

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA  
CON EXTRACTO DE CUCARACHA "BLATTELLA  
GERMANICA" EN PACIENTES ASMATICOS  
SENSIBLES A LOS COMPONENTES DE LA  
CUCARACHA.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**SUBESPECIALIDAD EN**  
**ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**  
P R E S E N T A :

**DRA. CONSUELO SALGADO RABADAN**

**ASESORES: DR. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS**  
**DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO**  
**DR. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE**

286247



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

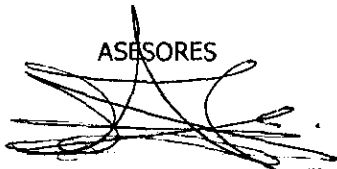
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA CON EXTRACTO DE CUCARACHA  
"BLATTELLA GERMANICA" EN PACIENTES ASMÁTICOS SENSIBLES A LOS  
COMPONENTES DE LA CUCARACHA.

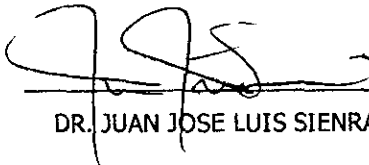
ASESORES



DR. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS



DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO

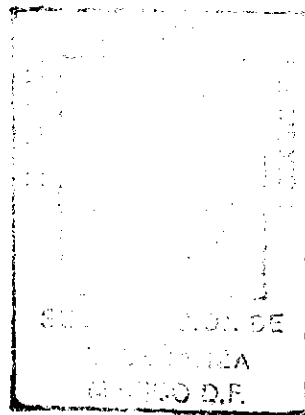


DR. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE

TESISTA



DRA. CONSUELO SALGADO RABADAN



## INDICE

Capítulo	Página
<b>Antecedentes</b> .....	4
Definición del asma.....	4
Prevalencia del asma.....	4
Fisiopatología del asma.....	5
Diagnostico del asma.....	6
Tratamiento del asma.....	7
Inmunoterapia en alergia.....	10
Antígeno de cucaracha como agente causal de asma.....	11
<b>Pregunta de investigación</b> .....	13
<b>Justificación</b> .....	13
<b>Objetivos</b> .....	13
<b>Hipótesis</b> .....	14
<b>Material y Métodos</b> .....	14
Variables.....	16
Recursos Humanos y materiales.....	17
<b>Análisis Estadístico</b> .....	18
<b>Resultados</b> .....	18
<b>Discusión</b> .....	22
<b>Conclusiones</b> .....	23
<b>Anexos</b> .....	24
Carta de consentimiento.....	24
Anexo inmunoterapia.....	25
Diario de signos y síntomas.....	27
Función Pulmonar.....	28
Determinación de IgE.....	29
<b>Bibliografía</b> .....	30

## **ANTECEDENTES**

### **Definición de Asma**

A pesar de que el asma es un padecimiento conocido desde hace muchos años, no se tiene una definición clara y precisa. En 1991 se reunió un grupo internacional de expertos para llegar a un mejor entendimiento del problema, lo que dio como fruto la creación de guías para el diagnóstico y el manejo del asma, y recientemente junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se creó el programa "Iniciativa global para el asma" (GINA, por sus siglas en inglés), a partir del cual se unificó el criterio para definir lo que es ese padecimiento; así, se concluyó que el asma es un proceso inflamatorio pulmonar crónico, asociado a la hiperrespuesta de la vía aérea con limitación del flujo aéreo y síntomas respiratorios (1,2,3).

La limitación del flujo aéreo está dada por broncoespasmo agudo, edema de la pared bronquial, formación de tapones de moco e inflamación, en donde la hiperreactividad bronquial es fundamental(4).

### **Prevalencia del Asma**

Existe una gran variabilidad en los datos sobre la prevalencia del asma en el mundo; en niños de países como Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos de América (EUA) e Inglaterra varía entre un 8 a 24%, mientras que en muchos otros países el dato se desconoce (5,6).

En México hay diversos estudios basados en cuestionarios no validados en población escolar, donde se ha encontrado una prevalencia acumulada cercana a 12% (7), mientras que un estudio llevado a cabo en la ciudad de Cuernavaca con metodología validada internacionalmente se encontró una prevalencia cercana al 6% (8).

Lo más alarmante es que hay datos claros que sugieren que esta prevalencia va en aumento, sin que se conozca la causa precisa, aunque se ha asociado con ello la conversión de zonas rurales en urbanas, la modificación del medio ambiente intradomiciliario (construcción, materiales sintéticos, poca ventilación, mayor presencia de ácaros del polvo y cucarachas etc.) así como factores socioeconómicos (9). Se ha dicho que la contaminación del aire puede ser la causa de este aumento, pero estudios realizados en Alemania han revelado que es más importante la contaminación intradomiciliaria que la extramuros (10).

Sabemos que la enfermedad puede dar inicio en los primeros años de vida y que aproximadamente 80% de los pacientes ya presentan síntomas a los 5 años, en la infancia predomina el sexo masculino, y entre los adultos, las mujeres son las más afectadas, asociándose en ambos grupos de edad con otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica y rinitis alérgica, esta última hasta en un 80% de los pacientes asmáticos (11).

## **Fisiopatología del Asma**

Actualmente esta claro que los fenómenos de protección contra cualquier agente externo o interno son provocados por una reacción inmunitaria que involucra un mecanismo humoral mediante anticuerpos (IgG, IgM e IgA) y uno celular por linfocitos denominados TH (del inglés helper) tipo I, que secretan interleucina (IL) 2, interferón (INF)  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral (FNT), que en general aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos, así como la acción citolítica. Mientras que en un individuo con predisposición genética para producir inmunoglobulina E (IgE), fenómeno denominado atopia, existe una tendencia para activar a los linfocitos TH2 que producen IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10 para promover la proliferación y diferenciación de las células B que posteriormente se convertirán en células plasmáticas secretoras de IgE específica; además la IL-3 e IL-10 junto con la IL-4 actúan como factores de crecimiento de células cebadas y la IL-5 activa a los eosinófilos, cuya importancia radica en que son células que originan daño en los fenómenos alérgicos. En el paciente alérgico, la respuesta se lleva a cabo cuando los alérgenos del medio ambiente, inocuos para la mayoría de la gente, penetran a través de las mucosas y se ponen en contacto con la IgE específica, que esta fija a un receptor de alta afinidad en las células cebadas; al unirse con los alérgenos se forman puentes, lo que provoca la activación celular, con un aumento en el calcio intracelular, y la liberación de mediadores químicos que se dividen en : a) primarios o preformados (histamina, enzimas y factores quimiotácticos de neutrófilos y eosinófilos; b) los que se crean a partir de la membrana de lipopolisacáridos de la membrana celular, por metabolismo del ácido araquidónico, y son llamados "de novo" algunos de los cuales son las prostaglandinas (Pg) E2, D2 y F2  $\alpha$ , los tromboxanos, los leucotrienos (LT) B4,C4, D4 y E4 y el factor activador de plaquetas (PAF), y c) los que se producen de la matriz granular, como peroxidases, proteasas y el proteoglicano de heparina (12,13,14).

Los mediadores mencionados intervienen en la broncoconstricción, la vasodilatación, edema e hipersecreción de moco.

Para que las células inflamatorias migren es necesaria la presencia de moléculas de adhesión (selectinas, integrinas, caderinas y una superfamilia de Inmunoglobulinas) las cuales se expresan en la superficie endotelial o en la superficie celular de los leucocitos, favoreciendo el reclutamiento celular a nivel pulmonar (15,16).

