



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

ISMAEL COSIO VILLEGAS

DESCRIPCIÓN DE LA MICOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA
PRODUCIDA POR RHIZOPUS NIGRICANS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

QUE PRESENTA:
JUANCARLOS MANUEL VELÁSQUEZ RODRÍGUEZ

TUTORES DE TESIS

DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ DR. LUIS MANUEL TERAN JUÁREZ



CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE DEL 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Titular de la Dirección de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Titular de la Subdirección de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Titular del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez
Profesor Titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Fernando Ramírez Jiménez
Tutor del trabajo de investigación

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi tía y mi abuelo, quienes desde mi infancia fueron y han sido mis más grandes ejemplos de esfuerzo, trabajo y dedicación, siempre atentos ante mis necesidades, y siempre motivándome a continuar mis estudios.

A mis hermanas, quienes han sido apoyo y motivación en todo momento.

A mis maestros y amigos Dr. Luis M. Terán, Dr. Gandhi Pavón, y Dr. Fernando Ramírez, a quienes les agradezco su tiempo, paciencia y su dedicación a la enseñanza, a quienes les debo mis conocimientos y de quienes siempre recordare la manera cálida en la que me enseñaron el arte de la alergología. De manera especial agradezco a mi tutor de tesis Dr. Fernando Ramírez por el tiempo dedicado a este trabajo, así como sus consejos y apoyo.

A mis pacientes, quienes han sido para mí el libro de conocimiento absoluto, el cual continuare leyendo y aprendiendo para darles la mejor atención.

A mi prometida Dra. Lynnette Luque para quien no existen palabras de agradecimiento que sean suficientes, quien me motivo para lograr mis objetivos y ha sido mi impulso para salir adelante y exigirme ser mejor persona día con día.

ÍNDICE

I.	Titulo	5
II.	Resumen	6
III.	Marco Teórico	7
	a. Antecedentes	7
	b. Definición	9
	c. Epidemiología	9
	d. Impacto en la salud mundial del asma provocada por hongos.....	10
	e. Etiopatogenia.....	10
	f. Cuadro clínico	13
	g. Criterios diagnósticos.....	13
	h. Clasificación	16
	i. <i>Rhizopus nigricans</i>	17
	j. Detección de sensibilidad alérgica	19
	k. Tratamiento	20
IV.	Justificación	23
V.	Objetivos.....	24
	a. Objetivo general.....	24
	b. Objetivos específicos.....	24
VI.	Hipótesis.....	25
VII.	Material y métodos.....	26
	a. Tipo de estudio	26
	b. Método	26
	c. Población.....	26
	d. Criterios de inclusión	26
	e. Criterios de exclusión	27
VIII.	Análisis estadístico	27
IX.	Resultados	33
X.	Discusión	45
XI.	Conclusiones	51
XII.	Bibliografía	52
XIII.	Anexo 1	55

TITULO

DESCRIPCIÓN DE LA MICOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA
PRODUCIDA POR *RHIZOPUS NIGRICANS*

RESUMEN

Antecedentes: La micosis broncopulmonar alérgica (MBPA) es una enfermedad de la vía aérea inferior causada por una reacción de hipersensibilidad (tipo I y III) a hongos ambientales, siendo el más común *aspergillus fumigatus*.

Justificación: Existe poca información sobre el comportamiento la MBPA, así como una prevalencia en nuestro entorno. En la literatura internacional se han descrito 2 reportes de MBPA producida por *Rhizopus spp*, actualmente en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se han identificado pacientes con diagnóstico de MBPA asociado a *Rhizopus spp*, dándoles seguimiento con la finalidad de caracterizar esta enfermedad en nuestro medio.

Objetivo general: Realizar una descripción de la prevalencia y de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con MBPA producida por *Rhizopus nigricans*

Hipótesis: La micosis broncopulmonar alérgica producida por *Rhizopus nigricans* en la población del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias presenta características clínicas y epidemiológicas distintas a lo ya reportado en otras poblaciones con pacientes con MBPA asociadas a *Rhizopus nigricans* y/o diferentes hongos.

