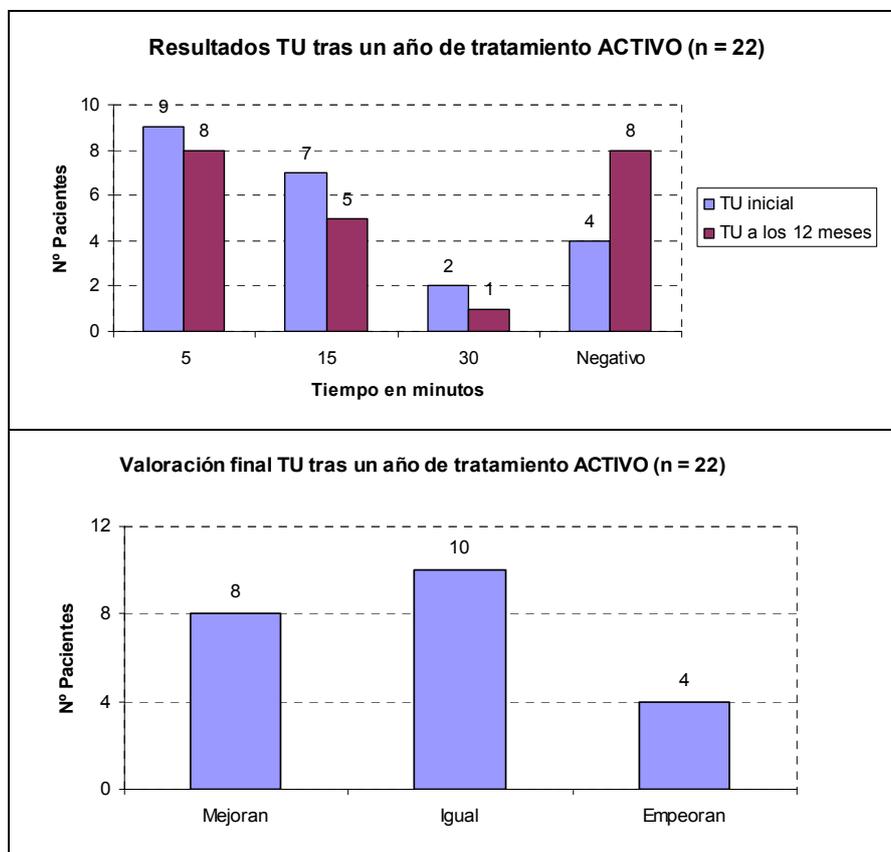


Figura 5. 22. Resultados gráficos del TU después de un año de tratamiento ACTIVO.

En resumen, en lo que al TU se refiere, 36,4% (8/22) de los individuos mejoraron, 45,4% (10/22) consiguieron un resultado positivo con el mismo tiempo de exposición y 18,2% (4/22) empeoraron después de haber realizado un año de inmunoterapia sublingual con látex.

Realizando una estimación del tiempo en el que se conseguiría un resultado positivo, es decir una puntuación de 5 en el test de uso (TU5), los datos obtenidos al inicio y final del tratamiento, son los reflejados en la siguiente tabla.

	TU5 inicial	TU5 a los 12 meses
Media (IC 95%)	27,28 (5,87-48,69)	23,80 (13,28-34,31)

Tabla 5.41. Resultados de TU5 después de realizar UN AÑO de tratamiento ACTIVO (n = 22).

Si se compara el tiempo con el que se consigue un resultado positivo en el TU al inicio y después de realizar un año de tratamiento activo (TU5 V12), no se objetivan diferencias estadísticamente significativas (p = 0,68).

En conclusión, *no se demuestran diferencias significativas en el TU después de haber seguido un año de inmunoterapia sublingual con látex.*

### 5.2.5.4 IgE específica

De forma esquemática, en la figura 5. 23. se resumen las determinaciones de IgE específica positivas que se obtuvieron justo antes de iniciar la inmunoterapia y los resultados después de 12 meses de tratamiento.

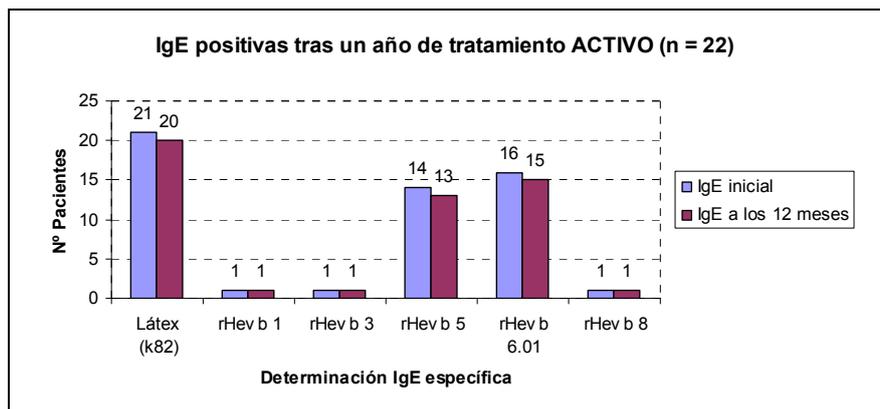
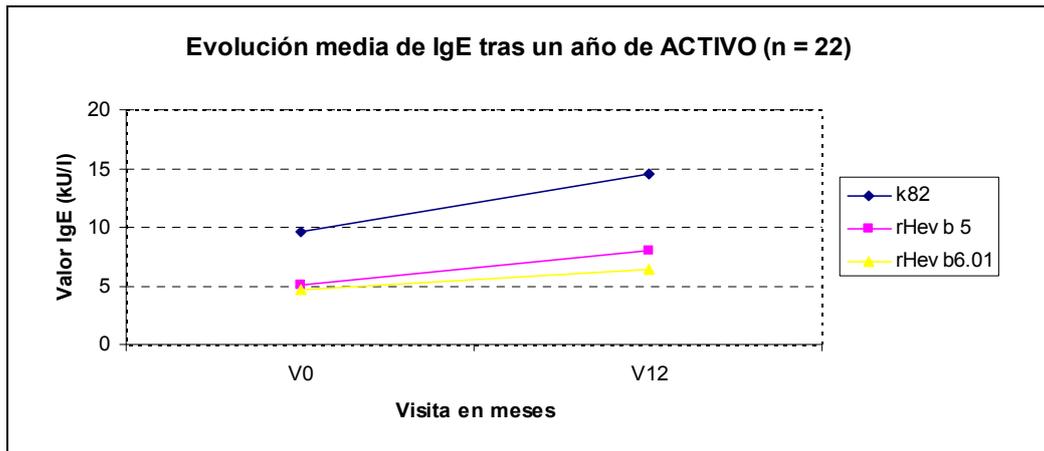


Figura 5. 23. Resumen de IgE positivas después de un año de tratamiento ACTIVO.

En todos los pacientes se produjo un incremento en los valores absolutos de IgE específica después de un año de inmunoterapia, tal y como se muestra de forma gráfica en la siguiente tabla y figura.

n = 22	Ig E látex (k82)	rHev b 5	rHev b 6.01
Visita inicial	9,62 (4,07-15,16)	5,03 (2,09-7,97)	4,68 (0,76-8,59)
Visita a los 12 meses	14,57 (5,14-23,99)	8,03 (0,59-15,48)	6,41 (1,38-11,44)

**Tabla 5.42. Resumen de las determinaciones de IgE más destacables en kU/l (media  $\pm$  IC 95%) en cada una de las vistas.**



**Figura 5. 24. Evolución de la media de IgE después de un año de tratamiento ACTIVO.**

Sin embargo, las diferencias en los niveles de IgE específica con cada uno de los alérgenos (k82, rHev b 5 y rHev b 6.01) al inicio y fin del año de tratamiento, carecen de significación estadística ( $p = 0,54$ ;  $p = 0,61$  y  $p = 0,28$  con cada alérgeno respectivamente).

Por lo tanto, *no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en la determinación de IgE específica frente al látex después de haber seguido un año de inmunoterapia sublingual con látex*

### 5.2.5.5 Test de activación de basófilos

Los datos obtenidos en el TAB en los 22 sujetos que siguieron tratamiento activo con inmunoterapia sublingual de látex durante un año vienen detallados en la tabla que se adjunta a continuación. De igual modo se hace una valoración global de este periodo de tratamiento.

Nº paciente	TAB inicial	TAB a los 12 meses	Resultado final
2	(+)	NV	NV
3	(+)	(+)	Igual
4	(+)	(-)	Mejora
5	(+)	(+)	Igual
6	(+)	(+)	Empeora
7	(+)	(+)	Igual
8	(+)	(+)	Igual
9	(+)	(+)	Igual
10	(+)	(+)	Igual
11	(+)	(+)	Igual
12	(+)	NV	NV
14	(+)	NV	NV
15	(+)	(+)	Igual
16	(+)	(+)	Igual
17	(+)	(-)	Mejora
19	(+)	(+)	Igual
20	(+)	(+)	Igual
21	(+)	(+)	Igual
24	(+)	(+)	Igual
26	(+)	NV	NV
27	(+)	(-)	Mejora
28	(+)	(+)	Igual

Tabla 5.43. Resultados TAB después de un año de tratamiento activo. NV: No valorable

El resultado final del TAB se resume de manera esquemática en la figura 5. 25.

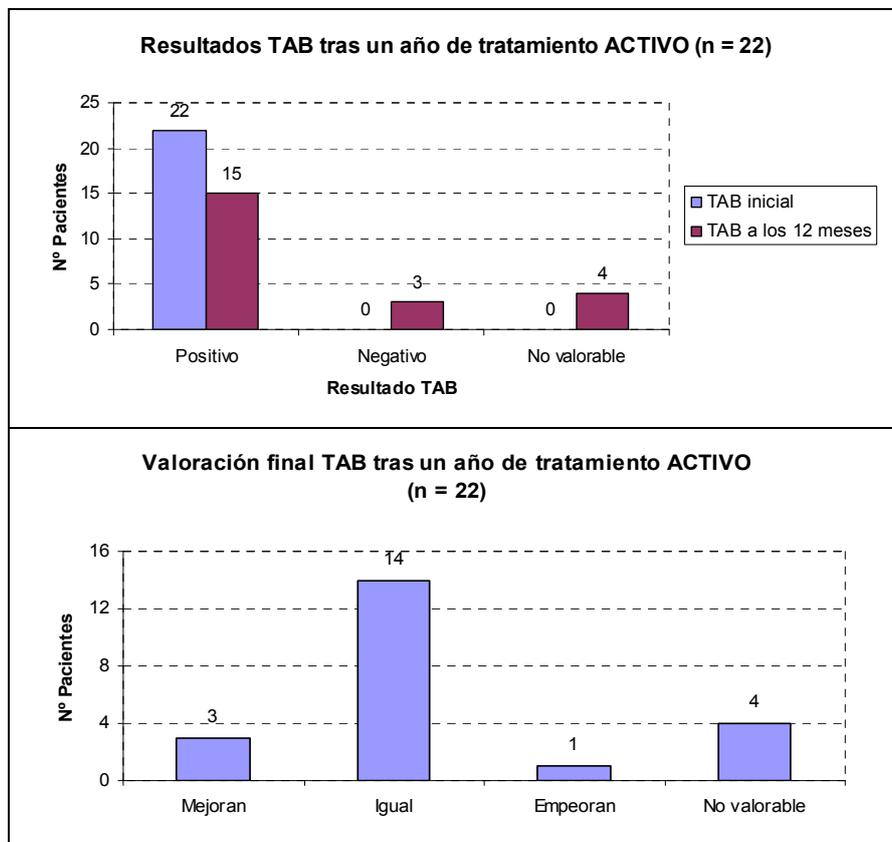


Figura 5. 25. Resultados del TAB después de un año de tratamiento ACTIVO.

Observando los resultados de cada paciente por separado, en el 13,7% (3/22) de los casos el TAB se negativiza, el 63,6% (14/22) continúa con un resultado positivo y en el 4,5% (1/22) se positiviza. Los datos del TAB no son valorables en el 18,2% de los pacientes (4/22).

Los valores medios obtenidos en el TAB con la concentración de 0,03125 µg/ml (con la que se obtienen mayor número de positividades) al inicio y final del año de tratamiento activo en el grupo de 22 pacientes son los indicados en la siguiente tabla. Para la obtención de estos cálculos se excluyeron aquellos resultados considerados no valorables (n = 4).

	<i>TAB inicial</i>	<i>TAB a los 12 meses</i>
<i>Media (IC 95%)</i>	48,18 (34,1-62,27)	54,59 (38,75-70,43)

**Tabla 5.44. Resultados medios del TAB después de UN AÑO de tratamiento ACTIVO**

Las diferencias halladas entre en inicio y el fin del tratamiento, carecen de significación estadística (p = 0,53).

En conclusión, ***no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el TAB después de realizar un año de inmunoterapia sublingual con látex.***

### 5.2.6 Evaluación de la eficacia después de 2 AÑOS de tratamiento ACTIVO

En este apartado se evalúa la evolución de aquellos pacientes que realizaron 2 años de tratamiento activo (n = 11).

En resumen, *no se demuestran cambios estadísticamente significativos en ninguna de las variables analizadas después de realizar 2 años de tratamiento activo.*

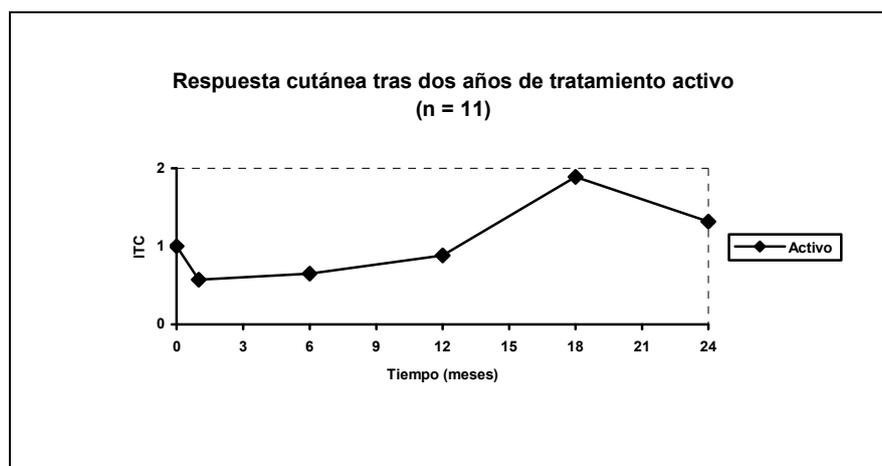
#### 5.2.6.1 Prueba cutánea

Se compararon los resultados del área de la pápula obtenida en V0 y V24, obteniéndose un ITC 1,32, con IC 95% (0,66-2,63).

En la siguiente tabla y figura viene representada la respuesta cutánea a lo largo de los 2 años de tratamiento activo. Sólo se han representado los datos correspondientes a los pacientes que completaron el estudio.

	ITC [IC 95%]
V0 vs V1	0.57 [0.28-1.16]
V0 vs V6	0.65 [0.23-1.83]
V0 vs V12	0.88 [0.33-2.37]
V0 vs V18	1,89 [0.75-4,73]
V0 vs V24	1,32 [0.66-2.63]

**Tabla 5. 45. Cambios del ITC a lo largo de 2 años de tratamiento activo.** IC del 95%  
El ITC > 1 indica una menor reactividad después del tratamiento  
\* Significativo,  $p < 0.05$



**Figura 5. 26. Evolución de la respuesta cutánea tras 2 años de tratamiento ACTIVO**

Por lo tanto, *no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la prueba cutánea con extracto de látex después de dos años de tratamiento activo con inmunoterapia sublingual de látex.*

### 5.2.6.2 Test de exposición conjuntiva

A continuación se detallan los resultados del TEC en los 11 pacientes que realizaron tratamiento activo durante 2 años, haciendo una valoración global de su evolución durante este tiempo

Nº paciente	TEC inicial	TEC a los 12 meses	TEC a los 24 meses	Resultado final
3	2	10	2	Igual
4	2	10	10	Mejora
7	50	50	(-)	Mejora
11	2	10	10	Mejora
12	50	50	50	Igual
15	10	10	10	Igual
16	50	50	(-)	Mejora
19	2	10	10	Mejora
20	2	2	2	Igual
24	2	10	10	Mejora
26	50	2	2	Empeora

Tabla 5. 46. Resultados del TEC tras dos años de tratamiento activo

En la siguiente figura vienen representados los resultados con cada una de las concentraciones, en cada una de las visitas.

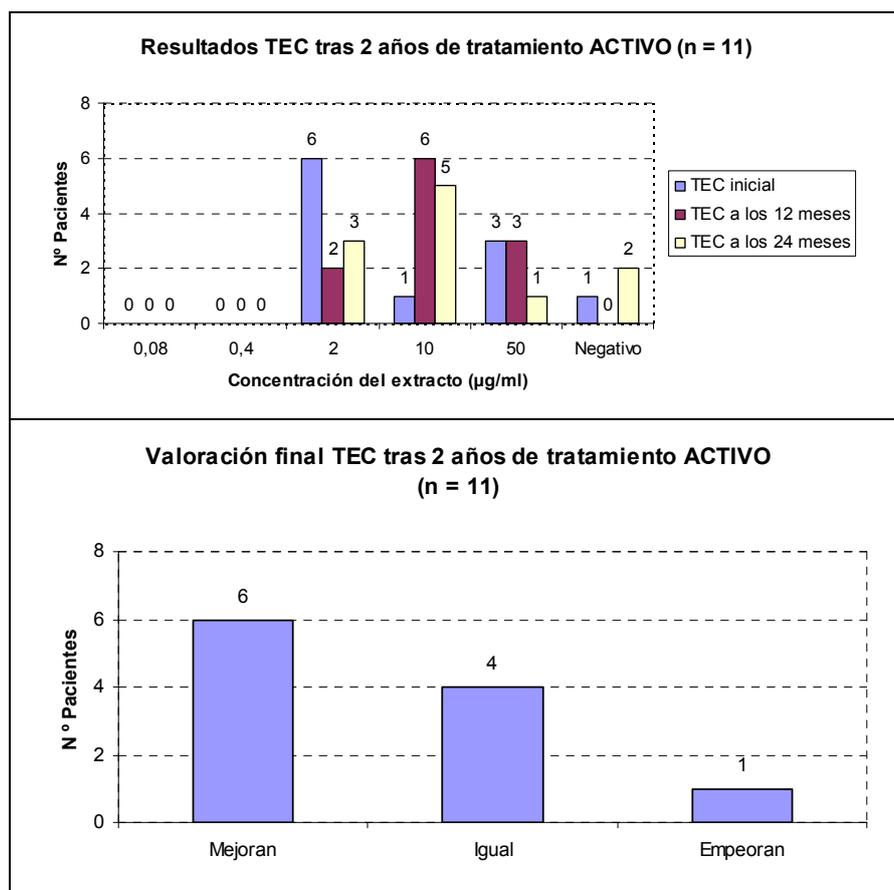


Figura 5. 27. Resultados finales del TEC tras 2 años de tratamiento ACTIVO.

Después de realizar 2 años de activo, en lo que al TEC se refiere, se objetiva una mejoría en el 54,5% de los pacientes (6/11), y resultados similares en el 36,4% de los casos (4/11) y empeora en el 9,1% de los casos (1/11).

En la figura que se adjunta a continuación vienen detallados los valores medios de DC5 al inicio y transcurridos 2 años de inmunoterapia.

	<i>DC5 al inicio</i>	<i>DC5 a los 24 meses</i>
<i>Media (IC 95%)</i>	14,9 (1,58-28,23)	23,31 (-0,83-47,44)

**Tabla 5.47. Resultados de DC5 después de realizar dos años de tratamiento ACTIVO (n = 11).**

Si se comparan los datos obtenidos en el TEC en la visita inicial y los resultados después de realizar dos años de tratamiento activo, tampoco se objetivan diferencias significativas ( $p = 0,07$ ).

En conclusión, **no se demuestra mejoría estadísticamente significativa en el TEC después de realizar dos años de inmunoterapia sublingual con látex**

### 5.2.6.3 Test de uso

En lo referente al TU, los datos de los 11 pacientes que siguieron tratamiento con inmunoterapia sublingual de látex durante un periodo de 2 años, se detallan en la tabla 5. 48.

<i>Nº paciente</i>	<i>TU inicial</i>	<i>TU a los 12 meses</i>	<i>TU a los 24 meses</i>	<i>Resultado Final</i>
3	5	30	(-)	Mejora
4	5	15	5	Igual
7	5	15	5	Igual
11	15	15	5	Empeora
12	15	5	5	Empeora
15	30	(-)	15	Empeora
16	15	5	5	Empeora
19	15	30	30	Mejora
20	30	(-)	(-)	Mejora
24	5	5	5	Igual
26	15	15	5	Empeora

**Tabla 5. 48. Resultados del TU tras dos año de tratamiento activo**

En la figura 5.28. vienen representados los resultados con cada una de las concentraciones, en cada una de las visitas.

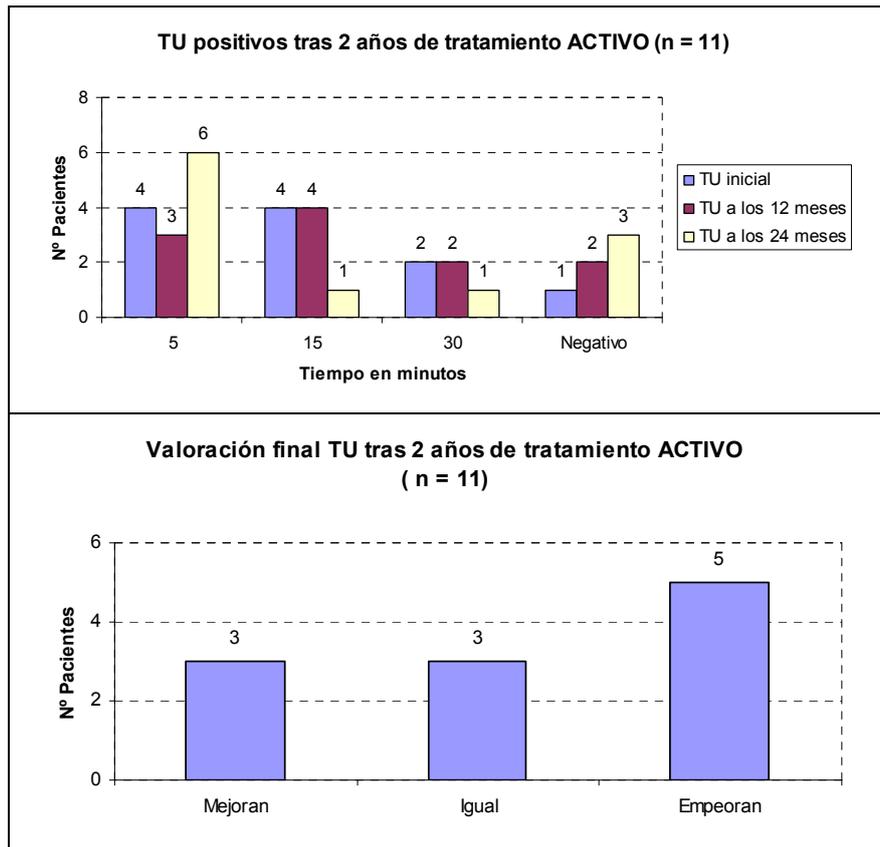


Figura 5. 28. Resultados del TU después de 2 años de tratamiento ACTIVO.

Analizando los resultados en el TU después de realizar 2 años de tratamiento activo se observa una mejoría en el 27,3% (3/11), un empeoramiento en el 45,4% (5/11) e iguales resultados en el 27,3% (3/11)

En la siguiente figura se detallan los valores medios de TU5 al inicio y una vez finalizados los 2 años de inmunoterapia sublingual con látex.

	TU5 inicial	TU5 a los 24 meses
Media (IC 95%)	12,27 (6,42-18,10)	11,97 (3,47-20,47)

Tabla 5.49. Resultados de TU5 después de realizar dos años de tratamiento ACTIVO (n = 11).

Si se comparan los datos obtenidos en el TU al inicio y después de realizar dos años de tratamiento activo, tampoco se objetivan diferencias de significación estadística ( $p = 0,37$ ).

En conclusión, *no se demuestra mejoría estadísticamente significativa en el TU después de realizar dos años de inmunoterapia sublingual con látex*

### 5.2.6.4 IgE específica

De forma esquemática, en la siguiente figura se resumen las determinaciones de IgE específica positivas que se obtuvieron justo antes de iniciar la inmunoterapia y los resultados después de 24 meses de tratamiento.

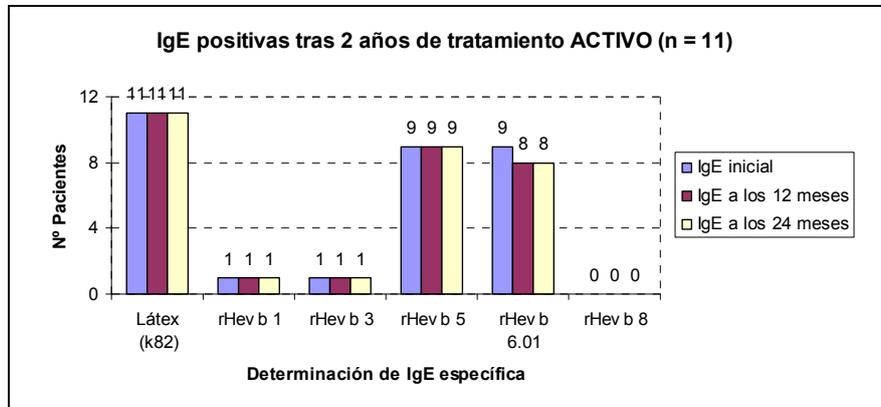


Figura 5. 29. IgE positivas después de 2 años de tratamiento ACTIVO

En todos los pacientes se produjo un incremento en los valores absolutos de IgE específica después de un año de inmunoterapia, tal y como se muestra en la siguiente tabla y figura. Sin embargo, los valores descendieron de nuevo al transcurrido otro año.

	Ig E látex (k82)	rHev b 5	rHev b 6.01
Visita inicial	13,17 (5,19-21,26)	6,48 (3,30-9,67)	6,94 (-0,08-13,96)
Visita a los 12 meses	23,43 (9-37,83)	13,09 (0,03-26,15)	10,20 (1,69-18,71)
Visita a los 24 meses	12,14 (5,19-19,09)	5,07 (2,12-8,01)	6,83 (0,43-13,24)

Tabla 5. 51. Resumen IgE más destacables en kU/l (media ± IC 95%)

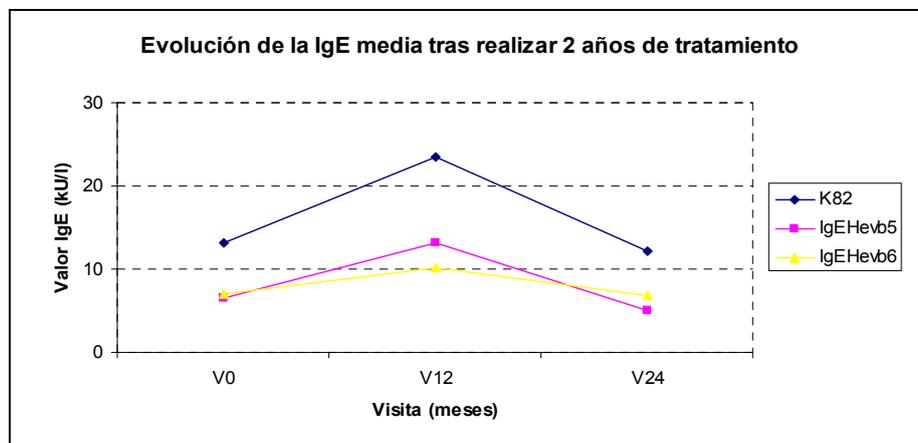


Figura5. 30. Evolución de la IgE después de realizar 2 años de tratamiento ACTIVO.

Sin embargo, las diferencias en los niveles de IgE específica (k82, rHev b 5 y rHev b 6.01) al inicio y una vez finalizados los 2 años de tratamiento, carecen de significación estadística ( $p = 1$ ;  $p = 0,26$  y  $p = 0,44$  con cada determinación respectivamente).

Por lo tanto, *no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en la determinación de IgE específica frente al látex después de haber seguido dos años de inmunoterapia sublingual con látex*

#### 5.2.6.5 Test de activación de basófilos

Los resultados del TAB en cada uno de los 11 pacientes que siguieron tratamiento activo durante 2 años, se resumen en la siguiente tabla:

<i>Nº paciente</i>	<i>TAB inicial</i>	<i>TAB a los 12 meses</i>	<i>TAB a los 24 meses</i>	<i>Resultado Final</i>
3	+	+	+	Igual
4	+	(-)	(-)	Mejora
7	+	+	+	Igual
11	+	+	NV	NV
12	+	NV	NV	NV
15	+	+	+	Igual
16	+	+	(-)	Mejora
19	+	+	+	Igual
20	+	+	+	Igual
24	+	+	+	Igual
26	+	NV	+	Igual

*Tabla 5. 52. Resultados del TAB tras dos años de tratamiento activo*

Los datos se pueden igualmente consultar en la figura 5. 31., en la que de forma gráfica se determinan el número de resultados positivos, negativos y no valorables en cada una de las visitas (V0, V12 y V24).

A la hora de hacer la valoración global se compararon los resultados obtenidos al comienzo del ensayo (V0) y después de 2 años de tratamiento activo (V24). De este modo se objetivó una mejoría en el 18,2% de los casos (2/11). El 63,6% (7/11) continuó con un resultado positivo en el TAB. En el 18,2% restante (2/11), el resultado se consideró no valorable a los 24 meses, no siendo posible realizar la comparación a este respecto.

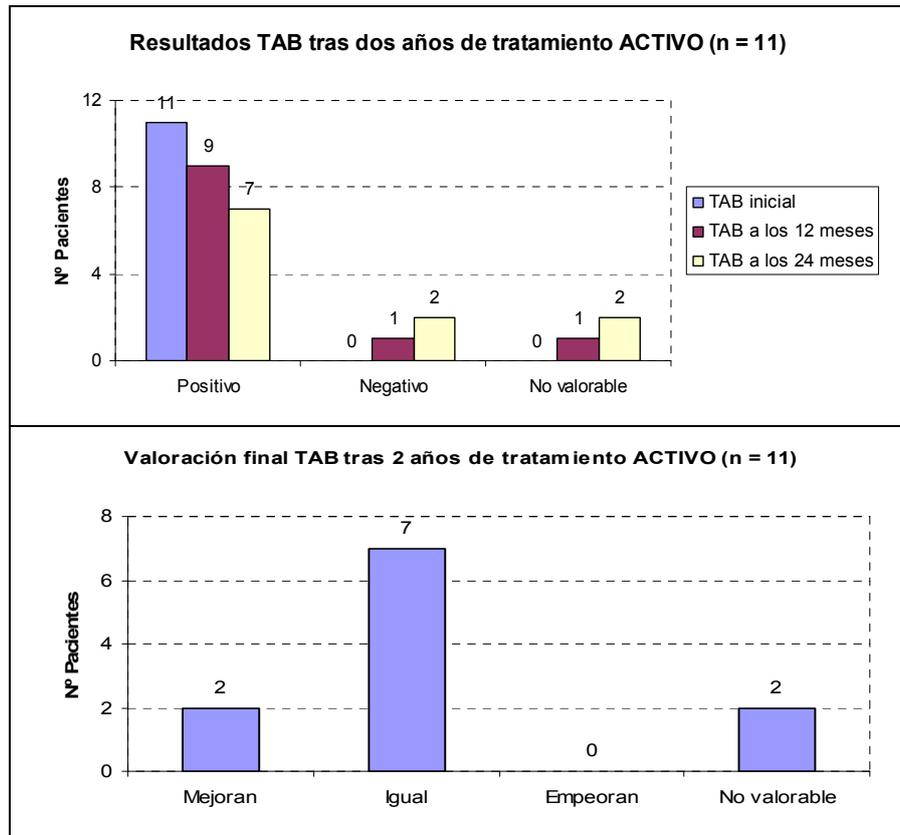


Figura 5. 31. Resultados del TAB después de realizar 2 años de tratamiento ACTIVO.

Los valores medios obtenidos en el TAB con la concentración de 0,03125 µg/ml (con la que se obtienen mayor número de positividades) al inicio y una vez realizados 2 años de tratamiento activo en el grupo de 11 pacientes se reflejan en la siguiente tabla. Para la obtención de estos cálculos se excluyeron aquellos resultados considerados no valorables en dichos tiempos (n = 2).

	TAB inicial	TAB a los 24 meses
Media (IC 95%)	49,66 (29,32-70,01)	37,03 (13,87-60,19)

Tabla 5.53. Resultados de la media del TAB después de realizar 2 años de tratamiento ACTIVO (n = 9 resultados valorables).

Las diferencias halladas entre los datos obtenidos al inicio y los resultados después de 2 años de tratamiento activo carecen de significación estadística (p = 0,24).

**Por lo tanto, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en el TAB después de realizar dos años de inmunoterapia sublingual con látex.**

En el caso del TAB, se hizo una nueva valoración, y se compararon los porcentajes de activación de basófilos en cada individuo según el grupo de tratamiento. Para ello se calculó la media de las concentraciones empleadas en el TAB (0,125 y 0,03125 µg/ml) en cada tiempo. Los grupos que se consideraron fueron:

- Aquellos pacientes que no recibieron activo, o grupo placebo (n = 13): Se compararon los datos obtenidos en las visitas V0 y V12 del ensayo clínico.
- Aquellos sujetos que siguieron un año completo de activo (n = 22). Se compararon los porcentajes obtenidos al principio y a los 12 meses de tratamiento activo.
- Aquellos pacientes que realizaron 2 años de activo (n = 11): Se compararon los valores registrados en las visitas V0 y V24 del ensayo clínico.

Únicamente se tuvieron en cuenta los TAB valorables. De este modo se objetivó un descenso importante en el porcentaje de activación de basófilos en aquellos que recibieron 2 años de tratamiento activo frente a los que siguieron un año de activo y sobre todo, en comparación con aquellos pacientes que sólo recibieron placebo y no desearon hacer activo.

	<i>Bajan</i>	<i>Suben</i>
<b><i>Placebo (V0 vs V12)</i></b> <b><i>n = 13</i></b> <b><i>13 TAB valorables</i></b>	3 (23,01%)	10 (76,9%)
<b><i>Un año de activo</i></b> <b><i>n = 22.</i></b> <b><i>18 TAB valorables</i></b>	8 (44,4%)	10 (55,6%)
<b><i>Dos años de activo</i></b> <b><i>n = 11</i></b> <b><i>9 TAB valorables</i></b>	7 (77,8%)	2 (22,8%)

**Tabla 5.54. Comparación de las medias en cada grupo en función del tratamiento recibido y la duración del mismo.**

## 5.2.7 Reacciones adversas en los test de exposición

### 5.2.7.1 Test de exposición conjuntival

De los 74 TEC realizados a lo largo de los 2 años de la duración del ensayo, sólo se han registrado reacciones adversas en 2 ocasiones y en ambos casos han tenido lugar después de administrar la dosis de mayor concentración (50 µg/ml). Uno de ellos (paciente 5) comenzó con picor en paladar y tos seca a los 10 minutos de la aplicación de la última dosis, mejorando con antihistamínico. El otro sujeto (paciente 26) empezó con rinoconjuntivitis intensa, prurito generalizado y tos, minutos después de la dar la dosis de 50 µg/ml. Los síntomas remitieron con adrenalina y antihistamínicos parenterales. Ambas reacciones tuvieron lugar en V0, en pacientes que formaron parte del grupo activo desde un primer momento, y en los que no se registraron nuevas incidencias en los posteriores test de exposición.

Activo				Placebo			
Nº paciente	TEC V0	TEC V12	TEC V24	Nº paciente	TEC V0	TEC V12	TEC V24
3	(-)	(-)	(-)	1	(-)	(-)	NR
4	(-)	(-)	(-)	2	(-)	(-)	(-)
5	(+) 50	(-)	NR	6	(-)	(-)	(-)
7	(-)	(-)	(-)	8	(-)	(-)	(-)
11	(-)	(-)	(-)	9	(-)	(-)	(-)
12	(-)	(-)	(-)	10	(-)	(-)	(-)
15	(-)	(-)	(-)	13	(-)	(-)	NR
16	(-)	(-)	(-)	14	(-)	(-)	(-)
19	(-)	(-)	(-)	17	(-)	(-)	(-)
20	(-)	(-)	(-)	18	(-)	NR	NR
21	10	(-)	NR	22	(-)	(-)	NR
24	(-)	(-)	(-)	23	(-)	(-)	NR
26	(+) 50	(-)	(-)	25	(-)	(-)	NR
28	(-)	(-)	NR	27	(-)	(-)	(-)

Tabla 5. 55. Reacciones sistémicas presentadas en el TEC. (-): No reacción sistémica. (+): Reacción sistémica. NR: No realizado (abandono)

De este modo, se ha registrado un 2,7% de reacciones sistémicas en el desarrollo del TEC.

### 5.2.7.2 Test de uso

De los 74 TU realizados a lo largo de los 2 años del ensayo se registraron reacciones sistémicas en 10 casos, 8 en V0, una en V12 y una en V24. El 80% de los casos presentó rinoconjuntivitis que cedió de forma espontánea. En un caso (nº25) se objetivó broncoespasmo que mejoró con broncodilatador. Por último, un paciente (nº15) presentó eritema generalizado y broncoespasmo que remitieron con adrenalina parenteral y broncodilatadores.

Activo				Placebo			
<i>Nº paciente</i>	<i>TU V0</i>	<i>TU V12</i>	<i>TU V24</i>	<i>Nº paciente</i>	<i>TU V0</i>	<i>TU V12</i>	<i>TU V24</i>
3	(-)	(-)	(-)	1	(-)	(-)	NR
4	(-)	(-)	(-)	2	(+) 30	(-)	(-)
5	(-)	(-)	NR	6	(-)	(-)	(-)
7	(-)	(-)	(-)	8	(-)	(-)	(-)
11	(+) 15	(-)	(-)	9	(-)	(-)	(-)
12	(-)	(-)	(-)	10	(+) 5	(-)	(-)
15	(+) 30	(-)	(-)	13	(-)	(-)	NR
16	(-)	(-)	(-)	14	(+) 15	(+) 15	(-)
19	(-)	(-)	(+) 30	17	(+) 30	(-)	(-)
20	(-)	(-)	(-)	18	(-)	NR	NR
21	(+) 5	(-)	NR	22	(-)	(-)	NR
24	(-)	(-)	(-)	23	(-)	(-)	NR
26	(-)	(-)	(-)	25	(+) 5	(-)	NR
28	(-)	(-)	NR	27	(-)	(-)	(-)

**Tabla 5. 56. Reacciones sistémicas presentadas en el TU.** (-): No reacción sistémica.  
(+): Reacción sistémica. NR: No realizado (abandono)

Por lo tanto, en el caso del TU se han registrado 13,5% de reacciones sistémicas, que al igual que en el caso del TEC, respondieron adecuadamente a tratamiento sintomático.

## 5.2.8 Pruebas cutáneas con alimentos y otros alérgenos

A continuación se detalla el resultado de las pruebas cutáneas realizadas con alimentos e inhalantes con reactividad cruzada con látex en cada una de las visitas.

### 5.2.8.1 **Visita V0**

De los 28 pacientes, 19 individuos presentaron pruebas cutáneas (PC) positivas con uno o varios alimentos, y en 9 casos fueron negativas con los 14 alimentos testados, 6 pertenecientes al grupo placebo y 3 al grupo activo.

Los resultados de los 28 pacientes se muestran **de forma conjunta** en la figura 5.32. Aquellas pruebas que salieron positivas con más frecuencia fueron el plátano en primer lugar, seguido del kiwi y la castaña, en segundo lugar, y aguacate, patata y madera de samba ocuparon el tercer puesto. Si se separan los datos en función del **grupo de tratamiento**, en el caso de aquellos que recibieron activo las PC que predominaron fueron castaña, kiwi, plátano y madera de samba. En el grupo placebo el número total de PC positivas fue menor, y de ellas las más frecuentes fueron plátano, gamba, kiwi, aguacate, patata y nuez.