Además de todas estas interacciones hay algunos mecanismos neurológicos involucrados, como los colinérgicos, adrenérgicos y no colinérgicos no adrenérgicos. La activación colinérgica directa (muscarínica) se asocia con un incremento en los niveles del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), lo que causa broncoconstricción y disminuye la estabilidad de la célula cebada; lo cual a su vez libera mediadores químicos, que pueden ser bloqueados por la atropina (17).

Cuando se estimulan las fibras inhibitorias no adrenérgicas se liberan péptidos que son potentes broncodilatadores, mientras que la activación de fibras no

colinérgicas resulta en la liberación de péptidos que inducen broncoconstricción, secreción de moco e inflamación peribronquial (sustancia P, neurocininas A y B, y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (18,19).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico es clínico y, en ocasiones, puede resultar bastante claro; sin embargo, en general sabemos que el asma es subdiagnosticada y que frecuentemente se utilizan nombres distintos para referirse a la misma enfermedad. La sintomatología guarda una estrecha relación con los cambios fisiopatológicos; así, el padecimiento presenta tres síntomas cardinales: tos, sibilancias y disnea.

A partir de la exploración física encontraremos datos que nos corroboraran la dificultad respiratoria, como la sibilancia espiratoria, la hipoventilación y, en casos extremos el silencio pulmonar.

El patrón de sus síntomas, su intensidad y frecuencia nos indicarán, junto con las pruebas de función pulmonar, la intensidad del asma.

Para fundamentar el diagnóstico es primordial la realización de pruebas de función pulmonar que son una serie de parámetros para valorar la función broncopulmonar que participa en el proceso respiratorio, constituyendo un estudio básico para el diagnóstico, seguimiento y evaluación del tratamiento en el paciente con enfermedad respiratoria, y que para su realización se cuenta con instrumentos como el espirómetro y pletismógrafo (20).

Los parámetros comúnmente determinados para la evaluación de la función respiratoria son: capacidades, volúmenes pulmonares, flujos y tiempos.

Todo padecimiento pulmonar puede producir alteración en la función respiratoria y traducirse en un patrón característico dependiendo del sitio afectado. En general podemos hablar de patrones: obstructivo, restrictivo y mixto.

En el patrón obstructivo, la lesión se localiza en los conductos aéreos, bien sea por disminución de la luz bronquial (por ejemplo: bronquitis), o por espasmo del músculo liso (por ejemplo: asma). Así la obstrucción puede ser localizada a un sitio, o generalizada a las vías aéreas. Los parámetros afectados cuando hay obstrucción generalizada son volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-1), flujo espiratorio forzado (FEF) 25-75, VF-50, VF-75, VEF-1/capacidad vital (CV)%. Si la obstrucción es en vías aéreas de mediano calibre, se modificará el VEF-50 y si es en las pequeñas lo hará el VEF-75%. La disminución de la velocidad máxima de flujo (VMF) o flujo pulmonar (FP) se puede traducir en obstrucción de vías aéreas centrales. El VEF-1 se afecta solo si hay obstrucción generalizada y es poco específico. La relación VEF-1/CV% se afecta tempranamente, con reducción de más del 5%.

El patrón restrictivo se observa en pacientes con enfermedades que ocasionan disminución del parénquima pulmonar (por ejemplo: edema y resección pulmonar) o bien alteraciones en el movimiento de la caja torácica (por ejemplo: fracturas costales, neuritis) y el patrón mixto se presenta cuando hay afección de vías

aéreas y parénquima pulmonar afectándose otros parámetros como CV, VEF-1/CV% y el VEF1 (21,22).

La determinación de IgE específica mediante la realización de pruebas cutáneas (ver anexo de pruebas cutáneas) o por técnica de ELISA (ver anexo de determinación de IgE por técnica de ELISA); es de gran utilidad para conocer los alérgenos involucrados en caso de que el proceso tenga una base inmunológica; cerca de 80% de los niños que padecen asma tienen un factor alérgico participando en el desencadenamiento de sus crisis e incrementando la hiperreactividad bronquial (23).

### Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico se debe clasificar el asma de acuerdo con su intensidad. La GINA ha propuesto cuatro escalones o etapas para identificar la intensidad, y de ello dependerá la terapia indicada (ver cuadro 1)(2).

### Clasificación de la intensidad del asma.

NIVEL	SÍNTOMAS	SÍNTOMAS NOCTURNOS	PEF
NIVEL 4 Grave persistente	Continuos Actividad física limitada	Frecuentes	≤ 60% del valor previsto Variabilidad >30%
NIVEL 3 Moderada persistente	Diarios Uso diario de agonista β2 Los ataques afectan la actividad	Más de una vez a la semana	>60% <80% del valor previsto Variabilidad >30%
NIVEL 2 Leve persistente	> de una vez por semana pero menos de una vez al día	> de dos veces al mes	≥80% del valor previsto Variabilidad del 20 al 30%
NIVEL 1 Leve intermitente	< de una vez a la semana asintomático y PFE normal entre los ataques	≤2 veces al mes	≥80% del valor previsto Variabilidad < 20%

Cuadro 1. Iniciativa Global para el Asma (GINA) 1998



Para el control del asma se han utilizado múltiples esquemas terapéuticos, pero en todos los casos debemos asegurarnos que el paciente evite el contacto con factores que desencadenen sus crisis y utilice medicamentos, con la finalidad de disminuir el proceso inflamatorio y en caso de crisis, evitar la broncoconstricción. Para esto último, los más efectivos son los agonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos del músculo liso bronquial (salbutamol, terbutalina, etc) cuyos efectos principales son la broncodilatación, la disminución de la secreción mucosa y la facilitación del movimiento ciliar. Su acción es rápida, si se usa por vía inhalada; su efecto empieza en los primeros minutos y dura aproximadamente de 4 a 6 horas. Derivados como el salmeterol y formoterol actúan más lentamente, pero su efectividad dura hasta 12 horas (24).

Otro tipo de broncodilatadores son los derivados de la atropina (bromuro de ipratropio) y la teofilina, sin embargo en la actualidad se ha encontrado que esta última tiene efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores (25,26).

Para el manejo del padecimiento crónico debemos considerar que el proceso de base es la inflamación por lo que el tratamiento ideal es con antiinflamatorios y medicamentos preventivos.

Se considera preventivos a aquellos fármacos que van a impedir que las células cebadas liberen sus mediadores disminuyendo indirectamente el proceso inflamatorio; entre estos medicamentos se encuentran las cromonas (cromoglicato y nedocromil) (27).

Los mejores antiinflamatorios son los derivados esteroideos tanto inhalados como por vía sistémica. Existen diversas sales en el mercado (beclometasona, budesonide, fluticasona, mometasona, etc.) con una gran potencia en dosis bajas. Sin embargo aunque son bastante seguras, cuando se administran dosis medias y altas, hay riesgo de alterar la función del eje hipotálamo adrenal, alterar el crecimiento lineal, osteoporosis, y a nivel local cuando son inhalados candidiasis oral, disfonía como resultado de una miopatía por esteroides de los músculos de la laringe, etc. (28).

En los últimos años se han sintetizado medicamentos que bloquean a los leucotrienos (en su producción o en sus receptores), evitando de esta manera perpetuar el efecto inflamatorio, atribuyéndoseles propiedades antiasmáticas, y si se asocia con otros antiinflamatorios su uso puede ser promisorio (29).

Dentro de los criterios del GINA (2), se ha clasificado cada uno de los medicamentos de acuerdo con los niveles de gravedad del padecimiento (ver cuadro 2).