Material y métodos: Estudio es de tipo ambiespectivo, observacional, descriptivo y transversal, donde se realizó revisión de expedientes clínicos de los pacientes con sospecha y diagnóstico confirmado de ABPA/MBPA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), valorados por el servicio de alergología e inmunología clínica en los últimos 2 años.

Resultados: Se identificaron 47 pacientes con sospecha de ABPA/MBPA, se realizó diagnóstico definitivo en 15 de ellos, 6 con asociación a *Rhizopus nigricans* y 9 con asociación a otros hongos, incluyendo ABPA. Del grupo de pacientes asociado a *Rhizopus nigricans* se excluyó 1 caso quedando con 5 pacientes. 80 % (n=4) correspondía al género masculino, con predominio de pacientes pediátricos, con mediana de edad en 9, el 100% presentaba diagnóstico de asma, sensibilización alérgica a *Rhizopus nigricans* en la totalidad de casos. Los 4 pacientes recibieron tratamiento con esteroide sistémico a dosis de prednisona 0.5 mg/kg/día o su equivalente por al menos 4 semanas. La respuesta al tratamiento se evaluó con IgE total como se efectúa en ABPA, observando un descenso de 50.86 (27.6 – 69.2) %, con valor basal 1821 UI/ml (971 – 3233) y una disminución a 720 UI/ml (527 – 1417) ($p=0.003$). Niveles de eosinófilos séricos mostraron una disminución significativa de 540 (400 – 1000) a 200 (126 – 210) ($p=0.003$). En pruebas de funcionamiento respiratorio se identificó mejoría en la función pulmonar, en FEV1 basal (% predicho) 70 (68 – 78.5) a 84.5 (75 – 95) ($p=0.02$) así como en FVC basal 86 (78 – 94.5) a 95 (86 – 105) ($p=0.02$)

Conclusiones: Es importante no descartar MBPA ante un resultado negativo de IgE específica para *Aspergillus*, se ha demostrado que no es el único agente causal de este espectro clínico. En nuestro medio tenemos mayor proporción de pacientes pediátricos, sugerimos una búsqueda intencionada de sensibilidad alérgica a *Rhizopus* en aquellos pacientes con exacerbaciones de asma durante época de lluvia y quienes tengan respuesta policlonal con IgE elevada.

MARCO TEORICO

Introducción

La micosis broncopulmonar alérgica (MBPA) es una enfermedad de la vía aérea inferior causada por una reacción de hipersensibilidad (tipo I y III) a hongos ambientales, siendo el más común *aspergillus fumigatus*. Sin embargo, se ha descrito un síndrome denominado por algunos autores ABPA-Like, el cuál es causado por otros hongos no *Aspergillus*, a lo que se conoce hoy en día como MBPA. (1) Los agentes etiológicos que se han asociado son *Candida*, *Schizophyllum*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *fusarium*, *Penicillum*, *Rhizopus*, *Saccharomyces*, *Trichosporumn* etc.

En 1952 Hinson y cols. en el Reino Unido describieron una serie de pacientes asmáticos con infiltrados pulmonares recurrentes, eosinofilia periférica, y cultivos positivos para *aspergillus fumigatus*. (1,2)

El cuadro clínico típico incluye pacientes con asma no controlada, opacidades pulmonares recurrentes y bronquiectasias cilíndricas centrales. El diagnóstico oportuno de esta entidad cobra importancia debido a que las complicaciones tales como bronquiectasias pueden prevenirse. La sociedad internacional de micología humana y animal (ISHAM) constituye el principal grupo de trabajo de estudio de esta enfermedad (3)