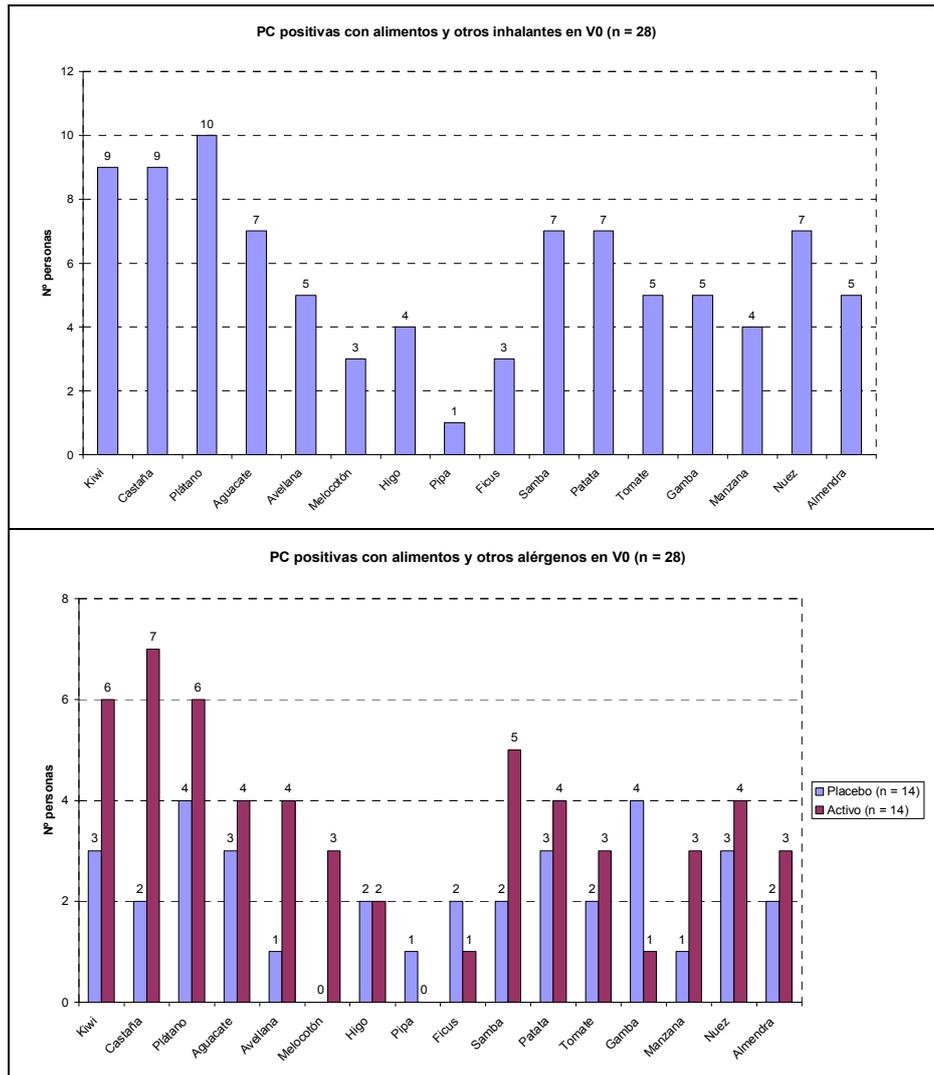
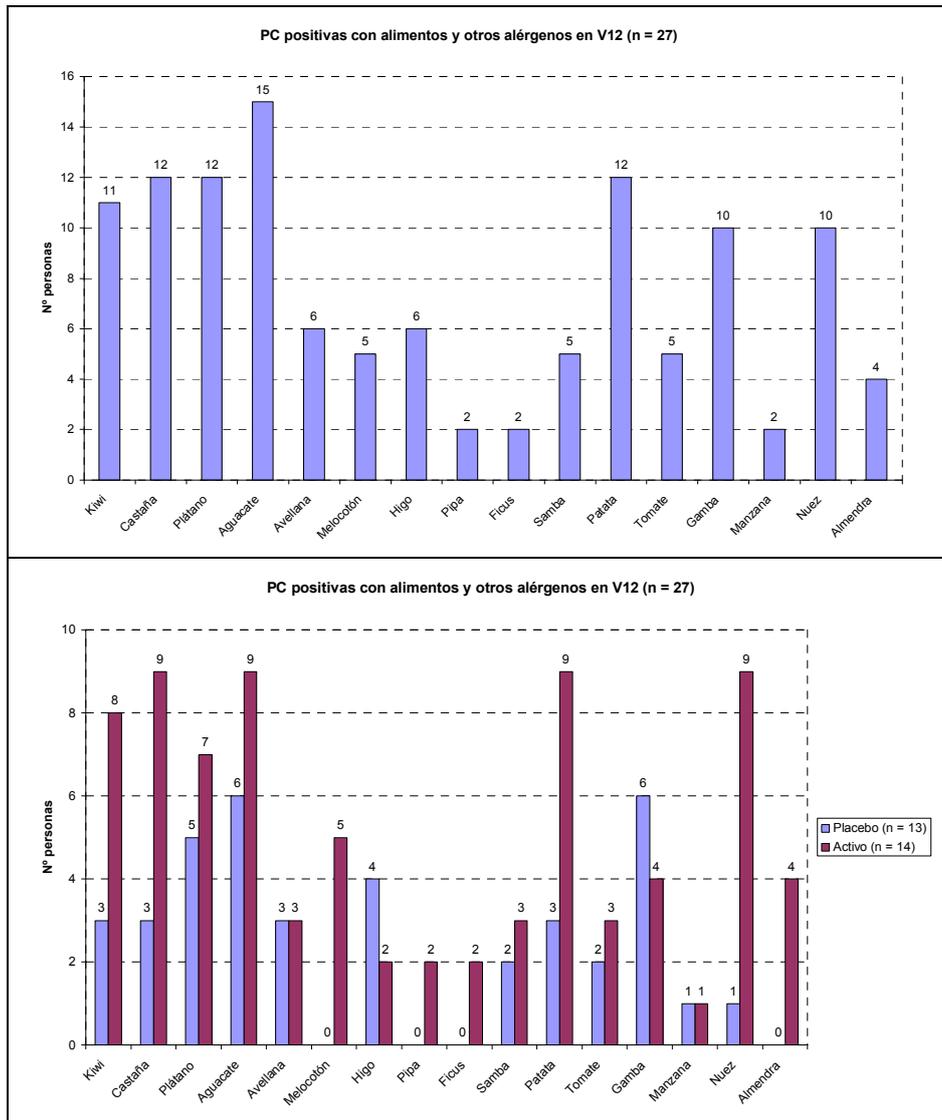


Figura 5. 32. Pruebas cutáneas positivas con alimentos y otros alérgenos en V0.

### 5.2.8.2 Visita V12

En la visita V12 realizaron PC con otros alérgenos un total de 27 pacientes porque uno de los sujetos perteneciente al grupo placebo se retiró del ensayo. De ellos, 22 individuos presentaron pruebas cutáneas positivas con uno o varios alimentos, y en 5 casos fueron negativas con los 14 alimentos testados, 4 pertenecientes al grupo activo y uno al grupo placebo.

Los resultados de los 27 pacientes se muestran **de forma conjunta** en la figura 5. 33. Aquellas pruebas que salieron positivas con más frecuencia fueron el aguacate en primer lugar, seguido por el plátano, castaña y patata en segundo lugar, y el kiwi en el tercer puesto. Si se separan los datos en función del **grupo de tratamiento**, en el caso de aquellos que recibieron activo las PC que predominaron fueron castaña, aguacate, patata y nuez. En el grupo placebo el número total de PC positivas fue menor, y de ellas las más frecuentes fueron aguacate y gamba.



**Figura 5. 33. Pruebas cutáneas positivas con alimentos y otros alérgenos en V12.**

Si se comparan grupo activo y placebo después de un año de tratamiento, en general no se aprecia mejoría de las pruebas cutáneas con alimentos sino que se puede decir que en la mayoría de los casos aumenta el número de pruebas positivas.

### 5.2.8.3 Visita V24

Por último, en la visita V24, de los 19 sujetos a los que se les repitieron las pruebas cutáneas (PC), éstas resultaron positivas con uno o varios alérgenos en 14 casos, y negativas en 5. De estos últimos, 4 realizaron tratamiento activo durante el segundo año y uno a lo largo de los 24 meses de duración del ensayo.

Los resultados de los 19 pacientes se muestran **de forma conjunta** en la figura 5. 34. Aquellas pruebas que salieron positivas con más frecuencia fueron el aguacate en primer lugar, la avellana seguida por la patata en segundo lugar, y la castaña y el aguacate en el tercer puesto.

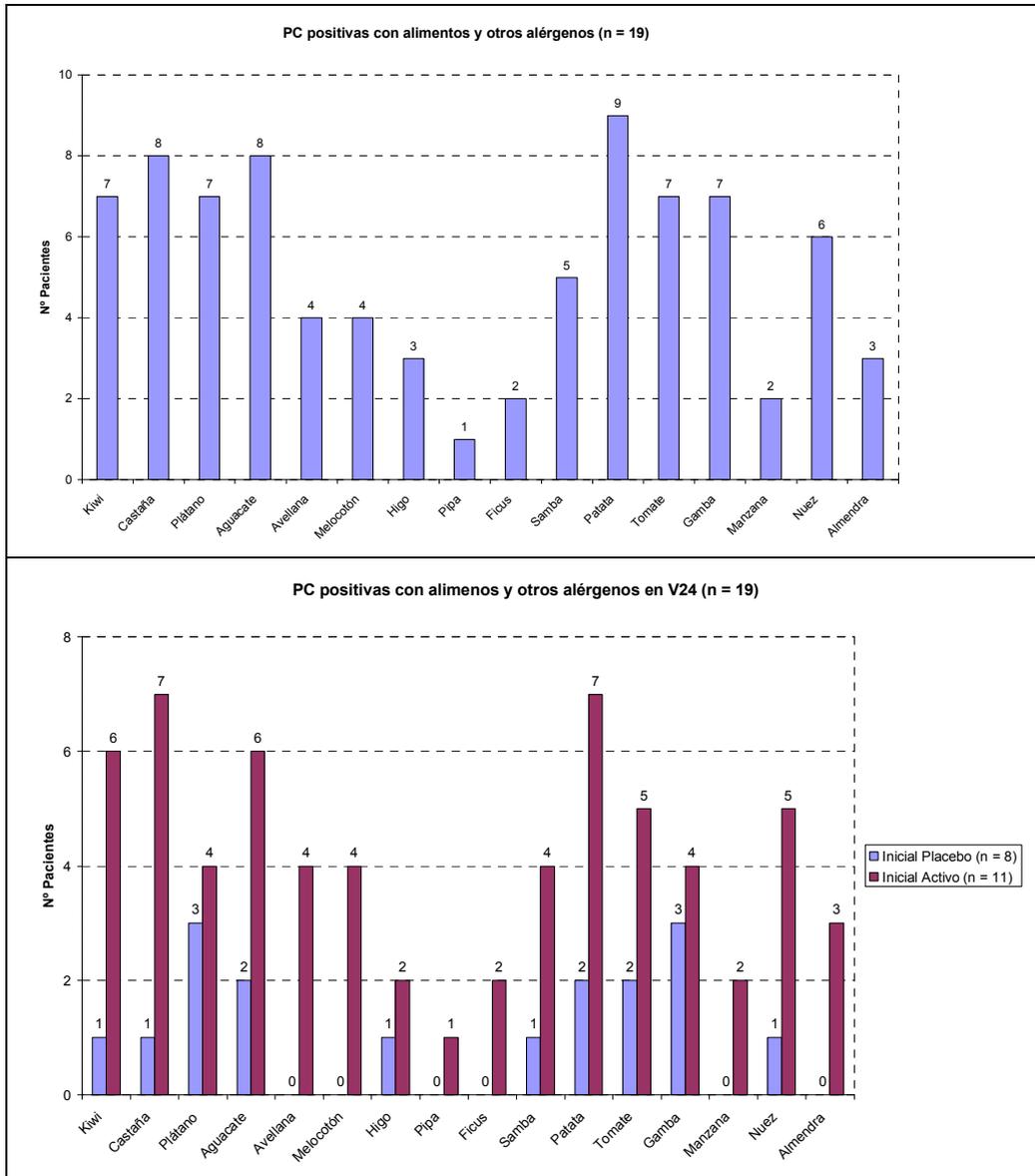


Figura 5. 34. Pruebas cutáneas positivas con alimentos y otros alérgenos en V24.

Si se separan los datos en función del **grupo de tratamiento**, en el caso de aquellos que recibieron activo durante 2 años, las PC que predominaron fueron castaña y patata. En aquellos que realizaron un año de activo (inicial grupo placebo) el número total de PC positivas fue menor, y de ellas las más frecuentes fueron plátano y gamba.

### **5.2.9 Contactos con látex**

En cada una de las visitas de seguimiento (V1, V6, V12, V18, V24, y V13 en los casos que correspondiera) se llevó a cabo un registro de los contactos con látex presentados.

Durante el **primer año del ensayo** hubo 18 exposiciones accidentales al látex reconocidas por los pacientes, y que fueron presentadas por 11 personas (7 activos y 4 placebos). De estas 18 exposiciones, 7 fueron de escasa duración y no ocasionaron síntomas en los pacientes. En la mitad de los casos se desencadenó rinoconjuntivitis (9/18), una persona manifestó urticaria e igualmente hubo un sujeto en el que el contacto derivó en una reacción anafiláctica, con buena respuesta a tratamiento sintomático. Si consideramos por separado las exposiciones por grupo de tratamiento, en este primer año se registraron 10 exposiciones en el grupo activo, habiendo síntomas en 5 casos (4 rinoconjuntivitis y una anafilaxia). En el grupo placebo se indicaron 8 contactos de los cuales 6 fueron con clínica (5 rinoconjuntivitis y una urticaria).

A lo largo del **segundo año del ensayo**, en el que los 22 integrantes del estudio se encontraban recibiendo tratamiento activo, se hicieron constar 16 exposiciones, 7 sin acompañarse de síntomas y 9 con clínica (6 rinoconjuntivitis, 2 urticaria y una anafilaxia).

En la tabla 5. 57. aparecen resumidos los contactos presentados por cada sujeto a lo largo de los 2 años de duración del ensayo. Las casillas en blanco indican que no ha habido exposiciones y las que se encuentran en gris, que no ha habido visita por haber abandonado el paciente el estudio. En algunos casos el contacto ha sido indirecto, entendiéndose por ello el estar en un ambiente en el que había látex reconocido en la proximidad pero sin manipulación directa por el individuo (por ejemplo, encontrarse en un servicio médico en el que el personal sanitario utilizara guantes de látex para explorar a otros pacientes). Este dato viene registrado en la tabla entre paréntesis.

Paciente	Tratamiento inicial	V1	V6	V12	V13*	V18	V24
1	P						
2	P			RC			Urticaria
3	A			No clínica			No clínica
4	A		RC				No clínica
5	A	No clínica	RC			No clínica (indirecto)	
6	P	RC	RC			RC (indirecto)	RC (indirecto)
7	A						
8	P	No clínica	Urticaria	No clínica	No clínica	Urticaria	
9	P						RC (indirecto)
10	P						
11	A			RC (indirecto)			
12	A		No clínica			No clínica	No clínica (indirecto)
13	P						
14	P						
15	A						
16	A						
17	P					RC	
18	P						
19	A						
20	A					No clínica (indirecto)	RC
21	A						
22	P						
23	P						
24	A					RC	
25	P	RC (indirecto)		RC			
26	A		RC	Anafilaxia			Anafilaxia
27	P						
28	A		No clínica	No clínica			

**Tabla 5. 57. Contactos con látex y clínica presentada en ellos a lo largo de los 2 años del ensayo.**  
 RC: Rinoconjuntivitis. \*: Visita para los placebos que decidieron comenzar activo a partir de V12.

### 5.3 ENSAYO CLÍNICO: RESULTADOS DE SEGURIDAD

A lo largo del ensayo quedaron registradas las reacciones adversas que tuvieron lugar durante su desarrollo. Aquellas que sucedieron en el Hospital durante la fase de iniciación fueron constatadas por el propio personal sanitario. Las reacciones que ocurrieron a lo largo de la fase de mantenimiento fueron transcritas al CRD en cada una de las visitas de control.

#### 5.3.1 Primer año del ensayo: Inicio del tratamiento

Se registraron las reacciones adversas que los pacientes refirieron durante la fase de inicio de tratamiento que tuvieron lugar en el Hospital, en presencia del personal sanitario. También se dejó constancia de aquellas que los sujetos afirmaron presentar ya en su domicilio.

A continuación se recuerda la pauta de administración de la inmunoterapia sublingual:

<i>Día</i>	<i>Frasco (F) Conc (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</i>	<i>Gotas</i>	<i>Dosis Administrada (<math>\mu\text{g}</math>)</i>	<i>Dosis Acumulada (<math>\mu\text{g}</math>)</i>	<i>Total/día (<math>\mu\text{g}</math>)</i>
1	(F0) 5.10-8	1	2.10-9	2.10-9	2.10-5
		10	2.10-8	2.10-8	
	(F1) 5.10-5	1	2.10-6	2.10-6	
		10	2.10-5	2.10-5	
2	(F2) 5.10-2	1	0,002	0,002	2,2
		10	0,02	0,022	
	(F3) 5	1	0,2	0,222	
		10	2	2,222	
3	(F4)500	1	20	22,2	400
		2	40	62,2	
		3	60	122,2	
		4	80	202,2	
		10	200	402,2	
4	(F4) 500	25	500	902,222	500

*Tabla 5. 58. Pauta de iniciación de tratamiento*

##### 5.3.1.1 Día 1 de tratamiento

Las dosis administradas con el frasco de menor concentración (**Frasco 0**) el día de inicio de la inmunoterapia, fueron bien toleradas por todos los pacientes y nadie refirió, ni se objetivó, ninguno tipo de reacción adversa.

Al aumentar la concentración (**Frasco 1**), 3 pacientes presentaron reacciones adversas y solamente uno precisó un cambio en la pauta establecida. Todos ellos resultaron pertenecer al grupo placebo.

- El individuo n°2 terminó la iniciación en el hospital sin incidencias según la pauta prevista. Sin embargo, refirió haber presentado al cabo de varias horas prurito ocular moderado sin otra clínica asociada, que cedió sin necesidad de

medicación. No supuso cambio en la pauta de tratamiento, y las dosis de días posteriores fueron bien toleradas.

- El sujeto nº6 presentó goteo nasal autolimitado tras la administración de la primera gota del frasco, tolerando la siguiente dosis. No supuso cambio en la pauta de tratamiento, y las dosis de días posteriores fueron bien toleradas.
- Finalmente el individuo nº13 afirmó presentar prurito intenso en mano y brazo derecho de forma inmediata a la administración de la primera gota del frasco 1, sin objetivarse lesiones cutáneas ni otra clínica asociada. Los síntomas cedieron espontáneamente. El paciente prefirió no continuar ese día con la iniciación.

No se registraron más acontecimientos adversos durante el primer día de inmunoterapia.

### **5.3.1.2 Día 2 de tratamiento**

Ante la reacción referida durante el primer día, el paciente nº13 (grupo placebo) comenzó nuevamente con la inmunoterapia. Después de la segunda dosis del Frasco 1 (10 gotas, dosis  $2.10^{-5}$  µg) refirió sensación de opresión torácica, con exploración física normal y sin variación del PEF. Se decidió posponer la inmunoterapia 2 semanas, y en esta ocasión, toleró la vacuna sin problemas, sin necesidad de disminuir la dosis prevista.

El resto de los individuos realizaron sin incidencias la pauta prevista.

### **5.3.1.3 Día 3 de tratamiento**

Tres pacientes (en esta ocasión, todos pertenecientes al grupo activo) refirieron reacciones adversas el tercer día de tratamiento.

- El sujeto nº19 presentó prurito en lengua después de la administración de 3 gotas del Frasco 4, que se autolimitó. Refirió buena tolerancia de la siguiente dosis. No precisó cambio de la pauta recomendada por el laboratorio fabricante de la vacuna.
- El paciente nº3 finalizó la aplicación de la vacuna en el hospital sin presentar ningún tipo de reacción. Afirmó haber presentado rinoconjuntivitis en su domicilio, aparentemente sin ninguna otra causa atribuible y que cedió espontáneamente. No supuso variación posterior en la pauta de tratamiento.
- Por último, el sujeto nº11 presentó rinoconjuntivitis leve objetivada en el hospital coincidiendo con finalizar la aplicación de la última dosis del Frasco 4. No condicionó modificación en la pauta prevista.

El resto realizaron correctamente el tratamiento sin aparición de reacciones adversas.

### **5.3.1.4 Día 4 de tratamiento**

El cuarto día se aplicó la dosis máxima (500 µg). Se registraron reacciones adversas en 2 casos:

- El paciente nº18 (placebo) refirió prurito sublingual tras la administración de la vacuna, que se autolimitó en unos minutos.
- El individuo nº28 (activo) presentó rinoconjuntivitis horas después de finalizar el tratamiento, sin otra causa aparente. No precisó medicación.

No hubo incidencias en el resto de los sujetos.

### **5.3.2 Primer año del ensayo: fase de mantenimiento**

#### **5.3.2.1 Visita V1**

En la visita realizada al mes del inicio del tratamiento, 8 pacientes refirieron haber presentado alguna reacción adversa durante el período de administración de la dosis de mantenimiento (2 gotas/día; 40 µg/día), 5 de ellos fueron grupo activo y 3, grupo placebo.

El paciente nº16 (activo) presentó episodios de dolor lumbar que no padecía con anterioridad, etiquetados como no graves e independientes de la inmunoterapia administrada al estar relacionados con sobreesfuerzo físico. Mejoraron tras la toma de antiinflamatorios orales durante una semana. No supuso cambio en la pauta establecida.

Por otro lado, los sujetos nº13 (placebo), nº15 y nº21 (ambos activo) afirmaban haber sufrido prurito oral, que por las características y evolución fueron considerados en posible relación con el tratamiento. El paciente nº21 refirió haber tomado en alguna ocasión algún antihistamínico oral para intentar paliar los síntomas. En los otros 2 casos la clínica fue autolimitada y no precisó medicación adicional. En ningún caso se varió la pauta de tratamiento administrada.

Por último, los sujetos 3 y 28 (ambos activo), y los individuos 6 y 25 (placebo) presentaron rinoconjuntivitis esporádica durante el tratamiento de mantenimiento. Solamente en el caso nº28 sucedió dentro de los 30 minutos siguientes a la administración de la inmunoterapia, tuvo lugar a lo largo de varios días y los síntomas remitieron de forma espontánea. En los otros 3 casos, los síntomas aparecían horas después de la inmunoterapia. El paciente nº3 tomó antihistamínico oral para aliviar las molestias y en el resto de los casos, la clínica cedió sin precisar ningún tratamiento adicional.

#### **5.3.2.2 Visita V6**

En la visita que tuvo lugar a los 6 meses del comienzo de la inmunoterapia, 14 sujetos afirmaban haber tenido alguna reacción adversa durante el mantenimiento de la misma, 8 pertenecían al grupo activo y 6 al grupo placebo.

El paciente nº16 (activo) presentó lumbalgia moderada durante unas semanas, que se consideró independiente de la inmunoterapia que estaba recibiendo. Cedió con antiinflamatorios orales y no supuso cambio en la pauta de vacuna recibida.

Tres personas (nº9, 21 y 24) referían haber presentado prurito oral, que no fue considerado grave.

- En el primer caso (nº9, placebo), los síntomas aparecieron a lo largo de una semana 30 minutos después de su administración y perduraron varias horas. Se disminuyó la dosis a una gota durante 10 días, aumentando después a la dosis estándar (2 gotas), sin incidencias.
- En el segundo caso (nº21, activo), los síntomas aparecieron durante los primeros días del mantenimiento, pero 12 horas después de su administración, y cedieron

de forma espontánea, por lo que no se consideró que tuviera relación con la vacuna.

- El paciente nº24 (activo), los primeros días de la administración de la dosis de mantenimiento refirió presentar prurito oral a los 10-15 minutos de la aplicación de la inmunoterapia, por lo que se consideró en probable relación con la misma. Los síntomas finalmente cedieron de forma espontánea, no suponiendo ningún cambio en la pauta prevista.

Siete pacientes (nº4, 6, 10, 19, 20, 22 y 26) contaban haber presentado rinoconjuntivitis durante algunos días, que por la secuencia temporal desde la administración de la inmunoterapia se consideró sin relación casual en 4 casos (nº4, 6, 10 y 26), y posible en el nº19, 20 y 22. Salvo en los casos 10, 20 y 22, que tomaron antihistamínico oral, el resto remitieron solos. Todos se aplicaron 2 gotas/día. Los pacientes 6, 10 y 22 resultaron ser placebo, el resto recibieron tratamiento activo.

Por otro lado, el individuo nº8 (placebo) refirió un episodio de disnea autolimitada más de 10 horas después de la vacuna, que por la secuencia temporal se estableció no tenía relación con ella. Finalmente, los sujetos 15 (activo) y 23 (placebo), sufrieron un cuadro de urticaria aguda, sin claro desencadenante, horas después de la inmunoterapia, y que cedió con antihistamínico oral. Debido al amplio intervalo de tiempo entre la administración de la vacuna y la aparición de los síntomas se consideró independiente.

Por lo tanto, de las 14 reacciones adversas presentadas, 11 se consideraron no relacionadas con el tratamiento.

### 5.3.2.3 Visita V12

En la visita realizada después de un año de tratamiento (V12), 10 pacientes afirmaban haber presentado reacciones adversas, 7 activos y 3 placebos.

Los sujetos nº5, 11 y 15 (todos ellos grupo activo) referían prurito oral con algunas de las administraciones de las gotas (en un total de aproximadamente 45 administraciones). En el caso del paciente nº5, fueron de aparición más de 10 horas después, por lo que se consideró independiente. En los otros 2 casos sucedió de manera casi inmediata, estableciéndose de relación altamente probable. En todos los casos cedió de forma espontánea y no implicó cambio en la pauta prevista (2 gotas/día).

De igual modo, las personas nº3 y 20 (ambos activo), y los pacientes nº22 y nº25 (placebo) presentaron algún episodio aislado de rinoconjuntivitis. En los 2 últimos casos cedió solo y se consideró independiente del tratamiento sublingual administrado. La relación causal en los pacientes nº3 y 20 se consideró posible por las características de aparición. Los síntomas en estos casos remitieron tras aplicación de colirio antihistamínico.

Así mismo, el individuo nº6 (placebo) registró un episodio de urticaria aguda horas después de la administración del tratamiento, y que mejoró con antihistamínico oral. El paciente nº21 (activo) refirió presentar prurito cutáneo persistente a lo largo de varios días seguidos. Aunque no quedó clara la relación con la inmunoterapia no quiso continuar con ella una vez finalizados los 12 primeros meses.

Para finalizar, la paciente 26 (activo), sufrió una anafilaxia que respondió bien a tratamiento sintomático y que no se relacionó con la vacuna sino con una exposición accidental al látex durante una exploración médica.

De este modo, de las 10 reacciones adversas registradas, 5 fueron independientes de la vacuna, 3 casos presentaron una posible relación y 2, una alta probabilidad causal.

En ningún caso se produjo cambio de la pauta de administración de la inmunoterapia propuesta por el laboratorio fabricante.

### **5.3.3 Valoración global del primer año del ensayo**

Valorando en conjunto el primer año de tratamiento se puede concluir que en la **fase de inicio** del tratamiento se registraron 9 reacciones adversas, 4 en el grupo activo y 5 en el placebo. Sólo en un caso, que resultó ser placebo, se consideró preciso modificar la pauta inicial recomendada por el laboratorio fabricante. Durante la **fase de mantenimiento** se contabilizaron 26 reacciones adversas (17 en el activo y 9 en el placebo).

Por lo tanto, en el **grupo activo** en el 28,6% (4/14) de los pacientes sucedieron reacciones adversas durante la fase de iniciación (uno grado 1 y 3 grado 2). En la fase de mantenimiento el 85,7% (12/14) refirieron presentar reacciones adversas, sin embargo sólo en el 57,2% de los sujetos (8/14) se consideró que pudieron tener algún tipo de relación con la inmunoterapia (4 grado 1, 4 grado 2).

En la tabla 5. 59. se resumen los acontecimientos que se registraron durante los 12 primeros meses de tratamiento. En las casillas con fondo gris quedan señalados los pacientes que recibieron placebo. En letra roja se destacan las reacciones que se consideraron pudieran tener algún tipo de relación con la inmunoterapia.

Nº Pac.	Tto	Fase	Frasco/ nº gotas	Reacción	Intervalo	Intensidad	Relación	Evolución	Acción adoptada
1	P								
2	P	I	1;10	Prurito ocular	< 30 min	Grado 2		Resuelto	Ninguna
3	A	I M	4;10 4;2	Rinoconjuntivitis Rinoconjuntivitis	> 30 min > 30 min	Grado 2 Grado 2	Probable Posible	Resuelto Resuelto	Ninguna Medicación
4	A	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	No relación	Resuelto	Ninguna
5	A	M	4;2	Prurito oral	> 30 min	Grado 1	No relación	Resuelto	Ninguna
6	P	I M M	1;1 4;2 4;2	Rinorrea Rinoconjuntivitis Urticaria aguda	> 30 min > 30 min > 30 min	Grado 2 Grado 2 Grado 3		Resuelto Resuelto Resuelto	Ninguna Ninguna Medicación
7	A								
8	P	M	4;2	Disnea	> 30 min	Grado 3		Resuelto	Ninguna
9	P	M	4;2	Prurito oral	> 30 min	Grado 1		Resuelto	Ninguna
10	P	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2		Resuelto	Medicación
11	A	I M	4;10 4;2	Rinoconjuntivitis Prurito oral	< 30 min < 30 min	Grado 2 Grado 1	Probable Altamente probable	Resuelto Resuelto	Ninguna Ninguna
12	A								
13	P	I I M	1;1 1;10 4;2	Prurito brazo Opresión torácica Prurito oral	< 30 min < 30 min > 30 min	(-) Grado 3 Grado 1		Resuelto Resuelto Resuelto	Postpone Postpone Ninguna
14	P								
15	A	M M M	4;2 4;2 4;2	Prurito oral Urticaria aguda Prurito oral	> 30 min > 30 min < 30 min	Grado 1 Grado 3 Grado 1	Posible No relación Altamente probable	Resuelto Resuelto Resuelto	Ninguna Medicación Ninguna
16	A	M	4;2	Lumbalgia	> 30 min	(-)	No relación	Resuelto	Medicación
17	P								
18	P	I	4;25	Prurito sublingual	< 30 min	Grado 1		Resuelto	Ninguna
19	A	I M	4;3 4;2	Prurito en lengua Rinoconjuntivitis	< 30 min > 30 min	Grado 1 Grado 2	Altamente probable Posible	Resuelto Resuelto	Ninguna Ninguna
20	A	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	Posible	Resuelto	Medicación
21	A	M M M	4;2 4;2 4;2	Prurito oral Prurito oral Prurito cutáneo	> 30 min > 30 min > 30 min	Grado 1 Grado 1 Grado 3	No relación No relación Condicional	Resuelto Resuelto Persistente	Ninguna Ninguna Suspende IT
22	P	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2		Resuelto	Medicación
23	P	M	4;2	Urticaria	> 30 min	Grado 3		Resuelto	Medicación
24	A	M	4;2	Prurito oral	< 30 min	Grado 1	Altamente probable	Resuelto	Ninguna
25	P	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2		Resuelto	Ninguna
26	A	M M	4;2 4;2	Rinoconjuntivitis Anafilaxia	> 30 min > 30 min	Grado 2 Grado 4	No relación No relación	Resuelto Resuelto	Ninguna Medicación
27	P								
28	A	I M	4;25 4;2	Rinoconjuntivitis Rinoconjuntivitis	> 30 min < 30 min	Grado 2 Grado 2	Posible Altamente probable	Resuelto Persistente	Ninguna Ninguna

Tabla 5. 59. Resumen de reacciones adversas registradas durante el primer año. Tto: Tratamiento. P: Placebo. A: Activo. I: Inicio. M: Mantenimiento.

### 5.3.4 Segundo año de tratamiento

De los 9 pacientes que realizaron tratamiento con placebo durante el primer año y desearon comenzar con activo una vez abierto el ciego, durante la **fase de iniciación** solamente un individuo (sujeto nº1) refirió prurito oral a los pocos minutos de la administración de la vacuna (tras la administración de 4 gotas del frasco 4 y 25 gotas del frasco 4). Los síntomas cedieron de manera espontánea. No precisó cambio de la pauta establecida. Ninguno de los 8 sujetos restantes refirió reacciones adversas con la inmunoterapia.

Durante la **fase de mantenimiento** que tuvo lugar durante el segundo año del ensayo las reacciones adversas presentadas se detallan a continuación:

- Paciente nº1: A lo largo del primer mes presentó un brote de dermatitis en extremidades inferiores, que previamente tenía controlada y que en esta ocasión

no remitía a pesar de corticoides y antibióticos tópicos. El paciente prefirió suspender la inmunoterapia sublingual por precaución. Las lesiones se controlaron transcurrido un mes más.

- Paciente n°2: Más de 10 horas después de la administración de una de las dosis de mantenimiento presentó un episodio de urticaria aguda que cedió con antihistamínicos orales y se relacionó con la ingestión de algún alimento.
- Paciente n°3: Alrededor de 2 horas de una de las aplicaciones de la vacuna comenzó con rinoconjuntivitis sin otro desencadenante, y que remitió con antihistamínico oral. No tuvo nuevos problemas con posteriores aplicaciones.
- Paciente n°5: Refirió haber presentado algún episodio aislado de rinoconjuntivitis más de 8 horas después de la administración de la inmunoterapia, y que se controló sin necesidad de tratamiento sintomático. Se consideró independiente de la inmunoterapia. Esta paciente no acudió a la última visita del ensayo (V24). Por motivos personales suspendió antes la vacuna.
- Pacientes n°6, 17, 19 y 24: Afirmaron haber tenido algún día aislado rinoconjuntivitis más de 8 horas después de la aplicación de la vacuna por lo que no se consideró tuviera relación con ella. El paciente n°19 tomó antihistamínicos, en el resto de los casos no fue preciso. Debido al amplio intervalo de tiempo transcurrido se desestimó relación causal. El sujeto n°17 refirió presentar algún episodio de prurito sublingual a los pocos minutos de la administración de la inmunoterapia (relación altamente probable), que desapareció de forma espontánea.
- Pacientes n° 8 y 11: Sufrieron un brote de urticaria, ambos 6-8 horas después del tratamiento con la vacuna. En el caso n°8 no se encontró desencadenante aparente y los síntomas cedieron espontáneamente en unas horas. En el segundo sujeto (n°11), las lesiones rebrotaron a lo largo de una semana a pesar de haber suspendido por su cuenta la vacuna de forma temporal y de seguir tratamiento con antihistamínicos orales. Por la evolución de ambos cuadros no se consideró a la inmunoterapia con látex como agente causal.
- Paciente n°15: Relató varios episodios de prurito sublingual a los pocos minutos de aplicarse la vacuna (relación altamente probable). La clínica cedió sin necesidad de tratamiento sintomático ni cambio en la pauta de la inmunoterapia. En el caso del paciente n°20 también se registró la misma reacción adversa pero en esta ocasión unas horas después de la vacuna.
- Paciente n°26: Al igual que en la fase previa volvió a registrar un episodio de anafilaxia en relación a una exposición accidental al látex, con buena respuesta a tratamiento sintomático, y sin relación con la vacuna.

No se registraron otras incidencias.

### Valoración global del segundo año del ensayo

De los 22 pacientes que realizaron tratamiento activo durante el segundo año del ensayo, se registraron un total de 16 reacciones adversas, presentadas en un total de 13 casos (59,1% de los sujetos). De todas ellas el 56,25% (9/16) se consideró que no tenía relación con la inmunoterapia. En el caso del sujeto n°1 se registró prurito oral durante la fase de iniciación y un brote de dermatitis rebelde al tratamiento sintomático durante la fase de mantenimiento. Por esto último se decidió suspender la inmunoterapia ante una posible inicial relación causal con la aplicación de la vacuna. El resto de las reacciones adversas fueron 3 de grado 1 (prurito sublingual) y una de grado 2 (rinoconjuntivitis), en las que no fue preciso modificar la pauta de administración de la inmunoterapia.

En la siguiente tabla se resumen las reacciones adversas registradas durante el segundo año del ensayo. En rojo aparecen destacadas aquellas que se consideró pudieran tener algún tipo de relación con la inmunoterapia.

Nº Pac.	Fase	Frasco/ nº gotas	Reacción	Intervalo	Intensidad	Relación	Evolución	Acción adoptada
1	I	4;10	Prurito oral	< 30 min	Grado 1	Probable	Resuelto	Ninguna
		4;25	Prurito oral	< 30 min	Grado 1	A. Probable	Resuelto	Ninguna
	M	4;2	Exacerbación dermatitis	> 30 min	Grado 3	Posible	Persistente	Suspende IT
2	M	4;2	Urticaria aguda	> 30 min	Grado 3	No relación	Resuelto	Medicación
3	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	Posible	Resuelto	Medicación
4								
5	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	No relación	Resuelto	Ninguna
6	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	No relación	Resuelto	Ninguna
7								
8	M	4;2	Urticaria aguda	> 30 min	Grado 3	No relación	Resuelto	Ninguna
9								
10								
11	M	4;2	Urticaria aguda	> 30 min	Grado 3	No relación	Resuelto	Medicación
12								
13								
14								
15	M	4;2	Prurito sublingual	< 30 min	Grado 1	A. Probable	Resuelto	Ninguna
16								
17	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	No relación	Resuelto	Ninguna
	M	4;2	Prurito sublingual	< 30 min	Grado 1	A. Probable	Resuelto	Ninguna
19	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	No relación	Resuelto	Ninguna
20	M	4;2	Prurito sublingual	> 30 min	Grado 1	Posible	Resuelto	Ninguna
24	M	4;2	Rinoconjuntivitis	> 30 min	Grado 2	No relación	Resuelto	Ninguna
26	M	4;2	Anafilaxia	> 30 min	Grado 4	No relación	Resuelto	Ninguna
27								

Figura 5. 60. Resumen de reacciones adversas registradas durante el segundo año. I: Inicio. M: Mantenimiento. A. Probable: Altamente probable.

Del inicial grupo activo hubo 3 pacientes que refirieron reacciones adversas a lo largo de los 2 años. En el caso del sujeto n°3, fueron siempre episodios de rinoconjuntivitis, y en el del paciente n°15, prurito sublingual, aunque ninguno de los pacientes lo refería con todas las dosis. El individuo n°20 presentó algún episodio de rinoconjuntivitis el primer año y prurito sublingual el segundo.



# **DISCUSIÓN**

---



## 6 DISCUSIÓN

Durante las dos últimas décadas del siglo XX se produjo un progresivo aumento en el uso de guantes de látex como medida de protección frente al contagio de enfermedades infecciosas de transmisión parenteral, como el virus de la hepatitis o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De forma paralela a su uso aumentaron los casos de alergia al látex, convirtiéndose en una patología de prevalencia nada despreciable. Así, según los estudios consultados las cifras de prevalencia varían del 2% al 11% [48] dentro de grupos de riesgo como puede ser el personal sanitario, y rondan el 1% dentro de la población general.

Tal y como ha sucedido con otras patologías alérgicas, para estos pacientes no ha existido desde un primer momento un tratamiento curativo. Así, la actitud adoptada inicialmente ha sido fomentar las medidas preventivas dirigidas a evitar el contacto con objetos de látex. Sin embargo, dada su ubicuidad, la evitación total resulta complicada e incluso imposible en algunos casos. Por este motivo, la aparición de un tratamiento que pueda corregir, o al menos, disminuir la alergia al látex resulta de gran importancia para muchos individuos.

Por todo ello, en 1998 Toci y cols. presentaron trabajos preliminares en los que se comenzó a manejar la desensibilización oral con látex, con buena respuesta clínica [216]. En 1999, Pereira y cols. publicaron el caso de un único paciente en el que demostraron eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea con látex [206]. En el año 2000 F. Leynadier publicó el primer ensayo doble ciego controlado con placebo llevado a cabo con inmunoterapia subcutánea de látex en un grupo de trabajadores sanitarios [131]. En él se observó una mejoría en el seguimiento clínico en los síntomas cutáneos y óculo-nasales, así como un descenso en el consumo de medicación después de realizar 12 meses de tratamiento. Sin embargo, el número de reacciones sistémicas registradas con la inmunoterapia fue elevado (46%, con un 6% de grado 3-4), por lo que concluyó que esta alternativa debía considerarse con precaución. En el año 2003 J. Sastre publicó un segundo ensayo con inmunoterapia subcutánea con látex administrada esta vez durante 6 meses. En esta ocasión se aumentó la dosis de mantenimiento de la vacuna, obteniéndose mejoría en las pruebas complementarias empleadas como medida de eficacia (pruebas cutáneas y test de uso), pero no en el seguimiento clínico ni la medicación de rescate empleada [199]. Aunque el número de reacciones sistémicas fue algo inferior (8%) que en el caso anterior, seguían siendo elevadas en número.