## Tratamiento del asma

NIVEL	PREVENTIVO A LARGO PLAZO	ALIVIO RAPIDO
<b>NIVEL 4</b> Grave persistente	Medicación diaria: Corticoide inhalado 800-2000 mcg ó más Agonista $\beta 2$ inhalado de acción prolongada y/o teofilina de liberación retardada Corticoides en comprimidos o jarabe a largo plazo	Broncodilatador de acción corta y rápida: agonista $\beta 2$ inhalado PRN
<b>NIVEL 3</b> Moderada persistente	Medicación diaria: Corticoide inhalado 500-800mcg Agonista $\beta 2$ de liberación prolongada y/o teofilina de acción retardada PRN Considerar agregar un Antileucotrieno	Broncodilatador de acción corta y rápida : agonista $\beta 2$ inhalado, sin superar 3-4 administraciones al día
<b>NIVEL 2</b> Leve persistente	Medicación diaria: Corticoide inhalado 200-500mcg o Cromoglicato o Nedocromil o Teofilina de liberación retardada Considerar el uso de antileucotrieno	Broncodilatador de acción corta y rápida: agonista $\beta 2$ inhalado PRN, sin superar 3-4 administraciones al día
<b>NIVEL 1</b> Leve intermitente	No es necesaria	Broncodilatador de acción corta y rápida: agonista $\beta 2$ inhalado PRN, pero menos de una vez a la semana.

Cuadro 2. Iniciativa Global para el Asma (GINA) 1998.

Para disminuir el tratamiento se deben realizar evaluaciones cada 3 a 6 meses. Si se mantiene el control durante al menos tres meses, puede ser posible reducir en forma escalonada el tratamiento. Si no se consigue el control, se debe considerar la posibilidad de incrementar el tratamiento; comprobando antes que el paciente usa la técnica correcta de administración de los medicamentos, cumple con el tratamiento y hace control del medio ambiente(2).

## **Papel de la Inmunoterapia en las enfermedades alérgicas**

La inmunoterapia con alérgenos, son vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas, que consisten en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico por vía subcutánea, a un sujeto alérgico, durante 3 a 5 años, para mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante. Noon y Friedman introdujeron la inmunoterapia con alérgenos para tratar la "polinosis" o rinitis alérgica, en 1911 (30). Desde entonces, se ha utilizado la inmunoterapia para tratar enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalados, con buenos resultados, cuando se usa bajo condiciones óptimas, incluyendo: enfermedad mediada por IgE, extracto antigénico de alta calidad, dosis de alérgeno adecuada y correcta indicación.

Las vacunas se utilizan en medicina como modificadores de la respuesta inmunológica. Así también sucede con la inmunoterapia con alérgenos. La inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas.

Algunos estudios han demostrado que los niveles de IgE alérgeno específica aumentan inicialmente y posteriormente decaen hasta los niveles basales después de unos meses, mientras que la liberación de histamina por los basófilos o la sensibilidad del órgano diana disminuyen al mismo tiempo (31). Los anticuerpos IgG inducidos por inmunoterapia pueden actuar como anticuerpos bloqueadores de alérgeno, compitiendo con la IgE por la unión al alérgeno, bloqueando por lo tanto, la activación dependiente de IgE de los mastocitos. Además la inmunoterapia puede actuar reduciendo el reclutamiento de las células inflamatorias o la activación o liberación de los mediadores químicos, además de que pueden actuar modificando la respuesta del linfocito T ante posteriores estímulos alérgicos naturales (32).

Hay varios tipos de reacciones alérgicas, tanto sistémicas como locales, que ocurren con la inmunoterapia con alérgenos.

Las reacciones locales ocurren en la zona de inyección. Se pueden dividir entre reacciones que ocurren entre los 20 a 30 minutos y las que ocurren 30 minutos después de la administración de la inyección, observando la presencia de roncha, eritema, inflamación subcutánea y prurito. Las reacciones sistémicas son reacciones que se caracterizan por síntomas y/o síntomas generalizados que ocurren lejos de la zona de inyección. Tales reacciones generalmente comienzan a los pocos minutos después de la inyección, y más raramente después de los 30 minutos. Dentro de las reacciones sistémicas se reportan urticaria, ataques asmáticos, e incremento de los síntomas de rinitis y el más raro choque anafiláctico(33). Luigi y col. (34) muestran evidencias de la seguridad de la inmunoterapia específica, reportando de 1968 a 1993 la administración de 300,086 inyecciones a 6319 pacientes que sufrían asma o rinitis alérgicas, encontrando 184 (0.061%) reacciones sistémicas que incluían: urticaria 59%, crisis asmáticas leves

24%, asma y urticaria 9% y rinitis 7%. Se dice por varios autores que el asma inestable es el mayor factor de riesgo para la inducción de reacciones adversas a la inmunoterapia.

Las contraindicaciones relativas de la inmunoterapia incluyen: enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias severas, enfermedades malignas, trastornos psicológicos severos, mal cumplimiento, asma grave no controlada mediante farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas (VEF por debajo del 70% del esperado después del tratamiento farmacológico adecuado), enfermedades cardiovasculares importantes, que aumentan el riesgo de efectos adversos por la adrenalina, niños menores de 5 años (35).

### **Antígeno de Cucaracha como agente causal de Asma**

De los 3500 miembros de la familia Blattidae, cinco especies de cucarachas están estrechamente relacionadas con el medio ambiente humano: *Blattella germánica linnaeus*, *Periplaneta americana linnaeus*, *Blatta orientalis linnaeus*, *Periplaneta australis fabricius* y *Supellium serville* (36). Estos insectos habitan frecuentemente áreas húmedas, calurosas, hacinadas y con condiciones higiénicas inadecuadas, lo cual se ve reflejado en las áreas urbanas y hogares de nivel socioeconómico bajo (37). Debido a su tendencia migratoria, en busca de alimentos y agua, representan un problema constante para establecimientos donde se conservan alimentos; y sus hábitos nocturnos la hacen difícil de controlar.

La cucaracha fue relacionada con alergia en 1943 cuando Lerner, reportó un exantema urticariano generalizado después de la exposición a la cucaracha (38,39). Las pruebas cutáneas fueron usadas por Wiseman y colaboradores en 1959 para determinar hipersensibilidad a la cucaracha (40). El asma por alergia a la cucaracha tuvo significado médico desde que Hellereich en 1962, sugirió la hipersensibilidad a estos alergenos (41).

Se sabe que el hombre se sensibiliza por vía respiratoria al inhalar las partes alérgicas del cuerpo y excretas de la cucaracha, los cuales se encuentran formando parte de los componentes del polvo casero, por lo que se ha considerado como un alérgeno perenne, ya que se puede encontrar durante todo el año; sin embargo existe un incremento en las exacerbaciones de asma en el invierno, debido a que las personas pasan mayor tiempo en ambientes cerrados; incluso se ha asociado el nacimiento durante el invierno como factor de riesgo para la sensibilización a los componentes de la cucaracha y el desarrollo de asma grave en la infancia (42, 43, 44,45).

Existen diversos estudios realizados en Estados Unidos, Francia, Madrid y Brasil en los que se han determinado las concentraciones de alergenos de cucarachas *Blattella germánica* y *Periplaneta americana* en el medio ambiente encontrando una estrecha relación en las concentraciones de dichos alergenos y la sensibilización a estos (46, 47, 48, 49, 50, 51, 52).