Antecedentes

Dentro de los antecedentes históricos, de los que se tiene registro, la asociación entre afectación por hongos y enfermedad respiratoria de tipo alérgica se ha descrito al menos desde 1924 cuando se publicó por Cadham y col. el caso de tres granjeros quienes se encontraban expuestos a la roya (*Puccinia graminis*) un hongo que afecta diferentes granos de cereal, y quienes desarrollaron asma grave, presentando reacción cutánea positiva a este hongo. (4) Posteriormente en 1930, Hopkins describió el caso de un hombre de 37 años quien tenía antecedentes de múltiples exacerbaciones de asma así como episodios de bronquitis durante su

infancia, quién relacionaba los episodios de exacerbación de asma con el aroma de alimentos rancios, así como la exposición a telas de limpieza sin lavar, e inclusive presentó una exacerbación asmática al estar en contacto con troncos que se encontraban en un sótano húmedo, por lo que se colocaron placas de cultivo Sabouraud en el sótano identificando cuatro especies de hongos con los que se realizaron pruebas intradérmicas con suspensión fenolizada mostrando positividad para *Alternaria*. (5)

En 1930 Harry S. Bernton reportó el caso de una mujer de 34 años quien había presentado síntomas de asma de inicio a los 25 años, sin historia familiar de asma o rinitis alérgica, sin embargo, a los 16 años presentó diagnóstico de bronquitis y a los 23 años fue víctima de la epidemia influenza. Los síntomas del asma eran constantes y no se modificaban por las diversas temporadas, la tos era persistente. El olor a moho se identificó como el principal desencadenante de los síntomas de asma, Se le realizó prueba intradérmica con extracto de *Aspergillus fumigatus* resultando positiva a una dilución 1: 5,000 con presencia de rocha de 40 mm en su diámetro mayor. (6)

No fue hasta 1952 cuando Hinson, Moon y Plummer en el Reino Unido describieron una serie de 8 pacientes con asma, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica, quienes presentaron cultivos de tejido pulmonar positivos para *Aspergillus fumigatus*, llamando a este espectro: Aspergilosis bronco pulmonar alérgica (2)

Al momento, en la literatura internacional indexada solo se han publicado tres casos de micosis broncopulmonar alérgica debido a *Rhizopus sp*, el primero fue documentado en Francia en 1986 por Lirsac y col, quienes reportaron a un masculino de 44 años en quien identificaron infiltrados pulmonares, IgE total de 1400 UI/ml, eosinofilia de 4200/ mm³ y en la broncoscopia se reportaron datos de inflamación bronquial y tapones de moco, en el cual se identificó *Rhizopus* por medio de cultivo. Posteriormente se demostró sensibilidad alérgica por medio de RAST. (7)

Los siguientes dos casos reportados fueron 2 hermanos alemanes, un femenino de 7 años con diagnóstico de fibrosis quística y un masculino de 6 años previamente sano, quienes presentaron fiebre, disnea y sibilancias simultáneamente, se identificó IgE total en la paciente en 1500 kU/L, así como una disminución abrupta en FEV1, por lo que se sospechó en ABPA, sin embargo mostro resultados negativos para IgE específica y pruebas cutáneas, y al ampliar el panel de sensibilidad para hongos mostraron positividad para *Rhizopus nigricans* en ambos hermanos (8)

Definición

Desde la descripción por Hinson en 1952 de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) se han identificado a otras especies de hongos no *Aspergillus* que pueden causar un cuadro clínico y fisiopatológico similar al de ABPA llamando a esta entidad cómo micosis broncopulmonar alérgica (MBPA).

La micosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad alérgica compleja mediada por una respuesta inmune en contra de un hongo ofensivo, en la que la presentación clínica típica incluye asma no controlada, opacidades pulmonares recurrentes y bronquiectasias. (3)

Epidemiología

La MBPA se presenta tanto en pacientes adultos y pediátricos con asma y fibrosis quística. reportes de Sudáfrica, Irlanda, Nueva Zelanda, Arabia Saudita y China sugieren que el 2.5% de los pacientes adultos con asma presentan MBPA, sin embargo, la prevalencia es superior en el sur de Asia, especialmente en la India. Según la sociedad internacional de micología humana y animal (ISHAM) la prevalencia de sensibilización alérgica a *Aspergillus* en individuos asmáticos varía de un 5.5% a 38.5%. (3) Existe variabilidad con relación a la edad de presentación de la micosis broncopulmonar alérgica, estudios en India sugieren una edad de presentación entre los 30 y 40 años, sin embargo, en Korea y Japón se ha publicado

estudios revelando una edad de presentación entre 50 a 70 años. Dentro de las condiciones predisponentes encontramos a la fibrosis quística como el principal factor relacionado a la a micosis broncopulmonar alérgica en Europa y Estados Unidos, siendo ésta entidad rara en pacientes asiáticos en los que el principal factor relacionado ha sido el asma. (9)