Por lo tanto, a pesar de demostrarse mejoría en algunas de las variables analizadas, la inmunoterapia subcutánea con látex implicaba un riesgo considerable para el paciente ante el elevado porcentaje de reacciones sistémicas registradas.

En términos generales, la vía sublingual, frente a la subcutánea tradicional, resulta más cómoda y según se ha demostrado, segura [193] tanto en adultos como en niños. Su eficacia en el manejo del paciente alérgico ha sido demostrada ya por distintos autores [194-196]. Así, al igual que sucedió antes con otros alérgenos, y visto el elevado porcentaje de reacciones sistémicas registradas con la inmunoterapia subcutánea con látex, salió al mercado una inmunoterapia sublingual con dicho extracto, basada en estudios que apuntaban a una mejoría clínica y con un número escaso de reacciones

adversas. De este modo, en el año 2001 E. Nucera publicó el caso de una mujer que realizó una pauta de desensibilización con inmunoterapia sublingual con látex sin registrarse reacciones adversas, y demostrando buena tolerancia clínica en los tests de exposición realizados [207]. Sin embargo, sólo se trataba de un caso aislado. En el año 2002 G. Patriarca amplió el número de pacientes y realizó un ensayo en el que 12 sujetos alérgicos al látex presentaban tolerancia clínica a las exposiciones al látex después de realizar 3 meses de inmunoterapia sublingual [200]. En esta ocasión los resultados se compararon con los obtenidos por otros 12 individuos alérgicos al látex, que a diferencia del grupo anterior, no recibieron ningún tratamiento adicional a las medidas de evitación. Solamente se registraron 2 reacciones adversas relacionadas con la inmunoterapia y ninguna de ellas severa.

De este modo, hasta el año 2003, año de comienzo de nuestro ensayo, no encontramos publicado ningún estudio que valorara la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia sublingual con látex mediante un ensayo clínico aleatorizado en grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, tal y como se recomienda para demostrar la eficacia de un tratamiento en términos generales. Por este motivo, con el fin de ampliar la evidencia científica que avalaba hasta el momento el uso de este tratamiento consideramos necesario llevar a cabo un estudio de estas características.

Se comunicó nuestra intención de iniciar este ensayo al laboratorio fabricante y comercializador de esta inmunoterapia, que expresó su decisión de no iniciar nuevos estudios al respecto por no considerarlos necesarios. Por todo ello, se optó por promover este proyecto de investigación independiente, en el que además de los tratamientos de inmunoterapia sublingual era preciso abonar los gastos derivados del material empleado y de las pruebas complementarias, realizadas tanto dentro como fuera de nuestro Hospital. Entre estas últimas se encontraba el TAB, que se realizó en un laboratorio externo experto en esta técnica (Laboratorio de Alergología de la Clínica Universidad de Navarra), con el fin de obtener la mayor fiabilidad en los resultados. Para poder sufragar todos los gastos se solicitaron ayudas económicas a través de becas de investigación a distintas entidades. Finalmente se consiguió financiación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, referencia PI04/2301), de la Fundación de la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (FSEAIC), la Sociedad de Alergólogos del Norte (Alergonorte), la Fundación Benéfico-Docente Jesús de Gangoiti Barrera (Bilbao) y la Asociación de Investigación del Hospital Santiago Apóstol, de Vitoria (Santinvest). Señalar que poco tiempo después de la aprobación de este proyecto el FIS sacó una convocatoria específica para ensayos clínicos.

A la hora de plantear el estudio se cuidaron todos y cada uno de los aspectos, y el ensayo se llevó a cabo siguiendo las normas de la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95), entre las que se encuentran:

1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la Buena Práctica Clínica y la legislación vigente.
2. Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo debe iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.

3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación debe ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. El ensayo se debe realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIC.
7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado.
8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.
9. Se debe obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.
11. Se debe proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.
12. Los medicamentos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
13. Deben implantarse sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

Con el fin de cumplir con las mencionadas normas de la Buena Práctica Clínica, se contó con la monitorización externa realizada por trabajadores de la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital de Txagorritxu, de Vitoria-Gasteiz, con una amplia experiencia en este campo. Esta labor de monitorización no sólo permitió cumplir con la normativa ética y legal, sino que además permitió detectar errores e inconsistencias que fueron corregidos. Los errores registrados fueron en su mayoría fallos a la hora de recoger de forma adecuada los datos en el CRD, sin ninguna influencia sobre los aspectos éticos o sobre los resultados.

Por otro lado, se aprovechó el desarrollo de este ensayo para hacer una revisión de las pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico de la alergia al látex. En términos generales, las pruebas complementarias empleadas en Medicina para el diagnóstico de las distintas patologías pueden tener sesgos, haciendo que pacientes con enfermedad real no resulten diagnosticados o que por el contrario, aparezcan falsos positivos, y que a personas sanas se les diagnostique una enfermedad que no tienen. Por este motivo, se ha querido valorar las pruebas complementarias utilizadas de forma rutinaria en nuestro entorno en el diagnóstico de la alergia al látex, y otras que en el año de comienzo del estudio (finales de 2003) resultaban de aparición más reciente, como es el caso del Test de activación de basófilos. Se ha pretendido buscar aquella o aquellas pruebas que puedan resultar de mayor sensibilidad y especificidad, permitiendo un correcto diagnóstico. Para esto se tomó como referencia la prueba cutánea positiva con extracto de látex en pacientes alérgicos al látex [118, 119].

## **6.1 SUJETOS DEL ESTUDIO**

Los sujetos del estudio proceden de la consulta ordinaria de nuestro Servicio de Alergología, único Servicio de esta especialidad en la Sanidad Pública en toda la provincia de Álava. A él se derivan no sólo los pacientes de todo Álava (295.509 habitantes censados a 1 Enero de 2004) sino también los de la Comarca guipuzcoana del Alta Deba (censo aproximado, 62.000 habitantes). A la hora de realizar el ensayo no se buscaron nuevos diagnósticos entre el personal sanitario de nuestro Hospital, que hubiera sido de fácil acceso, con el fin de evitar sesgos de selección. Así, se recogieron todos los datos que constaban en nuestro archivo de pacientes vistos en nuestra consulta a lo largo de los 5 años anteriores al comienzo del estudio, intentando que la muestra fuera representativa de la población general.

### **6.1.1 Alérgicos al látex**

Para el desarrollo del estudio se revisaron los datos de pacientes seguidos en nuestra consulta en los 5 últimos años aunque algunos de ellos habían sido diagnosticados con anterioridad. El periodo de tiempo en el que había sido realizado el diagnóstico de alergia al látex comprendía los 10 últimos años (1993-2003). Sin embargo, a pesar de llevar años siguiendo las medidas de evitación, en el momento de iniciar el ensayo continuaban presentando síntomas alérgicos ante contactos accidentales con látex.

#### **6.1.1.1 Datos demográficos**

A la hora de plantear el estudio se resolvió que los sujetos fueran mayores de 18 años para evitar conflictos entre los familiares responsables o tutores legales sobre la conveniencia o no de la participación en el ensayo. De igual modo se estableció que la edad máxima fuera 65 años con el fin de evitar que se tratara de pacientes de edad con pluripatología que implicara mayor riesgo en la realización de determinadas exposiciones o dificultara la interpretación de los resultados. Aunque en nuestra consulta sí había dos niños alérgicos al látex que no entraron en el estudio excluidos por el criterio de la edad, ha de señalarse que no constaba ningún alérgico al látex de edad superior a los 65 años.

Así, teniendo en cuenta que tener una edad comprendida entre los 18 y 65 años era un criterio de inclusión obligatorio en el ensayo, al igual que lo descrito en estudios previos, la media de edad en nuestra muestra de pacientes alérgicos al látex fue 35-40 años. En términos generales, este hecho parece relacionarse con la mayor exposición al látex debida a contactos laborales y a la mayor respuesta mediada por IgE que sucede a estas edades [80]. Tal y como se ha señalado con anterioridad, aunque en nuestro ensayo no se incluyeron menores de edad, cabe señalar que los niños multioperados, sobre todo aquéllos con espina bífida, suponen una excepción a este respecto. Las múltiples intervenciones de tipo neurológico, ortopédico y/o urogenital sufridas a lo largo de los primeros años de vida incrementan de forma exponencial el número de contactos con el látex, y de este modo aumenta la probabilidad de sensibilización y de desencadenar alergia al mismo.

Al igual que sucede con la edad, los datos referentes al sexo coinciden con lo recogido en la literatura, observándose un claro predominio de la población femenina. Esto puede

deberse a que, en la actualidad, sigue registrándose un predominio de mujeres en aquellas profesiones en las que existe un mayor índice de exposición al látex, sobre todo a los guantes de este material (enfermería, auxiliares de enfermería y odontología, peluquería, limpieza, etc).

### 6.1.1.2 **Ámbito laboral**

En lo referente a la profesión, el personal sanitario supone uno de los grupos de riesgo por excelencia en la alergia al látex. Este dato también se objetiva en nuestra muestra de pacientes, puesto que más de la mitad de los pacientes pertenecía a este ámbito. Por otro lado, tal y como se ha señalado al comienzo del apartado, a la hora de realizar el ensayo no se buscaron nuevos diagnósticos entre el personal sanitario de nuestro Hospital, que hubiera sido de fácil acceso, con el fin de evitar sesgos de selección y conseguir que la muestra fuera representativa de la población general. De hecho, de los 28 sujetos seleccionados sólo 2 (14%) eran trabajadores de nuestro Hospital.

Casi un 30% de las personas, aunque no pertenecía al ámbito sanitario, sí se encontraba expuesto al látex por motivos laborales antes de llegar al diagnóstico alergológico. Es el caso de aquellos que trabajaban en la limpieza, la hostelería, una empresa de pintura y las amas de casa, que empleaban guantes de látex como medida de protección frente a agentes irritantes en su rutina diaria. Por otro lado se encontraban las personas que desempeñaban su trabajo en empresas de fabricación de guantes y bicicletas cuya exposición se relacionaba con la manipulación de materiales de goma a lo largo de la cadena de montaje. Las 2 personas que desarrollaban su labor en el mundo de la alimentación (en una charcutería y una pescadería respectivamente) empleaban los guantes de látex como medida de higiene, con el fin de evitar la contaminación de los alimentos que vendían. Cabe señalar que hoy en día, en aquellas profesiones en las que se manipulan alimentos los guantes de látex han sido sustituidos en su mayoría por materiales alternativos como el vinilo. Esto es importante no sólo para el propio trabajador sino también para el consumidor de dichos productos, puesto que se ha demostrado que los alimentos quedan contaminados con este alérgeno [217, 218] y pueden producir reacciones en los individuos alérgicos al látex que los ingieran.

Por último, sólo en una minoría de los casos no existía exposición laboral tan directa (trabajadores de Correos, la construcción o el reciclado de material informático respectivamente). Se hizo una revisión somera y en su entorno no era habitual el empleo de guantes u otros utensilios de goma. Por este motivo se puede presuponer que a veces la exposición al látex pasa inadvertida en el día a día, lo que hace recordar la dificultad de evitar su contacto en algunas ocasiones. Valorando las intervenciones quirúrgicas como posible fuente de exposición, sólo uno de estos pacientes presentaba una única cirugía, y ésta tuvo lugar en la edad adulta. En los otros 2 casos tampoco hubo posible contacto con látex a través de actos quirúrgicos.

### 6.1.1.3 **Datos clínicos**

En nuestro entorno la piel es, probablemente, la forma más frecuente de contacto con el látex. Por ello parece lógico pensar que los **síntomas** más comunes **de la alergia al látex** sean la urticaria de contacto o los síntomas respiratorios debidos a los alérgenos adheridos al polvo de almidón de los guantes, y que son liberados al ambiente con el cambio de los mismos. Estos datos se confirman en nuestro grupo de pacientes, puesto

que la mayoría de los pacientes había presentado clínica de urticaria y/o respiratoria alta (rinoconjuntivitis) al contacto con látex.

En lo que a reacciones severas se refiere, un porcentaje importante de los episodios de anafilaxia por alergia al látex descrito en la literatura sucede en el contexto de intervenciones quirúrgicas [219], y con mayor frecuencia en mujeres con antecedentes de urticaria de contacto con látex y en niños con espina bífida [115]. En nuestro caso hemos de recordar que solamente 2 pacientes presentaban intervenciones previas, que los menores de 18 años quedaron excluidos del estudio y de los participantes, no existía ningún caso de espina bífida. Sin embargo, de los 6 pacientes que sufrieron una reacción anafiláctica, la mitad presentaban antecedentes de urticaria de contacto por látex, siendo todas ellas mujeres. En los otros casos, la anafilaxia fue la forma de presentación de la alergia al látex. En éstos ningún episodio tuvo lugar en contexto perioperatorio: en uno de ellos la anafilaxia coincidió con el uso de guantes en su lugar de trabajo, en otro de los casos durante la limpieza de casa, y por último, el tercero sucedió en una visita al Servicio de Urgencias, en el que los sanitarios empleaban guantes de látex en algunas de las exploraciones. Esto último hace recordar la importancia de que las medidas de evitación de materiales de látex con gran poder de sensibilización sean tenidas en cuenta no sólo por el propio paciente sino también por el personal sanitario.

Centrándonos en los **antecedentes de atopia**, hay numerosos trabajos que evidencian que los individuos atópicos tienen un mayor riesgo de sensibilizarse al látex [48, 66, 78, 79]. En nuestra muestra de alérgicos al látex más de una cuarta parte tenía antecedentes de alergia a otros neumalérgenos, y tal y como sucede en la población general de nuestro entorno, los ácaros y los pólenes son la causa más prevalente. En nuestro grupo en concreto el 28,6% (8/28) presentaba diagnóstico previo de polinosis.

Centrándonos en el aspecto de la **alergia alimentaria**, varios alérgenos del látex tienen secuencias de aminoácidos similares a proteínas de determinados alimentos de origen vegetal, que también pueden actuar como alérgenos. Así, el síndrome látex-frutas, descrito en 1994 por el Dr. Carlos Blanco, hace referencia a esta asociación de alergia al látex y a alimentos de origen vegetal, en especial a frutas consumidas en fresco, y que según han publicado varios autores son debidas en su mayoría a la sensibilización a la heveína del látex (Hev b 6.02) y a las quitinasas de clase I de las frutas [21, 220]. En nuestro entorno, el plátano, el aguacate, la castaña y el kiwi [21, 72] son los alimentos que se asocian por excelencia a este síndrome. Sin embargo, en contraposición a esto Radauer y cols. han publicado en 2011 los resultados de su estudio demostrando ausencia de correlación entre la sensibilización a heveína y dominios homólogos a ésta y la alergia alimentaria asociada al látex [221].

En términos generales, la proporción de pacientes alérgicos al látex que muestran alergia a alimentos asociada se encuentra, según los grupos estudiados, entre 21% [69] y 58% [70]. En nuestra muestra, casi la mitad de los pacientes refirió haber presentado en alguna ocasión síntomas de alergia alimentaria, lo que coincide con lo descrito en la literatura.

Este hecho ha de tenerse siempre en cuenta a la hora de hacer la anamnesis en los sujetos alérgicos al látex, y se les debe preguntar acerca de posibles reacciones adversas frente a los alimentos que con mayor frecuencia presentan reactividad cruzada con él. Tal y como se ha señalado con anterioridad, en nuestro medio los que se ven

involucrados con mayor frecuencia son el plátano, el aguacate, la castaña y el kiwi. En lo que al tipo de reacción se refiere son precisamente estos 4 alimentos los más propensos a causar reacciones anafilácticas [71, 222]. Por todo esto, a los alérgicos al látex que presenten pruebas cutáneas positivas con alguno de los alimentos implicados en el denominado síndrome látex-frutas, y que no los consuman con asiduidad sin presentar clínica, se considera conveniente recomendarles una dieta exenta de los mismos. Sin embargo, los alimentos con pruebas cutáneas positivas, tolerados y consumidos con regularidad, pueden seguir consumiéndose, advirtiendo siempre del posible riesgo que puede conllevar. En el momento en el que su presencia en la dieta pase a ser esporádica, debe evitarse su ingestión. Por último, puede permitirse el consumo de aquellos alimentos del síndrome látex-frutas con los que se obtienen pruebas cutáneas negativas y se toleran en el día a día. Sin embargo, teniendo en cuenta que las reacciones alérgicas a alimentos pueden aumentar con el tiempo, que el plátano, el aguacate, la castaña y el kiwi son los que se asocian en nuestro medio con mayor frecuencia a reacciones anafilácticas, y que no se consideran alimentos de primera necesidad, recomendar su evitación puede considerarse una opción igualmente válida.

Durante los últimos años, se han publicado nuevos casos de alimentos con reactividad cruzada con látex, como el pimiento [223], la berenjena [73], el nabo y el calabacín [74] o el pepino [224]. A esto hay que sumarle que la existencia de nuevas costumbres dietéticas secundarias a la llegada de personas de otros países ha hecho que a los “clásicos” alimentos se les sumen otros nuevos como la chirimoya [73], la yuca [75], la fruta de pasión [76] o el curry [77].

Por otro lado, no solamente se ha demostrado la existencia de reactividad cruzada entre el látex y ciertos alimentos sino también con **otras plantas**, como *Ficus benjamina* [225, 226], *Nicotina tabacum* o tabaco [227], *Euphorbia pulcherrima*, *Poinsettia* o Flor de Pascua [228], y *Triplochiton scleroxylon* o la madera de samba [229], entre otros.

En la consulta rutinaria se observa que no es infrecuente encontrar *Ficus benjamina* como planta ornamental en el domicilio de los pacientes. Teniendo en cuenta esto y sabiendo que puede presentar reactividad cruzada con el látex se decidió incluirlo en la batería de alérgenos de nuestro estudio. Si bien hay estudios que defienden la existencia de reactividad cruzada entre *Ficus benjamina* y látex [225, 226] hay otros que afirman que se trata de sensibilizaciones independientes [230]. Tras el análisis inicial de los datos se registró que el 10,7% de los pacientes (3/28) presentaban pruebas cutáneas positivas con el extracto de Ficus. Sin embargo, estos sujetos negaban tener esta planta en el momento actual y tampoco recordaban haberla tenido con anterioridad. Sería interesante valorar si en este caso se trata de reactividad cruzada o sensibilizaciones independientes. En cualquier caso, y sin disponer de este resultado, lo prudente sería desaconsejar su presencia en el interior de estas casas.

Respecto a la madera de samba, se pensó testarla en la batería de pruebas por un caso reciente en el que colaboró nuestro Servicio. Se trataba de una paciente alérgica a la madera de samba, que desarrolló con posterioridad alergia al látex, y en la que se demostró la existencia de reactividad cruzada entre ambos [229]. Esta mujer, que trabajaba como dependienta en una tienda de enmarcación de cuadros, había sido diagnosticada de asma ocupacional por sensibilización a madera de samba. Unos años después, comenzó con rinoconjuntivitis coincidiendo con el uso de guantes de látex, utilizados para realizar las labores de casa. Se realizó el correspondiente estudio

alergológico, demostrándose mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE frente al látex, que años antes no presentaba. Mediante un CAP-inhibición se objetivó que la madera de samba inhibía parcialmente el extracto de látex (Hev b 6.02), quedando patente la reactividad cruzada entre ambos. Aunque se trataba de un caso aislado se decidió testarla para valorar el índice de sensibilización a esta madera debido a que su uso en bricolaje es muy extendido, encontrándose en multitud de utensilios del día a día (molduras, marcos, cajones, etc). En nuestro estudio llama la atención cómo el 25% de los pacientes presentaron prueba cutánea positiva frente a ella, resultado que, curiosamente, se iguala al obtenido con el aguacate, clásico alimento en el conocido en el síndrome látex-frutas. En nuestros pacientes la prueba cutánea positiva con esta madera parece tratarse de una mera sensibilización que no condiciona la aparición de clínica. La mayoría de las personas no supieron aportar información sobre la exposición o no a la misma.

Por lo tanto, además de los alimentos conocidos por presentar con frecuencia reactividad cruzada con el látex, existen otros alérgenos a tener en cuenta a la hora de realizar la anamnesis, como puede ser la exposición a ficus o a madera de samba, debido al nada despreciable porcentaje de sensibilización que hemos observado en nuestro grupo de pacientes alérgicos al látex, fundamentalmente con esta última.

### **6.1.2 Grupo control**

Los sujetos que formaron parte del grupo de pacientes no alérgicos al látex o grupo control fueron seleccionados entre los pacientes que acudían por diversos motivos a nuestra consulta de Alergología. De los 60 individuos que fueron entrevistados, 52 cumplieron los criterios de inclusión y dieron su consentimiento para la participación en el estudio.

#### **6.1.2.1 Datos demográficos**

Al igual que en los alérgicos al látex para el grupo control se eligió una población con edades comprendidas entre los 18 y 65 años. En esta muestra la edad media, la edad mínima y la máxima ofrecen datos similares a los obtenidos en el caso de los alérgicos al látex. Así, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas a este respecto.

En lo que al sexo se refiere, en términos generales y según datos de la Agencia de Desarrollo de Álava sobre la población adulta censada en Vitoria en el año 2004 existe una discreta superioridad en el número de hombres. Sin embargo, al igual que sucede en el grupo de alérgicos al látex, en el grupo control hay un predominio de mujeres, que vuelven a representar valores en torno al 82 %.

#### **6.1.2.2 Ámbito laboral**

Respecto a la profesión de este grupo control, también la mayoría (78,8%) pertenecía al ámbito sanitario (médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería y técnicos de laboratorio). En este caso incluso la cifra que superaba ligeramente la de los sanitarios en el grupo de alérgicos al látex (60%). Se intentó que no hubiera un sesgo a la hora de reclutar a los sujetos del grupo control, seleccionándolos entre los pacientes atendidos en consulta en aquellos momentos. Sin embargo, hubo varios trabajadores del Hospital

que en aquella época fueron remitidos a nuestra consulta por diversos motivos de índole alérgica y que al conocer la existencia de nuestro estudio desearon colaborar en él de forma desinteresada. Ésta pudo ser esta la causa que hizo que se registrara un porcentaje tan elevado de sanitarios en el grupo control.

Del 21,2% restante, 2 sujetos referían contacto habitual con derivados del látex por motivos distintos al trabajo. De este modo, de todos los integrantes del grupo control, solamente el 17,3% refería no presentar exposición rutinaria al látex, o si la había, pasaba inadvertida.

### 6.1.2.3 Datos clínicos

Si bien se ha dicho hasta el momento que la **exposición** repetida **al látex** implica mayor riesgo de sensibilización, en el grupo control el 82,7% (43/52) estaba expuesto de forma habitual al mismo en su trabajo sin presentar clínica alérgica. Además, el porcentaje de pacientes expuestos a través de intervenciones quirúrgicas era también superior al presentado en el grupo de alérgicos al látex (23% en el grupo control frente al 7% en el caso de los individuos alérgicos al látex). Por lo tanto, si se consideran de forma conjunta el importante grado de exposición al látex y el mayor número de intervenciones quirúrgicas presentadas en el grupo control, llama la atención que no se terminen sensibilizando al mismo.

De este modo se puede afirmar que en este grupo la ausencia de alergia no es debida a la falta de exposición al látex. Además, al igual que en los alérgicos al látex, la principal vía de contacto es a través del uso de guantes de goma. A día de hoy se sabe que los dos factores de riesgo identificados en los guantes empolvados son, por un lado, la cantidad de proteínas alérgicas que poseen, y por otra parte, el polvo de almidón que recubre los guantes en su interior y permite que se aerotransporten estos alérgenos. En la actualidad se comercializan guantes sin polvo de maíz y, además, con bajo contenido proteico, lo que disminuye considerablemente el riesgo de sensibilización. En nuestro caso hubiera sido interesante analizar si el tipo de guantes, la concentración de alérgeno en ellos y la concentración ambiental en el medio de trabajo era la misma en los 2 grupos.

Centrándonos ahora en los **antecedentes de atopia** de este grupo, se pretendió que estuvieran reflejados todos los pacientes (no atópicos, atópicos polínicos y atópicos no polínicos), al igual que sucedía en el grupo de alérgicos al látex, y conseguir de este modo una muestra representativa de la población general. En cuanto a los inhalantes a testar se eligieron los aeroalérgenos más característicos de la consulta diaria: *Dermatophagoides pteronyssinus* (como ácaro de polvo doméstico), *Lolium perenne* (por ser la alergia a polen más prevalente en nuestro entorno), *Alternaria alternata* y epitelios de perro y gato.

Al igual que sucede en la población general de nuestro entorno [231, 232], en el caso de los controles atópicos la causa fundamental de la alergia respiratoria son los ácaros del polvo doméstico, que afectan a más de la mitad de los mismos. Sin embargo en los alérgicos al látex, el porcentaje de alergia a ácaros y pólenes es significativamente inferior. Dentro de los síntomas de alergia respiratoria, el porcentaje de pacientes con asma era similar en los alérgicos al látex como en el grupo control.

Respecto a la **alergia alimentaria**, en términos generales, según los datos recogidos en el estudio Alergológica 2005 la prevalencia de la misma en España se sitúa en 7,4% [233]. En nuestro grupo de individuos no alérgicos al látex esta cifra se acerca a los datos conocidos en la población general, situándose en torno al 5%, mientras que en los alérgicos al látex aumenta notablemente y llega al 42,8%.

Los 3 sujetos no alérgicos al látex con episodios previos de alergia alimentaria tenían todos antecedentes de polinosis y referían prurito orofaríngeo con la ingestión de frutas rosáceas y uno de ellos también con frutos secos. La alergia a estos dos tipos de alimentos es de las más frecuentes dentro de la población adulta de nuestro entorno [233], a diferencia de lo que ocurre en el subgrupo de alérgicos al látex en el que plátano, castaña y kiwi son los alimentos que se asocian por excelencia.

De cualquier manera, sea en un grupo o en otro, los panalérgenos de origen vegetal suelen ser los responsables de la aparición de alergia alimentaria en pacientes con alergia a inhalantes como pólenes o látex. Por todo ello es importante registrar siempre la existencia o no de posibles alergias a alimentos a la hora de realizar la anamnesis en estos pacientes.

## 6.2 EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA AL LÁTEX

En términos generales la validez de una prueba es el grado en que el resultado positivo de un procedimiento diagnóstico refleja la verdadera situación del enfermo. Para determinar la validez de una prueba es necesario analizar dos componentes, la sensibilidad y la especificidad de la misma.

La **sensibilidad** de un método diagnóstico se refiere a la capacidad de la prueba de dar un resultado positivo cuando la persona analizada tiene la enfermedad, mientras que la **especificidad** de un método diagnóstico se refiere a la capacidad de la prueba para dar un resultado negativo si el individuo no tiene la enfermedad.

En la mayoría de los casos deben buscarse pruebas o métodos diagnósticos que tengan elevada sensibilidad y especificidad simultáneamente con el fin de reducir el número de falsos positivos y de falsos negativos.

Por otro lado, el **valor predictivo positivo** representa la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad al obtenerse un resultado positivo en la prueba, y el **valor predictivo negativo** la probabilidad de que el sujeto no tenga la enfermedad al obtenerse un resultado negativo del método diagnóstico.

Desde el punto de vista estadístico, y sin incluir en este análisis la prueba cutánea, que fue empleada como criterio de inclusión obligatorio en la selección de pacientes alérgicos al látex, en nuestro caso el TEC es la prueba que permite diagnosticar correctamente un mayor número de individuos (97,5%), seguido del TAB (96%), TU e IgE específica (95% ambos).

	TEC	TU	IgE	TAB
Pacientes correctamente diagnosticados	97,50% (90,43-99,57)	95,00% (87,01-98,39)	95,00% (87,01-98,39)	96,00% (87,97-98,96)
Sensibilidad	92,86% (75,04-98,75)	85,71% (66,44-95,32)	96,43% (79,76-99,81)	92,86% (75,04-98,75)
Especificidad	100,00% (91,43-99,82)	100,00% (91,43-99,82)	94,23% (83,08-98,50)	97,87% (87,28-99,89)
Valor predictivo positivo	100,00% (83,98-99,65)	100,00% (82,83-99,62)	90,00% (72,32-97,38)	96,30% (79,11-99,81)
Valor predictivo negativo	96,30% (86,16-99,36)	92,86% (81,87-97,69)	98,00% (87,99-99,90)	95,83% (84,57-99,28)

**Tabla 6.1. Resultados de las pruebas diagnósticas. IC 95%**

Según los resultados de la Tabla 6.1, el conjunto de los métodos diagnósticos *in vivo* (TEC y TU) permite una mayor rentabilidad diagnóstica que los métodos *in vitro* (IgE y TAB) por sí mismos, puesto que el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados son el 97,5% con el TEC y el 95% con el TU, frente al 95% y 96% obtenidos con la determinación de IgE y el TAB respectivamente. Así mismo, según estos datos, si hubiera que elegir una prueba *in vivo* y otra *in vitro*, la asociación de TEC y TAB es la que permitiría obtener resultados de mayor éxito.

Sin embargo, a la hora de valorar una prueba diagnóstica deben considerarse no sólo los aspectos estadísticos sino también los prácticos como pueden ser el riesgo que implica dicha prueba para el paciente, el tiempo material dedicado en la obtención del resultado así como la objetividad a la hora de valorar el mismo, entre otros. De este modo, aquellas pruebas en las que el resultado se basa en un análisis de sangre o determinación analítica (IgE y TAB), implican menor riesgo para el paciente que los tests de exposición. Sin embargo, la infraestructura necesaria es mayor que en el caso de estos últimos. Por otro lado, los tests de exposición pueden considerarse pruebas de valoración más subjetiva, que dependen de la persona que los supervisa.

A continuación se analizan con más detalle cada una de las pruebas complementarias consideradas en este estudio (PC, TEC, TU, IgE y TAB), que incluyen las realizadas en un primer momento a los 28 pacientes alérgicos al látex y a los 52 sujetos no alérgicos al látex, también denominados controles.

### **6.2.1 Pruebas cutáneas**

Tal y como ha quedado patente en varios estudios, las pruebas cutáneas con látex son un método de diagnóstico rápido, relativamente seguro y ofrece una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% si se emplean los extractos adecuados [38, 116, 117]. Por este motivo puede ser considerada como el patrón de referencia o “gold standard” en el diagnóstico de la alergia al látex [118]. De este modo, en los algoritmos diagnósticos la prueba cutánea aparece como primer paso a realizar en aquellos pacientes con sospecha clínica de alergia al látex [234]. Por este motivo en nuestro estudio se consideró como criterio de inclusión, siendo preciso que fuera positiva en todos los pacientes alérgicos al látex, y negativa en todos los sujetos no alérgicos. Debido a ello su rentabilidad diagnóstica no se comparó con el resto de las pruebas complementarias.

En ocasiones la falta de estandarización para la obtención de determinados extractos alergénicos puede suponer un inconveniente. En España se dispone de varios extractos comerciales, alguno de ellos estandarizado *in vivo* [235]. A pesar de que parten de materias primas y concentraciones distintas, y su potencia alergénica es también diferente, su eficacia diagnóstica es muy parecida [38]. En nuestro caso se empleó el extracto comercializado por el laboratorio fabricante de la vacuna que se utilizó en el ensayo clínico, con el fin de unificar criterios en la estandarización de la inmunoterapia y el extracto empleado para la prueba cutánea que iba a valorar su eficacia (se consideró como variable principal en el ensayo clínico).

En lo que a seguridad se refiere, es importante recordar que se han descrito casos de reacciones sistémicas en el transcurso de la realización de las pruebas cutáneas con látex, siendo el porcentaje incluso mayor que con otros alérgenos, y sin haber relación con la clínica presentada previamente ni con el grupo de riesgo [121, 234]. Sin embargo, en nuestros pacientes no sucedió ninguna reacción sistémica durante el transcurso de las pruebas cutáneas con dicho extracto.

Por lo tanto, se puede afirmar que la prueba cutánea (prick test) con látex es una prueba rápida, de gran eficacia y buena relación coste-beneficio. En nuestro caso, teniendo en cuenta los resultados, y en contra de lo publicado, se puede afirmar que se trata de una prueba segura.

### **6.2.2 Test de exposición conjuntival**

En términos generales, los tests de exposición o tests *in vivo* se emplean en aquellos casos en los que existe discordancia entre la historia clínica y los métodos complementarios utilizados de forma rutinaria (prueba cutánea y/o determinación de IgE específica). En nuestro estudio no fue esa su utilidad sino evaluar la validez de estos métodos en pacientes con diagnóstico ya confirmado mediante prueba cutánea.

El test de exposición conjuntival (TEC) es un método conocido y empleado desde hace años en el diagnóstico de enfermedades respiratorias de origen alérgico mediadas por aeroalérgenos, y es considerado más fácil y seguro que el test de provocación nasal o el test de provocación bronquial [236]. El test de provocación bronquial es un método con una alta sensibilidad y especificidad pero que requiere una infraestructura especial y que puede resultar una prueba con riesgo de desencadenar reacciones sistémicas en determinados pacientes [125, 139, 142, 146]. Por otro lado, el test de provocación nasal puede considerarse una alternativa más segura al test de provocación bronquial para el diagnóstico de alergia respiratoria al látex. Sin embargo, sigue considerándose una prueba más laboriosa que el TEC [137].

Los test *in vivo* más empleados en la rutina diaria son el TEC y el TU. Ha de señalarse que el TEC se realiza con un extracto del que se conoce la concentración exacta de proteínas del alérgeno a analizar (50 µg/ml). Esto no ocurre, sin embargo, a la hora de la realización del TU. En cada una de las cajas de guantes viene referido el número de lote pero no la concentración alérgica exacta de látex. De esta forma, aunque en el TU se hace una representación más fiel de las exposiciones que se presentan en el día a día, en el TEC se cuantifica de forma más exacta la respuesta clínica a una determinada y conocida concentración del alérgeno.

El TEC se considera un test de exposición seguro para el diagnóstico de la alergia al látex, puesto que las reacciones sistémicas han sido muy escasas e incluso ausentes según los estudios consultados [126, 133]. En nuestro caso no podemos realizar tal afirmación puesto que si consideramos los resultados de los 28 TEC realizados al inicio del ensayo, se obtuvieron reacciones sistémicas en 2 casos, lo que supone un 7,1%. Todas las reacciones se controlaron en pocos minutos con la administración de tratamiento sintomático. Aunque se describen como reacciones sistémicas en ningún caso fue precisa la administración de adrenalina.

Con los resultados de nuestro estudio se demuestra que el TEC tiene una sensibilidad de casi el 93%, similar a lo publicado por Chelminska en 2007 y 2011 [126, 237]. Ha de señalarse que en nuestro caso el TEC con látex se realizó en los 28 pacientes alérgicos al látex, incluso en aquellos que inicialmente no referían alergia respiratoria con él. Cuatro sujetos habían presentado clínica de anafilaxia, no quedando bien establecido si en aquellos episodios se incluían síntomas respiratorios en todos los casos (pacientes 2, 3, 18 y 26). Todos ellos obtuvieron un TEC positivo. Por otro lado, en 5 pacientes que sólo referían urticaria con látex el TEC resultó positivo (sujetos 1, 11, 13, 15, 27), mientras que 2 sujetos que afirmaban presentar clínica óculo-nasal obtuvieron un TEC negativo (pacientes 6 y 9). Teniendo en cuenta que la PC con látex fue positiva y la historia clínica sugestiva de alergia al látex, el TEC negativo puede ser debido a una

disminución “natural” o espontánea de la sensibilización secundaria a las medidas de evitación llevadas hasta el momento.

A parte de su utilidad diagnóstica el TEC ha sido considerado como variable en el seguimiento de la respuesta a la inmunoterapia. Leynadier consideró ya en el año 2000 los cambios en la dosis umbral del TEC como variable que permite valorar la respuesta a un tratamiento [131]. En ensayos posteriores se vuelve a considerar el TEC como variable de eficacia [132].

Por lo tanto, valorando su fiabilidad para el diagnóstico y el índice de reacciones sistémicas registradas, consideramos que ha de considerarse una prueba complementaria de peso en el diagnóstico de la alergia al látex.

### **6.2.3 Test de uso**

Respecto al test de uso con guante, ya en 1988 Turjanmaa y cols. describieron su utilidad para el diagnóstico de la alergia al látex [116]. Desde entonces ha sido ampliamente usado, y en general, es la prueba de provocación específica con látex más utilizada [141]. Esto puede ser debido a que, en estos pacientes, la piel es un “órgano” de choque importante al ser la urticaria de contacto la manifestación clínica referida con mayor frecuencia. A este hecho puede unirse que los métodos de exposición en los que se ven involucradas mucosas (provocación nasal, bronquial o conjuntival) implican en principio un mayor riesgo por el mayor grado de absorción sistémica del alérgeno y la aparente mayor dificultad técnica de su realización. En el caso del TU se considera una prueba más segura siempre y cuando se realice de manera protocolizada, preservando las mucosas conjuntival y nasal mediante el uso de gafas y mascarillas libres de látex que eviten el contacto con partículas aerosolizadas.

Esto último difiere de los resultados obtenidos en nuestro estudio ya que a pesar de haber adoptado las medidas que protegían la vía respiratoria, 8 pacientes presentaron rinoconjuntivitis y dos de ellos, broncoespasmo asociado. Esto puede hacer pensar que conseguir el aislamiento de la vía respiratoria implica más dificultad de la esperada. Teniendo en cuenta que se emplearon guantes empolvados, que su retirada se podía producir hasta en 3 ocasiones y que esto último facilita la aerosolización de los alérgenos, el TU implica un riesgo considerable en poco tiempo. A la vista de los resultados se revisó el desarrollo de la prueba, cuestionándose que se hubiera conseguido un correcto aislamiento de vía respiratoria. Al igual que lo descrito en protocolos previos, se usaron mascarillas libres de látex para preservar la mucosa nasal [141]. Sin embargo, en vez de utilizar gafas, en nuestro caso, lo disponible en el momento de iniciar el estudio fueron pantallas de plástico que protegían los ojos y pretendían evitar el contacto del alérgeno aerosolizado con la conjuntiva, pero que no permitían un cierre “hermético” (ver figura 6.1.). Así, se registraron un 28,57% de reacciones sistémicas en los 28 TU realizados al comienzo del ensayo. Estos datos son 4 veces superiores al número de reacciones sistémicas registradas en el TEC. Sin embargo, al igual que sucede con el TEC, en ningún caso fue preciso administrar adrenalina para controlar los síntomas. De este modo, aunque el TU pueda considerarse una prueba metodológicamente sencilla de realizar, ha de hacerse extremando las precauciones para no cometer riesgos ni errores en su interpretación.



*Figura 6. 1. Paciente durante el desarrollo del Test de uso.*

Si bien el TU se llevó a cabo en los 28 pacientes alérgicos al látex y eran 21 pacientes los que referían clínica de urticaria en contacto con látex, el TU resultó positivo en 24 sujetos. De éstos, 20 habían afirmado presentar antecedentes de urticaria de contacto con él, 3 pacientes (3, 18 y 26) cuadros de anafilaxia con posible urticaria y solamente uno (n° 21) negaba haber presentado clínica cutánea con anterioridad. Analizando los 4 casos que obtuvieron un TU negativo, interesa señalar que los pacientes 22 y 28 negaban haber presentado hasta el momento urticaria de contacto con látex, y así lo confirmó el resultado de la prueba. Sin embargo, los sujetos 6 y 27 referían antecedentes de urticaria de contacto con látex, hecho que no se corroboró con el TU. Quizás si en estos pacientes el tiempo de exposición con el guante hubiera sido mayor, la prueba podría haber resultado positiva. En aquellos casos en los que la clínica no se confirma con el TU “estándar” existe la opción de realizar un TU modificado, como el hecho de hacer una punción en la piel antes de poner el guante de látex, lo que abre una pequeña puerta de entrada para la penetración del alérgeno [141], aumentando la probabilidad de obtener un resultado positivo. También hay otra variante en la que se realiza la punción atravesando el propio guante. En nuestro caso no se consideró la variante con punción desde un principio y no se quiso introducir después para que no hubiera modificaciones de protocolo a lo largo del estudio.