Los alérgenos de las cucarachas germánica y americana se han clonado, y recientemente se han revisado sus propiedades moleculares e inmunoquímicas. Los alérgenos de la cucaracha han sido identificados, cuantificados, purificados y clonados. En el caso de la cucaracha *Blattella* germánica, se han reportado Bla g 1 con un peso de 90Kd, Bla g 2 (aspartato proteasa), Bla g 4 (Calicin) y Bla g 5 (glutación transferasa) y de la *Periplaneta* americana los alérgenos clonados incluyen Per a 1, Per a 2 y Per a 3 (arylphorin). Dichos alérgenos son responsables de la respuesta con anticuerpos IgE en 40 a 60% de los pacientes alérgicos a cucaracha (53, 54, 55, 56, 57, 58). Diferentes proteínas de ambas cucarachas fueron separadas por inmunoblotting, con pesos moleculares de 60, 52, 49 y 12 KD las cuales se unen a anticuerpos IgE, dichos resultados sugieren la presencia de reacción cruzada de alérgenos de cucaracha germánica y americana (59, 60, 61).

Un estudio realizado por Bann y Nenita en 155 adultos atópicos, 67 niños atópicos y 63 niños no atópicos, encontró que aproximadamente el 50% de los individuos atópicos y más de la mitad de aquellos con asma tuvieron una reacción significativamente positiva contra el antígeno de cucaracha, reportando que de los componentes del polvo, la hipersensibilidad a la cucaracha ocupó el segundo lugar en prevalencia, y las malezas el tercero (62).

En México el Rodríguez y colaboradores reportaron que de 183 pacientes alérgicos encontraron que 106 fueron positivos a *Dermatofagoides*, 66 a cucaracha *B. Germánica* y 42 a polvo casero, lo cual concuerda con estudios realizados en otros países (63). Otro estudio realizado en el Hospital Infantil de México en 1991, para valorar la respuesta cutánea al alérgeno de cucaracha en pacientes alérgicos, se encontró que de 318 pacientes, 87 presentaron prueba cutánea positiva, 32 tuvieron IgE total elevada, reportando que el grupo etario más frecuentemente afectado fue el escolar con límites de edad entre 5 y 12 años (64).

En los últimos diez años el conocimiento acerca de los componentes de la cucaracha, y su capacidad para sensibilizar a personas alérgicas, se ha incrementado, sin embargo en cuanto al manejo de estas personas poco se ha estudiado. Bann y colaboradores en 1988 evaluaron el papel de la inmunoterapia en pacientes con asma sensibilizados a la cucaracha, en 28 adultos, de los cuales 15 recibieron inmunoterapia con antígeno de cucaracha y los otros aeroalérgenos a los cuales habían presentado respuesta positiva, mientras que el otro grupo recibió inmunoterapia a los alérgenos inhalantes que habían resultado positivos excepto la cucaracha, evaluando los cambios en los síntomas, en el uso de medicamentos y el factor bloqueador de anticuerpos, con lo que demostraron que la inmunoterapia con antígeno de cucaracha disminuía los síntomas y el uso de medicamentos. Sin embargo el diseño del estudio no es ciego, aleatorio, y al mezclar otros alérgenos en la inmunoterapia hace que la evaluación de esta, presente variables de confusión que pudieran afectar los resultados(65).

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es eficaz y segura la inmunoterapia con extracto de cucaracha *Blattella germanica* en pacientes en edad pediátrica con asma e hipersensibilidad a los componentes de la cucaracha?

## **JUSTIFICACIÓN**

La cucaracha domestica ha sido identificada como un importante aeroalergeno intradomiciliario, muy común en la población urbana, y en hogares de medio socioeconómico bajo; no obstante los esfuerzos para exterminarlos con nuevos pesticidas.

Debido a que tiene la capacidad de sensibilizar a niños a temprana edad predisponiéndolos a sufrir asma grave, con elevación de la IgE total y específica; consideramos importante el evaluar el papel de la Inmunoterapia con extracto de cucaracha en aquellos pacientes sensibles a esta. Y de esta manera otorgar una mejor calidad de vida a los pacientes, mejorando los signos y síntomas, y disminuyendo el uso de fármacos antiasmáticos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con antígenos de cucaracha *B. Germanica*, en niños con asma e hipersensibilidad a los componentes de esta.

### **Objetivos específicos**

- a. Determinar la frecuencia de signos y síntomas en niños asmáticos que reciben inmunoterapia con extracto de cucaracha *B. germanica* comparando con un grupo placebo.
- b. Determinar la frecuencia de uso de medicamentos antiasmáticos en niños asmáticos que reciben inmunoterapia con extracto de cucaracha *B. germanica* comparado con placebo.

- c. Determinar la función pulmonar en niños asmáticos que reciben inmunoterapia con extracto de cucaracha *B. germánica* comparado con placebo.
- d. Determinar los valores de IgE específica a *B. germánica* en niños asmáticos que reciben inmunoterapia con dicho extracto comparado con placebo.

## **HIPÓTESIS**

La inmunoterapia con extracto de cucaracha *Blattella germánica* en niños asmáticos sensibles a esta, es eficaz y segura ya que disminuye los signos y síntomas, el uso de medicamentos, con mejoría en la función pulmonar y disminución de la IgE específica; sin presentar efectos adversos a la misma.

## **PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, doble ciego, controlado y aleatorio, que se realizara en los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes de 6 a 16 años, que acudan al servicio de Alergia del Hospital Infantil de México por primera vez.
2. Ambos géneros.
3. Con diagnostico de asma alérgica leve o moderada persistentes.
4. Pacientes con reactividad cutánea positiva únicamente a cucaracha *B. germánica*.
5. Que no hayan recibido inmunoterapia con alérgenos.
6. Que acepten por escrito participar en el estudio.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que presenten reactividad cutánea a múltiples alérgenos.
2. Pacientes con asma de etiología no alérgica.
3. Pacientes con otras patologías asociadas (Retraso en el desarrollo psicomotor, cardiopatías, inmunodeficiencias)

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que falten más de 6 ocasiones consecutivas a la aplicación de la inmunoterapia.
2. Pacientes que durante el periodo de estudio se les diagnostique alguna enfermedad agregada.

## **CRITERIOS DE EFICACIA**

1. Disminución de los signos y síntomas de la enfermedad.
2. Disminución en el uso de medicamentos antiasmáticos.
3. Mejoría en la función pulmonar.
4. Disminución de la IgE específica en suero.

## **CRITERIOS DE FALLA**

1. Pacientes que presenten reacciones leves persistentes o graves, atribuidas a la inmunoterapia.
2. Pacientes en quienes empeoren sus síntomas y la función pulmonar requiriendo de incremento en el uso de medicamentos antiasmáticos.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio cuentan con Historia Clínica Pediátrica y Alérgica, así como valoración clínica y espirometría basal, con lo que se clasificaron en uno de los cuatro niveles de gravedad del asma, y de acuerdo a esto se inicio el tratamiento preventivo y de alivio rápido. Utilizando la Fluticasona (Flixotide) como preventivo, determinando la dosis de acuerdo a la gravedad del asma, y el Salbutamol (Ventolin) para alivio rápido, utilizandolo por razón necesaria.

Se formaron dos grupos al azar, de acuerdo a las tablas de números aleatorios. En donde el grupo A recibió inmunoterapia subcutánea con extracto de cucaracha *B. germanica* y el grupo B placebo con solución fisiológica por vía subcutánea (ver anexo de inmunoterapia); administrándose 2 veces por semana durante 7 meses, una vez por semana durante dos meses, continuando cada dos semanas por dos meses y la última dosis con un intervalo de 3 semanas, con lo cual se completo un año de tratamiento con inmunoterapia. La inmunoterapia fue preparada por la Química del servicio de Alergia, quien es la única en saber quien recibirá la inmunoterapia con extracto de cucaracha o placebo. La cual fue aplicada por vía subcutánea por la Dra. Consuelo Salgado Rabadán en el laboratorio de Alergia del Hospital Infantil de México, quien vigiló la presencia o no de reacciones adversas.