El impacto en la salud mundial del asma provocada por hongos

Se estima que existen al menos 300 millones de personas con asma alrededor del mundo y que se presentará un aumento a 400 millones para el año 2025. Se han identificado a los hongos como uno de los factores desencadenantes del espectro de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, las cuales pueden variar desde asma, rinosinusitis fúngica alérgica, micosis broncopulmonar alérgica, y asma grave con sensibilidad alérgica a hongos. De manera habitual, los individuos sanos llegan a inhalar alrededor de 1000 esporas de hongos diario, por lo que sí el aclaramiento de estas esporas falla, los hongos pueden llegar a crecer e invadir el tejido pulmonar causando enfermedad. Asimismo, se requiere de un balance apropiado entre la respuesta inmune de aclaramiento de dichas esporas sin llegar a desarrollar hipersensibilidad. (10) Desgraciadamente a nivel mundial la sospecha diagnóstica de aspergilosis y micosis broncopulmonar alérgica promedia alrededor de 10 años de retraso desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico definitivo, favoreciendo la aparición de complicaciones a largo plazo. (11)

Etiopatogenia

En pacientes quienes presentan algún defecto en el aclaramiento mucociliar como lo observado en pacientes con fibrosis quística, las esporas fúngicas se multiplican, resultando en colonización de la vía aérea.

Dentro de las estructuras de los hongos las hifas expresan y liberan varias proteasas, así como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), por ejemplo el betaglucano, que interactúa y activa a las células dendríticas. Además,

la exposición repetitiva a estos fragmentos fúngicos induce la respuesta inmune relacionada con la MBPA. Existen varias etapas dentro de la fisiopatología de la MBPA, el primer paso es la inhalación de las conidias, las cuales llegan hasta las vías aéreas inferiores debido a su menor tamaño, posteriormente estas germinan y forman hifas las cuales activan el sistema inmune del hospedero, sin embargo, éstas no penetran a los tejidos pulmonares, contrario al caso de las infecciones, sino que permanecen en tapones de moco en los bronquios favoreciendo a la sensibilización alérgica. (9)

Los macrófagos tienen un rol esencial en el aclaramiento de cuerpos extraños, así como microorganismos patógenos dentro del organismo. A partir de su activación, los macrófagos son capaces de orquestar una respuesta debido a la producción de un amplio espectro de mediadores inflamatorios (ej. citocinas y quimiocinas), de igual modo pueden actuar como células presentadoras de antígeno. Dependiendo del tipo de macrófago van a ser sus habilidades y respuesta ante los diferentes estímulos. En el pulmón existen 2 poblaciones de macrófagos: macrófagos alveolares, los cuales están localizados en la vía aérea y de manera particular en los sacos alveolares; y los macrófagos intersticiales, los cuales residen en el espacio tisular. Uno de los principales roles de los macrófagos alveolares es mantener un ambiente sano en los pulmones debido a la eliminación de partículas extrañas, así como microorganismos, estos macrófagos expresan receptores de lectina tipo C que reconocen componentes fúngicos como el betaglucano, el cual se encuentra presente en esporas germinadas; esto permite la fagocitosis de las esporas a través de un mecanismo de fagolisosoma y de producción de especies reactivas de oxígeno. Mientras que en individuos sanos los macrófagos alveolares realizan el aclaramiento de esporas sin desarrollar una respuesta inflamatoria, del mismo modo pueden mediar una respuesta proinflamatoria debido a secreción de citocinas y quimiocinas (IL 1 alfa, IL-1 Beta, IL-6, TNF alfa) a través de la activación de los mismos receptores tipo C de lectina, receptores tipo Toll-Like, así como vías de señalización de inflamación. Sin embargo, los factores que se encuentran en el

balance entre el aclaramiento con mínima inflamación o inflamación significativa permanecen inciertos. (12)