En lo que a sensibilidad se refiere, con el TU los datos son inferiores a los obtenidos con el TEC, situándose en torno al 86%. En nuestro caso con el protocolo “estándar” sigue habiendo pacientes alérgicos al látex no diagnosticados por el TU. Sin embargo, estos pacientes sí presentaban prueba cutánea positiva (en la que se realiza punción con el extracto), lo que hace pensar que quizás si se hubiera hecho el TU modificado con punción previa, la prueba podría haber sido positiva.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio se puede decir que el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados con esta técnica es similar a los datos derivados del TEC (95% con el TU, 97,5% con el TEC). En ambos casos la especificidad de la prueba es del 100%. Sin embargo, en nuestro caso, el TU ha supuesto una prueba

diagnóstica de mayor riesgo al registrarse un mayor porcentaje de reacciones sistémicas, y además un 14% de los pacientes se quedarían sin diagnosticar.

#### **6.2.4 IgE específica**

La determinación de IgE específica es una técnica de laboratorio que permite detectar la sensibilización frente al látex sin suponer un riesgo clínico para el paciente. Hay varios estudios que comparan la rentabilidad diagnóstica de las diferentes técnicas de cuantificación de IgE específica. De ellas elegimos el CAP por haber demostrado eficacia en los estudios realizados hasta el momento del inicio de nuestro trabajo [238, 239] y ser el método empleado de rutina en nuestro laboratorio. En términos generales, la sensibilidad de esta técnica en el diagnóstico de la alergia al látex se considera superior al 80%, mientras la especificidad varía notablemente según la población estudiada, pudiendo situarse en el 100% en el caso de pacientes no atópicos y descender hasta incluso el 60% si hablamos de pacientes polínicos.

En nuestro caso la determinación de IgE específica frente al látex mostró una sensibilidad elevada (96,43%), similar a los datos obtenidos por Turjanmaa K. (1997) y superior a los resultados de Hamilton RG (1999) y Ownby DR (2000), que se situaban en el 75-80% [235, 238, 239]. Respecto al valor predictivo positivo éste se sitúa dentro de los límites determinados hasta el momento (83-94%), considerándose 98% de valor predictivo negativo superior a los datos obtenidos en los 3 estudios referidos anteriormente (VPN 76-86%). Teniendo en cuenta que el método empleado por todos es el mismo (Farmacia CAP System®, actual Phadia), las diferencias de los resultados en estos estudios pueden deberse a los distintos tamaños muestrales y sus antecedentes de atopia y, sobre todo, a los criterios que definen el diagnóstico de alergia al látex, basados en la historia clínica y/o resultado de la prueba cutánea. El alérgeno empleado en todos ellos es el k82. Estudios publicados un año después demostraron que enriqueciendo el extracto con Hev b 5 se conseguía aumentar la sensibilidad de la prueba en un 1-2% [122, 123]. De hecho, el laboratorio que lo comercializa modificó su composición, y nos confirmó que desde Septiembre de 2001 se encuentra enriquecido con dicho alérgeno, aumentando así su rentabilidad diagnóstica. Esto ha de tenerse en cuenta a la hora de valorar los resultados obtenidos con esta técnica, según sean antes o después de esta fecha. En nuestro caso las determinaciones están realizadas a partir del año 2004, y hechas por lo tanto con el extracto enriquecido con Hev b 5.

Los falsos positivos en la determinación de IgE específica pueden ser debidos a la existencia de panalérgenos vegetales carentes de relevancia clínica en la alergia al látex. En nuestra muestra de 52 controles (no alérgicos al látex), 3 pacientes presentaron un resultado de IgE específica (k82) “falsamente” positivo, puesto que tanto las pruebas cutáneas con látex como los test de exposición resultaron negativos. Los 3 individuos eran polínicos, lo que supone un error del 5,77% en este grupo. Sólo fue posible realizar la determinación con los recombinantes en una paciente porque en los otros 2 casos no se disponía de suero para ello. En esta paciente sólo fue positiva la profilina (rHev b 8). Hay autores que coinciden en afirmar que el Hev b8 puede ser causa de sensibilizaciones asintomáticas frente al látex en pacientes polínicos [240-242]. De igual manera, hay estudios que demuestran que también los carbohidratos (CCD) pueden ser la causa de falsos positivos en IgE (en nuestro caso k82), y que éstos no están presentes en alérgenos recombinantes [243, 244].

Sin embargo, en contraposición a esto último se encuentran los resultados del paciente alérgico al látex (nº13) en el que las pruebas cutáneas, los test de exposición y la determinación k82 resultaron positivos y el único alérgeno recombinante identificado fue rHev b8. Puede ser que la clínica se deba a la presencia de IgE específica frente a otros alérgenos no valorados en nuestro estudio y que sí están presentes en la determinación k82 (Hev b 2, Hev b 7 ó Hev b 11) [245]. Existe algún estudio previo, publicado en 2001, en el que se afirma que los pacientes polínicos y alérgicos a alimentos que reconocen Hevb8 (profilina) tienen riesgo de desarrollar alergia al látex [23]. Lo que no se analiza es si están además sensibilizados a otros alérgenos que tengan mayor probabilidad de producir síntomas.

A lo largo del 2010 se han publicado estudios que demuestran la utilidad de una nueva técnica de diagnóstico por componentes (microarrays) para el estudio de la alergia al látex. Con una pequeña cantidad de suero se consigue información sobre un amplio repertorio de alérgenos. De este modo no sólo permite confirmar el diagnóstico de alergia al látex sino también obtener datos sobre panalérgenos que permiten identificar aquellos casos de sensibilizaciones sin relevancia clínica así como de reactividades cruzadas [246-248].

Finalmente, con la técnica empleada en nuestro estudio para la determinación de IgE específica (UniCAP®, de Phadia) los pacientes correctamente diagnosticados alcanzan el 95%, al igual que con el TU. En este caso destaca la seguridad clínica de esta prueba, puesto que una extracción de sangre no supone el riesgo clínico que conlleva un test de exposición.

### **6.2.5 Test de activación de basófilos**

Durante los últimos años se ha introducido el Test de activación de basófilos como método diagnóstico en la alergia al látex. Si bien su utilidad en el diagnóstico de la alergia mediada por IgE a venenos [150], ácaros del polvo doméstico o pólenes [151, 152] había sido confirmada ya, su uso en la alergia al látex ha sido más reciente [153-155, 249, 250], y también nosotros decidimos introducirlo como variable en nuestro estudio.

Tal y como se ha señalado, a diferencia de los test de provocación, las técnicas *in vitro*, entre ellas el TAB, no suponen riesgo clínico para el paciente. Este hecho ha de tenerse en cuenta visto, por ejemplo, el índice nada despreciable de reacciones sistémicas producidas durante la realización del TU (28,7%). Comparando el TAB con la otra técnica *in vitro* empleada en este estudio (determinación de IgE específica), la primera permite cuantificar el porcentaje de basófilos que se activan *in vitro* al entrar en contacto con el alérgeno, lo que se puede considerar más fiel reflejo de la respuesta clínica del paciente. Además, otra ventaja del TAB es que permite discernir entre las sensibilizaciones asintomáticas y las sintomáticas [156].

En contraposición tenemos que si bien el método UniCAP® es un sistema fácil de realizar al encontrarse completamente automatizado, el TAB es una técnica laboriosa en la que se trabaja con células de sangre periférica y que, además, precisa de tiempo y una correcta y minuciosa elaboración de todos sus pasos para la obtención de un resultado

válido. En ocasiones incluso, aunque el proceso se realice de forma adecuada, puede obtenerse un resultado no valorable debido a que el control negativo pueda sufrir una estimulación basal o que el control positivo resulte negativo, tal y como se indica a continuación:

1. **Factores que afectan al control negativo:** En términos generales, la exposición natural al alérgeno puede dar lugar a una estimulación basal en el TAB, como puede ser el estudio hecho a un paciente polínico dentro de la época primaveral [251] (aunque también existen discrepancias a este respecto [252]). De igual modo puede ocurrir esta estimulación basal en el caso de pacientes con alergia alimentaria y que han tenido exposición reciente al alimento en cuestión [253], y en alérgicos a venenos de himenópteros que reciben la correspondiente inmunoterapia [254]. Se piensa que todo esto pudiera estar en relación con sustancias pirógenas o endotoxinas que puedan contaminar el agua utilizada en la técnica o en otros reactivos de uso, como puede ser la heparina, sustancias preservativas o incluso los tubos o placas de plástico [255].
2. **Factores que afectan al control positivo (en nuestro caso, anti-IgE):** Hay estudios que confirman que entre un 15-25% de pacientes no reaccionan frente a la anti-IgE [253, 256, 257]. Esto no permite discernir un resultado negativo con un determinado alérgeno como verdadero o falso negativo. En general, este hecho parece ser más frecuente en individuos no atópicos [152].

Por otro lado, se ha visto que no existe correlación entre los niveles de IgE y el grado de activación de los basófilos por anti-IgE. El uso de un anticuerpo monoclonal anti-receptor-IgE (FcεR1) incrementaría el porcentaje de activación y, por lo tanto, el número de reactores. De esta forma se puede conseguir aumentar la sensibilidad de la prueba [258].

En nuestro caso, en los TAB realizados en un primer momento para valorar esta prueba diagnóstica, los resultados fueron valorables en los 28 pacientes alérgicos al látex y sólo en 4 de los 52 controles resultaron no valorables por la presencia de anti-IgE negativa. Por lo tanto, hubo un 5% de los pacientes (4/80) en los que no se pudo considerar el resultado de este método diagnóstico. Este hecho no sucede con ninguno de los test de exposición utilizados (TEC y TU) ni con la determinación de IgE específica, con los que siempre se obtiene un resultado valorable.

En la actualidad no existe uniformidad a la hora de determinar las concentraciones del alérgeno empleado en la realización del TAB así como en el punto de corte para la valoración de los resultados en la alergia al látex [153, 259]. En nuestro caso se emplearon los criterios del laboratorio encargado de analizar las muestras (Laboratorio de Alergología de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), con una amplia experiencia al respecto y con varios estudios publicados demostrando la validez de los mismos [154, 250].

En términos generales, según los estudios publicados hasta el momento, la sensibilidad del TAB varía de un 50-93% y la especificidad de un 88-100%. En nuestro caso los resultados son comparables a los reflejados en aquellos estudios que obtienen los mejores resultados con esta técnica, puesto que se sitúan en el 93% y 98%

respectivamente. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que aquí no se consideran los casos con resultado no valorable.

Teniendo en cuenta la seguridad y los buenos resultados en lo que a utilidad diagnóstica se refiere, consideramos el TAB como una buena técnica en el diagnóstico de la alergia al látex. En contrapartida, el porcentaje de resultados no valorables obtenidos con esta técnica.

### **6.2.6 Evaluación conjunta de técnicas diagnósticas**

Considerando los resultados de los métodos diagnósticos valorados en nuestro ensayo (ver tabla 5.14.), se puede decir que aquéllos que presentan un porcentaje más elevado de pacientes diagnosticados correctamente son el TEC (97,5%) y el TAB (96%). Tal y como sucede con la alergia a los medicamentos o los alimentos, etiquetar erróneamente de “no alérgico” a alguien que sí lo es puede conllevar riesgo vital para el paciente. Sin embargo, emitir un diagnóstico de falsa alergia, aunque supone una restricción innecesaria, no pone en peligro la vida del individuo, siempre y cuando se encuentren las alternativas oportunas, sobre todo en lo que a medicamentos se refiere.

Si nos centramos en las pruebas *in vivo* se puede afirmar que el TU presenta una menor sensibilidad que el TEC (85,7% frente al 92,86%), a igual especificidad (100%). Teniendo además en cuenta que el número de reacciones sistémicas registradas en el grupo de pacientes alérgicos al látex ha sido 4 veces superior con el TU (28,7% en el TU frente al 7,1% en el TEC) parece lógico pensar que si debiera elegirse uno de los dos métodos diagnósticos, en nuestro caso sería el TEC. Esto contrasta con lo publicado puesto que el TU ha sido la técnica de provocación empleada por excelencia.

Respecto a los métodos *in vitro*, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados con la determinación de IgE específica y el TAB es similar (95% y 96% respectivamente). Por otro lado la IgE ofrece una sensibilidad de 96,43%, algo superior al 92,86% del TAB, mientras que éste supera a la IgE en especificidad (97,87% TAB; 94,23% IgE). Considerando lo referido anteriormente sobre las implicaciones clínicas de un diagnóstico falsamente negativo, y la mayor complejidad técnica del desarrollo del TAB, en nuestro caso elegiríamos la técnica del ImmunoCAP frente al TAB. A esto habría que añadir el 5% de resultados no valorables obtenidos el TAB por falta de respuesta al control positivo o por estimulación basal inespecífica. Aunque se trata de un porcentaje bajo, este hecho no sucede con la determinación de IgE.

De este modo, si nos fijáramos únicamente en el porcentaje de aciertos, el tándem TEC/TAB sería el más adecuado. Sin embargo, si tenemos en cuenta que un falso negativo presenta implicaciones clínicas de mayor riesgo que diagnosticar como alérgico a un individuo que no lo es, que el trabajo que conlleva la realización del TAB y su coste son superiores a los del ImmunoCAP, unido al porcentaje de resultados no valorables obtenidos con el TAB, **la elección TEC/IgE específica como métodos diagnósticos en la alergia al látex parece resultar la opción más rentable.**

### **6.3 VALORACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO SOBRE LA EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL CON EXTRACTO DE LÁTEX**

#### **6.3.1 Diseño**

Los ensayos clínicos en los que se basa la autorización de comercialización de los medicamentos en Europa deben seguir las guías de la Buena Práctica Clínica (BPC) de acuerdo con la Directiva 2001/83/EC modificada por la Directiva 2003/63/EC y transpuesta en la Orden SCO/3461/2003 referente al Real Decreto 767/1993.

Los investigadores y colaboradores en un ensayo clínico deben tener en cuenta no sólo las normas de BPC sino también las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano adoptadas por el correspondiente Comité (CHMP) y publicadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea.

Teniendo en cuenta que en el momento de iniciar nuestro estudio la vacuna se encontraba comercializada y disponible para los pacientes, a la hora de plantear el diseño de nuestro estudio consideramos que realizar un ensayo controlado con placebo de 2 años de duración en el que se iba a realizar un primer análisis transcurrido un año del mismo, no tenía una suficiente justificación ética. Por este motivo se intentó una combinación en la que estuvieran presentes el desarrollo de un ensayo clínico completo desde el punto de vista metodológico (un primer año doble ciego controlado con placebo) y permitir después a todos los pacientes que así lo desearan, realizar tratamiento activo durante un año más.

En los ensayos clínicos con inmunoterapia desarrollados en Alergología, la ausencia de una única variable que resulte objetivable, fiable por sí sola y fácilmente medible para evaluar la eficacia del tratamiento sigue suponiendo una limitación. Por este motivo en términos generales se consideran la reducción de síntomas y/o necesidad de medicación como parámetros de eficacia. Así, por ejemplo, en el caso de los alérgicos a pólenes es imposible controlar todos los factores ambientales para evitar su contacto en aquellas zonas en las que se detectan recuentos elevados. De igual modo, en los pacientes alérgicos a ácaros no es posible conseguir un ambiente 100% libre de ellos aunque se lleven a cabo las correspondientes medidas de desalergenización. En estos casos la clínica es susceptible de seguimiento observándose una sintomatología “persistente” según la estación.

En la inmunoterapia con látex estos mismos parámetros de eficacia han sido seguidos por varios autores en sus ensayos (Leynadier F, 2000 [131]; Sastre J, 2003 [199]; Tabar AI, 2006 [132]; Nettis E, 2007 [204]; Buyukozturk S, 2010 [205]). Sin embargo, en nuestro estudio se desestimó considerar la reducción de síntomas y/o uso de medicación recogidos mediante cartillas de seguimiento clínico diario porque los pacientes seguían las medidas de evitación y referían escasos síntomas a este respecto. Este mismo hecho fue también considerado por Bernardini y cols. en un ensayo llevado a cabo en niños y publicado en el año 2006 [203].

De hecho, el registro realizado de estos contactos durante el seguimiento del ensayo demuestra que sólo hubo 18 exposiciones accidentales al látex a lo largo de un año, y que fueron presentadas por 11 personas. De estas 18 exposiciones, 7 fueron de escasa duración y no ocasionaron síntomas en los pacientes. Bajo nuestro punto de vista, haber sufrido únicamente 18 contactos con látex a lo largo de 12 meses de seguimiento, que además sólo han sido presentados por 11 de los 28 integrantes del estudio, dificulta valorar la eficacia de esta inmunoterapia en base a esta variable. A esto se le suma que el 60% de los sujetos (17/28) negaron tener contactos con látex. Así, si el seguimiento clínico hubiera sido una variable determinante como medida de eficacia, se hubieran necesitado cientos de pacientes para obtener suficientes datos.

El hecho de que una persona sufriera una reacción anafiláctica tras una exposición accidental al látex nos hace recordar que, aunque escasas en número, las reacciones pueden ser de gravedad y suponer un riesgo para la vida del paciente. En este caso, el episodio tuvo lugar en el contexto de un reconocimiento ginecológico en el que el médico olvidó el antecedente de alergia al látex de la paciente, cuya forma de presentación fue también una anafilaxia. Meses antes, esta misma paciente había presentado una reacción más leve (rinoconjuntivitis) al asistir a un evento en el que había globos. Parece que el hecho de sufrir reacciones severas no siempre pone en alerta al paciente.

Todos los motivos mencionados, unidos al hecho de que hasta el comienzo de nuestro estudio (año 2003) no existía publicado ningún ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo que valorara la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual con látex hizo que nos decidiéramos a desarrollar un estudio de estas características.

### 6.3.2 Muestra del estudio

Para conseguir reclutar a los participantes de nuestro ensayo  **fueron entrevistados todos los pacientes alérgicos al látex vistos en nuestra consulta durante los 5 últimos años (1998-2003)**, lo que supuso un total de 70 pacientes. Hemos de señalar que la consulta de Alergología de nuestro hospital (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria-Gasteiz) es la única consulta de esta Especialidad dentro de la Sanidad Pública en toda la provincia de Álava, y que además da cobertura a los municipios guipuzcoanos del Alto Deba. Por todo esto se puede decir que los 70 sujetos entrevistados suponen la práctica totalidad de los pacientes alérgicos al látex de nuestra área vistos en la consulta durante ese período de tiempo.

De estos 70 individuos, el número de pacientes que al final cumplió los criterios de inclusión/exclusión y dio su consentimiento para entrar a formar parte del estudio, fue algo inferior al tamaño muestral previsto desde un principio. A pesar de ello, consideramos que 28 sigue siendo un número nada despreciable teniendo en cuenta que supone el **40% de la población alérgica al látex vista en nuestra consulta** a lo largo de los últimos 5 años. Así mismo, la opción de incluir algún otro hospital de otra provincia fue valorada y descartada a la vista de que el escaso número de pacientes que faltaba para completar el tamaño muestral no compensaba los costes económicos, prácticos e incluso estadísticos. Por otro lado cabe destacar que de los ensayos publicados con vacuna de látex sólo el trabajo de Nettis y cols. (2007) recoge una muestra superior en número a la de nuestro estudio [204], con un total de 40 pacientes. En el resto de los casos el tamaño muestral varía entre los 12 y 26 sujetos.

De los 6 ensayos clínicos doble ciego, controlado con placebo para valorar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia (IT) con látex, publicados hasta el año 2011, 5 son realizados en adultos (3 con IT subcutánea [131, 132, 199] y 2 con IT sublingual [204, 205]) y uno en niños (IT sublingual [203]). En nuestro caso se llevó a cabo en **adultos**. Uno de los motivos por los que se decidió excluir del estudio a pacientes menores de 18 años fue que en una primera valoración sólo había 2 casos y sabiendo la familia de nuestra intención de llevar a cabo un ensayo ninguno de los padres deseaba incluir a sus hijos.

Haciendo referencia al ámbito laboral de los sujetos del estudio, tanto en el grupo activo como en el grupo placebo las **profesiones sanitarias** suponen la ocupación de **más del 50% de los individuos**, sin que esto haya sido un criterio de inclusión en el ensayo. En un primer momento los estudios publicados se realizaron en personal sanitario por ser un grupo con alta prevalencia de alergia al látex, y que continuaba teniendo problemas en evitar sus exposiciones [131, 200, 207]. Sin embargo, en otros ensayos aunque no se han restringido únicamente a este grupo, sí es cierto que en ellos sigue predominando esta profesión [132, 199]. En el caso de los 3 ensayos publicados con inmunoterapia sublingual, uno fue realizado en niños, otro en pacientes monosensibilizados y el último de ellos en personal sanitario.

En lo que a **antecedentes de alergia a otros inhalantes** se refiere en nuestro ensayo no se consideró este hecho motivo de exclusión. De los trabajos publicados sólo dos retiraron de la muestra a sujetos con estas características. Así, Leynadier y cols. en su estudio con ITSC excluyeron a sujetos con alergia a inhalantes perennes (ácaros o

epitelios, siempre y cuando el animal conviviera con el paciente) y en el caso de la ITSL, Nettis y su grupo sólo incluyeron a pacientes monosensibilizados, porque consideraban que la clínica provocada por otros neumoalérgenos podía interferir en una de las variables principales a analizar, el registro de la cartilla de síntomas [131, 204]. Sin embargo esto puede suponer un sesgo de selección pues no hemos de olvidar que la atopía se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la alergia al látex [48, 66]. Por otro lado, esto puede ocasionar que el número de los integrantes de la muestra a estudio se vea notablemente reducido y que, por lo tanto, sea más difícil obtener resultados con significación estadística. En el ensayo de Nettis llama la atención el considerable número de pacientes monosensibilizados al látex conseguidos (40 pacientes), puesto que en la práctica diaria vemos que este hecho no es tan frecuente.

Respecto a los antecedentes de alergia a alimentos con reactividad cruzada con látex, éstos se nombran en la mayoría de los ensayos. Sólo Leynadier no hace referencia a este respecto y Buyukozturk relaciona la alergia a determinados alimentos con la presencia de reacciones sistémicas con la ITSL [205]. Bernardini llega incluso a afirmar que tras la inmunoterapia hay una mayor tolerancia a determinados alimentos [203]. Si bien en nuestro estudio se ha hecho una valoración de las **pruebas cutáneas con alimentos** con reactividad cruzada con látex al cabo de 12 meses de tratamiento, **no se ha considerado su repercusión clínica en este ensayo.**

Por último, analizando los síntomas de alergia al látex, tal y como sucede en la población general, en ambos grupos de tratamiento, la **urticaria** y la **rinoconjuntivitis** son los síntomas presentados con mayor frecuencia, observándose **en más del 60% de los casos**. Sin embargo, el proceso de aleatorización conllevó que de los 8 pacientes que referían clínica asmática, 7 pasaran a formar parte del grupo activo, impidiendo cualquier comparación por grupos a este respecto. Aunque ya en un primer momento se desestimó valorar los síntomas bronquiales mediante las correspondientes pruebas de exposición, este hecho corroboró el acierto de la decisión tomada.

Así, en términos generales consideramos que se trata de una **muestra representativa** de la población de pacientes alérgicos al látex y que a pesar de determinarse de forma aleatoria el tratamiento a recibir, se ha conseguido una **distribución equiparada entre los grupos** activo y placebo en lo que a características demográficas se refiere.

### 6.3.3 Características del ensayo

A continuación se discuten las características de nuestro ensayo y se comparan con las de los *ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo* publicados hasta Septiembre de 2011 con inmunoterapia con látex, bien sea subcutánea (3 ensayos) [131, 132, 199] ó sublingual (3 ensayos) [203-205]. En la siguiente tabla se resumen los datos más destacables. No se consideran en esta comparación aquellos trabajos no controlados con placebo (Patriarca, 2002 [200]; Cisteró 2004 [201]; Nucera, 2006 [202]).

<i>Autor; año</i>	<i>IT/ Duración</i>	<i>Paciente. Otras características.</i>	<i>Medida de eficacia</i>	<i>Efectos adversos</i>	<i>Resultados</i>
Leynadier (2000) <sup>[131]</sup>	sc/ 12 meses	n = 17 Personal sanitario	<i>Principal:</i> puntuación de síntomas y consumo de medicación. <i>Secundaria:</i> Dosis umbral en TEC	Porcentaje considerable de reacciones sistémicas, mayor que con IT convencional	Mejoría significativa en puntuación de síntomas y consumo de medicación. Mejoría en el TEC
Sastre (2003) <sup>[199]</sup>	sc/ 6 meses	n = 24 Personal sanitario la mayoría. Mayor dosis administrada que en ensayo previo (Leynadier).	Puntuación de síntomas y consumo de medicación. PC con extracto, rubbing test, TU, metacolina y test de provocación inhalativa, IgE.	8% reacciones sistémicas, la mayoría (84%) en la fase de iniciación.	Mejoría significativa en la PC y TU. No hay cambios significativos en las cartillas de síntomas y medicación.
Tabar (2006) <sup>[132]</sup>	sc/ 12 meses	n = 23 Personal sanitario en su mayoría.	<i>Principal:</i> puntuación de síntomas y consumo de medicación. <i>Secundaria:</i> PC con extracto y dosis umbral en TEC. IgE, IgG4	Porcentaje considerable de reacciones sistémicas (81,8% de los pacientes en el grupo activo).	No hay diferencias significativas entre ambos grupos en las variables clínicas analizadas. Aumento de IgG4 en el grupo activo.
Bernardini (2006) <sup>[203]</sup>	sl/ 12 meses	n = 26 (12 activo; 8 placebo; 6 controles sin tratamiento) Único en niños	<i>Principal:</i> Tolerancia en exposiciones clínicas, TU y rubbing test. <i>Secundaria:</i> PC con extracto y guantes de látex, IgE, PC con inhalantes y alimentos relacionados, cambios en síntomas SAO con alimentos relacionados.	No se registró ninguna reacción adversa, local ni sistémica.	Mejoría en TU y rubbing test. No diferencias en PC. Mayor número de vegetales no tolerados en grupo placebo y control que en el activo.
Nettis (2007) <sup>[204]</sup>	sl/ 12 meses	n = 40 Pacientes monosensibilizados	Puntuación de síntomas y consumo de medicación. PC con extracto, IgE, TU.	Sólo reacciones locales	Mejoría significativa en cartilla de síntomas y TU. No diferencias en PC.
Buyukozturk (2010) <sup>[205]</sup>	sl/ 12 meses	n = 12 (8 activo; 4 placebo) Personal sanitario.	Puntuación de síntomas y TU.	Abandono de 3 pacientes del grupo activo por presentar reacciones anafilácticas (2) y broncoespasmo severo (1) en la fase de iniciación.	Mejoría significativa en puntuación de síntomas y TU en el grupo activo.

**Tabla 6. 2. Resumen de ensayos publicados hasta el momento. IT: Inmunoterapia; sc: subcutánea; sl: sublingual. PC: Prueba cutánea; TEC: Test de exposición conjuntival; TU: Test de uso; SAO: Síndrome de alergia oral**

Algunos autores han empleado un determinado test *in vivo* positivo como criterio de selección de los participantes. Es el caso del ensayo realizado por Leynadier y cols. (2000) en el que todos los pacientes debían presentar un test de exposición conjuntival con látex positivo antes de iniciar el tratamiento. De igual modo, Nettis (2007) y Buyukozturk (2010) decidieron que el estudio fuera realizado en un grupo de pacientes con urticaria de contacto por alergia al látex, por lo que era criterio obligatorio que todos ellos presentaran un test de uso positivo previo a la administración de la inmunoterapia. Sin embargo, en el ensayo que nos ocupa se consideró que el hecho de presentar una prueba cutánea positiva con extracto de látex unido a una historia clínica compatible con alergia al mismo (urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, asma o

anafilaxia) era criterio diagnóstico suficiente para la selección de los pacientes, al igual que sucede en la práctica clínica del día a día. El hecho de haber considerado como obligatorias otras variables *in vivo* hubiera implicado perder pacientes (2 y 4 sujetos con TEC y TU negativos respectivamente) y, en nuestra opinión, un sesgo de selección al no tratarse de una muestra realmente representativa de la población general.

A la hora de elegir los parámetros para evaluar la eficacia de la inmunoterapia sublingual con látex, y teniendo en cuenta que se desestimaron la reducción de síntomas y/o la necesidad de medicación por los motivos que se han señalado ya en varias ocasiones, se decidió que estuvieran presentes variables objetivables. Al igual que han hecho otros autores (Sastre, 2003 [199]; Tabar, 2006 [132]; Bernardini, 2006 [203]; Nettis, 2007 [204]) se consideró la reducción en el tamaño de la prueba cutánea con extracto de látex, siendo además en nuestro caso la variable principal. Para ello se eligió un extracto comercializado por el laboratorio fabricante de la vacuna (*Hevea brasiliensis*, ALK-Abelló®) con el fin de unificar criterios en la estandarización de la inmunoterapia y el extracto empleado para la prueba cutánea que iba a valorar su eficacia. De los 6 ensayos mencionados en la tabla 6. 2. el único en el que no se consideró esta variable fue el realizado por Leynadier y cols. en el año 2000.

Aunque en todos ellos se han empleado uno o varios test *in vivo* para valorar la eficacia de la inmunoterapia, hasta el momento ningún ensayo había utilizado de forma conjunta la prueba cutánea, test de exposición conjuntival y test de uso. Quizás el más completo en lo que a test de exposición se refiere pueda considerarse el ensayo de Sastre, que junto a la prueba cutánea, el test de uso y el rubbing test consideró el test de provocación bronquial inespecífico con metacolina y el test de provocación inhalativa con látex, de mayor riesgo y complejidad que la realización de un test de exposición conjuntival.

Por otro lado, un aspecto novedoso en el análisis de eficacia fue el método de valoración del TEC y TU, tal y como se describe en material y métodos. Esto permitió crear dos variables cuantitativas que mejoraban su tratamiento estadístico

Centrándonos ahora en los tests *in vitro* cabe señalar que en 4 de los 6 ensayos publicados se ha requerido como criterio diagnóstico obligatorio de inclusión una IgE específica frente al látex de al menos clase 2, es decir  $> 0,7$  kU/l, [131, 132, 199, 205]. En nuestro caso si se hubiera tenido en cuenta este hecho habrían quedado excluidos 4 pacientes que, sin embargo, obtuvieron test de exposición conjuntival y test de uso positivos. De este modo el cribado con la IgE específica habría provocado la eliminación innecesaria de pacientes. Por otro lado, si bien la variación en la determinación de IgE específica frente al látex se analiza en 4 de los 6 trabajos publicados [132, 199, 203, 204], el uso del test de activación de basófilos como variable para el análisis de eficacia con esta inmunoterapia no se había empleado hasta el momento en ninguno de los ensayos. En nuestro caso se pensó que siendo una técnica relativamente novedosa podía añadir datos de interés en el ensayo, motivo por el que se decidió añadirla en el estudio.

Continuando con los tests *in vitro*, ninguno de los ensayos con vacuna de látex publicados hasta el año de comienzo del nuestro (2003) había valorado los cambios en los niveles de IgG<sub>4</sub> que esta inmunoterapia podía ocasionar. De igual modo no fue un parámetro que se tuviera en cuenta en nuestro caso. De hecho, el ensayo de Tabar y cols.

realizado con inmunoterapia subcutánea de látex (2006) ha sido el único de los 6 ensayos publicados con este extracto que ha considerado este parámetro. En su caso sí se demuestra aumento en los niveles de este anticuerpo aunque no se acompaña de mejoría de las variables clínicas [132]. Son diversos los estudios que demuestran que la inmunoterapia subcutánea produce un aumento en los anticuerpos bloqueantes IgG<sub>4</sub>, que compiten con la IgE [260-262], y que este aumento se correlaciona con la exposición al alérgeno más que con la mejoría clínica del paciente [263]. En el caso de la inmunoterapia sublingual también se ha confirmado un aumento de IgG<sub>4</sub> pero en menor grado que con la inmunoterapia subcutánea [261, 264], y esto en ocasiones, no se acompaña de eficacia clínica [265]. Incluso hay autores que no objetivan cambios en este parámetro, probablemente relacionado con la baja dosis de alérgeno administrada en la inmunoterapia [266]. Hasta el momento, este hecho se ha visto especialmente con las vacunas sublinguales de ácaros [267-270].

En nuestro caso se quiso completar el estudio con la realización de Inmunoblots con los sueros obtenidos en las visitas V0, V12 y V24. A pesar de que la puesta a punto del Inmunoblot incluyó distintas aproximaciones técnicas (precipitación de las proteínas del extracto con ácido fosfotúngstico, soluciones de bloqueo, tiempos de incubación, sistemas de revelado) y de que contamos con la ayuda de una técnico de laboratorio con una amplia experiencia en el desarrollo de esta técnica, no conseguimos visualizar bandas claras de reconocimiento de IgE específica que permitieran un correcto y adecuado análisis. En el único paciente en el que se consiguieron reconocer bandas con claridad (paciente 19), éstas sólo se aprecian en V24. Se trata de un paciente que recibió inmunoterapia sublingual con látex durante 2 años. Hay estudios publicados que muestran que en general, durante la inmunoterapia, pueden aparecer nuevas sensibilizaciones mediadas por IgE frente a alérgenos de los extractos empleados en la misma, pero que parece no conocerse con detalle su relevancia clínica [271-273]. En el caso de la inmunoterapia con látex, Sastre y cols. también demostraron que en algunos pacientes que habían recibido esta vacuna se apreciaban nuevas bandas y/o bandas más intensas de reconocimiento de IgE. Sin embargo, estos hallazgos no parecen estar asociados con hallazgos clínicos en términos de eficacia o seguridad de la inmunoterapia [274].

En resumen, con todo ello se observa que *en los ensayos publicados de inmunoterapia con látex*, aunque hay aspectos que coinciden, *existe heterogenicidad a la hora de considerar los criterios obligatorios de inclusión y las variables de eficacia a analizar.*

### 6.3.4 Evaluación de la eficacia

#### 6.3.4.1 Primera fase del ensayo (doble ciego)

El 96,4% de los pacientes (27/28) finalizó los 12 primeros meses del ensayo. Sólo una persona decidió abandonarlo antes, y lo hizo por motivos personales. Una vez abierto el ciego se vió que, además, se trataba de un “tratamiento” placebo. Por lo tanto, consideramos que el ensayo tuvo un elevado porcentaje de seguimiento.

Centrándonos en el análisis de los resultados obtenidos tras la realización de un año de tratamiento, en nuestro caso no se objetivaron diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento, activo y placebo, en las variables de eficacia consideradas (prueba cutánea como medida de eficacia principal y TEC, TU, IgE específica y TAB como otras medidas de eficacia). Esto difiere de algunos resultados obtenidos en otros ensayos de similares características (ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo), tal y como se señala a continuación.

De los 4 ensayos que valoran la eficacia de la inmunoterapia con látex considerando la **puntuación de síntomas y el consumo de medicación** como variable, sólo 2 demuestran mejoría significativa, uno de ellos con inmunoterapia subcutánea (Leynadier, 2000 [131]) y el otro con sublingual (Nettis, 2007 [204]). En los otros 2 (ambos SCIT) no evidencian cambios a este respecto. En el caso de Sastre y cols (2003) relacionan esto con el hecho de que todos los pacientes eran alérgicos a pólenes y el desarrollo del ensayo coincidió con la estación polínica [199]. Sin embargo, refieren que en su caso haber seleccionado a pacientes monosensibilizados al látex hubiera sido imposible desde el punto de vista clínico. Por otro lado, Tabar y cols (2006), piensan que la causa pudo deberse a que la puntuación de síntomas y consumo de medicación antes de iniciar la inmunoterapia era muy baja, con valores cercanos a cero, originando desde un principio poca opción de mejoría en estas variables [132]. En el último ensayo publicado con ITSL, Buyukozturk y cols. (2010) analizan la puntuación de síntomas obtenida durante los 12 meses de seguimiento, sin valorar el consumo de medicación, y sí que describen disminución significativa de los mismos en el grupo activo, que no se objetiva en el grupo placebo [205]. Por lo tanto, de los 3 ensayos publicados con inmunoterapia sublingual con látex, en dos se demuestra mejoría en la puntuación de síntomas y en uno de ellos también en el consumo de medicación. En el tercero no se considera ninguna de estas variables.

Respecto a la valoración hecha en la **prueba cutánea** (considerada en 4 de los 6 ensayos) sólo el ensayo publicado por Sastre en 2003 con inmunoterapia subcutánea demuestra diferencias estadísticamente significativas después de la vacuna [199]. Si bien Nettis y cols refieren encontrar una disminución en el tamaño de la pápula en el grupo activo, esto también sucede en aquellos que recibieron placebo. De este modo ninguno de los ensayos con inmunoterapia sublingual con látex objetiva cambios de significación estadística en esta variable si se comparan activo y placebo.

Sin embargo, los datos son distintos si se consideran otras variables. Así, considerando los resultados obtenidos en el **test de exposición conjuntival y/o el test de uso** todos los grupos salvo Tabar y cols. objetivan diferencias significativas después de realizar un

año de tratamiento. Por lo tanto, los 3 ensayos publicados con inmunoterapia sublingual de látex demuestran mejoría en las pruebas de provocación realizadas.

Centrándonos ahora en una de las variables *in vitro*, la **determinación de IgE específica**, en otros ensayos de inmunoterapia con látex, tanto de administración subcutánea [199] como sublingual (en niños [203] o adultos [204]), se muestra que no existen cambios significativos respecto a la situación basal. En términos generales la inmunoterapia parece provocar un aumento inicial en los niveles de IgE específica, que después vuelven a disminuir. Esto se interpreta como marcador de actividad de la misma [275]. Sin embargo, tal y como refieren los estudios antes mencionados no parece existir correlación entre los niveles de IgE específica y el seguimiento que se hace de los síntomas y de la medicación de rescate empleada, que como ya se ha señalado, sí mejoran. Por otro lado, en ninguno de los ensayos que estamos analizando se hizo un estudio evolutivo con **alérgenos recombinantes**. En nuestro caso, en el momento de iniciar el ensayo se habían introducido de forma reciente en nuestro Hospital las determinaciones de IgE específica con recombinantes de látex y se quiso ver su utilidad en el diagnóstico, qué patrones de reconocimiento seguían nuestros pacientes y si existían cambios significativos después de realizar un año de inmunoterapia. Se eligieron rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5 y rHev b 6.01 por ser alérgenos mayoritarios en pacientes alérgicos al látex. Los 2 primeros en el caso de pacientes mutioperados y/o con espina bífida sobre todo [7], y los otros 2 en trabajadores sanitarios [15]. De este modo se quiso que estuvieran representados los grupos de riesgo por excelencia. Por último, se eligió el rHev b8 para valorar la validez diagnóstica de esta profilina en nuestro grupo de pacientes alérgicos al látex. Aunque la mayoría de los estudios afirman que ocasiona una sensibilización sin relevancia clínica [240-242], parece no suceder así en todos los casos, tal y como se ha comentado ya con anterioridad (apartado 6.2.4. IgE específica).

Hasta el momento el **test de activación de basófilos** no había sido empleado en ninguno de los 6 ensayos doble ciego controlado con placebo publicados con inmunoterapia con látex. Los resultados de esta variable en nuestro ensayo muestran, una vez más, la ausencia de diferencias significativas al cabo de un año entre ambos grupos de tratamiento.

**Resumiendo los 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo, con ITSL con látex publicados hasta Septiembre de 2011**, en dos de ellos se considera la puntuación de síntomas como variable clínica, demostrándose diferencias significativas en aquellos que realizaban tratamiento activo [204, 205]. En el tercero, llevado a cabo en niños, no se analiza esta variable [203]. En el ensayo desarrollado por Nettis, al tratarse de pacientes monosensibilizados se asume que los síntomas registrados en las cartillas son debidos a la alergia al látex. En el estudio de Buyukozturk no mencionan las características de los pacientes respecto a otros antecedentes alergológicos, lo que puede suponer un sesgo a la hora de interpretar estos resultados. Bernardini y Nettis analizan los cambios obtenidos en las pruebas cutáneas con látex y no evidencian cambios significativos después de la inmunoterapia. Sin embargo, los 3 valoran los resultados obtenidos en el TU y objetivan mejoría significativa en aquellos que realizan activo. Ninguno muestra cambios significativos en los niveles de IgE específica frente al látex después de un año de tratamiento.

En nuestro caso, **teniendo en cuenta los resultados** obtenidos en la **prueba cutánea, test de exposición conjuntival, test de uso y test de activación de basófilos después de realizar un año de tratamiento**, se considera que **la inmunoterapia sublingual con látex valorada (SLIT® látex) no es eficaz**. A continuación se valoran algunos de los aspectos que han podido contribuir en la ausencia de eficacia de este tratamiento.