La valoración de la mejoría de los signos y síntomas, y el uso de medicamentos antiasmáticos, se realizó directamente con los pacientes e indirectamente con los datos obtenidos del diario que se le otorgo al paciente, los cuales se cuantificaron al número de días que presentaron: tos, sibilancias, dificultad respiratoria, rinorrea, obstrucción nasal, estornudos y prurito nasal. Así como el número de días en que utilizaron tratamiento de rescate (salbutamol) o preventivo (Fluticasona),(ver anexo de Diario de signos y síntomas, y uso de medicamentos).

El estudio de la función pulmonar se realizó al inicio de la inmunoterapia, y cada tres meses durante el año de su administración (ver anexo de espirometría).

La determinación de IgE sérica específica a la cucaracha *B. germanica* se realizó por técnica ELISA (pharmacia diagnostis) al inicio, a los seis y doce meses de administración de la inmunoterapia (ver anexo de determinación de IgE por Técnica de ELISA).

Con lo que eficacia se definió como la disminución de los signos y síntomas, disminución en el uso de medicamentos antiasmáticos, disminución de la IgE específica y mejoría en las pruebas de función pulmonar.

La seguridad se evaluará con la ausencia de efectos secundarios a la inmunoterapia (locales o sistémicos).

## **VARIABLES**

### Variable Independiente

- Inmunoterapia

### Variable Dependiente

- Signos y síntomas
- Función pulmonar
- IgE sérica

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

### **Recursos Humanos**

Dra. Consuelo Salgado Rabadán  
Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Dr. Miguel Angel Rosas Vargas  
Jefe de Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

Dra. Blanca E. Del Río Navarro  
Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Dr. Juan José Luis Sierra Monge  
Subdirector de Enseñanza  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Q.F.B. Lourdes Lerma  
Jefe de Laboratorio de Alergia  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

### **Recursos Materiales**

1. Extracto de cucaracha *B. germanica* en unidades de nitrógeno protéico.
2. Frascos de cristal estéril de 10ml.
3. Solución fisiológica 0.9%
4. Jeringas de insulina
5. Alcohol
6. Algodón
7. Lancetas
8. Papel Bond tamaño carta
9. Equipo de tratamiento de Choque (antihistamínico, esteroide, adrenalina, broncodilatadores inhalados, oxígeno, equipo de intubación, venoclisis)
10. Espirómetro
11. Lavador automático LP35 y Espectrofotómetro LP400 (Diagnostics Pasteur)

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para analizar la distribución de datos mediante tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión, histogramas, graficas de pastel y curvas de normalidad.

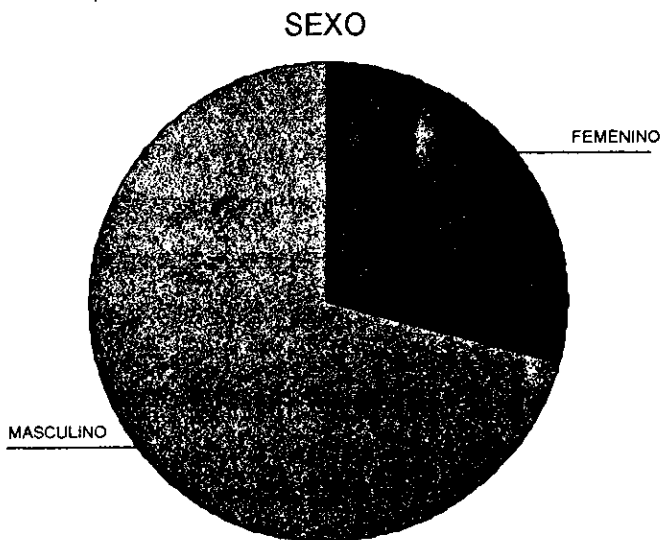
Los resultados de las diferentes variables se analizaron mediante pruebas de hipótesis no paramétricas para muestras independientes para comparar dos medias (U Mann-Whitney o Wilcoxon).

También se utilizó ANOVA no paramétrica de una vía para grupos pareados, para comparar más de dos medias ( $\chi^2$  de Friedman y Kendall's).

En todos los resultados la significancia estadística se fijo con una  $\alpha$  de 0.05 con intervalos de confianza de 95%.

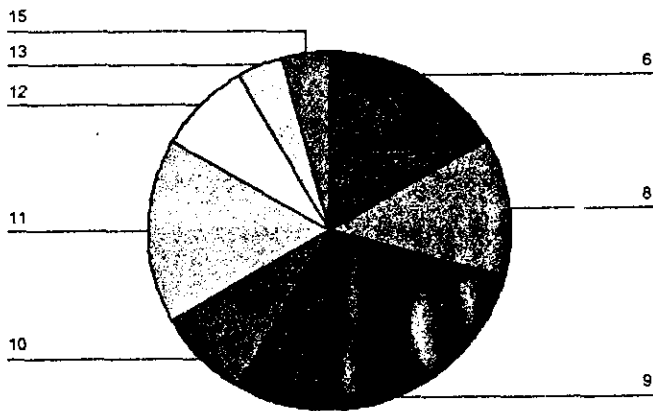
## RESULTADOS

Se incluyeron al estudio voluntariamente 24 pacientes asmáticos sensibles a la cucaracha detectado por prueba cutánea por técnica de Prick, de acuerdo con los criterios antes descritos. De los cuales 7 eran del sexo femenino (29.2%) y 17 del sexo masculino (70.8%) (ver figura 1).

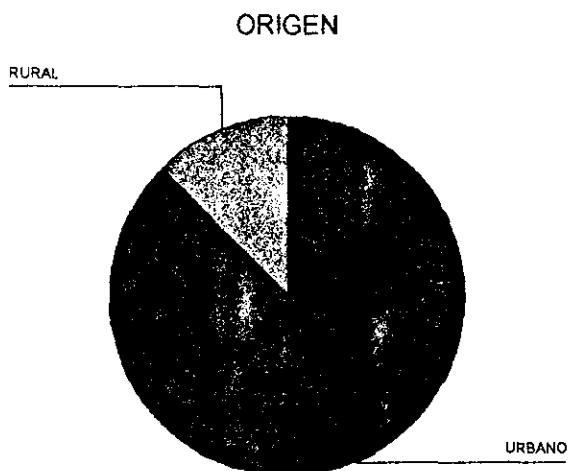


Con un rango de edad de 6 a 15 años, con una media de 9 años (ver figura 2). De los 24 pacientes que ingresaron el 50% tenía antecedente de atopía positivo.

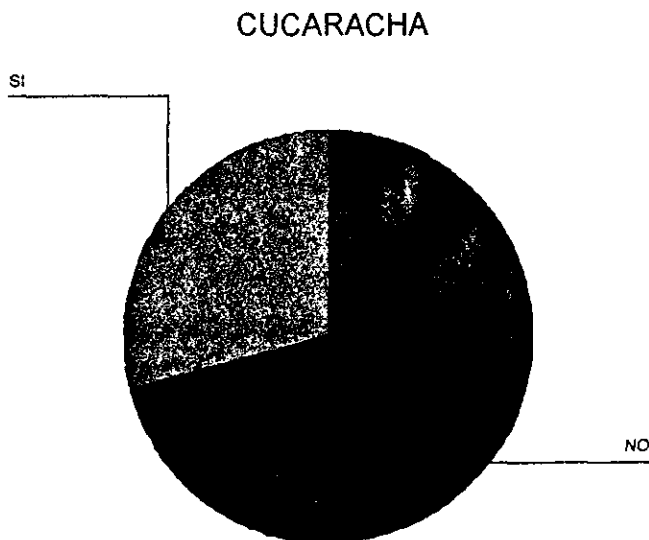
### EDAD



El 87.5% (21 pacientes) provenían de medio urbano y el 12.5% de un medio rural (ver figura 3).