De acuerdo con descubrimientos recientes, se ha demostrado que la heterogeneidad de respuesta de los macrófagos alveolares al contacto con esporas fúngicas pudiera estar en relación con su capacidad para secretar CXCL2, ya que en aquellos CXCL2+ se ha demostrado una mayor actividad metabólica, contrario a los CXCL2-, los cuales mostraron un perfil antiinflamatorio con expresión de IL-10. (13) En su estado basal los macrófagos alveolares pueden inducir una respuesta similar a las T reguladoras (Treg) gracias a la secreción de IL-10 y TGF beta en el pulmón. Sin embargo, otros autores han relacionado a los macrófagos alveolares como los orquestadores de la respuesta pro inflamatoria debido a su secreción de citocinas (IL-6, TNF) promoviendo la polarización de los linfocitos TH0 a Th17. El anclaje de las proteasas fúngicas al fibrinógeno del hospedero activa a los macrófagos vía TLR4 e integrinas de macrófago (Mac-1) favoreciendo la activación y respuesta fungistática, desencadenando de igual modo inflamación de tipo alérgica. Estos productos de anclaje al fibrinógeno pueden de igual modo activar otro tipo de células tales como células epiteliales, mastocitos y células dendríticas. (14)

De manera general, las células dendríticas se pueden dividir dentro de 2 grandes grupos, las células dendríticas convencionales y las células dendríticas plasmocitoides. Debido a diferencias en el desarrollo, marcadores de membrana y capacidades funcionales, las células dendríticas convencionales se pueden subdividir en tipo 1 y tipo 2, siendo las tipo 1 dependientes de BATF3, así como IRF8 y las tipo 2 dependientes de IRF4 y las KLF4. Se ha descrito que existen células dendríticas convencionales tipo 1 residentes en los pulmones, las cuales juegan un papel importante en la activación de los linfocitos T CD8+, y Linfocitos T CD4+ en contra de microorganismos virales y bacterianos. Sin embargo, las células dendríticas convencionales tipo 2, se han relacionado directamente con una respuesta de tipo Th2 y Th17 como resultado de la exposición a diversos patógenos,

dentro de los cuales se encuentran helmintos, hongos y bacterias; por lo anterior, se ha propuesto que estas células dendríticas convencionales tipo 2 pueden adoptar un perfil pro inflamatorio.(15) Por otra parte, las células dendríticas plasmocitoides expresan en su superficie receptores de lectina tipo C, los cuales les permiten reconocer material fúngico como esporas, con la finalidad de migrar a los nódulos linfáticos en donde será presentado a un linfocito T CD4+, favoreciendo la polarización hacia Th 2 y Th 17. De la misma manera, la exposición crónica a esporas fúngicas se ha relacionado con apoptosis/necrosis de los macrófagos alveolares, mismos que son remplazados por macrófagos intersticiales, los cuales expresan un perfil de transcripción y epigenético alterado favoreciendo la respuesta inflamatoria en posteriores exposiciones a dichas esporas fúngicas. La acción de las proteasas genera daño intrínseco a las células epiteliales con la consiguiente secreción de alarminas (IL-25, IL-33, TSLP), las cuales reclutan y activan mastocitos, basófilos y células linfoides innatas tipo 2 induciendo un perfil de citocinas similar al Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) así como del tipo Th17 (IL-17, IL-22) lo que induce en células plasmáticas la producción de IgE específica, y consiguiente anclaje en receptor de alta afinidad localizado en membrana de mastocitos para la degranulación de factores preformados (histamina, triptasa etc) perpetuando inflamación de tipo alérgica. (12)

Cuadro clínico

La sintomatología más frecuentemente reportada en la literatura es similar a lo observado en el asma no controlado, en donde predomina tos, disnea y expectoración de tapones mucosos. Adicionalmente algunos otros síntomas no específicos tales como fiebre, dolor torácico y hemoptisis han sido reportados.(16) Por lo general ante un adecuado interrogatorio, así como una búsqueda dirigida y detallada de los antecedentes es suficiente para alertar al médico sobre la posible presencia de MBPA. Paradójicamente en series de casos publicadas de MBPA la historia personal de asma está ausente hasta en un 70%. (1)