Respecto a la **forma de administración** de la vacuna, se siguieron las recomendaciones del laboratorio fabricante y una vez administrada, era mantenida debajo de la lengua durante al menos 2-3 minutos y luego se escupía. Hay estudios publicados que demuestran una menor eficacia de la inmunoterapia sublingual si después de mantenerla en contacto con la mucosa sublingual se escupe en vez de ser tragada [276]. Si bien el efecto inmunomodulador de este tipo de vacuna comienza los minutos siguientes a entrar en contacto con la mucosa sublingual, se piensa que la absorción que pueda haber de los alérgenos en el tracto gastrointestinal también contribuye a su eficacia [277], aunque éstos sean degradados en parte por las enzimas gastrointestinales [278]. Todos los pacientes del estudio afirmaban haber mantenido la vacuna a nivel sublingual el tiempo estipulado, por lo que no asumimos errores a este respecto. Sin embargo resulta evidente que es más fácil valorar el correcto cumplimiento en una vacuna subcutánea o en un tratamiento oral que es tragado sin más. En los ensayos publicados por Bernardini en 2006 [203], Nettis en 2007 [204] y Buyukozturk en 2010 [205] la técnica empleada fue la deglución de la vacuna después de mantenerla a nivel sublingual. Por lo tanto, quizás se hubiera podido aumentar la eficacia de SLIT® látex si en vez de escupir se hubiera tragado. Así mismo señalar que con el resto de alérgenos comercializados para la inmunoterapia sublingual el mismo laboratorio fabricante recomienda sean ingeridas, y no escupidas como indican con el SLIT® látex.

En cuanto a la **duración del tratamiento** con la inmunoterapia sublingual en general hay estudios que afirman que la mejoría clínica es evidente en cuestión de semanas e incluso días [279-281], mientras otros establecen que para ello es necesario seguir tratamiento durante al menos un año, obteniéndose máximo beneficio sólo después de dos años [282]. En nuestro caso después de realizar un año de tratamiento no se ven diferencias significativas entre los grupos activo y placebo. De igual modo, tampoco se objetiva mejoría en los 11 pacientes que siguieron 2 años de tratamiento.

Por otro lado, otro hecho a tener en cuenta en el caso de la inmunoterapia sublingual es la **adherencia al tratamiento**. El grado de cumplimiento a largo plazo de un tratamiento es un aspecto fundamental para que éste pueda resultar eficaz [283]. En el caso de la inmunoterapia sublingual hay estudios post-comercialización que muestran que el porcentaje de pacientes que cumplen el tratamiento siguiendo la pauta recomendada oscila entre el 50% y 95%, dependiendo de la edad del sujeto y la duración del tratamiento [284]. Sin embargo, también existen publicados resultados no tan optimistas, que objetivan que el porcentaje de tratamientos que se continúan después de un año de la fecha inicial de prescripción se encuentra en torno al 50% y que incluso se reduce al 15% transcurridos 3 años [285]. Sí parece que el hecho de realizar un seguimiento regular y no muy lejano en el tiempo por parte del médico se relaciona con un mayor éxito. En nuestro caso, después de realizar controles al mes, a los 6 y 12 meses de inicio y medir la medicación sobrante se demuestra de forma objetiva que el grado de cumplimiento fue muy elevado. Por este motivo, consideramos que la ausencia de eficacia de la vacuna no se debe a la falta de administración de la misma.

Otro aspecto controvertido en el tema de la inmunoterapia sublingual es la determinación de la **dosis** que resulta **eficaz**. Se ha establecido que la inmunoterapia sublingual requiere dosis más altas de alérgeno (al menos 50-100 veces más) que la inmunoterapia subcutánea para alcanzar el mismo nivel de eficacia [286]. En los ensayos publicados con inmunoterapia subcutánea con látex, la dosis de mantenimiento alcanzada varía según los autores entre 1-20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en función del porcentaje de reacciones adversas presentadas, que en todos los casos coincide ser mayor en número que con otros alérgenos [131, 132, 199, 281]. En el caso de los 3 ensayos clínicos publicados con vacuna sublingual, ésta es la misma que la empleada en nuestro ensayo (SLIT® látex), y por lo tanto con la misma concentración de alérgeno (500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) [203-205]. Si bien en ellos se demuestra mejoría clínica en algunas variables empleando esta inmunoterapia, esto no se confirma en nuestro caso.

A diferencia de lo que sucede con otras inmunoterapias sublinguales, en las que una vez alcanzada la dosis máxima, ésta es la que luego se recomienda administrar varias veces por semana o en los casos de administración diaria, ésta se ajusta consiguiendo finalmente la misma dosis acumulada semanal, con el SLIT® látex varía un poco la pauta de administración. Si bien en la fase de iniciación se alcanza y se tolera una dosis máxima de 500  $\mu\text{g}/\text{día}$ , la dosis que se indica seguir luego es más de 10 veces inferior (2 gotas/día, es decir, 40  $\mu\text{g}/\text{día}$ ). Este podría ser un factor clave en la falta de eficacia por lo que sería interesante valorar si aumentando la cantidad de alérgeno administrada al día mejoraría la eficacia, y más aún teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios publicados afirman que en el caso de la inmunoterapia sublingual, y a diferencia de lo que sucede con la ITSC, el aumento de la dosis no parece relacionarse con un mayor número de reacciones adversas [287].

En resumen, considerando todos estos aspectos, **quizás** si se **aumentara la concentración de la vacuna** y se administrara vía sublingual con posterior **deglución** podrían **mejorar los resultados de eficacia**.

#### 6.3.4.2 Evaluación después de uno y dos años de tratamiento activo

El único trabajo publicado hasta el momento en el que se ha empleado inmunoterapia sublingual con látex durante 2 años ha sido el realizado por Nucera y cols. en el año 2006 [202]. En este estudio, en un primer momento, se administró la vacuna durante un año en un grupo de 10 niños con malformaciones congénitas y alergia al látex. No hubo control con placebo. En este caso, y a diferencia de lo realizado en otros ensayos, los pacientes, además de seguir la dosis de mantenimiento de la inmunoterapia, se pusieron guantes de látex diariamente durante 30 minutos. Transcurrido el año objetivaron mejoría en las variables clínicas consideradas (test de uso, exposición oral y sublingual, y test de exposición conjuntival con látex). A la vista de los resultados los pacientes prolongaron el tratamiento y continuaron con la inmunoterapia un año más. En este estudio la posología seguida fue 10 gotas, 3 días/semana. Así, estos pacientes duplican la dosis semanal administrada en otros casos y recomendada como dosis de mantenimiento por el laboratorio fabricante (2 gotas/día ó 5 gotas, 3 días/semana). Este hecho puede apoyar la teoría de que quizás aumentado la dosis se podrían conseguir mejores resultados. Por otro lado, al igual que sucede con otros estudios publicados, la vacuna terminaba tragándose y no expulsándose, como realizamos en nuestro ensayo.

En nuestro caso se valoraron de forma conjunta los resultados obtenidos por los 14 pacientes que durante el primer año del ensayo realizaron tratamiento activo y los de aquellos que, siendo inicialmente placebo, desearon realizar un año de activo. De este modo se obtuvo un grupo de un total de 22 pacientes, que duplica el número de la muestra de Nucera y cols. En nuestro caso, sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables consideradas (prueba cutánea, test de exposición conjuntival, test de uso, determinación de IgE específica y TAB).

Hay autores que afirman que con la inmunoterapia el máximo beneficio se observa transcurridos 2 años de tratamiento [282]. Por este motivo, valorando la posibilidad de que la falta de eficacia pudiera deberse a un tiempo de administración de la vacuna insuficiente, y deseando los pacientes que durante el primer año fueron activos continuar más tiempo con el tratamiento, se decidió realizar un año más de inmunoterapia. De este modo fueron 11 sujetos los que realizaron **2 años** de vacuna sublingual con látex. En esta ocasión **tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas** en los resultados obtenidos en la prueba cutánea, test de exposición conjuntival, test de uso, determinación de IgE específica ni TAB. Teniendo en cuenta que hasta el año de inicio de nuestro estudio el TAB era una técnica relativamente novedosa, y no utilizada para valorar inmunoterapia con látex, se quiso analizar con más detalle los resultados obtenidos a este respecto. De este modo se objetivó cómo en el grupo de pacientes que realizaron 2 años de activo se producía **un descenso en el porcentaje de activación de basófilos hasta 3 veces superior** al que se daba en aquellos sujetos que no llegaron a hacer tratamiento activo. Pensamos que esto apoya la teoría de que **a nivel inmunológico hay cierta respuesta a la vacuna** administrada. De hecho, el TAB ha sido posteriormente empleado para medir los efectos de la inmunoterapia subcutánea [288-292], demostrándose descensos en el porcentaje de activación en respuesta a la misma.

Por lo tanto, **a pesar de no observarse una mejoría estadísticamente significativa** en las variables estudiadas, sí se observaron **datos** a nivel **inmunológico** que demuestran la **“actividad del tratamiento”**. Tal y como se ha objetivado, y al igual que sucede con otras inmunoterapias sublinguales en las que se ha demostrado eficacia clínica [275], los primeros meses de tratamiento se produce un aumento en los niveles de IgE específica, para volver a disminuir con posterioridad. De igual modo, en el TAB se demuestra un notable descenso en el porcentaje de activación de basófilos en el grupo que recibió un año de activo y más aún el que hizo 2 años, respecto a los resultados del grupo placebo. Estos datos apuntan en la dirección señalada de que **aumentando la dosis de alérgeno administrada quizás se pudiera demostrar una eficacia de significación estadística**.

### 6.3.5 Evaluación de la seguridad

En términos generales se establece que una de las ventajas de la inmunoterapia sublingual frente a la subcutánea es su perfil de seguridad. Revisando los datos de ensayos clínicos doble ciego controlado con placebo se establece que su perfil de seguridad es excelente [293], aunque durante los últimos años se han descritos casos aislados de anafilaxia con extracto de pólenes [294], mezcla de múltiples alérgenos [295] o ácaros [296], este último en relación con la administración de una dosis por encima del umbral terapéutico. La mayoría de reacciones adversas registradas con esta inmunoterapia son locales y suceden, sobre todo, durante la fase de iniciación o inducción [297]. Ha de destacarse que con este formato de vacuna la mayoría de las dosis son aplicadas por el paciente en su domicilio, sin supervisión médica, y que la descripción del evento depende de lo que refiera el sujeto y no de la valoración objetiva del médico.

En el caso de la inmunoterapia sublingual con látex la mayoría de los estudios publicados en un primer momento también destacan su seguridad. En alguno de ellos incluso no se registra ningún tipo de reacción adversa [203] y en otros el porcentaje es bajo y se trata, fundamentalmente, de reacciones locales (prurito sublingual y/o discreto edema en la zona) [202, 204, 298]. Sin embargo no hemos de olvidar que este tratamiento no se encuentra exento de riesgo al haberse descrito reacciones anafilácticas durante su administración [205, 299], y en proporción con los estudios publicados con otros extractos, con látex el porcentaje es mayor.

Tal y como sucede con otros alérgenos, en otros estudios las reacciones adversas con SLIT látex ocurren fundamentalmente en la fase de iniciación. En nuestro caso también tienen lugar en la etapa de mantenimiento. De hecho, los **2 abandonos** en relación con la aparición de efectos adversos (pacientes nº1 y nº21) sucedieron **en la fase de mantenimiento**. En uno de ellos (nº21) ocurrió después de llevar un año con el tratamiento, y debido a la clínica presentada (prurito cutáneo a lo largo del día, sin lesiones acompañantes) pensamos que es poco probable su relación causal con la inmunoterapia. En el otro caso (nº1), el paciente presentó un brote de dermatitis en pies a lo largo del primer mes de la fase de mantenimiento. Ya había referido tener más episodios previos a la inmunoterapia pero en esta ocasión fue más rebelde a tratamientos tópicos. El paciente prefirió suspender la vacuna. Las lesiones cedieron varios días después. En este caso no se trataría de uno de los efectos adversos clásicos, mediados por anticuerpos IgE. **En el resto** de los pacientes, la mayoría de las **reacciones** registradas fueron **locales y leves**, y sin gran relevancia clínica.

En nuestro ensayo no hubo **ningún episodio de anafilaxia** en relación con la vacuna a estudio. Respecto a la seguridad de la inmunoterapia sublingual con látex, los resultados obtenidos por Bernardini (2006) [203] y Nettis (2007) [204], que no presentaron ningún tipo de reacción adversa en el primer caso o sólo locales en el segundo, contrastan con lo publicado años después por Buyukozturk (2010) [205]. Este equipo de investigadores consiguió reunir un grupo de 12 pacientes, 8 de ellos recibieron tratamiento activo y 4, placebo. De los 8 activos, 2 sufrieron reacciones anafilácticas que respondieron bien a la administración de adrenalina, y un tercer individuo presentó un episodio de broncoespasmo severo, que cedió con broncodilatadores. Todos los casos sucedieron

durante la fase de iniciación, siguiendo la pauta indicada por el fabricante, y provocaron la retirada del estudio de los sujetos. Revisando estos pacientes vieron que tenían niveles elevados de Hev b 5 y/o Hev b 6 y que quizás esto se asociara con un mayor riesgo. Sin embargo, reconocieron que el escaso número de pacientes dificultaba la obtención de datos de significación estadística. De igual modo Sastre publicó en 2006 el análisis realizado en los pacientes que participaron en su ensayo de inmunoterapia subcutánea con látex [199], en lo que a reconocimiento de recombinantes de IgE se refiere. Para ello empleó un panel formado por rHev b 1, rHev b3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 8, rHev b 9, rHev b 10 y rHev b 11. Concluyó que parece existir una relación inversamente proporcional entre la dosis máxima de alérgeno tolerada y los niveles de Hev b 6.01 al inicio del tratamiento [274]. En nuestro caso rHev b 5 y rHev b 6 fueron reconocidos en un primer momento (V0) en 15/28 y 19/28 pacientes respectivamente, y 5 de ellos con niveles de IgE rHev b 6 > clase 3, tal y como se muestra en la tabla correspondiente del Anexo 8.1. Sin embargo todos estos sujetos toleraron la dosis máxima de inmunoterapia sublingual, sin registrarse ninguna reacción sistémica. Por este motivo no podemos afirmar que los resultados obtenidos por Sastre y cols. con la inmunoterapia subcutánea con látex se confirmen en el caso de la vacuna sublingual empleada en nuestro ensayo.

En términos generales, **según los resultados obtenidos en nuestro ensayo**, se puede afirmar que se trata de un **tratamiento seguro**.

# **CONCLUSIONES**

---



## 7 CONCLUSIONES

Respecto a la **valoración** realizada sobre los **métodos diagnósticos** que se emplean en la actualidad con mayor frecuencia para el diagnóstico de la alergia al látex, según los datos obtenidos en este estudio podemos concluir diciendo que:

1. El test de exposición conjuntival presenta una sensibilidad del 92,86% y una especificidad del 100%, y con él se encuentran correctamente diagnosticados el 97,50% de los pacientes. Como prueba de exposición que se trata no está exenta de riesgos, registrándose un 7,1% de reacciones sistémicas en el grupo de alérgicos al látex.
2. El test de uso presenta una sensibilidad de 85,71%, una especificidad del 100%, permitiendo un correcto diagnóstico en el 95% de los pacientes. El riesgo de reacciones sistémicas en el grupo de alérgicos al látex cudriplica los resultados obtenidos en el TEC, situándose en el 28,6%.
3. La determinación de IgE específica frente al látex mediante el método UniCAP® (k82) presenta una sensibilidad del 96,43% y una especificidad del 94,23%. Con esta prueba *in vitro* están correctamente diagnosticados el 95% de los individuos. Ofrece como ventaja no implicar riesgo clínico para el paciente durante su determinación.
4. El test de activación de basófilos, sin considerar los 4 casos en los que la prueba no permitió llegar a un resultado concluyente (resultados no valorables) presenta una sensibilidad del 92,86% y una especificidad 97,87%, y con él se encuentran correctamente diagnosticados el 96% de los individuos. Al igual que la determinación de IgE específica, como prueba *in vitro* que es no implica riesgo clínico para el paciente durante su análisis.

Teniendo en cuenta todos estos datos, la recomendación práctica para el estudio de pacientes en los que exista discordancia entre la clínica y el resultado de la prueba cutánea es llevar a cabo un test de exposición conjuntival y una determinación de IgE específica.

Con los resultados obtenidos en nuestro **ensayo clínico** planteado **para evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual de látex** disponible en la actualidad, concluimos que:

1. Después de que 27 de los 28 pacientes iniciales completen un año de tratamiento, no se demuestran diferencias significativas en la que se consideró como principal variable de eficacia, la prueba cutánea. De igual modo, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en las otras variables consideradas en el ensayo (TEC, TU y TAB).

2. Una vez completado un año de tratamiento y valorando los resultados obtenidos de cada paciente consigo mismo, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la PC, TEC, TU, IgE específica ni TAB en los 22 individuos que realizan un año completo de inmunoterapia sublingual con látex. Tampoco se demuestra mejoría significativa en las variables analizadas en el caso de los 11 pacientes que siguieron 2 años de inmunoterapia sublingual con látex.
3. Se trata de un tratamiento seguro en el que la mayoría de las reacciones adversas registradas son leves y no conllevan cambio en la pauta final.

Teniendo en cuenta estos resultados, no podemos recomendar la inmunoterapia sublingual con látex a estas concentraciones puesto que no se ha podido demostrar su eficacia.

# **ANEXOS**

---



## **8 ANEXO**

### **8.1 ANEXO 1: TABLAS DE RESULTADOS**

N° Pac.	Visita V0											
	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	86,5	70,7	31,8	25,5	0	35,3	113,5	80,2	46,7	21,5	0	52,7
2	51,6	55,2	45,9	43,6	0	70,8	93,4	84,8	40,8	42,7	0	87,5
3	83,1	106,1	42,5	28,8	0	46,2	128,2	85,7	33,1	35,3	0	55,0
4	67,4	34,5	17,2	14,7	0	55,9	37,3	25,1	17,6	9,3	0	28,0
5	92,8	52,0	20,5	29,8	0	29,0	75,7	69,7	27,4	11,9	0	38,4
6	29,6	23,2	13,9	7,2	0	57,4	34,1	20,2	10,2	6,3	0	47,6
7	16,8	17,2	12,4	0	0	29,5	34,1	19,9	13,0	0	0	64,1
8	13,2	12,8	0	0	0	25,7	10,4	10,3	0	0	0	30,8
9	12,7	9,0	5,6	0	0	37,2	16,2	6,8	5,8	0	0	45,6
10	72,4	50,1	29,6	27,7	0	55,6	100,2	76,1	26,8	14,9	0	48,1
11	39,6	35,7	19,9	19,8	0	36,1	30,5	27,1	16,9	18,1	0	42,5
12	30,4	21,2	9,3	4,8	0	42,4	25,1	15,4	14,5	10,3	0	45,3
13	24,0	21,6	15,9	8,0	0	37,8	32,7	40,7	10,5	7,6	0	39,2
14	39,0	32,6	25,6	9,1	0	66,1	42,1	39,3	22,2	11,6	0	66,8
15	46,0	30,3	30,1	19,8	0	28,1	49,5	33,1	21,7	16,9	0	39,8
16	29,6	25,5	22,6	12,4	0	31,9	21,5	21,5	15,8	12,2	0	26,7
17	76,2	38,7	27,1	12,0	0	39,3	55,7	33,8	26,9	14,6	0	65,2
18	66,7	36,2	23,9	25,9	0	34,7	72,7	46,9	49,3	27,6	0	28,4
19	43,0	46,6	40,2	16,9	0	37,9	46,7	39,6	39,5	13,5	0	48,4
20	36,8	18,5	10,5	4,3	0	27,8	36,6	18,0	8,9	5,1	0	26,7
21	52,6	39,7	34,2	10,5	0	35,2	59,2	48,3	21,7	8,0	0	42,4
22	37,5	23,5	12,7	5,3	0	38,4	34,4	13,3	12,2	9,9	0	42,4
23	25,1	26,9	18,4	10,2	0	47,2	27,8	21,6	14,7	12,2	0	27,8
24	113,9	23,4	19,1	8,6	0	42,7	64,0	36,5	22,8	9,2	0	29,6
25	39,0	27,7	27,1	12,8	0	37,4	41,7	36,1	21,1	17,2	0	46,6
26	118,6	33,0	23,1	17,9	0	33,9	51,8	23,8	20,7	20,3	0	65,5
27	72,8	38,8	30,7	12,1	0	43,5	104,9	60,7	22,6	10,8	0	28,9
28	48,1	16,5	8,5	5,0	0	38,2	29,2	11,1	10,9	0	0	33,3

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en Visita inicial con cada de las concentraciones por duplicado. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina.*

N° Pac.	Visita V1											
	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	57,9	55,0	40,2	20,3	0	52,9	63,1	81,1	37,9	31,0	0	56,4
2	97,0	46,6	55,3	38,9	0	43,3	66,8	66,2	63,2	18,4	30,3	59,6
3	93,4	73,6	44,3	22,8	0	50,5	79,2	60,3	43,1	27,9	0	56,6
4	37,5	17,1	14,8	9,3	0	32,5	39,2	15,3	11,3	10,4	0	44,7
5	142,9	41,8	44,1	15,9	0	25,9	87,6	42,8	28,3	19,9	0	34,7
6	49,9	26,3	16,6	12,1	0	32,1	31,9	18,2	15,1	5,2	0	38,7
7	26,6	17,5	11,2	4,1	0	33,2	23,5	19,8	10,6	9,0	0	51,3
8	10,0	5,8	5,8	0	0	29,0	16,0	7,8	6,2	0	0	26,7
9	14,0	10,3	5,5	0	0	37,2	17,1	13,1	6,8	4,3	0	40,4
10	131,7	102,5	46,7	27,0	0	66,4	66,0	78,1	44,1	43,5	0	59,4
11	46,9	38,3	32,2	17,6	0	41,3	46,1	27,9	27,0	15,0	0	48,4
12	56,8	50,2	25,5	9,9	0	32,9	33,4	27,6	21,7	15,2	0	43,9
13	45,9	26,1	13,3	9,4	0	31,4	40,4	18,3	16,4	7,7	0	37,8
14	42,4	14,8	11,9	11,1	0	38,5	32,7	27,5	18,4	6,0	0	33,1
15	37,4	28,9	14,0	8,8	0	43,5	50,3	76,4	33,2	10,3	0	27,6
16	49,1	33,1	17,5	13,1	0	42,5	40,5	13,6	14,6	11,2	0	36,8
17	60,7	32,8	26,2	13,8	0	36,5	51,4	32,3	25,2	19,5	0	64,4
18	55,5	52,1	26,7	14,3	0	33,8	77,2	37,9	31,8	14,0	0	41,5
19	66,7	52,1	50,6	33,0	0	66,4	74,6	63,4	37,8	35,5	0	70,7
20	64,6	25,0	14,8	11,1	0	34,7	44,4	28,2	16,7	7,8	0	53,2
21	49,9	22,4	15,1	13,5	0	45,7	60,2	18,6	13,6	7,0	0	57,6
22	25,6	16,6	13,8	8,0	0	39,6	38,4	31,9	15,2	9,1	0	56,2
23	25,0	18,0	7,8	8,0	0	28,2	32,9	17,7	15,3	7,7	0	34,9
24	64,0	58,5	26,8	7,8	0	21,0	53,2	32,1	27,5	22,1	0	36,2
25	39,4	15,3	17,1	11,4	0	35,2	54,8	27,6	11,3	9,8	0	46,1
26	61,7	32,1	16,2	7,0	0	39,0	70,5	40,8	20,8	8,6	7,0	81,8
27	63,1	55,4	22,1	23,8	0	55,0	69,2	57,1	34,3	16,8	0	59,5
28	45,2	25,3	22,8	0	0	45,7	38,4	14,4	15,2	10,7	0	43,7

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en la Visita realizada al mes (V1) con cada de las concentraciones por duplicado. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina.*

N° Pac.	Visita V6											
	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	67,8	46,8	44,5	21,3	0	54,8	61,3	57,8	19,7	20,6	0	48,5
2	105,2	60,1	53,0	33,4	0	54,9	69,3	48,6	41,9	34,7	0	49,1
3	78,4	47,6	28,3	18,7	0	45,2	61,1	57,5	25,4	16,0	0	53,3
4	50,0	25,1	16,9	0	0	31,7	79,6	28,9	11,9	12,7	0	72,6
5	74,9	86,7	48,9	0	0	32,0	54,4	55,9	14,2	11,0	0	29,4
6	42,8	9,4	5,8	0	0	48,3	29,9	20,4	9,2	0	0	51,0
7	28,6	14,2	7,2	7,6	0	45,7	23,9	15,2	12,7	8,1	0	62,1
8	16,1	11,8	11,4	6,0	0	33,6	26,3	9,7	7,1	5,4	0	37,2
9	25,3	20,3	8,4	5,7	0	41,6	24,0	21,2	4,8	2,2	0	45,7
10	58,1	55,7	31,2	31,2	0	45,9	100,7	38,6	33,7	18,8	0	52,7
11	90,0	40,1	18,0	42,4	0	54,7	106,8	35,1	20,5	9,0	0	66,1
12	47,1	31,7	18,2	5,6	0	46,8	46,6	33,8	26,9	16,2	0	56,8
13	29,2	17,5	14,9	0,0	0	36,7	43,8	23,9	19,1	9,3	0	34,9
14	47,6	38,6	19,4	14,6	0	54,9	33,9	20,7	14,0	15,3	0	50,0
15	86,7	45,2	21,1	15,7	0	45,4	49,3	53,8	40,8	24,2	0	47,1
16	29,3	9,2	8,3	5,5	0	24,0	22,1	11,8	8,3	10,7	0	34,5
17	171,5	93,6	38,8	38,3	0	79,1	120,9	44,8	41,4	23,2	0	65,8
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	91,4	37,0	40,2	35,8	0	65,6	61,6	32,2	30,7	36,0	0	63,8
20	39,5	30,6	20,7	10,6	0	47,0	69,2	26,2	20,0	12,3	0	42,9
21	92,9	28,4	20,9	20,2	0	68,9	80,8	33,0	18,6	14,9	0	52,5
22	48,1	26,5	19,9	19,5	0	43,0	48,6	23,9	16,8	22,3	0	59,8
23	35,5	28,2	26,3	11,7	0	38,9	37,4	27,8	24,3	17,8	0	37,1
24	53,0	27,9	22,1	11,3	0,2	37,6	63,1	38,9	26,4	21,5	0	50,6
25	55,9	35,6	23,3	12,7	0	41,0	36,2	26,4	10,8	19,8	0	33,5
26	66,9	26,3	15,4	9,3	0	34,0	44,8	18,2	13,0	11,5	0	34,5
27	61,9	39,2	23,5	11,7	0	66,2	72,3	49,0	33,3	16,5	0	61,1
28	40,2	23,8	17,1	10,6	0	48,3	41,0	13,5	11,6	6,0	0	44,6

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en la Visita realizada a los 6 meses (V6) con cada de las concentraciones por duplicado. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina. NR: No realizado.*

N° Pac.	Visita V12											
	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	51,2	45,8	33,0	10,9	0	33,3	139,6	53,3	31,9	21,4	0	26,2
2	67,4	62,4	43,5	26,0	0	29,2	49,3	37,9	30,9	25,6	0	34,3
3	44,4	61,8	38,8	18,5	0	48,5	40,2	62,3	28,0	22,7	0	31,7
4	38,5	38,3	12,2	7,3	0	36,9	31,4	19,7	8,7	8,5	0	66,0
5	95,3	93,3	25,8	18,0	0	29,6	83,9	52,7	30,7	17,8	0	26,1
6	29,2	22,0	11,6	7,6	0	44,9	31,2	16,8	7,0	5,5	0	36,9
7	21,2	23,5	14,5	13,7	0	42,6	23,5	16,4	14,1	8,2	0	36,0
8	23,6	19,9	15,1	11,0	0	34,6	35,2	18,1	13,2	9,5	0	39,8
9	6,5	8,2	5,8	0	0	40,5	17,3	6,9	5,1	0	0	48,7
10	57,3	41,8	39,4	30,9	0	72,4	75,6	46,2	38,0	27,6	0	51,0
11	36,4	66,8	20,1	19,9	0	30,2	69,8	23,4	17,7	9,0	0	27,9
12	50,1	43,9	44,3	33,5	0	42,4	55,9	41,6	25,2	21,5	0	58,0
13	23,3	11,7	6,4	3,7	0	37,5	33,1	19,3	10,5	3,9	0	27,4
14	30,7	24,9	10,0	5,7	0	20,5	20,4	21,4	9,5	6,6	0	35,4
15	45,9	40,6	29,8	23,2	0	30,7	53,1	30,4	22,2	23,3	0	30,5
16	41,4	35,8	21,7	19,3	4,6	37,8	39,9	0,0	17,1	16,6	5,4	35,7
17	106,4	18,0	22,2	17,2	0	47,3	57,4	31,8	18,3	17,5	0	63,1
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	49,1	41,8	27,4	24,6	0	42,8	51,5	43,3	23,2	16,2	0	65,4
20	47,1	23,1	15,9	5,8	0	32,9	31,0	40,2	11,4	7,0	0	28,6
21	131,9	42,3	25,7	21,4	0	42,1	49,2	38,1	25,5	17,3	0	104,3
22	53,6	37,0	18,5	13,7	0	47,5	45,2	51,3	17,3	11,6	0	47,1
23	32,7	30,1	9,1	5,8	0	32,2	22,7	20,8	18,7	12,8	0	34,2
24	44,0	31,8	36,3	21,0	0	32,4	38,6	30,6	16,5	18,5	0	50,5
25	57,3	31,2	22,1	15,4	0	55,3	124,7	55,3	23,2	19,2	0	74,1
26	34,5	16,2	11,6	7,2	0	43,7	37,0	28,1	17,0	12,4	0	55,2
27	65,9	35,8	27,6	17,5	0	43,9	92,1	26,2	19,0	16,6	0	94,4
28	39,2	27,9	22,8	12,0	0	52,5	61,4	34,6	12,0	9,6	0	56,7

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en la Visita realizada a los 12 meses (V12) con cada de las concentraciones por duplicado. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina. NR: No realizado.*

Visita V13												
Nº Pac.	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	72,5	47,6	40,6	21,3	0	38,2	83,5	76,4	41,6	16,6	0	43,1
2	55,0	44,8	20,9	27,1	4,1	28,0	166,0	40,6	47,5	31,4	2,7	38,6
6	22,2	6,8	5,5	0,0	0	43,1	18,1	15,3	6,1	0	0	39,8
8	16,2	9,9	7,6	0,0	0	22,3	20,8	9,5	2,8	0	0	35,1
9	17,5	7,1	2,8	0,0	0	54,6	18,9	11,4	5,7	0	0	65,7
10	66,1	54,8	46,5	30,5	0	58,4	127,8	51,6	34,8	30,6	0	54,4
14	49,5	30,2	22,4	14,5	0	33,5	31,3	34,5	16,5	8,6	0	30,3
17	52,8	22,9	10,3	5,3	0	33,4	48,0	29,7	17,7	7,7	0	51,0
27	50,5	27,3	37,3	17,4	0	67,4	80,4	54,5	14,9	6,1	1,1	62,7

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en la Visita realizada a los 13 meses (V12) con cada de las concentraciones por duplicado. Aquí se incluyen los 9 placebos que desearon iniciar con activo una vez abierto el doble ciego. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina. NR: No realizado.*

N° Pac.	Visita 18											
	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	47,5	42,6	50,2	34,6	0	31,5	77,3	44,7	43,5	32,7	4,8	43,2
3	71,2	46,5	26,8	26,0	0	53,3	56,8	46,1	24,8	22,2	0	46,2
4	18,0	16,8	12,0	4,2	0	39,7	40,7	16,9	13,3	6,9	0	46,5
5	60,8	23,5	12,5	8,1	0	21,0	69,0	20,2	22,6	9,5	0	23,8
6	20,6	14,5	7,4	0	0	37,3	28,1	12,8	8,3	0,1	0	59,4
7	23,5	15,1	13,3	5,8	0	37,5	35,3	17,2	11,0	5,6	0	60,6
8	14,5	10,2	6,9	0	0	43,1	14,6	9,0	5,9	0	0	39,7
9	16,7	14,1	8,1	0	0,6	37,8	19,7	7,4	7,3	0	0,8	39,7
10	64,2	49,0	28,1	23,6	0	46,8	70,5	43,3	27,6	22,1	0	46,3
11	43,3	22,9	17,7	14,4	0	37,5	45,0	30,8	15,3	11,7	0	51,0
12	59,5	27,4	13,5	17,6	0	29,6	53,4	32,0	24,8	15,5	0	43,0
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	32,4	12,0	5,6	0,0	0	29,8	34,3	19,3	20,3	0	0	19,3
15	32,3	21,3	21,2	12,6	0	30,5	53,0	46,7	22,1	9,8	0	28,2
16	26,5	18,9	12,2	9,8	4,8	32,9	21,1	11,7	12,4	10,3	5,0	41,5
17	95,5	10,1	10,8	8,0	0,2	33,7	46,9	33,2	28,0	17,0	0	54,8
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	48,8	50,2	35,4	25,6	0	41,6	59,6	52,0	34,9	23,4	0	59,1
20	41,8	22,2	20,2	13,3	0	28,5	17,2	20,8	13,3	8,4	0	23,1
21	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	25,1	36,3	11,1	7,4	0	30,2	45,5	33,8	14,4	4,6	0	39,3
25	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
26	39,6	25,0	17,4	9,2	3,1	28,3	38,8	26,2	18,6	10,8	3	39,6
27	41,0	38,9	17,3	4,2	0	33,2	80,3	29,5	16,3	5,4	0	29,3
28	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en la Visita realizada a los 18 meses (V18) con cada de las concentraciones por duplicado. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina. NR: No realizado.*

N° Pac.	Visita V24											
	500 µg/ml A	100 µg/ml A	20 µg/ml A	4 µg/ml A	SSF A	HIST A	500 µg/ml B	100 µg/ml B	20 µg/ml B	4 µg/ml B	SSF B	HIST B
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	35,9	33,1	46,6	17,9	0	33,3	73,2	59,2	52,2	27,5	0	35,6
3	160,3	48,0	54,2	16,5	0	42,8	111,6	37,4	33,7	17,5	0	39,0
4	42,3	13,8	7,2	3,6	0	33,5	46,8	14,7	14,0	6,1	0	39,3
5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	15,4	6,8	4,1	0	0	33,5	13,5	6,3	3,9	0	0	48,5
7	15,4	22,5	10,1	0	0	48,8	26,5	11,9	10,0	0	0	47,5
8	16,2	5,2	5,1	0	0,1	30,7	6,4	3,8	4,1	0	0	50,9
9	11,7	3,1	0	0	0	28,8	8,9	5,7	0	0	0	36,0
10	86,9	42,1	35,5	25,9	0	60,8	122,3	43,4	33,8	23,9	0	59,6
11	32,4	52,8	16,0	17,9	0	34,0	48,3	23,4	27,9	14,6	0	31,4
12	45,0	38,9	11,1	16,5	0	31,5	80,1	28,8	26,2	18,9	0	44,1
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	28,8	27,0	14,1	8,4	0	33,4	34,3	28,6	13,4	8,4	0	33,5
15	41,5	22,9	12,0	17,0	0	17,2	107,7	35,7	18,7	11,6	0	40,9
16	44,8	11,0	11,6	10,9	0,8	35,5	30,6	17,2	16,6	23,5	1,3	54,2
17	131,9	49,0	33,1	12,4	0	22,7	69,0	58,6	41,2	11,5	0	36,1
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	24,3	33,5	18,5	16,5	0	36,0	35,5	19,5	30,6	12,7	0	38,6
20	52,5	16,1	13,5	5,4	0	25,1	25,0	20,2	12,7	5,9	0	35,5
21	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	74,4	24,4	6,6	7,8	0	32,8	65,5	25,0	16,7	12,8	8,1	37,9
25	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
26	26,3	12,3	10,2	12,0	0,3	39,7	29,6	14,5	11,4	9,6	4,9	49,1
27	74,7	6,5	0	0	0	27,6	61,4	27,3	7,4	0,0	0	21,0
28	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Área de las pruebas cutáneas (en mm<sup>2</sup>) en la Visita realizada a los 24 meses (V24) con cada de las concentraciones por duplicado. Pac.: Paciente. SSF: Suero salino fisiológico. HIST: Histamina. NR: No realizado.*

TEC Visita V0						
Nº Paciente	0,08 µg/ml	0,4 µg/ml	2 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml	DC5 (µg/ml)
1	0	5				0,40
2	0	2	8			1,24
3	0	0	6			1,73
4	1	2	10			0,97
5	0	2	2	2	10	22,60
6	0	0	0	0	2	124,32
7	0	0	1	3	5	46,91
8	0	0	1	5		9,98
9	0	0	2	3	4	60,51
10	0	1	3	9		5,16
11	2	2	5			2,03
12	0	3	4	4	12	14,51
13	1	0	2	6		8,10
14	1	4	9			0,91
15	0	1	4	9		4,91
16	0	1	2	4	5	45,32
17	0	1	3	10		4,68
18	0	1	4	13		3,52
19	1	4	6			1,44
20	0	4	7			1,26
21	0	0	2	6		8,13
22	0	0	0	2	6	40,67
23	0	0	1	3	8	29,30
24	0	3	6			1,56
25	0	3	3	8		5,37
26	0	0	0	0	6	43,29
27	0	0	0	3	5	46,93
28	0	0	0	0	7	37,50

*Resultados del TEC en la visita V0: Se reflejan los puntos obtenidos con cada una de las concentraciones y la estimación de DC5 en µg/ml*

TEC V12						
N° Paciente	0,08 µg/ml	0,4 µg/ml	2 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml	DC5 (µg/ml)
1	0	0	0	7		7,52
2	0	2	3	9		4,96
3	0	0	1	7		7,28
4	0	0	2	10		5,08
5	1	9				0,24
6	1	1	1	2	2	200,00
7	0	0	3	3	7	32,07
8	0	0	0	1	3	82,11
9	0	0	0	0	0	
10	0	0	3	6		7,85
11	0	2	2	6		7,97
12	0	1	2	4	5	45,32
13	0	1	2	7		6,89
14	0	1	4	8		5,51
15	0	2	4	6		7,28
16	0	0	1	2	5	48,53
17	0	0	0	0	10	27,08
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	0	1	3	10		4,68
20	0	1	10			1,08
21	0	0	0	1	3	82,11
22	0	0	0	5		10,23
23	0	2	5			1,95
24	0	1	4	8		5,51
25	0	2	3	7		6,43
26	0	2	2	6		7,97
27	0	0	0	1	4	61,94
28	0	0	0	0	2	124,32

*Resultados del TEC en la visita V12: Se reflejan los puntos obtenidos con cada una de las concentraciones y la estimación de DC5 en µg/ml*

TEC V24						
N° Paciente	0,08 µg/ml	0,4 µg/ml	2 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml	DC5 (µg/ml)
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	0	1	2	6		8,06
3	0	2	6			1,62
4	0	0	2	11		4,67
5	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	0	0	4	3	4	63,28
7	0	0	0	3	3	78,47
8	0	0	0	2	4	60,27
9	0	0	0	0	0	
10	0	0	1	6		8,40
11	0	0	4	10		4,64
12	0	0	0	2	7	35,15
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	0	0	3	6		7,85
15	0	0	3	5		9,42
16	0	2	2	2	3	106,10
17	0	0	0	3	5	46,93
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	0	1	3	9		5,16
20	0	3	9			1,05
21	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	NR	NR	NR	NR	NR	NR
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	0	1	2	6		8,06
25	NR	NR	NR	NR	NR	NR
26	0	0	5			2,03
27	0	0	0	1	4	61,94
28	NR	NR	NR	NR	NR	NR

**Resultados del TEC en la visita V24: Se reflejan los puntos obtenidos con cada una de las concentraciones y la estimación de DC5 en µg/ml. NR: No realiza.**

N° Paciente	TU V0				TU V12			
	5 min.	15 min.	30 min.	TU5 min.	5 min.	15 min.	30 min.	TU5 min.
1	0	7		12,00	1	1	1	191,00
2	4	4	8	16,88	4	5		13,33
3	6			4,17	2	3	3	47,50
4	6			4,17	3	7		10,31
5	6			4,17	7			3,57
6	0	0	1	155,00	3	3	3	51,00
7	6			4,17	3	6		11,85
8	4	5		13,33	0	2	2	65,00
9	5			5,00	5			5,00
10	6			4,17	8			3,13
11	1	5		15,42	4	5		13,33
12	4	6		11,15	5			5,00
13	4	5		13,33	5			5,00
14	0	5		16,00	4	6		11,15
15	3	3	5	28,79	2	2	4	38,75
16	4	6		11,15	5			5,00
17	3	3	6	24,17	2	1	1	432,50
18	5			5,00	NR	NR	NR	NR
19	3	5		14,09	3	4	7	19,66
20	3	4	5	26,50	4	4	4	33,50
21	8			3,13	5			5,00
22	2	2	2	86,00	3	5		14,09
23	4	5		13,33	2	4	4	32,69
24	6			4,17	8			3,13
25	8			3,13	7			3,57
26	4	6		11,15	4	6		11,15
27	1	4	4	32,41	5			5,00
28	1	1	1	191,00	3	3	3	51,00