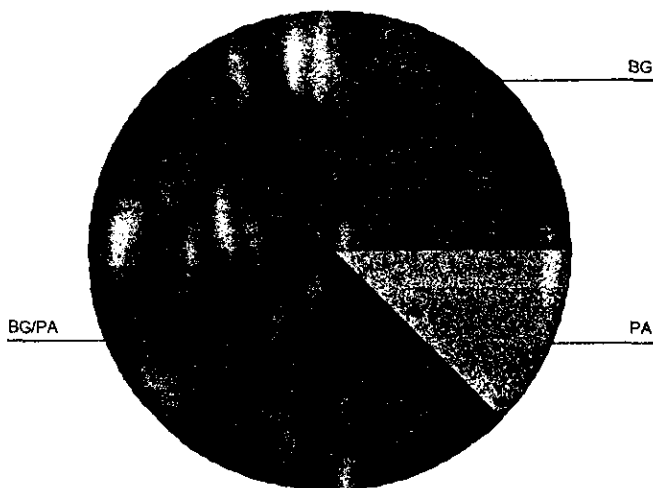


El 70.8% (17 pacientes) referían no haber visto cucarachas en su domicilio, y tan sólo 7 (29.2%) refirieron contar con dicha plaga, a pesar de tratar por diferentes medios de desaparecerla (ver figura 4).



Los 24 pacientes contaban con diagnóstico de asma leve persistente, y 20 de ellos (83.3%) también cursaban con diagnóstico de rinitis alérgica. Los rangos de eosinófilos variaban de 100 a 700 mm<sup>3</sup>, con una media de 300 eosinófilos por mm<sup>3</sup>. A los 24 pacientes se les realizaron pruebas cutáneas por técnica de Prick a inhalantes (incluyendo cucarachas *Blattella germánica* y *Periplaneta americana*) y alimentos. Resultando positivas únicamente a extractos de cucaracha; 6 pacientes (25%) a *Blattella germánica*, 3 (12.5%) a *Periplaneta americana* y 15 (62.5%) a ambas (ver figura 5).

### PX CUTANEAS



En la evaluación de los signos y síntomas, se observó una disminución estadísticamente significativa en el grupo que recibió inmunoterapia con extracto de cucaracha *B. germánica*, en la frecuencia de presentación de tos y sibilancias con una  $p < 0.01$  con la prueba de U Mann-Whitney. Así como en el uso de salbutamol y esteroides inhalados con una  $p < 0.01$ . Mientras que los síntomas nasales no presentaron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los dos grupos ( $p > 0.05$ ).

La comparación en la concentración de IgE específica entre el grupo con inmunoterapia con extracto de cucaracha y el grupo placebo, al inicio (basal) de la inmunoterapia no presentó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos; sin embargo la determinación que se realizó a los 6 meses de iniciado el tratamiento presentó un incremento significativo en la IgE específica en el grupo con inmunoterapia con extracto de cucaracha con una  $p < 0.05$ . En la determinación de IgE sérica al final del tratamiento se observó una disminución en su concentración en el grupo con inmunoterapia con extracto de cucaracha, sin ser estadísticamente significativo con una  $p > 0.06$ .

En las pruebas de función pulmonar no se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con  $p > 0.05$  tanto para los valores de VEF1 y VEF 25-75 en las 5 mediciones que se realizaron durante el estudio.

En relación a la seguridad únicamente un paciente del grupo con inmunoterapia específica presentó una reacción local (roncha de 0.5 cm) en las últimas concentraciones del esquema de inmunoterapia, sin considerarse como indicación para suspender la misma.

## **DISCUSIÓN**

En estudios previos se ha demostrado que los antígenos de cucaracha son importantes componentes del polvo de casa. En los últimos 10 años se ha sugerido que estos antígenos son causa significativa de asma, sobre todo en áreas urbanas. Estos estudios indican que un alto porcentaje de pacientes con asma presentan pruebas cutáneas positivas e IgE sérica específica a la cucaracha.

Con el presente estudio demostramos una correlación positiva entre pruebas cutáneas e IgE específica a la cucaracha *B. germanica*, en un grupo de pacientes asmáticos, en los que el 87% viven en áreas urbanas. Por tratarse de un aeroalergeno perenne los pacientes tienden a sensibilizarse a temprana edad y desarrollar asma grave y debido a que la erradicación de dicho insecto suele ser difícil, aun con los nuevos insecticidas, consideramos conveniente evaluar el papel de la inmunoterapia con extracto de cucaracha en este grupo de pacientes.

Con el presente estudio demostramos que la inmunoterapia con antígeno de cucaracha *B. germanica* produce incremento inicial y una disminución posterior de la IgE específica a la cucaracha, lo cual se ha demostrado previamente en estudios con inmunoterapia dermatofagoides y pólenes (66, 67). Lo ideal sería haber determinado niveles de anticuerpos bloqueantes IgG y Subclases de IgG. Encontramos también una disminución estadísticamente significativa de los

síntomas bronquiales, en el grupo tratado con inmunoterapia con extracto de cucaracha, reflejándose esto en el uso de medicamentos antiasmáticos. No así con los síntomas nasales y las pruebas de función pulmonar, los cuales durante el año de administración de inmunoterapia específica no mostraron cambios significativos.

## **CONCLUSIONES**

Consideramos que con los resultados que apporto el presente estudio podemos demostrar que la inmunoterapia específica con extracto de cucaracha *Blattella germanica* es eficaz y segura en pacientes asmáticos sensibles a esta. Favoreciendo una mejor calidad de vida, con la disminución de los signos y síntomas bronquiales, y el uso de medicamentos antiasmáticos.



## **ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

México, D.F. a        de        de 1999.

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO DE LOS PADRES O TUTORES.**

Por medio de la presente acepto que mi hijo (a)  
Participe en el estudio de "Eficacia y seguridad de la inmunoterapia con extracto de cucaracha *Blattella germanica* en pacientes asmáticos sensibles a los componentes de la cucaracha", el cual se realizara en el servicio de Alergia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". El cual se realizara en niños asmáticos alérgicos a la cucaracha, para lo que se harán dos grupos de niños, a un grupo se le aplicara la vacuna (inmunoterapia) con partes de la cucaracha y otro grupo se le aplicara solución fisiológica sin partes de cucaracha (placebo), durante un año; sin que el médico ni yo sepamos a que grupo pertenece mi hijo (a), siendo necesario que acuda al Hospital Infantil de México para que se la apliquen dos veces por semana. Se me ha explicado que la vacuna puede presentar aún que poco frecuentes, efectos adversos como: la presencia de roncha en el sitio de la aplicación de la vacuna, incremento de los síntomas de la enfermedad de mi hijo, y con menos frecuencia choque anafiláctico.