Criterios diagnósticos

Los primeros criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica fueron propuestos por Rosenberg y Patterson en 1977 luego de que describieran un grupo de 20 pacientes con dicha sospecha diagnóstica. Ellos sugirieron que el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar era muy probable en el caso de cumplir con al menos 6 de los siguientes 7 criterios diagnósticos primarios: asma, eosinofilia periférica, sensibilidad cutánea al aspergillus, inmunoglobulina E sérica elevada, precipitación de anticuerpos en contra de aspergillus, historia personal de infiltrados pulmonares (transitorios o fijos) y bronquiectasias centrales. (17)

Posteriormente en 1988, Greenberg y Patterson describieron la micosis broncopulmonar alérgica sero-positiva, un nuevo concepto que hacía referencia a los casos en los cuales no existían bronquiectasias centrales pero cumplían el resto de los estudios serológicos.(18) Sin embargo por los siguientes años existía controversia acerca de los valores de corte que debían de ser utilizados para el diagnóstico de ABPA, no fue hasta el año 2010 cuando Agarwal y col, propusieron un valor de corte de IgE total de 1000 unidades internacionales por mililitro (IU/ml), así como al menos 1000 eosinófilos por microlitro. De igual modo, dentro de sus criterios propuestos mencionaban que es necesario presentar al menos una condición predisponente (asma, fibrosis quística, EPOC, Síndrome de Kartagener o enfermedad granulomatosa crónica), como criterios obligatorios incluyeron IgE total arriba de 1000 unidades internacionales por mililitro y Anticuerpos de clase IgE o IgG contra aspergillus elevados, y dentro de los criterios adicionales, de los cuales se debían de cumplir al menos 3 de los 5, se encontraba sensibilidad alérgica a aspergillus demostrada por prueba cutánea, anticuerpos precipitantes contra aspergillus, opacidades pulmonares por radiografía, recuento absoluto de eosinófilos superior a 1000 células por microlitro y bronquiectasias centrales visualizadas en tomografía de alta resolución. (19)

En 2013 un grupo de trabajo de ABPA formado por la sociedad internacional de micología humana y animal, ISHAM (por sus siglas en inglés), desarrolló el primer

consenso internacional para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con ABPA, quienes propusieron nuevos diagnósticos, mencionando debía ser necesaria una condición predisponente, tal como asma y/o fibrosis quística, así como 2 criterios obligatorios los cuales son sensibilidad alérgica demostrada por reactividad cutánea a antígenos de aspergillus o IGE específica elevada contra aspergillus, más niveles elevados de IGE total (> 1000 IU/ml); de igual modo, debían estar presentes al menos 2 de los 3 criterios extras, los cuales incluyen presencia de anticuerpos precipitantes contra aspergillus, opacidades pulmonares radiográficas y conteo total de eosinófilos en sangre periférica arriba de 500 células por microlitro. (20)

No fue sino hasta 2021 cuando se publicaron los primeros criterios diagnósticos desarrollados especialmente para pacientes con sospecha de micosis broncopulmonar alérgica, estos fueron elaborados por el grupo japonés de investigación en MBPA. Estos criterios diagnósticos se validaron para pacientes con asma, y se estableció el diagnóstico en aquellos pacientes que cumplían 6 o más de estos criterios: historia personal de asma o de síntomas sugestivos de asma, eosinofilia en sangre periférica (definida como 500 o más células), IGE sérica elevada (definida por un valor igual o mayor a 417 IU/mL), sensibilidad alérgica demostrada por prueba cutánea positiva o IgE específica para hongo filamentoso, cultivo positivo para hongo filamentoso en expectoración o lavado bronquioloalveolar, presencia de hifas en tapones mucosos bronquiales, bronquiectasias centrales visualizadas por tomografía, presencia de tapones de moco en bronquios centrales (determinado por tomografía de alta resolución de tórax, broncoscopía o antecedente de expectoración de tapón mucoso), alta atenuación de moco en bronquios visualizadas por tomografía de alta resolución de tórax. La sensibilidad para el diagnóstico de MBPA con estos criterios fue de 94.4%, en comparación a los criterios de Rosenberg y Patterson y a los de la ISHAM al emplearse como herramienta diagnóstica en MBPA, los cuales muestran una sensibilidad de 25.3% y 77.2%, respectivamente. (21)