*Resultados del TU en la visita V0 y V12: Se reflejan los puntos obtenidos en cada tiempo de exposición (minutos) y la estimación de TU5 en minutos. NR: No realiza.*

TU V24				
Nº Paciente	5 min.	15 min.	30 min.	TU5 min.
1	NR	NR	NR	NR
2	5			5,00
3	1	2	4	37,78
4	6			4,17
5	NR	NR	NR	NR
6	3	3	3	51,00
7	7			3,57
8	1	3	3	45,00
9	5			5,00
10	7			3,57
11	6			4,17
12	7			3,57
13	NR	NR	NR	NR
14	3	3	2	91,25
15	4	5		13,33
16	5			5,00
17	4	5		13,33
18	NR	NR	NR	NR
19	3	4	7	19,66
20	2	4	4	32,69
21	NR	NR	NR	NR
22	NR	NR	NR	NR
23	NR	NR	NR	NR
24	6			4,17
25	NR	NR	NR	NR
26	7			3,57
27	0	1	3	50,68
28	NR	NR	NR	NR

*Resultados del TU en la visita V24: Se reflejan los puntos obtenidos en cada tiempo de exposición (minutos) y la estimación de TU5 en minutos. NR: No realiza*

Valores de IgE Visita V0						
Paciente	IgE k82	IgE rHevb1	IgE rHevb3	IgE rHevb5	IgE rHevb6.01	IgE rHev8
1	1,31	0	0	0	0,92	0
2	38,2	0	0	25,8	11,9	0
3	15,3	0	0	12,2	4,69	0
4	2,21	0	0	0	0,78	0
5	2,99	0	0	1,31	2,27	0
6	1,26	0	0	0,99	0	0
7	1,86	0	0	0,91	0	0
8	0,43	0	0	0,36	0	0
9	3,49	0	0	2,45	0	0
10	2,13	0	0	0	2,09	0
11	13,3	0	0	7,82	5,56	0
12	6,59	0	0	4,08	0,84	0
13	0,92	0	0	0	0	2,24
14	0	0	0	0	0	0
15	34,4	0	0	7,25	35,1	0
16	2,8	0	0	2,63	0	0
17	2,56	0	0	0	3,1	0
18	1,46	0	0	0	1,69	0
19	13,4	0,59	0,94	12,7	0,37	0
20	0,44	0	0	0	0,66	0
21	8,51	0	0	7,2	1,84	0
22	5,89	0	0	0	0,76	0
23	5,81	2,89	5,87	0	0	0
24	41,6	0	0	15,2	25,4	0
25	0,42	0	0	0	0	0
26	13	0	0	8,54	2,95	0
27	3,9	0	0	0	3,21	5,49
28	3,09	0	0	0	1,11	0

*Resultados de determinación IgE (kU/l) en la visita V0.*

Valores de IgE V12						
Nº Paciente	IgE k82	IgE rHevb1	IgE rHevb3	IgE rHevb5	IgE rHevb6.01	IgE rHevb8
1	2,56	0	0	0	1,77	0
2	41,6	0	0	28,4	14,3	0
3	17,4	0	0	6,47	12,3	0
4	0,94	0	0	0	0	0
5	4,58	0	0	2,83	3,01	0
6	0,67	0	0	0,48	0	0
7	1,56	0	0	0,81	0	0
8	0,36	0	0	0	0	0
9	2,24	0	0	1,58	0	0
10	1,18	0	0	0	1,11	0
11	37,6	0	0	13,4	20,7	0
12	10,3	0	0	3,84	2	0
13	0,73	0	0	0	0	1,65
14	0	0	0	0	0	0
15	46,9	0	0	6,46	46,9	0
16	3,21	0	0	3,14	0	0
17	3,91	0	0	0	4,16	0
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	34,1	0,78	1,14	26,9	2,03	0
20	0,56	0	0	0	0,72	0
21	4,65	0	0	4,3	0,62	0
22	6,04	0	0	0	0,47	0
23	5,03	2,36	4,2	0	0	0
24	27,3	0	0	7,5	18,8	0
25	0	0	0	0	0	0
26	77,7	0	0	75,5	8,7	0
27	2,42	0	0	0	1,89	3,98
28	1,17	0	0	0	0,71	0

*Resultados de determinación IgE (kU/l) en la visita V12. NR: No realizado.*

Valores de IgE V24						
Nº Paciente	IgE k82	IgE rHevb1	IgE rHevb3	IgE rHevb5	IgE rHevb6.01	IgE rHevb8
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	46	0	0	23,3	19,3	0
3	10,3	0	0	5,07	6,23	0
4	0,57	0	0	0	0	0
5	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	0,38	0	0	0	0	0
7	1,2	0	0	0,62	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	1,01	0	0	0,7	0	0
10	0,82	0	0	0	0,7	0
11	17,5	0	0	6,75	14,3	0
12	6,16	0	0	2,28	1,39	0
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	0	0	0	0	0	0
15	38,6	0	0	6,43	35,6	0
16	2,14	0	0	1,91	0	0
17	2,27	0	0	0	2,35	0
18	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	20,5	0,53	0,77	15,9	1,19	0
20	0,97	0	0	0	1,09	0
21	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	NR	NR	NR	NR	NR	NR
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	19	0	0	5,56	12,9	0
25	NR	NR	NR	NR	NR	NR
26	16,6	0	0	11,2	2,47	0
27	1,74	0	0	0	0,96	6,48
28	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Resultados de determinación IgE (kU/l) en la visita V24. NR: No realizado.*

N° Paciente	TAB V0				TAB V12			
	(-)	(+)	0,125 µg/ml	0,03215 µg/ml	(-)	(+)	0,125 µg/ml	0,03215 µg/ml
1	0,6	67,05	60,7	54,03	2,3	62	61,4	62,07
2	11,3	33,8	58,6	37,3	3,5	28,5	34,7	60,9
3	2,3	16,08	13,8	18,8	0,9	40,4	51,5	44
4	2,2	46,6	45,4	38,3	1,3	9,2	1,4	0
5	0,7	65,9	68,7	76,5	13,9	77,7	86,6	90,9
6	2,4	36,6	31,4	48,2	0,6	27,2	35,6	45,6
7	0,7	33,08	36,1	30,7	1,1	15,7	9,6	29,1
8	1,4	65,2	44,8	42,6	10,4	79,01	41,1	65,8
9	0	44,9	16,5	7,6	7,8	59,4	33,7	43,5
10	0,3	2,1	6,8	10,5	3	46,5	57,1	65,7
11	7,5	44,7	50,2	55,6	3,3	47,7	24,4	43,5
12	1,01	42,2	42,8	36,9	NV	NV	NV	NV
13	0,8	4,5	20,9	11,5	0,8	43,5	60	55,6
14	1,8	45,7	3,03	2,8	0,9	63,4	15,8	20,8
15	7,7	18,4	48,7	50,6	10,6	27,3	41,2	60,2
16	8,6	33,5	26,6	41,4	1,6	46,4	55,3	78,3
17	3,2	48,3	5,4	8,2	3,9	80,5	21,5	35,8
18	1,2	68,4	39,08	69,2	NR	NR	NR	NR
19	2,3	42,6	82,6	93,8	7,8	60,2	72,6	75,3
20	0,4	41,9	75,4	38,5	5,4	87,4	89,4	89,3
21	3,5	67,8	85,7	92,3	14,2	95,8	96,7	92,7
22	3,6	48	77,2	85,7	2,2	77,5	86,5	89,2
23	0	7,2	14,3	20,2	7,3	38,1	54,4	52,2
24	3,5	89,5	91,7	93,8	14,1	77,4	75,7	83,06
25	3,1	41,5	54,5	68,6	5,09	71,03	35,3	40,9
26	1,8	13,7	33,3	41,1	NV	NV	NV	NV
27	0,7	39,4	59	71,9	6,9	78,4	40,1	34,05
28	2,05	64,7	31,6	48	16,8	89	67,4	66,7

**Resultados del TAB (porcentaje de activación de basófilos) con cada una de las diluciones en V0 y V12. (-): Control negativo. (+): Control positivo. NR: No realizado. NV: No valorable.**

N° Paciente	TAB 24			
	(-)	(+)	0,125 µg/ml	0,03215 µg/ml
1	NR	NR	NR	NR
2	NV	NV	NV	NV
3	0,8	32,3	33,3	59,9
4	0,7	56,6	2,01	5,3
5	NR	NR	NR	NR
6	0,7	65,5	19,5	29,3
7	1,7	30,9	22,8	30,8
8	4,3	75,5	9,3	24,8
9	0,7	77,8	6,4	6,4
10	1,9	78,6	76,4	75,7
11	NV	NV	NV	NV
12	NV	NV	NV	NV
13	NR	NR	NR	NR
14	NV	NV	NV	NV
15	2,1	13,4	5,4	10,9
16	0,83	15,62	1,49	3,12
17	2,1	67,9	6,5	7,9
18	NR	NR	NR	NR
19	0,6	22,6	36,7	52,7
20	0,8	43,8	49,1	53,06
21	NR	NR	NR	NR
22	NR	NR	NR	NR
23	NR	NR	NR	NR
24	0,6	88,6	95,8	93,5
25	NR	NR	NR	NR
26	0,4	24,66	23,77	23,99
27	14,53	75,76	89,57	85,43
28	NR	NR	NR	NR

*Resultados del TAB (porcentaje de activación de basófilos) con cada una de las diluciones en V24. (-): Control negativo. (+): Control positivo. NR: No realizado. NV: No valorable.*

VISITA V0																	
Pac.	Grupo	Kiwi	Castaña	Plátano	Aguacate	Avellana	Melocotón	Higo	Pipa	Ficus	Samba	Patata	Tomate	Gamba	Manzana	Nuez	Almendra
1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0
2	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1
3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
5	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
11	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
12	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
13	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
16	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
22	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
26	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
27	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
28	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Resultados de las pruebas cutáneas con alimentos/inhalantes en la V0. 1: PC positiva. 0: PC negativa.*

VISITA V12																	
Pac.	Grupo	Kiwi	Castaña	Plátano	Aguacate	Avellana	Melocotón	Higo	Pipa	Ficus	Samba	Patata	Tomate	Gamba	Manzana	Nuez	Almendra
1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0
3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
5	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
10	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
11	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
12	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
13	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
16	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
22	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
24	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1
25	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
27	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0
28	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Resultados de las pruebas cutáneas con alimentos/inhalantes en la V12. 1: PC positiva. 0: PC negativa. NR: No realizada.**

VISITA 24																	
Pac.	Grupo	Kiwi	Castaña	Plátano	Aguacate	Avellana	Melocotón	Higo	Pipa	Ficus	Samba	Patata	Tomate	Gamba	Manzana	Nuez	Almendra
1	0	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
5	1	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
11	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
12	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0
13	0	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
19	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1
20	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
22	0	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
23	0	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
24	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0
25	0	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.
26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
28	1	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.	NR.

**Resultados de las pruebas cutáneas con alimentos/inhalantes en la V24. 1: PC positiva. 0: PC negativa. NR: No realizada**

## 8.2 ANEXO 2: DOCUMENTOS DEL ENSAYO

### 8.2.1 Hoja de información al paciente y consentimiento informado: Pruebas diagnósticas

HOJA DE INFORMACION AL SUJETO	<b>Fecha</b>	<b>Versión</b>	<b>Página</b>
			223
	<b>Código</b>	HSA-ITLATEX-2003	

Se le ofrece participar en un estudio clínico en el Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria titulado:

**Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de eficacia y seguridad de un tratamiento de inmunoterapia sublingual con un extracto de látex natural.**

**(ESTUDIO DE COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA AL LÁTEX)**

debido a que usted reúne las siguientes condiciones:

- No es alérgico al látex: nunca ha notado síntomas como picor, ronchas, estornudos, picor de ojos o lagrimeo, crisis de fatiga, etc. después de estar en contacto con algún objeto de goma (guantes, globos, etc.).
- Y pertenece a uno de los grupos descritos más abajo: no es alérgico, es alérgico al polen o bien es alérgico a aeroalérgenos distintos del polen (ácaros, epitelios de animales, etc.).

Antes de tomar una decisión, es importante que comprenda el objetivo de esta investigación y lo que implica. Por favor tómese el tiempo necesario para leer atentamente la siguiente información y preguntar lo que le parezca. Pregunte todas sus dudas al médico que le ha ofrecido participar en este estudio o solicítele más información, si lo desea. Tómese su tiempo para decidir si desea o no participar. Muchas gracias por leer este documento.

Si acepta participar en el estudio debe rellenar, fechar y firmar dos ejemplares de esta ficha de información y consentimiento y conservar uno de ellos para consultar los detalles del estudio y las personas con las que puede contactar en caso necesario.

La alergia al látex es ocasionada por unas proteínas que provienen del árbol (*Hevea brasiliensis*) del que se extrae la savia (el látex). Estas proteínas permanecen en los objetos de goma a pesar del proceso de fabricación al que es sometido el látex. Los pacientes alérgicos corren el riesgo de sufrir reacciones si entran en contacto con objetos de goma, lo cual ocurre en muchas ocasiones de forma inadvertida.

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia diagnóstica de distintas técnicas en alergia a látex para conocer qué tipo de prueba utilizada para diagnosticar la alergia al látex es más eficaz, es decir, el paciente no va obtener beneficio terapéutico directo.

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico cuyo objetivo ha sido comprobar la eficacia y la seguridad de un tratamiento de inmunoterapia ("una vacuna") de administración sublingual (debajo de la lengua) para tratar a pacientes alérgicos a látex. Los resultados del estudio actual ayudarían a completar el trabajo previo.

<b>HOJA DE INFORMACION AL SUJETO</b>	<b>Fecha</b>	<b>Versión</b>	<b>Página</b>
			224
	<b>Código</b>	HSA-ITLATEX-2003	

En este estudio van a ser seleccionados sujetos que participarán como “Grupo Control”; que estarán divididos en tres subgrupos que son:

- *Controles NO atópicos (no alergias a pólenes, ácaros ni epitelios de animales conocidas),*
- *Controles Atópicos NO alérgicos a pólenes (pacientes alérgicos a ácaros y/o epitelios de animales,...pero NO alérgicos a pólenes)*
- *Controles Atópicos alérgicos a polen. (pacientes alérgicos a ácaros y/o epitelios de animales,...y alérgicos a pólenes)*

Para la realización del estudio, usted deberá acudir un único día, a primera hora de la mañana, al Servicio de Alergología (2º planta) del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria.

El proceso durará en total un máximo de una hora y media.

Y consiste en la realización de:

- *Prueba cutánea -“prick” -con látex* -: son las típicas “pruebas de alergia” en el antebrazo con extracto de látex. (en el caso de NO atópicos se practicaría, además, prick con otros inhalantes (alérgenos)),
- *Provocación conjuntival*, consiste en instilar unas gotas de extracto de látex en un ojo, en concentraciones progresivas para comprobar si le producen algo de picor, lagrimeo, etc.
- *Test de uso de guante de látex* tener puesto un guante de látex durante un tiempo para ver la extensión de la reacción en las manos si la hubiera.
- *Analítica sanguínea (“2 tubos”)*

Usted puede decidir participar o no en este estudio. Si usted decide participar es completamente libre de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que ello le suponga una pérdida o perjuicio en la calidad de sus cuidados médicos posteriores.

Si durante el desarrollo del estudio se produce un cambio que pueda afectar de alguna forma a su decisión de participar, sería inmediatamente informado.

Al dar su consentimiento para participar en el estudio, todos sus datos personales recogidos durante el mismo serán tratados con absoluta confidencialidad, conforme con la Ley Orgánica de Protección de Datos. Serán transmitidos exclusivamente al promotor (responsable de la financiación del estudio), como a las personas que trabajen para el mismo y, en caso necesario, a los miembros del Comité Ético del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria y a las Autoridades Sanitarias competentes de forma que se garantice su confidencialidad.

Los resultados del estudio siempre se presentarán de forma global y nunca, bajo ningún concepto, de forma individualizada, con objeto de garantizar los derechos que le asisten en cuanto a la confidencialidad de sus datos personales.

Si usted tiene alguna duda o quiere más información, puede contactar con, tanto ahora como durante el estudio, el investigador responsable.....

### 8.2.2 Cuaderno de recogida de datos de pruebas diagnósticas

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>1</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Ensayo clínico aleatorizado en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, para valorar la eficacia y seguridad de inmunoterapia sublingual en el tratamiento de pacientes sensibilizados a látex.

(ESTUDIO DE COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA AL LÁTEX)

**PROMOTOR:** Grupo de investigación del Servicio de Alergología del Hospital Santiago de Vitoria-Gasteiz y la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Txagorritxu de Vitoria-Gasteiz.

**REPRESENTADO POR:**

Dr. Daniel Muñoz Lejarazu  
Servicio de Alergología, Hospital Santiago Apóstol  
c/ Olaguibel 29, 01004 Vitoria-Gasteiz  
Tel: 945 00 77 52 Fax: 945 00 78 96

**RESPONSABLE DE MONITORIZACIÓN:** Dr. Jaime Algorta Pineda  
Unidad Ensayos Clínicos (Fund. LEIA CDT) Hospital Txagorritxu,  
C/José Atxotegui s/n; 01009 - Vitoria-Gasteiz  
Tel: 945 00 72 52 Fax: 945 00 70 43

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Eduardo Fernández Ibáñez  
Servicio de Alergología, Hospital Santiago Apóstol  
c/ Olaguibel 29, 01004 Vitoria-Gasteiz  
Tel: 945 00 77 52 Fax: 945 00 78 96

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: N°HISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>2</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

### **INSTRUCCIONES GENERALES PARA CUMPLIMENTAR ESTE CRD**

- 1.- Sólo se permitirá realizar anotaciones en este cuaderno a las personas autorizadas.
- 2.- Toda anotación en el cuaderno deberá hacerse con **bolígrafo**.
- 3.- Los espacios destinados al **número de voluntario** deberán rellenarse con el número del mismo que siempre será de dos cifras, de manera que si el número de voluntario es el 6, se deberá marcar la primera casilla con un 0 y la segunda con un 6:
 

0	6
---	---
- 4.- Se rellenará con letras mayúsculas el espacio destinado a las **iniciales del sujeto**. Las iniciales del paciente seguirán las siguientes normas:
  - Las dos primeras posiciones por la izquierda para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.
  - Poner “/” en la primera posición si solo se tiene un nombre, que se situará en la segunda posición. En caso de apellidos compuestos utilizar solo las iniciales del primer componente del apellido compuesto. ejemplo:
 

JLPG.....	JOSÉ LUIS PÉREZ GONZÁLEZ
/JPG .....	JOSÉ PÉREZ GONZÁLEZ
JLPR.....	JOSÉ LUIS PÉREZ-GONZÁLEZ Y
RODRÍGUEZ	
/JPR .....	JOSÉ PÉREZ-GONZÁLEZ Y RODRIGUEZ-
GÓMEZ	
  - Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.
- 5.- Las **correcciones** se realizarán tachando la anotación incorrecta y poniendo la información correcta a su lado. La anotación incorrecta deberá quedar legible. Toda corrección deberá ir **firmada y fechada** por la persona que la ha realizado. Sólo podrán hacer correcciones las personas mencionadas en el primer punto de este apartado debiendo coincidir la persona que comete la equivocación con la que subsana el error.

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>3</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

### INSTRUCCIONES PARA VALORAR TEST DE EXPOSICIÓN CONJUNTIVAL

1. Los pacientes han de encontrarse asintomáticos en el momento de realizar el test de exposición, y es necesario que hayan evitado los siguientes medicamentos durante los respectivos días: antihistamínicos orales, nasales ó en colirio (3 días); antiinflamatorios (1 semana); corticoides tópicos (15 días); corticoides sistémicos (1 mes); otros colirios (1 semana).

2. La prueba de exposición conjuntival se comienza con la concentración más baja, instilando una gota del extracto en el fórnix conjuntival inferior **derecho** mientras que en el ojo izquierdo se hace lo mismo con una gota de SSF a modo de control.

3. Se considera negativa si transcurridos 15 minutos no hay reacción. Se administra entonces la siguiente concentración de alérgeno en el mismo ojo derecho.

4. La puntuación de síntomas se realiza según la escala que se señala a continuación:

- Hiperemia:
  - 0: ausente
  - 1: leve
  - 2: moderada
  - 3: severa
- Quemosis:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (detectable al enfocar la linterna)
  - 2: moderada (evidente a simple vista, conjuntiva edematosa, sobre todo en la zona del limbo conjuntival).
  - 3: severo (edematización conjuntival generalizada)
- Lagrimeo:
  - 0: ausente
  - 1: leve (sensación de ojos ligeramente húmedos)
  - 2: moderado
  - 3: severo (lágrimas que caen por las mejillas)
- Prurito, graduado por el sujeto como:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (sensación de picor ocasional)
  - 2: moderado (picor continuo pero sin deseo de frotarse los ojos)
  - 3: severo (picor continuo con deseo de frotarse los ojos)
- Estornudos:
  - 0: ausente.
  - 1: algún estornudo aislado
  - 2: varios estornudos seguidos
  - 3: salva intensa de estornudos (> 20)
- Congestión nasal:

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>4</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

- 0: ausente.
- 1: leve
- 2: moderada
- 3. intensa ( taponamiento total)

*(La exposición se suspenderá en el momento de alcanzar los 5 puntos ó más sumando todos los síntomas.)*

### **INSTRUCCIONES PARA VALORAR TEST DE USO CON GUAANTE DE LÁTEX**

1. Los pacientes han de encontrarse asintomáticos en el momento de realizar el test de uso, y es necesario que hayan evitado los siguientes medicamentos durante los respectivos días: antihistamínicos orales (3 días); antiinflamatorios (1 semana); corticoides tópicos (15 días); corticoides sistémicos (1 mes).
2. El guante de látex se colocará en la mano derecha, mientras en la izquierda se coloca un guante de vinilo, estando ambas manos humedecidas.
3. Los guantes se colocarán durante 5, 15 y 30 minutos de forma sucesiva mientras no se observe una respuesta positiva, con intervalos de 20 minutos entre una exposición y otra.
4. Se considerará positiva la exposición si se alcanza una puntuación de 5 puntos según la escala siguiente.
  - Prurito, graduado por el sujeto como:
    - 0: ausente.
    - 1: leve (sensación de picor ocasional)
    - 2: moderado (picor continuo)
    - 3: severo (picor intenso que lleva al paciente a querer rascarse con insistencia)
  - Eritema:
    - 0: ausente.
    - 1: leve (eritema poco llamativo en pequeñas zonas de la mano)
    - 2: moderado (eritema evidente a simple vista que cubre más de una cuarta parte de la mano)
    - 3: severo (intenso eritema que cubre la mayoría de la zona de contacto con el guante)
  - Habones:
    - 0: ausentes
    - 1: leve (nº habones 1-5)
    - 2: moderado (nº habones 6-10)
    - 3: severo (nº habones > 10)

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>5</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	-------------------------	-----------------------------

**GRUPO CONTROL**

- 0 Control no atópico
- 1 Atópico no alérgico a pólenes
- 2 Atópico alérgico a pólenes

Fecha Nacimiento \_\_\_ - \_\_\_ - 19 \_\_\_      Sexo: 1 Masculino 2 Femenino

**PROFESION** \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PATOLOGICOS RELEVANTES** \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES**

- Forma de contacto al látex:
- 1 Profesional : \_\_\_\_\_  
(Sanitario, limpieza, etc.)
  - 2 Enfermedad: \_\_\_\_\_  
(IQ, espina bifida, etc.)
  - 3 Otra: \_\_\_\_\_
  - 4 Habitualmente no contacta con objetos de látex
  - 5 Ningún síntoma

**CLÍNICA:**

Síntomas con látex:

- 1 Urticaria      Año inicio: \_\_\_\_\_
- 2 Rinoconjuntivitis      Año inicio: \_\_\_\_\_
- 3 Asma      Año inicio: \_\_\_\_\_
- 4 Anafilaxia      Año inicio: \_\_\_\_\_

Alergia alimentaria:

- 0 No alergia alimentaria
- 1 Castaña
- 2 Plátano
- 3 Kiwi
- 4 Aguacate
- 5 Otras frutas
- 6 Frutos secos
- 7 Otros: \_\_\_\_\_

Inhalantes:      1 No      2 Sí

Clínica:      1 Rinoconjuntivitis      2 Asma

Sensibilizantes      1 Acaros      2 Pólenes      3 Hongos      4 Epitelios

<b>COMENTARIOS:</b>
---------------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>6</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

**EXPLORACIÓN:**

T/A: \_\_\_\_ / \_\_\_\_      FRECUENCIA CARDIACA: \_\_\_\_      PEF: \_\_\_\_

**ANALÍTICA**

IgE Específica: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (Clase: \_\_\_\_ )

Test de Activación de Basófilos

- % Basófilos activados Control negativo (Basal):      \_\_\_\_ %
- % Basófilos activados Control positivo (Anti IgE):      \_\_\_\_ %
- % 1ª dilución LATEX:      \_\_\_\_ %
- % 2ª dilución LATEX:      \_\_\_\_ %

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>7</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PRICK - Látex</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	----------------------	--------------------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

### MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control – (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>8</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PRICK - STANDARD</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	-------------------------	--------------------------------

**0 PROCEDE**

**1 NO PROCEDE (ATOPICOS)**

LOLIUM mm <sup>2</sup> : _____		PERRO mm <sup>2</sup> : _____
ALTERNARIA mm <sup>2</sup> : _____		GATO mm <sup>2</sup> : _____
DPT mm <sup>2</sup> : _____		

<b>COMENTARIOS:</b>
---------------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>9</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PROVOCACIÓN CONJUNTIVAL</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	--------------------------------	-----------------------------

<i>OJO</i> <i>Dcho: alergeno</i> <i>Izdo: SSF</i>	0,08 µg/ml	0,4 µg/ml	2 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml
HIPEREMIA					
QUEMOSIS					
LAGRIMEO					
PRURITO					
ESTORNUDOS					
CONGESTIÓN NASAL					
TOTAL					

(Puntuar cada uno de los síntomas según la escala de la pág. 3)

DOSIS CONJUNTIVAL POSITIVA:

µg/ml

REACCIÓN SISTÉMICA: 0 NO

1 SÍ Dosis: \_\_\_\_\_

Clínica: 1 Asma

2 Urticaria

3 Anafilaxia

Continúa ensayo

Se retira del ensayo

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>10</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PRUEBA DE USO</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	----------------------	-----------------------------

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO: 5 minutos**

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

- NO  
 SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO: 15 minutos**

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

- NO  
 SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO: 30 minutos**

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

- NO  
 SÍ

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>11</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLU.</b>	<b>Fecha: ___ - ___ -20___</b>
-----------------	--------------------------------------	--------------------------------

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN (TODOS DEBEN SER "SI")</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Edad entre 12 y 65 años		
2. Historia clínica compatible o prueba exposición negativa		
3. Prick test negativo		
4. Consentimiento informado firmado		

<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (TODOS DEBEN SER "NO")</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Alergia a látex		
2. Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias graves		
3. Enfermedades sistémicas.		
4. Trastornos psicológicos/psiquiátricos graves.		
5. Tratamiento con beta-bloqueantes, incluso de forma tópica.		
6. Asma grave mal controlado incluso con farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas (VEMS < 70% del valor teórico después del tratamiento adecuado).		
7. Dermatitis atópica severa.		
8. Enfermedades cardiovasculares importantes que aumenten el riesgo de efectos adversos tras el uso de adrenalina.		
9. Test de embarazo positivo en la primera visita.		
10. Tratamiento con otro extracto de inmunoterapia.		
11. Urticaria crónica o demografismo.		

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>12</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

	<b>FIN DEL ESTUDIO</b>	<b>Fecha:</b> __ __ - __ __ -20 __ __
--	------------------------	---------------------------------------

¿Ha completado el paciente el estudio?      0 NO      1 SI

Si el paciente ha abandonado el estudio antes de concluir, señalar las causas:

1 Mala tolerancia (reacción adversa grave ó frecuente)

2 Otras: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>13</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO	Fecha y hora <sup>1</sup> de inicio	Fecha y hora de fin	Fase tratamiento	Frasco / nº gotas	Intervalo
	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	1. Iniciación 2. Manteni- miento	1. Frasco 1 2. Frasco 2 3. Frasco 3 4. Frasco 4	1. Inmediata (<30 minutos) 2. Tardía (> 30 minutos)
1.				/	
2.				/	
3.				/	
4.				/	
5.				/	
6.				/	
7.				/	
8.				/	

Acontecimiento adverso Nº	Intensidad <sup>2</sup>	AA grave o inesperado	Relación con el Tratamiento <sup>3</sup>	Evolución	Acción adoptada
	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4	1. SÍ 2. NO	0. No relacionada 1. Condicional 2. Posible 3. Probable 4. Altamente probable.	0. Resuelto 1. Persistente 2. Muerte 3. Desconocida	1. Ninguna 2. Tratamiento medicamentoso (especificar) <sup>4</sup> 3. Suspensión del tratamiento 4. Otros (cambio pauta, etc.)
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>14</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE				
Patología	Medicación (posología, vía admon, etc.)	Fecha inicio	Fecha fin	Comentarios

<sup>1</sup> En caso de no poder precisar la hora, especificarlo como "ND"= No determinado		
<sup>2</sup> Escala de intensidad	1. Grado 1	Prurito orofaríngeo, molestias digestivas, cefalea.
	2. Grado 2 ó leve	Rinitis ó conjuntivitis
	3. Grado 3 ó moderada	Urticaria ó asma leves
	4. Grado 4 ó grave	asma grave ó anafilaxia, con ó sin hipotensión
<sup>3</sup> Escala de causalidad	0. No relacionada	No cumple ninguno de los criterios abajo mencionados Secuencia temporal razonable. No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas
	1. Condicional	No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. La reacción mejora o no tras la retirada del fármaco. Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.
	2. Posible	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. No se explica por la situación clínica del sujeto
	3. Probable	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. No se explica por la situación clínica del sujeto
<sup>4</sup> Tratamiento recibido	Ah	Antihistamínicos (incluidos tópicos, en colirio ó nasales)
	C	Corticoides
	Inh	Medicación inhalada (ventolin nebulizado, etc.)
	A	Adrenalina
	Ing H	Ingreso Hospitalario (aunque solamente sea en Unidad de día)

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: N°HISTORIA:	<b>N° PACIENTE:</b>	<b>N° PÁGINA</b>  <b>15</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

### INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR LA HOJA DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar los acontecimientos adversos mortales, graves o inesperados que ocurran durante el desarrollo del ensayo clínico.
2. Los acontecimientos adversos mortales o que entrañen riesgo vital (aquellos que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 24 horas; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo de 15 días. Los demás acontecimientos adversos graves o inesperados se comunicarán en el plazo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el Técnico que informa.
4. El número de protocolo es el código alfanumérico específico asignado por el promotor. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "N° de notificación" que aparecerá sombreado.
5. Las iniciales del paciente (o del profesional sanitario) seguirán las siguientes normas de este CRD.
6. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga.
7. Se describirá el acontecimiento adverso en forma completa, indicando la fecha de finalización del mismo e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico.
8. Los productos en fase de investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DCI) o, en su defecto, por el código de investigación del producto. Se considera producto de investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
9. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
10. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
11. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio del acontecimiento adverso.

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS	Protocolo N°	N°	Notificación
---------------------------------	--------------	----	--------------

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>16</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

ADVERSOS	(laboratorio)
Paciente Nº	Nº Notificación

**I. INFORMACION SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO**

1 INICIALES	1a PAIS	2 FECHA NACIMIENTO			2a EDAD	3SEX O	3a PESO	4-6 INICIO			8-13 CONSECUENCIAS
		Día	Mes	Año				Día	Mes	Año	
7 DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (Incluyendo resultados relevantes de explotación o de laboratorio)											<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO  <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO  <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN O PROLONGACION DE LA HOSPITALIZACION  <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA  <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO  <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN

**II. INFORMACION DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION**

14 NOMBRE	20 ¿Remitió el acontecimiento al suspender la medicación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
15 DOSIS DIARIA	16 VIA ADMINISTRACION
17 ENFERMEDAD EN ENSAYO	21 ¿Reapareció el acontecimiento al administrar de nuevo la medicación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
18 FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/hasta)	19 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

**III. HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES**

22 MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN
23 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (Ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes)

**IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR**

24a NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR	24b NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR
24d NOMBRE DEL LABORATORIO (Nº DGFPS)	25a TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO
24e FECHA DEL INFORME	24f FECHA DE ENTRADA DGFPS
	24 c TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA Nombre: Tfno.: Firma:
	25b <input type="checkbox"/> SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

COMENTARIOS:

--

### **8.2.3 Información al paciente y consentimiento informado: Ensayo clínico**

#### **Hoja de información al paciente**

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO CONTROLADO CON PLACEBO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN TRATAMIENTO DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL CON UN EXTRACTO DE LÁTEX NATURAL.

La alergia a látex es ocasionada por unas proteínas que provienen del árbol (*Hevea brasiliensis*) del que se extrae la savia (el látex). Estas proteínas permanecen en los objetos de goma a pesar del proceso de fabricación al que es sometido el látex. Los pacientes alérgicos, como usted, corren el riesgo de sufrir reacciones si entran en contacto con objetos de goma, lo cual ocurre en muchas ocasiones de forma inadvertida.

Hasta ahora, el único tratamiento posible para la alergia a látex era evitar el contacto con objetos de goma. Pero estas medidas, en muchas ocasiones, son insuficientes, y muchos pacientes han tenido reacciones graves. Además existen personas expuestas al látex en su trabajo, para las que la única alternativa de tratamiento es el cambio de puesto de trabajo, al resultar imposible la eliminación de los objetos de goma en ese trabajo.

Por todo ello, le proponemos participar en este Ensayo Clínico promocionado por el Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria.

El objetivo de este estudio es comprobar la eficacia y la seguridad de un tratamiento de inmunoterapia ("una vacuna") de administración sublingual que recientemente ha sido comercializado para tratar a pacientes alérgicos al látex.

El estudio se llevará a cabo en dos fases. En una primera fase, de un año de duración, los pacientes seleccionados se dividirán de forma aleatoria (esto es, al azar) en dos grupos (la mitad a cada grupo): uno de los grupos recibirá el tratamiento en cuestión mientras que el otro grupo recibirá un placebo (esto es, un medicamento de apariencia similar al activo pero sin ninguna actividad medicamentosa). Ni usted ni su médico sabrán a qué grupo ha sido usted asignado. Al finalizar este primer año, los pacientes del grupo de tratamiento activo continuarán con el tratamiento hasta completar dos años; los pacientes del grupo placebo que lo deseen, comenzarán a recibir entonces el tratamiento activo con el fin de facilitar a todos los pacientes que participan en este trabajo el potencial beneficio de este tratamiento. En el caso de que al finalizar la primera fase de tratamiento, el análisis de los resultados indicara una falta de eficacia del tratamiento, se dará a conocer a los pacientes.

El desarrollo adecuado de este estudio puede ayudar a conocer si este tratamiento nuevo es eficaz y lo suficientemente seguro. De esta forma, además del propio beneficio que usted puede obtener al disminuir su alergia al látex, muchas otras personas, en un futuro próximo, podrán ser tratadas de su enfermedad.

La vacuna consiste en unas gotas de aplicación sublingual (esto es, poniéndolas debajo de la lengua). Esa aplicación se realiza en dos fases:

**Iniciación:** se realiza en el Hospital, al que deberá acudir 4 días consecutivos, en los que cada día se le administrarán varias dosis, cada vez más altas de la vacuna. La duración aproximada de permanencia en el Hospital cada día será de unas dos horas.

**Mantenimiento:** una vez administrada la dosis máxima el 4º día, y una vez comprobado que usted la tolera bien, se le proporcionará el tratamiento para que usted se lo administre en su propio domicilio tres veces a la semana.

Para poder participar en el estudio será necesario confirmar su alergia al látex, para lo que se le realizarán las pruebas cutáneas y análisis de sangre habituales en estos casos.

Además, al principio del estudio, al año y a los dos años, se le realizarán una serie de pruebas: pruebas cutáneas: las típicas "pruebas de alergia" en el antebrazo con extracto de látex a distintas concentraciones.

provocación conjuntival: consiste en instilar unas gotas de extracto de látex en un ojo, en concentraciones progresivas para comprobar si le producen algo de picor, lagrimeo, etc.

test de uso: tener puesto un guante de látex durante un tiempo para ver la extensión de la reacción en las manos si la hubiera.

análisis de sangre.

El objetivo de todas estas pruebas es comprobar la eficacia del tratamiento. Además habrá dos visitas intermedias (a los 6 meses y al año y medio) para evaluar la seguridad y cumplimiento del tratamiento.

A pesar de que las vacunas tienen el riesgo de provocar reacciones adversas, las vacunas de aplicación sublingual suelen ser mejor toleradas que las de administración subcutánea mediante inyecciones.

En los estudios publicados, el tratamiento se ha mostrado seguro: en un estudio con 24 pacientes, no se observaron efectos adversos. Sin embargo, en un trabajo que evalúa solamente el efecto y la seguridad de la pauta de iniciación de 4 días en 26 pacientes, se observaron casi un 20 % de reacciones locales leves (picor en la boca) y un 5 % de reacciones generales (urticaria, rinitis ó asma) sobre las dosis administradas, todas ellas bien controladas con el tratamiento adecuado. A pesar de esas reacciones, todos los pacientes llegaron a recibir la dosis máxima de la vacuna. Además existe la comunicación de un paciente alérgico a látex que obtuvo gran mejoría con este tratamiento, que por otra parte no le produjo ningún efecto adverso.

El promotor de este estudio ha contratado, tal y como exige el Real Decreto 561/93 que regula los ensayos clínicos, un seguro de responsabilidad civil que cubre los daños que pudieran resultar como consecuencia de su participación en el presente estudio clínico.

Conocido todo esto y si usted desea participar, debe otorgarnos su consentimiento por escrito en el documento elaborado al efecto.

La participación de Vd. es voluntaria por lo que podrá abandonar libremente el estudio en el momento que lo desee, sin que ello perjudique en absoluto el tratamiento y control del problema por parte de los médicos del Servicio de Alergia.

Además de los investigadores del estudio, podrán tener acceso a su historia clínica el monitor nombrado por el promotor del estudio, para poder contrastar los datos recogidos, y en su caso, las autoridades sanitarias. Al firmar el consentimiento informado, usted está autorizando tal acceso. En todo momento se garantizará la confidencialidad de los datos.

Si usted tiene alguna duda o quiere más información, tanto ahora como durante el ensayo puede contactar con el investigador responsable (Dr. Gabriel Gastaminza; Dra. Olga Uriel; tfno: 945.007.752).

**Fase: Selección**

**Iniciales :**

**Fecha:** \_\_ - \_\_ - \_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

---

**TÍTULO:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de eficacia y seguridad de un tratamiento de inmunoterapia sublingual con un extracto de látex natural.

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información al paciente que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: (nombre del investigador):.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera.

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma el investigador

Fecha: \_\_ - \_\_ - \_\_

Fecha: \_\_ - \_\_ - \_\_

### 8.2.4 Cuaderno de recogida de datos: Ensayo clínico

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>1</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Ensayo clínico aleatorizado en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, para valorar la eficacia y seguridad de inmunoterapia sublingual en el tratamiento de pacientes sensibilizados a látex.

**PROMOTOR:** Grupo de investigación del Servicio de Alergología del Hospital Santiago de Vitoria-Gasteiz y la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Txagorritxu de Vitoria-Gasteiz.

**REPRESENTADO POR:**

Dr. Daniel Muñoz Lejarazu  
Servicio de Alergología, Hospital Santiago Apóstol  
c/ Olaguibel 29, 01004 Vitoria-Gasteiz  
Tel: 945 00 77 52 Fax: 945 00 78 96

**RESPONSABLE DE MONITORIZACIÓN:** Dr. Jaime Algorta Pineda  
Unidad Ensayos Clínicos (Fund. LEIA CDT) Hospital Txagorritxu,  
C/José Atxotegui s/n; 01009 - Vitoria-Gasteiz  
Tel: 945 00 72 52 Fax: 945 00 70 43

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Gabriel Gastaminza Lasarte  
Servicio de Alergología, Hospital Santiago Apóstol  
c/ Olaguibel 29, 01004 Vitoria-Gasteiz  
Tel: 945 00 77 52 Fax: 945 00 78 96

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>2</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

**INSTRUCCIONES GENERALES PARA CUMPLIMENTAR ESTE CRD**

1.- Sólo se permitirá realizar anotaciones en este cuaderno a las personas autorizadas.