Se me informó que durante el estudio se le realizarán 5 estudios de función pulmonar, en los cuales lo único que tiene que hacer mi hijo (a) es soplar con fuerza; y le tomarán 3 ml de sangre al inicio, a los 6 y 12 meses del tratamiento con vacuna para buscar anticuerpos (IgE) que produce mi hijo contra la cucaracha. Además de llenar un diario del estado de salud de mi hijo. Hice todas las preguntas que considere convenientes, sin quedarme duda sobre el estudio, por lo cual autorizo que a mi hijo se le aplique la vacuna; pero a la vez declaro que me reservo el derecho de retirarlo del estudio en el momento que lo decida, sin que esto repercuta en la atención de mi hijo en esta Institución.

### **ATENTAMENTE**

Nombre y Firma del Padre o Tutor

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Testigo

Nombre y Firma del Testigo

Nombre y Firma del Investigador

## ANEXO DE INMUNOTERAPIA

Concentración de UNP (Unidades de Nitrógeno Protéico) de antígenos de cucaracha B. germánica por ml y esquema de inmunoterapia en pacientes de grupo con inmunoterapia específica. El grupo placebo recibirá el mismo esquema y cantidades en mililitros pero con solución fisiológica 0.9%.

### INMUNOTERAPIA DURANTE UN AÑO

#### PRIMER MES

FRASCO A 0.5 PNU - ml

#### SEMANA

No 1	0.1	ml	=	0.05	PNU
No 2	0.2	ml	=	0.1	PNU
No 3	0.4	ml	=	0.2	PNU
No 4	0.6	ml	=	0.3	PNU

#### SEGUNDO MES

FRASCO A 5 PNU - ml

#### SEMANA

No 1	0.1	ml	=	0.5	PNU
No 2	0.2	ml	=	1	PNU
No 3	0.3	ml	=	1.5	PNU
No 4	0.4	ml	=	2	PNU

#### TERCER MES

FRASCO B 50 PNU - ml

#### SEMANA

No 1	0.1	ml	=	5	PNU
No 2	0.2	ml	=	10	PNU
No 3	0.3	ml	=	15	PNU
No 4	0.4	ml	=	20	PNU

#### CUARTO MES

FRASCO C 500 PNU - ml

#### SEMANA

No 1	0.05	ml	=	25	PNU
No 2	0.1	ml	=	50	PNU
No 3	0.15	ml	=	75	PNU
No 4	0.2	ml	=	100	PNU

QUINTO MES

FRASCO D 500 PNU - ml

SEMANA

No 1 0.25 ml = 125 PNU  
No 2 0.3 ml = 150 PNU  
No 3 0.35 ml = 175 PNU  
No 4 0.4 ml = 200 PNU

SEXTO MES

FRASCO E 500 PNU - 1 ml

SEMANA

No 1 0.45 ml = 225 PNU  
No 2 0.5 ml = 250 PNU  
No 3 0.55 ml = 275 PNU  
No 4 0.6 ml = 300 PNU

SEPTIMO MES

FRASCO F 1000 NPU - 0.5 ml

SEMANA

No 1 0.2 ml = 400 PNU  
No 2 0.25 ml = 500 PNU  
No 3 0.3 ml = 600 PNU  
No 4 0.35 ml = 700 PNU

DEL OCTAVO AL DECIMOSEGUNDO MES SE ADMINISTRARAN 700 UNIDADES (NPU) DE LA SIGUIENTE MANERA:

Dos meses una vez por semana.

Dos meses cada 15 días.

Un mes cada 21 días.

\* **TOTAL DE DOSIS 70**  
\*\* **TOTAL DE NPU por paciente 17.454**

# DIARIO DE SALUD

NOMBRE:  
 REGISTRO:  
 NUMERO DE PACIENTE:  
 FECHA:

## LUNES

	TOS		SIBILANCIAS		DIFICULTAD RESPIRATORIA		CATARRO		NARIZ TAPADA		ESTORNUDO		COMEZÓN EN NARIZ		VENTOLIN (salbutamol)		FLIXOTIDE (fluticasona)		
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
7 de la mañana																			
8 de la noche																			

## ANEXO DE PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR

En Enero de 1977, la sociedad Americana de Tórax (ATS del inglés American Thoracic Society) publicó los resultados del consenso sobre espirometría. Donde se aprobaron los principios metodológicos y se normaron las especificaciones de los dispositivos de medición.

Se deben considerar los siguientes elementos para que una espirometría sea válida:

1. Metodología adecuada para la realización de las pruebas
2. Calificación del personal que la va a realizar
3. Validación del equipo
4. Aplicación de los valores predichos adecuados a la población a estudiar.

El estudio puede realizarse en posición de pie o sentado, siendo preferible la posición de pie pues se logra mayor exactitud.

Es adecuado siempre revisar antes de iniciar un estudio, la calibración del aparato, identificar al paciente con sus datos personales (nombre, sexo, edad, peso, estatura y valores predichos correspondientes), explicar con toda claridad los movimientos respiratorios que tendrá que realizar y enfatizar la necesidad de aportar su máximo esfuerzo. Durante la prueba debe realizarse: una inspiración profunda seguida inmediatamente de una espiración máxima y prolongada.

Los criterios de la ATS para que una espirometría sea válida son:

1. Realización de tres maniobras espiratorias forzadas aceptables. No deben hacerse mas de ocho maniobras consecutivas, ya que la fatiga muscular altera los resultados y/o puede producir broncoespasmo.
2. Evitar la presencia de los siguientes eventos: tos, falso inicio, terminación temprana de la espiración.
3. Esfuerzo inconstante.
4. Variabilidad excesiva, las tres mejores no deben variar por más de 5%.

## ANEXO DE DETERMINACIÓN DE IgE ESPECIFICA POR TÉCNICA DE ELISA

1. Colocar Los discos de referencia, los discos de controles (si es necesario) y los discos con el alérgeno de estudio
2. Añadir los reactivos de referencia, controles y muestra de suero en los pozos correspondientes
3. Incubar la placa a 37°C por una hora
4. Lavar la placa 5 veces
5. Agregar rapid East a cada pozo
6. Incubar la placa a 37°C por una hora
7. Lavar la placa 5 veces
8. Agregar el sustrato
9. Incubar la placa a 37°C por una hora
10. Agregar solución de paro
11. Leer a 405nm

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institute of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): Department of Health and Human Service (Pub. No.92.309), 1992.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Asthma Educations and Prevention Program. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda (MD): NHLBI/WT/HTTO (Pub. No. 95-3659), 1995.
3. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2. Guidelines for de diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Institute of Health (Pub. No. 97-4051), 1997.
4. Hogg JC. The pathology af asthma. En: Holgate ST. Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment. Londres: Academic Press. 1993:17-25.
5. Evans R, Mullally D, Wilson RW. National trends in asthma: Morbidity and Mortality of Asthma in the United States. Chest 1987; 91: 658-664.
6. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R III. National Survey of Prevalence of Asthma Among Children in the United States 1976-1980. Pediatrics 1988: 81:1-7.
7. Baeza-Bacab MA. Prevalencia del Asma en México. En Sienra-Monge JLL. Alergia e Inmunología. México, D.F.: Mc Graw-Hill/Interamericana, 1997: 155-160.
8. Tatto-Cano MI, Sanin-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. Salud publica Mex 1997; 39:497-506.
9. Wisson LS, Gihelsohn Am, Szklo M, Stafield B, Mussman et al. Poverty, race and hospitalization for asthmatic children. Am J Public Health 1988: 777-781.
10. Von Mutius E. Difference in prevalence of asthma between East and West Germany: The role of atopic sensitization. Eur Respir J 1993:6 Suppl 17: 223- 225.
11. Nelson H. The Natural history of asthma. Ann Allergy 1991: 66: 196-203.
12. Gazca-Aguilar A, Ortega-Cisneros M, Del Río-Navarro B, Sienra-Monge JLL. Fisiopatología del asma. Alergia 1998: 45: 92-97.
13. Serafin WC. Current concepts: Mediators of Immediate Hypersensitivity reaction. N Engl J Med 1987: 317:62-65.
14. Kaliner M. Asthma and mast cell activation. J Allergy Clin Immunol 1989: 83: 510-520.
15. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectines. J Clin Invest 1993: 91:378-387.
16. Montefar TS, Holgate ST, Howard PH. Leukocytes endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. Eur Resp J 1993: 6: 1044-1054.