2.- Toda anotación en el cuaderno deberá hacerse con **bolígrafo**.

3.- Los espacios destinados al **número de voluntario** deberán rellenarse con el número del mismo que siempre será de dos cifras, de manera que si el número de voluntario es el 6, se deberá marcar la primera casilla con un 0 y la segunda con un 6:

0	6
---	---

4.- Se rellenará con letras mayúsculas el espacio destinado a las **iniciales del sujeto**. Las iniciales del paciente seguirán las siguientes normas:

- Las dos primeras posiciones por la izquierda para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.
- Poner “/” en la primera posición si solo se tiene un nombre, que se situará en la segunda posición. En caso de apellidos compuestos utilizar solo las iniciales del primer componente del apellido compuesto. ejemplo:  
 JLPG..... JOSÉ LUIS PÉREZ GONZÁLEZ  
 /JPG ..... JOSÉ PÉREZ GONZÁLEZ  
 JLPR..... JOSÉ LUIS PÉREZ-GONZÁLEZ Y  
 RODRÍGUEZ  
 /JPR ..... JOSÉ PÉREZ-GONZÁLEZ Y RODRIGUEZ-  
 GÓMEZ
- Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.

5.- Las **correcciones** se realizarán tachando la anotación incorrecta y poniendo la información correcta a su lado. La anotación incorrecta deberá quedar legible. Toda corrección deberá ir **firmada y fechada** por la persona que la ha realizado. Sólo podrán hacer correcciones las personas mencionadas en el primer punto de este apartado debiendo coincidir la persona que comete la equivocación con la que subsana el error.

El número de paciente se asigna tras comprobar que cumple los criterios de inclusión/exclusión.

**INSTRUCCIONES PARA EL CAMBIO DE PAUTA**

1. En el caso de sufrir una reacción local, se continuará con la pauta establecida.
2. En caso de que con la administración de una de las dosis de iniciación el paciente sufriera una reacción sistémica, se suspenderá ese día la administración de la inmunoterapia, continuándose al día siguiente con la última dosis tolerada.
3. En caso de reacción sistémica grave, se suspenderá la administración del tratamiento a ese paciente, que será retirado del ensayo clínico.

COMENTARIOS:
--------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>3</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

### INSTRUCCIONES PARA VALORAR TEST DE EXPOSICIÓN CONJUNTIVAL

1. Los pacientes han de encontrarse asintomáticos en el momento de realizar el test de exposición, y es necesario que hayan evitado los siguientes medicamentos durante los respectivos días: antihistamínicos orales, nasales ó en colirio (3 días); antiinflamatorios (1 semana); corticoides tópicos (15 días); corticoides sistémicos (1 mes); otros colirios (1 semana).

2. La prueba de exposición conjuntival se comienza con la concentración más baja, instilando una gota del extracto en el fórnix conjuntival inferior **derecho** mientras que en el ojo izquierdo se hace lo mismo con una gota de SSF a modo de control.

3. Se considera negativa si transcurridos 15 minutos no hay reacción. Se administra entonces la siguiente concentración de alérgeno en el mismo ojo derecho.

4. La puntuación de síntomas se realiza según la escala que se señala a continuación:

- Hiperemia:
  - 0: ausente
  - 1: leve
  - 2: moderada
  - 3: severa
- Quemosis:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (detectable al enfocar la linterna, conjuntiva separada de la esclera)
  - 2: moderada (evidente a simple vista, conjuntiva edematosa, sobre todo en la zona del limbo conjuntival).
  - 3: severo (edematización conjuntival generalizada)
- Lagrimeo:
  - 0: ausente
  - 1: leve (sensación de ojos ligeramente húmedos)
  - 2: moderado
  - 3: severo (lágrimas que caen por las mejillas)
- Prurito, graduado por el sujeto como:
  - 0: ausente.
  - 1: leve (sensación de picor ocasional)
  - 2: moderado (picor continuo pero sin deseo de frotarse los ojos)
  - 3: severo (picor continuo con deseo de frotarse los ojos)
- Estornudos:
  - 0: ausente.
  - 1: algún estornudo aislado
  - 2: varios estornudos seguidos
  - 3: salva intensa de estornudos (> 20)

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>4</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

- Congestión nasal:
  - 0: ausente.
  - 1: leve
  - 2: moderada
  - 3. intensa ( taponamiento total)

*(La exposición se suspenderá en el momento de alcanzar los 5 puntos ó más sumando todos los síntomas.)*

### **INSTRUCCIONES PARA VALORAR TEST DE USO CON GUAANTE DE LÁTEX**

1. Los pacientes han de encontrarse asintomáticos en el momento de realizar el test de uso, y es necesario que hayan evitado los siguientes medicamentos durante los respectivos días: antihistamínicos orales (3 días); antiinflamatorios (1 semana); corticoides tópicos (15 días); corticoides sistémicos (1 mes).
2. El guante de látex se colocará en la mano derecha, mientras en la izquierda se coloca un guante de vinilo, estando ambas manos humedecidas.
3. Los guantes se colocarán durante 5, 15 y 30 minutos de forma sucesiva mientras no se observe una respuesta positiva, con intervalos de 20 minutos entre una exposición y otra.
4. Se considerará positiva la exposición si se alcanza una puntuación de 5 puntos según la escala siguiente.
  - Prurito, graduado por el sujeto como:
    - 0: ausente.
    - 1: leve (sensación de picor ocasional)
    - 2: moderado (picor continuo)
    - 3: severo (picor intenso que lleva al paciente a querer rascarse con insistencia)
  - Eritema:
    - 0: ausente.
    - 1: leve (eritema poco llamativo en pequeñas zonas de la mano)
    - 2: moderado (eritema evidente a simple vista que cubre más de una cuarta parte de la mano)
    - 3: severo (intenso eritema que cubre la mayoría de la zona de contacto con el guante)
  - Habones:
    - 0: ausentes
    - 1: leve (nº habones 1-5)
    - 2: moderado (nº habones 6-10)
    - 3: severo (nº habones > 10)

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: N°HISTORIA:	<b>N° PACIENTE:</b>	<b>N° PÁGINA</b>  <b>5</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

### PAUTA ESTANDAR DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA

A) Pauta tratamiento de **iniciación** (en el hospital):

Di a	Frasco (F) Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gota s	Dosis Administrad a ( $\mu\text{g}$ )	Dosis Acumulad a ( $\mu\text{g}$ )	Total/di a ( $\mu\text{g}$ )
1	(F0) 5.10-8	1	2.10-9	2.10-9	2.10-5
	(F1) 5.10-5	10	2.10-8	2.10-8	
2	(F2) 5.10-2	1	0,002	0,002	2,2
	(F3) 5	10	0,02	0,022	
3	(F4)500	1	20	22,2	400
		2	40	62,2	
		3	60	122,2	
		4	80	202,2	
		10	200	402,2	
4	(F4) 500	25	500	902,222	500

B) Dosis de **mantenimiento** (en su domicilio): 2 gotas (dosis, 500  $\mu\text{g/ml}$ ) 1 vez/día ó bien 5 gotas tres días a la semana.

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>6</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	-------------------------	--------------------------------

Fecha Nacimiento \_\_\_ - \_\_\_ - 19 \_\_\_      Sexo: 1 Masculino 2 Femenino

**ANTECEDENTES**

Forma de contacto al látex:      1 Profesional : \_\_\_\_\_  
(Sanitario, limpieza, etc.)  
 2 Enfermedad: \_\_\_\_\_  
(IQ, espina bífida, etc.)  
 3 Otra: \_\_\_\_\_

**CLÍNICA:**

Síntomas con látex:      1 Urticaria      Año inicio: \_\_\_\_\_  
 2 Rinoconjuntivitis      Año inicio: \_\_\_\_\_  
 3 Asma      Año inicio: \_\_\_\_\_  
 4 Anafilaxia      Año inicio: \_\_\_\_\_

Alergia alimentaria:      0 No alergia alimentaria  
 1 Castaña  
 2 Plátano  
 3 Kiwi  
 4 Aguacate  
 5 Otras frutas  
 6 Frutos secos  
 7 Otros: \_\_\_\_\_

Inhalantes:      1 No      2 Sí  
 Clínica:      1 Rinoconjuntivitis      2 Asma  
 Sensibilizantes      1 Acaros      2 Pólenes      3 Hongos      4 Epitelios

**EXPLORACIÓN:**

T/A: \_\_\_ / \_\_\_      FRECUENCIA CARDIACA: \_\_\_      PEF: \_\_\_

**ANALÍTICA**

IgE Específica: \_\_\_ . \_\_\_ (Clase: \_\_\_ )

Hemograma: 0 Normal      1      Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

<b>COMENTARIOS:</b>
---------------------

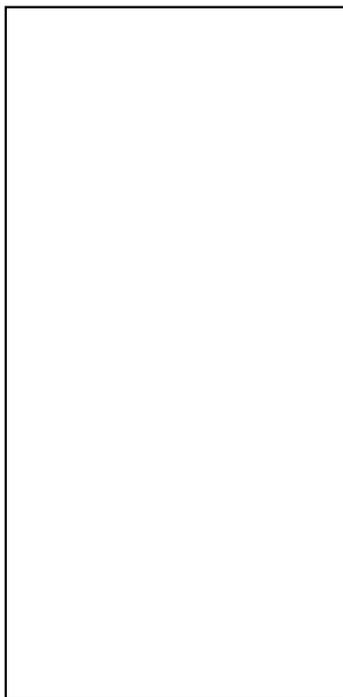
<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>7</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

Bioquímica: 0 Normal 1 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Test de Activación de Basófilos

- % Basófilos activados Control negativo:    \_\_\_ \_\_\_ %
- % Basófilos activados Control positivo:    \_\_\_ \_\_\_ %
- % Basófilos activados LATEX 0,1 mg/ml:    \_\_\_ \_\_\_ %
- % Basófilos activados LATEX 0,5 mg/ml:    \_\_\_ \_\_\_ %

Inmunoblotting



Bandas observadas:

1.            pm
2.            pm
3.            pm
4.            pm
5.            pm
6.            pm
7.            pm
8.            pm
9.            pm
10.           pm

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>8</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PRICK - Látex</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	----------------------	--------------------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

### MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control – (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>9</b>
--	---	---------------------	----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PRICK - ALIMENTOS</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	--------------------------	--------------------------------

KIWI mm <sup>2</sup> : ____		FICUS b mm <sup>2</sup> : ____
CASTAÑA mm <sup>2</sup> : ____		SAMBA mm <sup>2</sup> : ____
PLÁTANO mm <sup>2</sup> : ____		PATATA mm <sup>2</sup> : ____
AGUACATE mm <sup>2</sup> : ____		TOMATE mm <sup>2</sup> : ____
AVELLANA mm <sup>2</sup> : ____		GAMBA mm <sup>2</sup> : ____
MELOCOTÓN mm <sup>2</sup> : ____		MANZANA mm <sup>2</sup> : ____
HIGO mm <sup>2</sup> : ____		NUEZ mm <sup>2</sup> : ____
PIPA GIRASOL mm <sup>2</sup> : ____		ALMENDRA mm <sup>2</sup> : ____

COMENTARIOS:



<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>11</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA DX</b>	<b>PRUEBA DE USO</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	----------------------	--------------------------------

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 5 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

NO

SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 15 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

NO

SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 30 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

NO

SÍ

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>12</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLU.</b>	Fecha: __ __ - __ __ -20__ __
-----------------	--------------------------------------	-------------------------------

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN (TODOS DEBEN SER "SI")</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Edad entre 12 y 65 años		
2. Historia clínica compatible o prueba exposición positiva		
3. Prick test positivo		
4. Consentimiento informado firmado		

<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (TODOS DEBEN SER "NO")</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias graves		
2. Enfermedades sistémicas.		
3. Trastornos psicológicos/psiquiátricos graves.		
4. Tratamiento con beta-bloqueantes, incluso de forma tópica.		
5. Asma grave mal controlado incluso con farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas (VEMS < 70% del valor teórico después del tratamiento adecuado).		
6. Dermatitis atópica severa.		
7. Enfermedades cardiovasculares importantes que aumenten el riesgo de efectos adversos tras el uso de adrenalina.		
8. Test de embarazo positivo en la primera visita.		
9. Tratamiento con otro extracto de inmunoterapia.		
10. Urticaria crónica o demografismo.		

**SI CUMPLE LOS CRITERIOS, ASIGNAR EL NÚMERO DE PACIENTE.**

**PACIENTE Nº \_\_\_\_\_**

**Completar ahora todas las casillas con el Nº PACIENTE**

COMENTARIOS:
--------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>13</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20__
-----------------	-----------------------------	------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)        SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: N°HISTORIA:	<b>N° PACIENTE:</b>	<b>N° PÁGINA</b>  <b>14</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____ - ____ -20 ____
-----------------	-----------------------------	------------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_ \_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC. CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)                    SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>15</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> _____	<b>Fecha:</b> ____-____-20____
-----------------	------------------------------	--------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)        SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>16</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20____
-----------------	-----------------------------	--------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal 1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ FREQ.CARDÍACA: \_\_\_\_ PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta: 1 Prevista 2 Modificada

ADMINISTRADO POR: (Firma) SUPERVISADO POR: (Firma)

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 20

\*\*\*\*\*

COMENTARIOS:
--------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>17</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20__
-----------------	-----------------------------	------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)        SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 20

\*\*\*\*\*

(En caso de que no proceda rellenar esta página, tacharla.)

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>18</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____ - ____ -20__
-----------------	-----------------------------	---------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_ \_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)        SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 20

\*\*\*\*\*

(En caso de que no proceda rellenar esta página, tacharla.)

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: N°HISTORIA:	<b>N° PACIENTE:</b>	<b>N° PÁGINA</b>  <b>19</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____ - ____ -20 ____
-----------------	-----------------------------	------------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC. CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	N° gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)        SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 20

\*\*\*\*\*

(En caso de que no proceda rellenar esta página, tacharla.)

COMENTARIOS:
--------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>20</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 0</b>	<b>FIN TRATAMIENTO INICIACIÓN</b>	Fecha: ___-___-20___
-----------------	-----------------------------------	----------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_ \_\_

¿Ha completado el paciente la iniciación del tratamiento? 0 NO 1 SI

(Si la respuesta es NO, rellenar la Hoja de FIN DE ESTUDIO pág \_\_\_\_)

¿Cuál ha sido la dosis máxima alcanzada? \_\_\_\_\_ gotas del frasco \_\_\_\_\_

¿En cuántas dosis se ha alcanzado la dosis máxima? \_\_\_\_\_  
(Si no se ha modificado la pauta marcar 14)

¿Ha sufrido el paciente alguna reacción sistémica? 0 NO 1 SI

¿Se ha modificado la pauta de iniciación? 0 NO 1 SI

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>21</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 1</b>	<b>REVISIÓN</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
-----------------	-----------------	--------------------------------

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_ / \_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_    PEF: \_\_\_

CONTACTOS CON LÁTEX:

Fecha	Duración	Desencadenante	Clínica

### TRATAMIENTO

NÚMERO DE ENVASES DEVUELTOS:

DOSIS ADMINISTRADA: \_\_\_\_\_

EFFECTOS ADVERSOS: 1 NO    2 SÍ

Envase nº	Marcar nivel
100% LLENO	
50%	
25%	
0% VACIO	

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

Nombre	Dosis

MEDICACIÓN ENTREGADA:

COMENTARIOS:
--------------

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>22</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 1</b>	<b>PRICK - Látex</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
-----------------	----------------------	--------------------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____			Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____			SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____			LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____			LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____			LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____			LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

### MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control – (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>23</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 6</b>	<b>REVISIÓN</b>	Fecha: ____-____-20__
-----------------	-----------------	-----------------------

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC. CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

CONTACTOS CON LÁTEX:

Fecha	Duración	Desencadenante	Clínica

### TRATAMIENTO

NÚMERO DE ENVASES DEVUELTOS:

DOSIS ADMINISTRADA: \_\_\_\_\_

EFFECTOS ADVERSOS: 1 NO    2 SÍ

Envase nº	Marcar nivel
100% LLENO	
50%	
25%	
0% VACIO	

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

Nombre	Dosis

MEDICACIÓN ENTREGADA:

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>24</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 6</b>	<b>PRICK - Látex</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20__
-----------------	----------------------	-------------------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

### MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control - (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>25</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>REVISIÓN</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	-----------------	--------------------------------

**EXPLORACIÓN FÍSICA:** 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_ / \_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_    PEF: \_\_\_

**CONTACTOS CON LÁTEX:**

Fecha	Duración	Desencadenante	Clínica

**TRATAMIENTO**

NÚMERO DE ENVASES DEVUELTOS:

DOSIS ADMINISTRADA:

EFFECTOS ADVERSOS: 1 NO    2 SÍ

Envase nº    Marcar nivel

100% LLENO	
50%	
25%	
0% VACIO	

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

Nombre	Dosis

**APERTURA DEL CIEGO:**

TRATAMIENTO RECIBIDO: 0 Placebo    1 Activo  
¿CONTINÚA? 0 No    1 Si    MEDICACIÓN ENTREGADA: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>26</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>PRICK - Látex</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	----------------------	--------------------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

### MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control – (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>27</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>PRICK - ALIMENTOS</b>	<b>Fecha:</b> __ __ - __ __ -20__ __
------------------	--------------------------	--------------------------------------

KIWI mm <sup>2</sup> : ____		FICUS b mm <sup>2</sup> : ____
CASTAÑA mm <sup>2</sup> : ____		SAMBA mm <sup>2</sup> : ____
PLÁTANO mm <sup>2</sup> : ____		PATATA mm <sup>2</sup> : ____
AGUACATE mm <sup>2</sup> : ____		TOMATE mm <sup>2</sup> : ____
AVELLANA mm <sup>2</sup> : ____		GAMBA mm <sup>2</sup> : ____
MELOCOTÓN mm <sup>2</sup> : ____		MANZANA mm <sup>2</sup> : ____
HIGO mm <sup>2</sup> : ____		NUEZ mm <sup>2</sup> : ____
PIPA GIRASOL mm <sup>2</sup> : ____		ALMENDRA mm <sup>2</sup> : ____

COMENTARIOS:



<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>29</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>PRUEBA DE USO</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20__
------------------	----------------------	-------------------------------

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 5 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

NO

SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 15 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

NO

SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 30 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

POSITIVA

NO

SÍ

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>30</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>ANALÍTICA</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	------------------	--------------------------------

IgE Específica: \_\_\_ . \_\_\_ (Clase: \_\_\_)

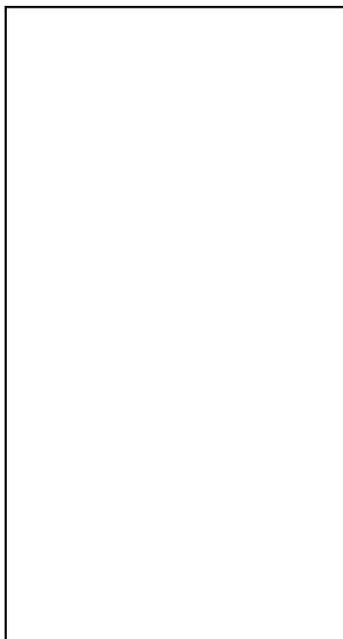
Hemograma: 0 Normal 1      Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Bioquímica: 0 Normal 1      Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Test de Activación de Basófilos

- % Basófilos activados Control negativo:      \_\_\_ %
- % Basófilos activados Control positivo:      \_\_\_ %
- % Basófilos activados LATEX 0,1 mg/ml:      \_\_\_ %
- % Basófilos activados LATEX 0,5 mg/ml:      \_\_\_ %

Inmunoblotting



Bandas observadas:

- 1.            pm
- 2.            pm
- 3.            pm
- 4.            pm
- 5.            pm
- 6.            pm
- 7.            pm
- 8.            pm
- 9.            pm
- 10.          pm

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>31</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

(COMPLETAR SÓLO SI EL PACIENTE HA SIDO PLACEBO E INICIA TRATAMIENTO  
SI EL PACIENTE HA SIDO ACTIVO, TACHAR HASTA PÁGINA 37 INCLUSIVE)

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA 1</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	--------------------------	-----------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal 1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_ / \_\_\_ FREQ. CARDÍACA: \_\_\_ PEF: \_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta: 1 Prevista 2 Modificada

ADMINISTRADO POR: \_\_\_\_\_ (Firma) SUPERVISADO POR: \_\_\_\_\_ (Firma)

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>32</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20____
------------------	-----------------------------	--------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal 1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_ PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta: 1 Prevista 2 Modificada

ADMINISTRADO POR: (Firma) SUPERVISADO POR: (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>33</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____ - ____ -20__
------------------	-----------------------------	---------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_ \_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:      1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                      (Firma)      SUPERVISADO POR:                      (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>34</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20____
------------------	-----------------------------	--------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_ \_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:        1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                    (Firma)        SUPERVISADO POR:                    (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 38

\*\*\*\*\*

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>35</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____ - ____ -20 ____
------------------	-----------------------------	------------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal 1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ FREC. CARDÍACA: \_\_\_\_ PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta: 1 Prevista 2 Modificada

ADMINISTRADO POR: (Firma) SUPERVISADO POR: (Firma)

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 38

\*\*\*\*\*

(En caso de que no proceda rellenar esta página, tacharla.)

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>36</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20____
------------------	-----------------------------	--------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_    FREC. CARDÍACA: \_\_\_\_    PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta:    1 Prevista    2 Modificada

ADMINISTRADO POR:                      (Firma)    SUPERVISADO POR:                      (Firma)

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 38

\*\*\*\*\*

(En caso de que no proceda rellenar esta página, tacharla.)

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>37</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>TRATAMIENTO DIA</b> ____	<b>Fecha:</b> ____-____-20____
------------------	-----------------------------	--------------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal 1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ FREC.CARDÍACA: \_\_\_\_ PEF: \_\_\_\_

PAUTA: (Revisar cambios de pauta en las instrucciones)

Frasco	Nº gotas	µg alerg.	Hora:	Reacción	
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí
				No	Sí

Pauta: 1 Prevista 2 Modificada

ADMINISTRADO POR: (Firma) SUPERVISADO POR: (Firma)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Si el paciente ha llegado ya a la dosis de mantenimiento ir a página 38

\*\*\*\*\*

(En caso de que no proceda rellenar esta página, tacharla.)

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>38</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>FIN TRATAMIENTO INICIACIÓN</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	-----------------------------------	-----------------------------

NUMERO DE TRATAMIENTO: \_\_\_

¿Ha completado el paciente la iniciación del tratamiento? 0 NO 1 SI

(Si la respuesta es NO, rellenar la Hoja de FIN DE ESTUDIO pág \_\_\_\_)

¿Cuál ha sido la dosis máxima alcanzada? \_\_\_\_\_ gotas del frasco \_\_\_\_\_

¿En cuántas dosis se ha alcanzado la dosis máxima? \_\_\_\_\_  
(Si no se ha modificado la pauta marcar 14)

¿Ha sufrido el paciente alguna reacción sistémica? 0 NO 1 SI

¿Se ha modificado la pauta de iniciación? 0 NO 1 SI

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>39</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 18</b>	<b>REVISIÓN</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	-----------------	--------------------------------

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal 1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_ / \_\_\_ FREC.CARDÍACA: \_\_\_ PEF: \_\_\_

CONTACTOS CON LÁTEX:

Fecha	Duración	Desencadenante	Clínica

### TRATAMIENTO

NÚMERO DE ENVASES DEVUELTOS:

DOSIS ADMINISTRADA: \_\_\_\_\_

EFFECTOS ADVERSOS: 1 NO 2 Sí

Envase nº	Marcar nivel
100% LLENO	
50%	
25%	
0% VACIO	

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

Nombre	Dosis

MEDICACIÓN ENTREGADA:

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>40</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 18</b>	<b>PRICK - Látex</b>	Fecha: ___-___-20___
------------------	----------------------	----------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

### MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control – (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>41</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 24</b>	<b>REVISIÓN</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	-----------------	-----------------------------

EXPLORACIÓN FÍSICA: 0 Normal    1 Anormal: \_\_\_\_\_

TENSIÓN: \_\_\_ / \_\_\_    FREC.CARDÍACA: \_\_\_    PEF: \_\_\_

CONTACTOS CON LÁTEX:

Fecha	Duración	Desencadenante	Clínica

**TRATAMIENTO**

NÚMERO DE ENVASES DEVUELTOS:

DOSIS ADMINISTRADA: \_\_\_\_\_

EFFECTOS ADVERSOS: 1 NO    2 SÍ

Envase nº	Marcar nivel
100% LLENO	<input type="checkbox"/>
50%	
25%	
0% VACIO	

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

Nombre	Dosis

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>42</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 24</b>	<b>PRICK - Látex</b>	Fecha: ___ - ___ -20__
------------------	----------------------	------------------------

LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		Histamina mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		SSF mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
LATEX 4 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 20 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
SSF mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 100 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____
Histamina mm <sup>2</sup> : _____		LATEX 500 µg/ml mm <sup>2</sup> : _____

**MEDIA TAMAÑO PRUEBAS LÁTEX**

<b>500 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>100 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>20 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>4 µg/ml</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control – (SSF)</b>	mm <sup>2</sup>
<b>Control + (Histamina)</b>	mm <sup>2</sup>

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>43</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 24</b>	<b>PRICK - ALIMENTOS</b>	Fecha: ___ - ___ -20___
------------------	--------------------------	-------------------------

KIWI mm <sup>2</sup> : ____		FICUS b mm <sup>2</sup> : ____
CASTAÑA mm <sup>2</sup> : ____		SAMBA mm <sup>2</sup> : ____
PLÁTANO mm <sup>2</sup> : ____		PATATA mm <sup>2</sup> : ____
AGUACATE mm <sup>2</sup> : ____		TOMATE mm <sup>2</sup> : ____
AVELLANA mm <sup>2</sup> : ____		GAMBA mm <sup>2</sup> : ____
MELOCOTÓN mm <sup>2</sup> : ____		MANZANA mm <sup>2</sup> : ____
HIGO mm <sup>2</sup> : ____		NUEZ mm <sup>2</sup> : ____
PIPA GIRASOL mm <sup>2</sup> : ____		ALMENDRA mm <sup>2</sup> : ____

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>44</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 24</b>	<b>PROVOCACIÓN CONJUNTIVAL</b>	<b>Fecha: ___ - ___ -20___</b>
------------------	--------------------------------	--------------------------------

<i>OJO</i> <i>Dcho: alergeno</i> <i>Izdo: SSF</i>	0,08 µg/ml	0,4 µg/ml	2 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml
HIPEREMIA					
QUEMOSIS					
LAGRIMEO					
PRURITO					
ESTORNUDOS					
CONGESTIÓN NASAL					
TOTAL					

(Puntuar cada uno de los síntomas según la escala de la pág. 3)

DOSIS CONJUNTIVAL POSITIVA:                      µg/ml

REACCIÓN SISTÉMICA: 0 NO                      1 SÍ    Dosis: \_\_\_\_\_

Clínica:        1 Asma

2 Urticaria

3 Anafilaxia

Continúa ensayo

Se retira del ensayo

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>45</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 24</b>	<b>PRUEBA DE USO</b>	<b>Fecha:</b> ___ - ___ -20___
------------------	----------------------	--------------------------------

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 5 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

**POSITIVA**

- NO  
 SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 15 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

**POSITIVA**

- NO  
 SÍ

**MANO:** 1 Derecha 2 Izquierda **TIEMPO:** 30 minutos

PUNTUACIÓN	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	TOTAL (sumar)
Prurito					
Eritema					
Habones					

**POSITIVA**

- NO  
 SÍ

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>46</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 12</b>	<b>ANALÍTICA</b>	<b>Fecha:</b> ___-___-20___
------------------	------------------	-----------------------------

IgE Específica: \_\_\_ . \_\_\_ (Clase: \_\_\_)

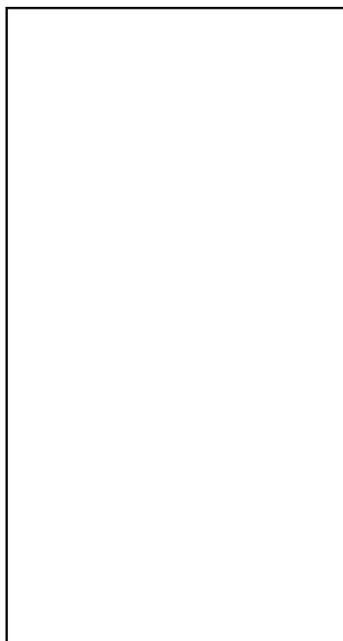
Hemograma: 0 Normal 1 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Bioquímica: 0 Normal 1 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 Parámetro alterado: \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Test de Activación de Basófilos

- % Basófilos activados Control negativo: \_\_\_ %
- % Basófilos activados Control positivo: \_\_\_ %
- % Basófilos activados LATEX 0,1 mg/ml: \_\_\_ %
- % Basófilos activados LATEX 0,5 mg/ml: \_\_\_ %

Inmunoblotting



Bandas observadas:

1. pm
2. pm
3. pm
4. pm
5. pm
6. pm
7. pm
8. pm
9. pm
10. pm

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>47</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

<b>VISITA 24</b>	<b>FIN DEL ESTUDIO</b>	<b>Fecha:</b> __ - __ -20__
------------------	------------------------	-----------------------------

¿Ha completado el paciente el estudio?      0 NO      1 SI

¿Cuántos años de tratamiento activo ha realizado?      1      2

Si el paciente ha abandonado el estudio antes de concluir, señalar las causas:

1 Mala tolerancia (reacción adversa grave ó frecuente)

2 Falta de cumplimiento

3 Otras: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>48</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO	Fecha y hora <sup>1</sup> de inicio	Fecha y hora de fin	Fase tratamiento	Frasco / nº gotas	Intervalo
	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	1. Iniciación 2. Manteni- miento	1. Frasco 1 2. Frasco 2 3. Frasco 3 4. Frasco 4	1. Inmediata (<30 minutos) 2. Tardía (> 30 minutos)
1.				/	
2.				/	
3.				/	
4.				/	
5.				/	
6.				/	
7.				/	
8.				/	

Acontec imiento adverso Nº	Intensidad <sup>2</sup>	AA grave o inesperado	Relación con el Tratamiento <sup>3</sup>	Evolución	Acción adoptada
	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4	1. Sí 2. NO	0. No relacionada 1. Condicional 2. Posible 3. Probable 4. Altamente probable.	0. Resuelto 1. Persistente 2. Muerte 3. Desconocida	1. Ninguna 2. Tratamiento medicamentoso (especificar) <sup>4</sup> 3. Suspensión del tratamiento 4. Otros (cambio pauta, etc.)
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>49</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE				
Patología	Medicación (posología, vía admon, etc.)	Fecha inicio	Fecha fin	Comentarios

<sup>1</sup> En caso de no poder precisar la hora	especificarlo como "ND"= No determinado
<sup>2</sup> Escala de intensidad	1. Grado 1 Prurito orofaríngeo, molestias digestivas, cefalea. 2. Grado 2 ó leve Rinitis ó conjuntivitis 3. Grado 3 ó moderada Urticaria ó asma leves 4. Grado 4 ó grave asma grave ó anafilaxia, con ó sin hipotensión
<sup>3</sup> Escala de causalidad	0. No relacionada No cumple ninguno de los criterios abajo mencionados 1. Condicional Secuencia temporal razonable. No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto 2. Posible Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. La reacción mejora o no tras la retirada del fármaco. Puede ser debida a la situación clínica del sujeto ó a otros fármacos administrados concomitantemente. 3. Probable Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. No se explica por la situación clínica del sujeto 4. Altamente probable Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco o con los niveles plasmáticos o tisulares del mismo. La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. Reaparece al administrarlo de nuevo
<sup>4</sup> Tratamiento recibido	Ah Antihistamínicos (incluidos tópicos, en colirio ó nasales) C Corticoides Inh Medicación inhalada (ventolin nebulizado, etc.) A Adrenalina Ing H Ingreso Hospitalario (aunque solamente sea en Unidad de día)

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>50</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

### **INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR LA HOJA DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar los acontecimientos adversos mortales, graves o inesperados que ocurran durante el desarrollo del ensayo clínico.
2. Los acontecimientos adversos mortales o que entrañen riesgo vital (aquellos que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 24 horas; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo de 15 días. Los demás acontecimientos adversos graves o inesperados se comunicarán en el plazo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el Técnico que informa.
4. El número de protocolo es el código alfanumérico específico asignado por el promotor. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparecerá sombreado.
5. Las iniciales del paciente (o del profesional sanitario) seguirán las siguientes normas de este CRD.
6. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga.
7. Se describirá el acontecimiento adverso en forma completa, indicando la fecha de finalización del mismo e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico.
8. Los productos en fase de investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DCI) o, en su defecto, por el código de investigación del producto. Se considera producto de investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
9. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
10. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
11. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio del acontecimiento adverso.

COMENTARIOS:

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>51</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	Protocolo Nº	Nº Notificación (laboratorio)
	Paciente Nº	Nº Notificación

## I. INFORMACION SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1 INICIALES	1a PAIS	2 FECHA NACIMIENTO			2a EDAD	3SEX O	3a PESO	4-6 INICIO			8-13 CONSECUENCIAS  <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO  <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO  <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN O PROLONGACION DE LA HOSPITALIZACION  <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA  <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO  <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN
		Día	Mes	Año				Día	Mes	Año	
7 DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (Incluyendo resultados relevantes de explotación o de laboratorio)											

## II. INFORMACION DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION

14 NOMBRE		20 ¿Remitió el acontecimiento al suspender la medicación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
15 DOSIS DIARIA	16 VIA ADMINISTRACION	21 ¿Reparareció el acontecimiento al administrar de nuevo la medicación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
17 ENFERMEDAD EN ENSAYO		
18 FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/hasta)	19 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	

## III. HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22 MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN
23 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (Ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes)

## IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24d NOMBRE DEL LABORATORIO (Nº DGFPS)	25a TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24 c TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA Nombre: Tfno.: Firma:	
24e FECHA DEL INFORME	24f FECHA DE ENTRADA DGFPS	25b <input type="checkbox"/> SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

COMENTARIOS:

--

<b>INVESTIGADOR:</b> INICIALES: FIRMA:	<b>PACIENTE:</b> INICIALES: NºHISTORIA:	<b>Nº PACIENTE:</b>	<b>Nº PÁGINA</b>  <b>52</b>
--	---	---------------------	-----------------------------------

COMENTARIOS:

### 8.2.5 Autorización CEIC



(Informe del Comité Etico de Investigación Clínica).

**Dr. D. José Luis NOVALES SALCEDO, como Secretario del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital "Santiago Apóstol".**

**CERTIFICA:**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del **Promotor: Servicio de Alergología, Hospital Santiago Apóstol** del **"ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO CONTROLADO con PLACEBO de EFICACIA y SEGURIDAD de un TRATAMIENTO de INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL con un EXTRACTO de LÁTEX NATURAL"**, Código HSA-IT LATEX-2003, ( Versión de protocolo y consentimiento informado de 04/06/03 .

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

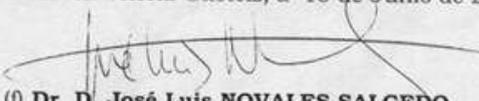
La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado por el Servicio de Alergología del Hospital "Santiago Apóstol" por el Dr. Gabriel GASTAMINZA LASARTE como investigador principal.

Lo que firmo en Vitoria-Gasteiz, a 13 de Junio de 2003



**(f) Dr. D. José Luis NOVALES SALCEDO**  
**SECRETARIO COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**



## 8.2.6 Autorización AEMPS

 <p style="font-size: small;">MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO</p> <p style="font-size: small;">agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	<p style="font-size: x-small;">DIRECCION DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO</p>	
<p style="font-size: x-small;">Referencia: MUH/CLIN</p>	<p style="font-size: x-small;">Fecha: 29/09/03</p>	
<h3 style="margin: 0;">RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO</h3>		
<p><b>DESTINATARIO:</b> Dr. Daniel Muñoz Lejarazu          Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Santiago Apóstol          C/ Olaguibel, 29          01004 Vitoria-Gasteiz</p>		
<p><b>EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO,</b></p>		
<p>Estudiada la solicitud de autorización del ensayo clínico del producto “alergeno de látex”, titulado “<b>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de eficacia y seguridad de un tratamiento de inmunoterapia sublingual con un extracto de látex natural</b>”, protocolo nº 03-0386, código de protocolo HSA-ITLATEX-2003, promovido por Dr. Daniel Muñoz Lejarazu</p>		
<p><b>VISTOS</b> los preceptos de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,</p>		
<p><b>RESUELVE:</b></p>		
<p><b>PRIMERO.-</b> AUTORIZAR la realización del referido ensayo clínico.</p>		
<p><b>SEGUNDO.-</b> El promotor deberá disponer, antes de iniciar el ensayo clínico en cada centro, de la documentación prevista en el artículo 24 del Real Decreto 561/1993 para cada uno de dichos centros, así como informar a la Agencia Española del Medicamento acerca de cada nuevo centro que se incorpore al ensayo clínico.</p>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end;"> <div style="font-size: x-small;"> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CORREO ELECTRÓNICO</p> <p>sdaem@agemed.es</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; font-size: x-small;"> <p>AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO SECRETARÍA GENERAL</p> <p>02.OCT.2003</p> <p>SALIDA Nº 24943</p> </div> <div style="font-size: x-small;"> <p>C/ HUERTAS, 75 28014 MADRID TEL: 91 596 40 70 FAX: 91 596 40 69</p> </div> </div>		



**TERCERO.-** La realización del ensayo clínico se efectuará en un plazo y condiciones temporales no superiores en más de un año a las previstas en el correspondiente protocolo. La prolongación de la validez de la autorización se ajustará a lo previsto en el artículo 28 del Real Decreto 561/1993.

**CUARTO.-** El promotor queda obligado a informar a la Agencia Española del Medicamento sobre el desarrollo y resultado del ensayo clínico en los términos a que se refiere el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril.

**QUINTO.-** La realización del ensayo autorizado deberá ajustarse estrictamente a los requisitos, condiciones y determinaciones contenidas en el Real Decreto 561/1993 sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos y en las demás normas aplicables.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el Director de la Agencia Española del Medicamento en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

 agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios  
Instituto de Sanidad y Consumo

  
Fdo.: Carlos Lens Cabrera

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO  
Agencia española del  
medicamento

# **BIBLIOGRAFIA**

---



## 9 BIBLIOGRAFÍA

1. Hosler, D., S.L. Burkett, and M.J. Tarkanian, *Prehistoric polymers: rubber processing in ancient mesoamerica*. Science, 1999. **284**(5422): p. 1988-91.
2. Siler, D.J., K. Cornish, and R.G. Hamilton, *Absence of cross-reactivity of IgE antibodies from subjects allergic to Hevea brasiliensis latex with a new source of natural rubber latex from guayule (Parthenium argentatum)*. J Allergy Clin Immunol, 1996. **98**(5 Pt 1): p. 895-902.
3. Walls, R.S., *Latex allergy: a real problem*. Med J Aust, 1996. **164**(12): p. 707-8.
4. Czuppon, A.B., et al., *The rubber elongation factor of rubber trees (Hevea brasiliensis) is the major allergen in latex*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **92**(5): p. 690-7.
5. Alenius, H., et al., *Significance of rubber elongation factor as a latex allergen*. Int Arch Allergy Immunol, 1996. **109**(4): p. 362-8.
6. Kurup, V.P., et al., *Detection of immunoglobulin antibodies in the sera of patients using purified latex allergens*. Clin Exp Allergy, 2000. **30**(3): p. 359-69.
7. Chen, Z., et al., *On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **100**(5): p. 684-93.
8. Chen, Z., et al., *Allergenic and antigenic determinants of latex allergen Hev b 1: peptide mapping of epitopes recognized by human, murine and rabbit antibodies*. Clin Exp Allergy, 1996. **26**(4): p. 406-15.
9. Hoffmann-Sommergruber, K., *Plant allergens and pathogenesis-related proteins. What do they have in common?* Int Arch Allergy Immunol, 2000. **122**(3): p. 155-66.
10. Yip, L., et al., *Skin prick test reactivity to recombinant latex allergens*. Int Arch Allergy Immunol, 2000. **121**(4): p. 292-9.
11. Huecas, S., M. Villalba, and R. Rodriguez, *Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-beta-glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity*. J Biol Chem, 2001. **276**(30): p. 27959-66.
12. Yagami, T., et al., *Plant defense-related enzymes as latex antigens*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **101**(3): p. 379-85.
13. Alenius, H., 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**(3): p. 258-62.
14. Yeang, H.Y., 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**(3): p. 628-39.
15. Wagner, B., et al., *Cloning, expression, and characterization of recombinant Hev b 3, a Hevea brasiliensis protein associated with latex allergy in patients with spina bifida*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(5): p. 1084-92.
16. Wagner, S. and H. Breiteneder, *Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance*. Int Arch Allergy Immunol, 2005. **136**(1): p. 90-7.
17. Akasawa, A., et al., *A novel acidic allergen, Hev b 5, in latex. Purification, cloning and characterization*. J Biol Chem, 1996. **271**(41): p. 25389-93.
18. Slater, J.E., et al., *Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (Hevea brasiliensis)*. J Biol Chem, 1996. **271**(41): p. 25394-9.

19. Bernstein, D.I., et al., *In vivo sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(3): p. 610-6.
20. Banerjee, B., et al., *IgE from latex-allergic patients binds to cloned and expressed B cell epitopes of prohevein*. J Immunol, 1997. **159**(11): p. 5724-32.
21. Blanco, C., *Latex-fruit syndrome*. Curr Allergy Asthma Rep, 2003. **3**(1): p. 47-53.
22. Beezhold, D.H., et al., *Identification of a 46-kD latex protein allergen in health care workers*. Clin Exp Immunol, 1994. **98**(3): p. 408-13.
23. Ganglberger, E., et al., *Hev b 8, the Hevea brasiliensis latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen*. Int Arch Allergy Immunol, 2001. **125**(3): p. 216-27.
24. Yeang, H.Y., *Prevalence of latex allergy may be vastly overestimated when determined by in vitro assays*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **84**(6): p. 628-32.
25. Wagner, S., et al., *Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression*. Eur J Biochem, 2000. **267**(24): p. 7006-14.
26. Rihs, H.P., et al., *Allergenicity of rHev b 10 (manganese-superoxide dismutase)*. Allergy, 2001. **56**(1): p. 85-6.
27. O'Riordain, G., et al., *Cloning and molecular characterization of the Hevea brasiliensis allergen Hev b 11, a class I chitinase*. Clin Exp Allergy, 2002. **32**(3): p. 455-62.
28. Beezhold, D.H., et al., *Lipid transfer protein from Hevea brasiliensis (Hev b 12), a cross-reactive latex protein*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003. **90**(4): p. 439-45.
29. Rihs, H.P., et al., *Relevance of the recombinant lipid transfer protein of Hevea brasiliensis: IgE-binding reactivity in fruit-allergic adults*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **97**(5): p. 643-9.
30. Arif, S.A., et al., *Isolation and characterization of the early nodule-specific protein homologue (Hev b 13), an allergenic lipolytic esterase from Hevea brasiliensis latex*. J Biol Chem, 2004. **279**(23): p. 23933-41.
31. Sussman, G.L., D.H. Beezhold, and V.P. Kurup, *Allergens and natural rubber proteins*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2 Suppl): p. S33-9.
32. Stern, G., *Uberempfindlichkeit gegen kautschuk als ursache von urticaria und quinckeschem odem klinische wochenschrift*. 1927. **6**: p. 1096-7
33. Ownby, D.R., *A history of latex allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2 Suppl): p. S27-32.
34. Carrillo, T., et al., *Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves*. Contact Dermatitis, 1986. **15**(2): p. 69-72.
35. Axelsson, J.G., S.G. Johansson, and K. Wrangsjö, *IgE-mediated anaphylactoid reactions to rubber*. Allergy, 1987. **42**(1): p. 46-50.
36. Ownby, D.R., et al., *Anaphylaxis associated with latex allergy during barium enema examinations*. AJR Am J Roentgenol, 1991. **156**(5): p. 903-8.
37. Slater, J.E., *Rubber anaphylaxis*. N Engl J Med, 1989. **320**(17): p. 1126-30.
38. Blanco, C., et al., *Comparison of skin-prick test and specific serum IgE determination for the diagnosis of latex allergy*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(8): p. 971-6.

39. Roberts, G., et al., *Prevalence of latex allergy in the community at age 7 years*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(3): p. 299-300.
40. Moneret-Vautrin, D.A., et al., *Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **92**(5): p. 668-77.
41. Vandemplas, O., et al., *Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(1): p. 54-60.
42. Reunala, T., et al., *Latex allergy and skin*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004. **4**(5): p. 397-401.
43. Garabrant, D.H. and S. Schweitzer, *Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2 Suppl): p. S82-95.
44. Tomazic, V.J., et al., *Cornstarch powder on latex products is an allergen carrier*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **93**(4): p. 751-8.
45. Baur, X., Z. Chen, and H. Allmers, *Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined?* J Allergy Clin Immunol, 1998. **101**(1 Pt 1): p. 24-7.
46. Charous, B.L., P.J. Schuenemann, and M.C. Swanson, *Passive dispersion of latex aeroallergen in a healthcare facility*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **85**(4): p. 285-90.
47. Swanson, M., et al., *Latex aeroallergen quantification in hospitals of Moscow, Russia*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. **87**(4): p. 307-10.
48. Lagier, F., et al., *Prevalence of latex allergy in operating room nurses*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **90**(3 Pt 1): p. 319-22.
49. Swanson, M.C., et al., *Quantification of occupational latex aeroallergens in a medical center*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **94**(3 Pt 1): p. 445-51.
50. Nabavizadeh, S.H., A. Anushiravani, and R. Amin, *Natural rubber latex hypersensitivity with skin prick test in operating room personnel*. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2009. **8**(4): p. 219-20.
51. Bousquet, J., et al., *Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(2): p. 447-54.
52. Toraason, M., et al., *Latex allergy in the workplace*. Toxicol Sci, 2000. **58**(1): p. 5-14.
53. Yassin, M.S., et al., *Latex allergy in hospital employees*. Ann Allergy, 1994. **72**(3): p. 245-9.
54. Sussman, G.L., et al., *Incidence of latex sensitization among latex glove users*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **101**(2 Pt 1): p. 171-8.
55. Archambault, S., et al., *Incidence of sensitization, symptoms, and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(5): p. 921-3.
56. Vandemplas, O., et al., *Latex-induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies*. Allergy, 2009. **64**(3): p. 415-20.
57. Nieto, A., R. Pamies, and A. Mazon, *[Peculiarities of latex allergy and preventive measures in the pediatric age group]*. Allergol Immunopathol (Madr), 2002. **30**(3): p. 148-56.
58. Mazon, A., et al., *Influence of the type of operations on the development of latex sensitization in children with myelomeningocele*. J Pediatr Surg, 2005. **40**(4): p. 688-92.

59. Mazon, A., et al., *Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(5): p. 600-4.
60. Hochleitner, B.W., et al., *Spina bifida as an independent risk factor for sensitization to latex*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2370-3; discussion 2373-4.
61. Konz, K.R., et al., *Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **95**(5 Pt 1): p. 950-4.
62. Rueff, F., et al., *Frequency of natural rubber latex allergy in adults is increased after multiple operative procedures*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 889-94.
63. Orfan, N.A., et al., *Occupational asthma in a latex doll manufacturing plant*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **94**(5): p. 826-30.
64. van der Walle, H.B. and V.M. Brunsveld, *Latex allergy among hairdressers*. Contact Dermatitis, 1995. **32**(3): p. 177-8.
65. Sussman, G.L., et al., *Latex allergy in housekeeping personnel*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1995. **74**(5): p. 415-8.
66. Carrillo, T., et al., *Prevalence of latex allergy among greenhouse workers*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **96**(5 Pt 1): p. 699-701.
67. Conde-Salazar, L., et al., *Latex allergy among construction workers*. Contact Dermatitis, 2002. **47**(3): p. 154-6.
68. Garcia Ortiz, J.C., et al., *Latex allergy in fruit-allergic patients*. Allergy, 1998. **53**(5): p. 532-6.
69. Kim, K.T. and H. Hussain, *Prevalence of food allergy in 137 latex-allergic patients*. Allergy Asthma Proc, 1999. **20**(2): p. 95-7.
70. Lavaud, F., et al., *Allergy to latex, avocado pear, and banana: evidence for a 30 kd antigen in immunoblotting*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **95**(2): p. 557-64.
71. Blanco, C., et al., *Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits*. Ann Allergy, 1994. **73**(4): p. 309-14.
72. Fernandez de Corres, L., et al., *Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex*. Ann Allergy, 1993. **70**(1): p. 35-9.
73. Gamboa, P.M., et al., *Latex-vegetable syndrome due to custard apple and aubergine: new variations of the hevein symphony*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2005. **15**(4): p. 308-11.
74. Pereira, C., et al., *Turnip and zucchini: new foods in the latex-fruit syndrome*. Allergy, 2007. **62**(4): p. 452-3.
75. Ibero, M., M.J. Castillo, and F. Pineda, *Allergy to cassava: a new allergenic food with cross-reactivity to latex*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007. **17**(6): p. 409-12.
76. Cabanillas, B., et al., *Clinically relevant cross-reactivity between latex and passion fruit*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009. **103**(5): p. 449.
77. Yagami, A., et al., *Curry spice allergy associated with pollen-food allergy syndrome and latex fruit-syndrome*. J Dermatol, 2009. **36**(1): p. 45-9.
78. Cremer, R., et al., *Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls*. Eur J Pediatr, 1998. **157**(1): p. 13-6.
79. Niggemann, B. and H. Breiteneder, *Latex allergy in children*. Int Arch Allergy Immunol, 2000. **121**(2): p. 98-107.
80. Charpin, D. and D. Vervloet, *Epidemiology of immediate-type allergic reactions to latex*. Clin Rev Allergy, 1993. **11**(3): p. 385-90.

81. Lieberman, P., *Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2 Suppl): p. S64-9.
82. Dibs, S.D. and M.D. Baker, *Anaphylaxis in children: a 5-year experience*. Pediatrics, 1997. **99**(1): p. E7.
83. Rihs, H.P., et al., *HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(3): p. 507-14.
84. Blanco, C., et al., *Genetic basis of the latex-fruit syndrome: association with HLA class II alleles in a Spanish population*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(5): p. 1070-6.
85. *Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **92**(1 Pt 1): p. 16-8.
86. Charous, B.L., R.G. Hamilton, and J.W. Yunginger, *Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **94**(1): p. 12-8.
87. Slater, J.E., et al., *Type I hypersensitivity to rubber*. Ann Allergy, 1990. **65**(5): p. 411-4.
88. Marcos, C., et al., *Occupational asthma due to latex surgical gloves*. Ann Allergy, 1991. **67**(3): p. 319-23.
89. Pisati, G., et al., *Environmental and clinical study of latex allergy in a textile factory*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **101**(3): p. 327-9.
90. Yunginger, J.W., et al., *Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **93**(5): p. 836-42.
91. Tarlo, S.M., et al., *Control of airborne latex by use of powder-free latex gloves*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **93**(6): p. 985-9.
92. Valentino, M., et al., *Latex-induced asthma in four healthcare workers in a regional hospital*. Occup Med (Lond), 1994. **44**(3): p. 161-4.
93. Brugnami, G., et al., *Work-related late asthmatic response induced by latex allergy*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **96**(4): p. 457-64.
94. Taylor, J.S., et al., *Contact urticaria and anaphylaxis to latex*. J Am Acad Dermatol, 1989. **21**(4 Pt 2): p. 874-7.
95. Schwartz, H.A. and D. Zurowski, *Anaphylaxis to latex in intravenous fluids*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **92**(2): p. 358-9.
96. Turjanmaa, K., et al., *Allergy to latex gloves: unusual complication during delivery*. BMJ, 1988. **297**(6655): p. 1029.
97. Gillis-Haegerstrand, C., et al., *[Latex caused two cases of anaphylactic shock during Cesarean section]*. Lakartidningen, 2007. **104**(26-27): p. 1987-8.
98. Mizuno, J., et al., *[Powder-induced anaphylactic shock following use of powdered latex gloves during gynecological open laparotomy]*. Masui, 2006. **55**(6): p. 720-4.
99. Pecquet, C. and F. Leynadier, *IgE mediated allergy to natural rubber latex in 100 patients*. Clin Rev Allergy, 1993. **11**(3): p. 381-4.
100. Mertes, P.M., et al., *Perioperative anaphylaxis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(3): p. 429-51.
101. Dewachter, P., C. Mouton-Faivre, and C.W. Emala, *Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights*. Anesthesiology, 2009. **111**(5): p. 1141-50.

102. Tamura, T., et al., [*A case of intraoperative latex anaphylaxis during general anesthesia for rectal cancer resection*]. J UOEH, 2009. **31**(1): p. 63-9.
103. Levy, D.A., et al., *Allergy to latex*. Allergy, 1992. **47**(6): p. 579-87.
104. Taylor, J.S. and P. Praditsuwan, *Latex allergy. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema*. Arch Dermatol, 1996. **132**(3): p. 265-71.
105. Conde-Salazar, L., *Rubber dermatitis. Clinical forms*. Dermatol Clin, 1990. **8**(1): p. 49-55.
106. von Hintzenstern, J., et al., *Frequency, spectrum and occupational relevance of type IV allergies to rubber chemicals*. Contact Dermatitis, 1991. **24**(4): p. 244-52.
107. Conde-Salazar, L., et al., *Type IV allergy to rubber additives: a 10-year study of 686 cases*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(2 Pt 1): p. 176-80.
108. Knudsen, B., et al., *Reduction in the frequency of sensitization to thiurams. A result of legislation?* Contact Dermatitis, 2006. **54**(3): p. 170-1.
109. van Ketel, W.G. and W.H. van den Berg, *The problem of the sensitization to dithiocarbamates in thiuram-allergic patients*. Dermatologica, 1984. **169**(2): p. 70-5.
110. Hjorth, N. and J. Roed-Petersen, *Occupational protein contact dermatitis in food handlers*. Contact Dermatitis, 1976. **2**(1): p. 28-42.
111. Turjanmaa, K., et al., *Natural rubber latex allergy*. Allergy, 1996. **51**(9): p. 593-602.
112. Amaro, C. and A. Goossens, *Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review*. Contact Dermatitis, 2008. **58**(2): p. 67-75.
113. Conde-Salazar, L.G. and M.A.D. González, *Dermatosis de contacto proteicas*, in *Dermatosis profesionales*, L.G. Conde-Salazar and A.A. Ancona, Editors. 2000, Signament Ediciones: Madrid. p. 129-31.
114. Sussman, G.L. and D.H. Beezhold, *Allergy to latex rubber*. Ann Intern Med, 1995. **122**(1): p. 43-6.
115. Leynadier, F. and J. Dry, *Allergy to latex*. Clin Rev Allergy, 1991. **9**(3-4): p. 371-7.
116. Turjanmaa, K., T. Reunala, and L. Rasanen, *Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria*. Contact Dermatitis, 1988. **19**(4): p. 241-7.
117. Hamilton, R.G. and N.F. Adkinson, 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**(3): p. 482-90.
118. Kleinbeck, S.V., et al., *A criterion-referenced measure of latex allergy knowledge*. AORN J, 1998. **68**(3): p. 384-5, 388-92.
119. Turjanmaa, K., et al., *Recent developments in latex allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2002. **2**(5): p. 407-12.
120. Hamilton, R.G. and N.F. Adkinson, Jr., *Natural rubber latex skin testing reagents: safety and diagnostic accuracy of nonammoniated latex, ammoniated latex, and latex rubber glove extracts*. J Allergy Clin Immunol, 1996. **98**(5 Pt 1): p. 872-83.
121. Kelly, K.J., et al., *The diagnosis of natural rubber latex allergy*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **93**(5): p. 813-6.
122. Lundberg, M., et al., *Recombinant spiked allergen extract*. Allergy, 2001. **56**(8): p. 794-5.

123. Hemery, M.L., et al., *Correlation between former and new assays of latex IgE-specific determination using the K82 and K82 recombinant allergens from the Pharmacia Diagnostics laboratory*. Allergy, 2005. **60**(1): p. 131-2.
124. Wrangsjö, K., J.E. Wahlberg, and I.G. Axelsson, *IgE-mediated allergy to natural rubber in 30 patients with contact urticaria*. Contact Dermatitis, 1988. **19**(4): p. 264-71.
125. Nucera, E., et al., *Challenge tests in the diagnosis of latex allergy*. Int J Immunopathol Pharmacol. **23**(2): p. 543-52.
126. Chelminska, M., M. Niedożytko, and E. Jassem, *Clinical value of conjunctival allergen challenge in diagnosing allergic conjunctivitis related to latex*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(1): p. 207-8.
127. Abram, L.E., *An evaluation of conjunctival testing in extrinsic respiratory allergy*. J Allergy, 1949. **20**(1): p. 66-9.
128. Abelson, M.B. and L. Spitalny, *Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity*. Am J Ophthalmol, 1998. **125**(6): p. 797-804.
129. Moller, C., et al., *The precision of the conjunctival provocation test*. Allergy, 1984. **39**(1): p. 37-41.
130. Kurtz, K.M., et al., *Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproducibility*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 857-61.
131. Leynadier, F., et al., *Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(3): p. 585-90.
132. Tabar, A.I., et al., *Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients*. Int Arch Allergy Immunol, 2006. **141**(4): p. 369-76.
133. Abelson, M.B., W.A. Chambers, and L.M. Smith, *Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis*. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(1): p. 84-8.
134. Gorski, P., et al., *Nasal challenge test in the diagnosis of allergic respiratory diseases in subjects occupationally exposed to a high molecular allergen (flour)*. Occup Med (Lond), 1998. **48**(2): p. 91-7.
135. Ulinski, S., C. Palczynski, and P. Gorski, *Occupational rhinitis and bronchial asthma due to morphine: evidence from inhalational and nasal challenges*. Allergy, 1996. **51**(12): p. 914-8.
136. Jager, D., et al., *[Stepwise diagnosis of respiratory latex allergy]*. Pneumologie, 1993. **47**(8): p. 491-6.
137. Palczynski, C., et al., *Nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy*. Allergy, 2000. **55**(1): p. 34-41.
138. Unsel, M., et al., *The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy*. Allergy, 2009. **64**(6): p. 862-7.
139. Jaeger, D., et al., *Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **89**(3): p. 759-68.
140. Heese, A., et al., *Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. Spectrum, diagnostic approach, and therapy*. J Am Acad Dermatol, 1991. **25**(5 Pt 1): p. 831-9.

141. Hamilton, R.G. and N.F. Adkinson, Jr., *Validation of the latex glove provocation procedure in latex-allergic subjects*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997. **79**(3): p. 266-72.
142. Palczynski, C., et al., *Occupational allergy to latex--life threatening reactions in health care workers. Report of three cases*. Int J Occup Med Environ Health, 1997. **10**(3): p. 297-301.
143. Spector, S.L. and R.S. Farr, *Bronchial inhalation procedures in asthmatics*. Med Clin North Am, 1974. **58**(1): p. 71-84.
144. Spector, S.L., *Physiologic changes that occur in response to allergen induced challenge*. Clin Rev Allergy, 1985. **3**(4): p. 463-86.
145. Ho, A., et al., *Occupational asthma due to latex in health care workers*. Thorax, 1996. **51**(12): p. 1280-2.
146. Pisati, G., et al., *Bronchial provocation testing in the diagnosis of occupational asthma due to latex surgical gloves*. Eur Respir J, 1994. **7**(2): p. 332-6.
147. Vandenplas, O., et al., *Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 887-91.
148. Laoprasert, N., et al., *Inhalation challenge testing of latex-sensitive health care workers and the effectiveness of laminar flow HEPA-filtered helmets in reducing rhinoconjunctival and asthmatic reactions*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(6 Pt 1): p. 998-1004.
149. Quirce, S., et al., *Quantified environmental challenge with absorbable dusting powder aerosol from natural rubber latex gloves*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(4): p. 788-94.
150. Sainte-Laudy, J., et al., *Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release*. Clin Exp Allergy, 2000. **30**(8): p. 1166-71.
151. Cozon, G., et al., *Detection of activated basophils using flow cytometry for diagnosis in atopic patients*. Allergol Immunopathol (Madr), 1999. **27**(4): p. 182-7.
152. Sanz, M.L., et al., *Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to Dermatophagoides pteronyssinus and Lolium perenne*. Clin Exp Allergy, 2001. **31**(7): p. 1007-13.
153. Ebo, D.G., et al., *Validation of a two-color flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of IgE-mediated natural rubber latex allergy*. Allergy, 2002. **57**(8): p. 706-12.
154. Sanz, M.L., et al., *Flow-cytometric cellular allergen stimulation test in latex allergy*. Int Arch Allergy Immunol, 2003. **130**(1): p. 33-9.
155. Hemery, M.L., et al., *Confirmation of the diagnosis of natural rubber latex allergy by the Basotest method*. Int Arch Allergy Immunol, 2005. **136**(1): p. 53-7.
156. Ebo, D.G., et al., *Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology*. Cytometry B Clin Cytom, 2008. **74**(4): p. 201-10.
157. Bochner, B.S., *Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(5 Suppl): p. S292-302.
158. Hunt, L.W., et al., *An epidemic of occupational allergy to latex involving health care workers*. J Occup Environ Med, 1995. **37**(10): p. 1204-9.
159. Turjanmaa, K., *Allergy to natural rubber latex: a growing problem*. Ann Med, 1994. **26**(4): p. 297-300.

160. Tarlo, S.M., G.L. Sussman, and D.L. Holness, *Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(3): p. 396-401.
161. Levy, D., et al., *Powder-free protein-poor natural rubber latex gloves and latex sensitization*. JAMA, 1999. **281**(11): p. 988.
162. Turjanmaa, K., et al., *Rubber contact urticaria. Allergenic properties of 19 brands of latex gloves*. Contact Dermatitis, 1988. **19**(5): p. 362-7.
163. Baur, X., et al., *Protein and allergen content of various natural latex articles*. Allergy, 1997. **52**(6): p. 661-4.
164. Palosuo, T., et al., *Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergen-specific IgE-ELISA inhibition, RAST inhibition, and skin prick test*. Allergy, 1998. **53**(1): p. 59-67.
165. Beezhold, D. and W.C. Beck, *Surgical glove powders bind latex antigens*. Arch Surg, 1992. **127**(11): p. 1354-7.
166. Lundberg, M., K. Wrangsjo, and S.G. Johansson, *Latex allergy from glove powder--an unintended risk with the switch from talc to cornstarch?* Allergy, 1997. **52**(12): p. 1222-8.
167. Brehler, R., et al., *Glove powder--a risk factor for the development of latex allergy?* Eur J Surg Suppl, 1997(579): p. 23-5.
168. Page, E.H., et al., *Natural rubber latex: glove use, sensitization, and airborne and latent dust concentrations at a Denver hospital*. J Occup Environ Med, 2000. **42**(6): p. 613-20.
169. Edelstam, G., L. Arvanus, and G. Karlsson, *Glove powder in the hospital environment -- consequences for healthcare workers*. Int Arch Occup Environ Health, 2002. **75**(4): p. 267-71.
170. Latza, U., F. Haamann, and X. Baur, *Effectiveness of a nationwide interdisciplinary preventive programme for latex allergy*. Int Arch Occup Environ Health, 2005. **78**(5): p. 394-402.
171. Allmers, H., et al., *Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(5): p. 841-6.
172. Hamilton, R.G. and R.H. Brown, *Impact of personal avoidance practices on health care workers sensitized to natural rubber latex*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(4): p. 839-41.
173. De Queiroz, M., et al., *Latex allergy in children: modalities and prevention*. Paediatr Anaesth, 2009. **19**(4): p. 313-9.
174. Cremer, R., et al., *Latex allergy in spina bifida patients--prevention by primary prophylaxis*. Allergy, 1998. **53**(7): p. 709-11.
175. Lee, A., R. Nixon, and K. Frowen, *Reduction of use of latex gloves in food handlers: an intervention study*. Contact Dermatitis, 2001. **44**(2): p. 75-9.
176. Aldlyami, E., et al., *Latex-free gloves: safer for whom?* J Arthroplasty. **25**(1): p. 27-30.
177. Thomas, S., et al., *Unsuitability and high perforation rate of latex-free gloves in arthroplasty: a cause for concern*. Arch Orthop Trauma Surg.
178. Kotilainen, H.R., et al., *Latex and vinyl examination gloves. Quality control procedures and implications for health care workers*. Arch Intern Med, 1989. **149**(12): p. 2749-53.
179. Tarlo, S.M., et al., *Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(4): p. 628-33.

180. Liss, G.M. and S.M. Tarlo, *Natural rubber latex-related occupational asthma: association with interventions and glove changes over time*. Am J Ind Med, 2001. **40**(4): p. 347-53.
181. Allmers, H., J. Schmengler, and C. Skudlik, *Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2): p. 318-23.
182. Phillips, V.L., M.A. Goodrich, and T.J. Sullivan, *Health care worker disability due to latex allergy and asthma: a cost analysis*. Am J Public Health, 1999. **89**(7): p. 1024-8.
183. Charous, B.L., et al., *Natural rubber latex allergy after 12 years: recommendations and perspectives*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **109**(1): p. 31-4.
184. Kelly, K.J. and C.M. Walsh-Kelly, *Latex allergy: a patient and health care system emergency*. Ann Emerg Med, 1998. **32**(6): p. 723-9.
185. Hammer, A.L. and P.R. Paulson, *Latex allergy: implementation of an agency program*. Gastroenterol Nurs, 1997. **20**(5): p. 156-61.
186. Kwittken, P.L., et al., *Latex hypersensitivity reactions despite prophylaxis*. Allergy Proc, 1992. **13**(3): p. 123-7.
187. Slater, J.E., *Allergic reactions to natural rubber*. Ann Allergy, 1992. **68**(3): p. 203-9.
188. de la Hoz, B., *Estrategias para la prevención de la alergia al látex*, in *Alergia al látex*  
C. Blanco and S. Quirce, Editors. 2002, MRA ediciones: Barcelona. p. 213-44.
189. Reider, N., et al., *Outcome of a latex avoidance program in a high-risk population for latex allergy - a five-year follow-up study*. Clin Exp Allergy, 2002. **32**(5): p. 708-13.
190. Creticos, P.S., et al., *Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 1984. **73**(1 Pt 1): p. 94-104.
191. Abramson, M.J., R.M. Puy, and J.M. Weiner, *Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(4): p. 969-74.
192. Bousquet, J., et al., *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases*. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol, 1998. **81**(5 Pt 1): p. 401-5.
193. Andre, C., et al., *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults*. Int Arch Allergy Immunol, 2000. **121**(3): p. 229-34.
194. Mungan, D., Z. Misirligil, and L. Gurbuz, *Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1999. **82**(5): p. 485-90.
195. Bousquet, J., et al., *Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study*. Allergy, 1999. **54**(3): p. 249-60.
196. Guez, S., et al., *House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study*. Allergy, 2000. **55**(4): p. 369-75.
197. Olaguibel, J.M. and M.J. Alvarez Puebla, *Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2005. **15**(1): p. 9-16.

198. Penagos, M., et al., *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. **97**(2): p. 141-8.
199. Sastre, J., et al., *Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **111**(5): p. 985-94.
200. Patriarca, G., et al., *Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem*. *Anesth Analg*, 2002. **95**(4): p. 956-60, table of contents.
201. Cistero Bahima, A., et al., *Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2004. **14**(1): p. 17-25.
202. Nucera, E., et al., *Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006. **17**(8): p. 606-12.
203. Bernardini, R., et al., *Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study*. *Curr Med Res Opin*, 2006. **22**(8): p. 1515-22.
204. Nettis, E., et al., *Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study*. *Br J Dermatol*, 2007. **156**(4): p. 674-81.
205. Buyukozturk, S., et al., *Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted?* *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. **104**(4): p. 339-42.
206. Pereira, C., et al., *Specific immunotherapy for occupational latex allergy*. *Allergy*, 1999. **54**(3): p. 291-3.
207. Nucera, E., et al., *Latex rush desensitization*. *Allergy*, 2001. **56**(1): p. 86-7.
208. *Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy*, 1989. **44 Suppl 10**: p. 1-59.
209. Malling, H.J., et al., *The allergy pricker. Qualitative aspects of skin prick testing using a precision needle*. *Allergy*, 1982. **37**(8): p. 563-7.
210. Sanz, M.L., et al., *Flow cytometric basophil activation test: a review*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2002. **12**(3): p. 143-54.
211. Sanz, M.L., et al., *Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics*. *Clin Exp Allergy*, 2002. **32**(2): p. 277-86.
212. Gamboa, P.M., et al., *CD63 expression by flow cytometry in the in vitro diagnosis of allergy to omeprazole*. *Allergy*, 2003. **58**(6): p. 538-9.
213. Sanz, M.L., et al., *[Basophil activation test in the diagnosis of allergy to medicines]*. *An Sist Sanit Navar*, 2003. **26 Suppl 2**: p. 39-47.
214. Bousquet, J., R. Lockey, and H.J. Malling, *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper*. *J Allergy Clin Immunol*, 1998. **102**(4 Pt 1): p. 558-62.
215. *Position paper: Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy*, 1993. **48**(14 Suppl): p. 7-35.
216. Toci, G., *Oral latex desensitization of Health-care workers*. *J Allergy Clin Immunol*, 1998. **101**: p. S161(Abstract).
217. Beezhold, D.H., et al., *Latex protein: a hidden "food" allergen?* *Allergy Asthma Proc*, 2000. **21**(5): p. 301-6.

218. Ameratunga, R., et al., *Latex glove use by food handlers: the case for nonlatex gloves*. J Food Prot, 2008. **71**(11): p. 2334-8.
219. Leynadier, F., *Pathophysiological and clinical aspects of immediate hypersensitivity to latex*. Clin Rev Allergy, 1993. **11**(3): p. 371-80.
220. Wagner, S. and H. Breiteneder, *The latex-fruit syndrome*. Biochem Soc Trans, 2002. **30**(Pt 6): p. 935-40.
221. Radauer, C., et al., *Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy*. Mol Immunol. **48**(4): p. 600-9.
222. Beezhold, D.H., et al., *Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods*. Clin Exp Allergy, 1996. **26**(4): p. 416-22.
223. Wagner, S., et al., *Characterization of cross-reactive bell pepper allergens involved in the latex-fruit syndrome*. Clin Exp Allergy, 2004. **34**(11): p. 1739-46.
224. Vlaicu, P.C., et al., *Cucumber anaphylaxis in a latex-sensitized patient*. J Investig Allergol Clin Immunol. **21**(3): p. 236-9.
225. Brehler, R., E. Abrams, and S. Sedlmayr, *Cross-reactivity between Ficus benjamina (weeping fig) and natural rubber latex*. Allergy, 1998. **53**(4): p. 402-6.
226. Chen, Z., et al., *Identification and characterization of cross-reactive natural rubber latex and Ficus benjamina allergens*. Int Arch Allergy Immunol, 2000. **123**(4): p. 291-8.
227. Hanninen, A.R., et al., *Prohevein-like defense protein of tobacco is a cross-reactive allergen for latex-allergic patients*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(4): p. 778-9.
228. Ibanez, M.D., et al., *Asthma induced by latex from 'Christmas flower' (Euphorbia pulcherrima)*. Allergy, 2004. **59**(10): p. 1127-8.
229. Venturini, M., et al., *Cross-reactivity between obeche wood (Triplochiton scleroxylon) and natural rubber latex*. Allergy, 2004. **59**(2): p. 225-8.
230. Hemmer, W., et al., *Sensitization to Ficus benjamina: relationship to natural rubber latex allergy and identification of foods implicated in the Ficus-fruit syndrome*. Clin Exp Allergy, 2004. **34**(8): p. 1251-8.
231. Navarro, A., et al., *Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergologica-2005*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. **19 Suppl 2**: p. 7-13.
232. Quirce, S., *Asthma in Alergologica-2005*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. **19 Suppl 2**: p. 14-20.
233. Fernandez Rivas, M., *Food allergy in Alergologica-2005*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. **19 Suppl 2**: p. 37-44.
234. Hamilton, R.G., E.L. Peterson, and D.R. Ownby, *Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(2 Suppl): p. S47-56.
235. Turjanmaa, K., et al., *Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract*. Allergy, 1997. **52**(1): p. 41-50.
236. Tuft, L., *The value of eye tests with inhalant allergens--a clinical study*. Ann Allergy, 1967. **25**(4): p. 183-91.
237. Chelminska, M., M. Niedozytko, and E. Jassem, *Clinical Value of Conjunctival Allergen Challenge in Diagnosing Allergic Conjunctivitis Related to Latex*. Int Arch Allergy Immunol, 2011. **154**(2): p. 149-154.

238. Hamilton, R.G., R.E. Biagini, and E.F. Krieg, *Diagnostic performance of Food and Drug Administration-cleared serologic assays for natural rubber latex-specific IgE antibody. The Multi-Center Latex Skin Testing Study Task Force.* J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(5 Pt 1): p. 925-30.
239. Ownby, D.R., B. Magera, and P.B. Williams, *A blinded, multi-center evaluation of two commercial in vitro tests for latex-specific IgE antibodies.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **84**(2): p. 193-6.
240. Haeberle, H.A., et al., *Role of cross-allergies to latex in clinical routine of anesthesia.* J Clin Anesth, 2003. **15**(7): p. 495-504.
241. Antonicelli, L., et al., *Improving latex-allergy diagnosis: the clinical role of Hev b8-specific IgE.* Allergy, 2008. **63**(5): p. 620-1.
242. Quercia, O., et al., *Patients monosensitized to Hev b 8 (Hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment.* Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2009. **41**(4): p. 112-6.
243. Raulf-Heimsoth, M., et al., *Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (Hevea brasiliensis).* Clin Exp Allergy, 2007. **37**(11): p. 1657-67.
244. Coutinho, V., et al., *Interference of cross-reactive carbohydrates in the determination of specific IgE in alcohol drinkers and strategies to minimize it: the example of latex.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2008. **101**(4): p. 394-401.
245. Steinman, H., *Native and recombinant allergen components. Allergy-Which allergens?* 2010, Solna. Sweden: Phadia AB.
246. Ebo, D.G., et al., *Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray.* Clin Exp Allergy.2010 **40**(2): p. 348-58.
247. Ott, H., et al., *Microarrays of recombinant Hevea brasiliensis proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy.* J Investig Allergol Clin Immunol. 2010 **20**(2): p. 129-38.
248. Sastre, J., *Molecular diagnosis in allergy.* Clin Exp Allergy, 2010. **40**(10): p. 1442-60.
249. Nettis, E., et al., *Flow cytometric basophil activation test: detection of CD63 expression as a useful aid to diagnosis of latex allergy.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **97**(5): p. 715-6.
250. Sanz, M.L., et al., *Basophil Activation Test and specific IgE measurements using a panel of recombinant natural rubber latex allergens to determine the latex allergen sensitization profile in children.* Pediatr Allergy Immunol, 2006. **17**(2): p. 148-56.
251. Sabbah, A., *Apport de la cytométrie en flux dans le diagnostic allergologique.* Allerg Immunol (Paris), 1995. **29**: p. 15-21.
252. Saporta, M., et al., *Basophil activation during pollen season in patients monosensitized to grass pollens.* Allergy, 2001. **56**(5): p. 442-5.
253. Moneret-Vautrin, D.A., et al., *Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy.* Ann Allergy Asthma Immunol, 1999. **82**(1): p. 33-40.
254. Erdmann, S.M., et al., *The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy.* Allergy, 2004. **59**(10): p. 1102-9.
255. de Weck, A.L. and M.L. Sanz, *Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review.* J Investig Allergol Clin Immunol, 2004. **14**(4): p. 253-73.

256. Sainte-Laudy, J., C. Vallon, and J.C. Guerin, [*Analysis of membrane expression of the CD63 human basophil activation marker. Applications to allergologic diagnosis*]. *Allerg Immunol (Paris)*, 1994. **26**(6): p. 211-4.
257. Sainte-Laudy, J., C. Vallon, and J.C. Guerin, *Diagnosis of latex allergy: comparison of histamine release and flow cytometric analysis of basophil activation*. *Inflamm Res*, 1996. **45 Suppl 1**: p. S35-6.
258. Abuaf, N., et al., *Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 411-8.
259. Boumiza, R., et al., *Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63*. *Clin Exp Allergy*, 2003. **33**(2): p. 259-65.
260. Jutel, M., et al., *IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy*. *Eur J Immunol*, 2003. **33**(5): p. 1205-14.
261. Nouri-Aria, K.T., et al., *Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity*. *J Immunol*, 2004. **172**(5): p. 3252-9.
262. Niederberger, V., et al., *Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101 Suppl 2**: p. 14677-82.
263. Wachholz, P.A. and S.R. Durham, *Induction of 'blocking' IgG antibodies during immunotherapy*. *Clin Exp Allergy*, 2003. **33**(9): p. 1171-4.
264. Frew, A.J., et al., *Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **117**(2): p. 319-25.
265. Lue, K.H., et al., *Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006. **17**(6): p. 408-15.
266. Rolinck-Werninghaus, C., et al., *Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005. **136**(2): p. 134-41.
267. Pajno, G.B., et al., *Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study*. *Allergy*, 2000. **55**(9): p. 842-9.
268. Tonnel, A.B., et al., *Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy*. *Allergy*, 2004. **59**(5): p. 491-7.
269. Bahceciler, N.N., et al., *Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005. **136**(3): p. 287-94.
270. Dehlink, E., et al., *Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children*. *Clin Exp Allergy*, 2006. **36**(1): p. 32-9.
271. Juarez, C., et al., *Specific IgE antibodies to vespids in the course of immunotherapy with *Vespula germanica* administered to patients sensitized to *Polistes dominulus**. *Allergy*, 1992. **47**(4 Pt 1): p. 299-302.
272. Moverare, R., et al., *Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System*. *Allergy*, 2002. **57**(5): p. 423-30.

273. Ball, T., et al., *Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy*. Eur J Immunol, 1999. **29**(6): p. 2026-36.
274. Sastre, J., et al., *IgE reactivity to latex allergens among sensitized healthcare workers before and after immunotherapy with latex*. Allergy, 2006. **61**(2): p. 206-10.
275. Didier, A., et al., *Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(6): p. 1338-45.
276. Passalacqua, G., et al., *Sublingual swallow or spit?* Allergy, 2001. **56**(6): p. 578.
277. Moingeon, P., et al., *Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy*. Allergy, 2006. **61**(2): p. 151-65.
278. Igea, J.M., et al., *Susceptibility of a grass-pollen oral immunotherapy extract to the saliva and gastric fluid digestive process*. Allergol Immunopathol (Madr), 1994. **22**(2): p. 55-9.
279. Bousquet, J., *Sublingual immunotherapy: from proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms*. Allergy, 2005. **60**(1): p. 1-3.
280. Passalacqua, G., et al., *Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: A double-blind, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(5): p. 964-8.
281. Voltolini, S., et al., *Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule*. Allergol Immunopathol (Madr), 2001. **29**(4): p. 103-10.
282. Smith, H., et al., *Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(4): p. 831-7.
283. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. N Engl J Med, 2005. **353**(5): p. 487-97.
284. Senna, G., et al., *Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(6): p. 544-8.
285. Senna, G., et al., *How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 668-9.
286. Bousquet, J., P. Van Cauwenberge, and N. Khaltaev, *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(5 Suppl): p. S147-334.
287. Gidaro, G.B., et al., *The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(5): p. 565-71.
288. Kosnik, M., et al., *High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy*. Allergy, 2005. **60**(11): p. 1401-6.
289. Plewako, H., et al., *Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy*. Int Arch Allergy Immunol, 2006. **141**(4): p. 346-53.
290. Nagao, M., et al., *Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis*. Int Arch Allergy Immunol, 2008. **146 Suppl 1**: p. 47-53.
291. Ebo, D.G., et al., *Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy*. Cytometry B Clin Cytom, 2007. **72**(3): p. 196-203.

292. Mikkelsen, S., et al., *Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional measure for specific immunotherapy*. Clin Mol Allergy. **8**(1): p. 2.
293. Wilson, D.R., L.I. Torres, and S.R. Durham, *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD002893.
294. Eifan, A.O., et al., *Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy*. Allergy, 2007. **62**(5): p. 567-8.
295. Dunskey, E.H., et al., *Anaphylaxis to sublingual immunotherapy*. Allergy, 2006. **61**(10): p. 1235.
296. Blazowski, L., *Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose*. Allergy, 2008. **63**(3): p. 374.
297. Canonica, G.W., et al., *Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009*. Allergy, 2009. **64 Suppl 91**: p. 1-59.
298. Nettis, E., et al., *The safety of a novel sublingual rush induction phase for latex desensitization*. Curr Med Res Opin, 2010. **26**(8): p. 1855-9.
299. Antico, A., M. Pagani, and A. Crema, *Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy*. Allergy, 2006. **61**(10): p. 1236-7.