17. Casale T. Neuromechanisms on asthma. *Ann Allergy* 1987; 59:391-397.
18. Nsouli TM, Nsouli SM, Bellanti JA. Neuro Immunoallergic inflammation: New pathogenetic concepts and future perspective of immediate and late allergic reactions. *Ann Allergy* 1988; 60:379-389.
19. Barnes PJ. Neuropeptides and Asthma. *ACI International* 2000; 12: 54-59.
20. Muller GA, Eigen H. Pediatric pulmonary function test in asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1243-57.
21. Ortega-Cisneros M, Ramos -García B, Espinola-Reyna G, Siembra-Monge JLL. Pruebas de función pulmonar en pediatría. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1997; 54: 47-53.
22. Eigen H. Pulmonary function testing: a practical guide to its use in pediatric practice. *Pediatr Rev* 1986; 7: 235-239.
23. National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. VI Managing Allergy in the Asthma Patient. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 473-476.
24. Nelson HS. Beta adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995;333:499-506.
25. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988;319: 486-494.
26. Kidney J, Dominguez M, Taylor RM, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1907-1911.
27. Furukawa CT: Antiasthma agents. Cromolyn sodium and nedocromil sodium. *Immunol Clin North Am* 1990;10: 503-514.
28. Wasserfallen JB, Baraniuk JN. Clinical use of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 177-182.
29. Claesson HE, Dahlen SE. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti asthmatic drugs. *J Inter Med* 1999; 245: 205-227.
30. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; I:1572-3.
31. Malling HJ, Skov PS, Permin H, Norn S, Weeke B. Basophil Histamine release and humoral changes during immunotherapy. Dissociation between basophil-bound specific IgE serum value, and cell sensitivity. *Allergy* 1982; 37:187-190.
32. Stephen R, Stephen J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-164.
33. Rogala B. Risk and safety of immunotherapy. *Allergy* 1998;53: 473-476.
34. Luigi A, Senna G, Mezzelani P, Pappalard G. Safety of specific immunotherapy: a retrospective study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 250-254.
35. Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48: 9-35.
36. BannCK. Cockroach Allergies and Cockroach Asthma. *The Am J of Asthma and Allergy for Pediatricians* 1990; 3: 228-233.



37. Sarpong B, Hamilton RG, Eggleston PA, Franklin A. Socioeconomic status and race as risk factors for cockroach allergen exposure and sensitization in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1393-1401.
38. Lerner MF, Roth EM, Willis ER. The medical and veterinary importance of cockroaches. *Smithsonian Miscellaneous Collection* 1957;134:1-149.
39. Roth EM, Willis ER. Cockroaches. *Smithsonian Miscellaneous Collection* 1957: 134:29.
40. Wiseman RD, Woodin WG, Miller BC, Meyers MA. Insect allergy as a possible cause of inhalant sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1959; 30: 191-197.
41. Hellereich E. Evaluation of skin tests with insects extracts in various allergic diseases. *Ann Allergy*. 1962; 20: 805-809.
42. Lehrer SB, Elliot W, Menon P, Stankus RP. Comparison of cockroach allergenic activity in whole body and fecal extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 574-580.
43. Sarpong SB, Karrison T. Season of birth and cockroach allergen sensitization in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 566-568.
44. Bann K. Study on cockroach antigen as a probable causative agent in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 357-365. }
45. Zwick H, Popp W, Sertl K, Rauscher H, Wanke T. Allergenic structures in cockroach hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:626-630.
46. Schou C, Fernandez E, Lockey R, Lowenstein H. Environmental assay for cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 828-834.
47. Bann K, Wilson M, Price K, Kambara T. Cockroach-allergen study: Allergen patterns of three common cockroach species probed by allergic sera collected in two cities. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1073-1080.
48. Pollart S, Smith T, Morris E, Gelber L, Platts T, Chapman M. Environmental exposure to cockroach allergens: Analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87: 505-510.
49. Blay F, Sanchez J, Hedelin G, Perez A, Verot A, Chapman M, Pauli G. Dust and airborne exposure to allergens derived from cockroach (*Blattella germanica*) in low-cost public housing in Strasbourg (France). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 107-112.
50. Sastre J, Ibañez M, Lombardero M, Laso M, Lehrer S. Allergy to Cockroach in patients with Asthma and Rhinitis in an Urban Area (Madrid). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 1996; 51: 582-586.
51. Santos B, Chapman M, Aalberse R, Vailes L, Ferriani V, Oliver C, Rizzo M, Candida M. Cockroach allergens and asthma in Brazil: Identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 329-337.
52. Bann K. Cockroach Allergies and Cockroach Asthma. *The Am J Asthma Allergy Pediatricians* 1990;3: 228-233.

53. Pollart S, Mullins D, Vailes L. Identification, quantitation, and purification of cockroach allergens using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 511-521.
54. Sampson B, Wood R, Karrison T, Eggleston P. Cockroach allergen (Bla g 1) in school dust. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 486-492.
55. Helm R, Cockrell G, Stanley J, Brenner R. Isolation and characterization of a clone encoding a major allergen (Bla g Bd90K) involved in IgE-mediated cockroach hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:172-180.
56. Vailes L, Kinter M, Arruda K, Chapman M. High-level expression of cockroach allergen, Bla g 4, in *Pichia pastoris*. *J Allergy Clin Immunol* 1998: 101: 274-280.
57. Wang N, Lee M, Wu C. Immunologic characterization of a recombinant American cockroach (*Periplaneta americana*) Per a 1 (Cr-PII) allergen. *Allergy* 1999;54: 119-127.
58. Wu C, Lee M, Liao S. Isolation and preliminary characterization of cDNA encoding American Cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995: 96: 352-359.
59. Wu C, Luo S, Wong D. Analysis of cross-reactive allergens from American and German cockroaches by human IgE. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1997;52: 411-416.
60. Wu C, Wang N, Lee M. Cloning of the American cockroach Cr-PII allergens: Evidence for the existence of cross-reactive allergens between species. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 832-840.
61. Pascual C, Crespo J, San Martin S. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach and chironomids. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1997: 52: 514-520.
62. Bann K, Nenita S. A comparative study of prevalence of Skin Hypersensitivity to cockroach and house dust antigens. *Annals of Allergy* 1978;41: 333-336.
63. Rodríguez R, Rojo M, López J, Gasca M. Comparación entre extractos de cucaracha, polvo casero y *Dermatofagoides* con pruebas intradérmicas en pacientes alérgicos. *Revista Alergia México* 1996: 43:139-142.
64. Williams M, Sienna J, Del río B. Respuesta cutánea al alérgeno de la cucaracha en pacientes alérgicos. *Revista Alergia México* 1991;38:139-143.
65. Bann K, Jonson J, Morgan C, Chang J. The role of Immunotherapy in Cockroach Asthma. *Journal of Asthma* 1988;25: 205-218.
66. Mc Hugh S, Bridget D, Kemeny D, Patel S, Ewan W. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatofagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 521-531.
67. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, What R, Michel F. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 439-445.