Clasificación

De acuerdo a lo publicado por Agarwal y cols. se ha clasificado a la aspergilosis broncopulmonar de acuerdo a sus hallazgos paraclínicos, especialmente de acuerdo a la presencia de bronquiectasias centrales (ABPA-CB), de igual modo en relación a lo descrito por Greenberg y colaboradores se propuso la presencia de ABPA serológica (ABPA-S), en la que no existe afección como una entidad temprana en el desarrollo de ABPA en la que tampoco hay un compromiso inmunológico grave comparado con aquellos pacientes que ya han desarrollado bronquiectasias; (20) desafortunadamente estas clasificaciones fueron descritas en pacientes con ABPA y no es claro si los pacientes que desarrollan hipersensibilidad a otra clase de hongos pudieran presentar este mismo comportamiento. Al momento se ha estudiado a la ABPA como una enfermedad naturalmente recalcitrante, caracterizada por exacerbaciones recurrentes. El grupo de trabajo de la ISHAM ha definido 7 estadios en la historia natural de la enfermedad en pacientes asmáticos, desde el 0 al 6. Iniciando con los pacientes asintomáticos (Estadio 0) en quienes cumplen los criterios diagnósticos de ABPA, sin embargo, se encuentran con asma controlada y sin diagnóstico previo de ABPA. El siguiente estadio es el denominado ABPA aguda, en la que no existía diagnóstico previo, sin embargo, desarrolla síntomas sugestivos y cumple con los criterios diagnósticos propuestos (Estadio 1), este mismo estadio puede subclasificarse con base en hallazgos tomográficos en 1 a o 1 b, esto debido a presencia o ausencia de impactación de moco, respectivamente. El estadio 2 (Respuesta al tratamiento) se alcanza una vez que se instaura tratamiento médico, en donde se aprecia mejoría clínica y / o radiológica, así como disminución del nivel de IgE sérica total mayor o igual al 25% de su basal a las 8 semanas de iniciado el manejo. En cuanto al estadio 3 (Exacerbación) destaca la presencia de empeoramiento clínico y/o radiológico, así como un aumento de al menos 50% del nivel de IgE sérica basal. La remisión (Estadio 4) se define como una mejoría clínica y radiología sustancial y con niveles de IgE totales persistiendo por <50% del basal más allá de 6 meses posteriores al tratamiento. Existe también la ABPA dependiente de tratamiento (Estadio 5a) en la que se

observan al menos dos exacerbaciones con un periodo inter-crisis de 6 meses de suspendido el manejo, acompañado de aumento de IgE total, de igual modo en los pacientes con asma dependiente de esteroide sistémico se le ha clasificado como estadio 5b (requieren esteroide sistémico para su control del asma sin embargo la actividad de la ABPA está controlada). Se entiende por ABPA avanzada (Estadio 6) en aquellos pacientes que existen bronquiectasias extensas, así como complicación asociada Cor pulmonar o falla respiratoria tipo 2. (19)

Rhizopus nigricans

Rhizopus nigricans (También conocido como *Rhizopus stolonifer*) es un hongo filamentosos perteneciente al reino fungi, división zigomicota, clase Zigomicetos, orden mucorales, familia mucoraceae genero absidia y especie *Rhizopus*.

Gracias a la clasificación morfológica de Shipper y cols (1948) sabemos que las características de este hongo son la presencia de rizoides complejos y bien desarrollados, así como esporangióforos, esporangio y esporangiosporas. La estructura de la columna principal (Micelio) es de tipo cónico-cilíndrico, de color gris / marron, de hasta 140 um de alto y ramificaciones con hifas curvas (Figura 1). Estos micelios forman hifas rectas las cuales crecen en medios de cultivo, las cuales se convierten en puntos negros (esporangiosporas) los cuales pueden observarse a simple vista. (Figura 2) (22)

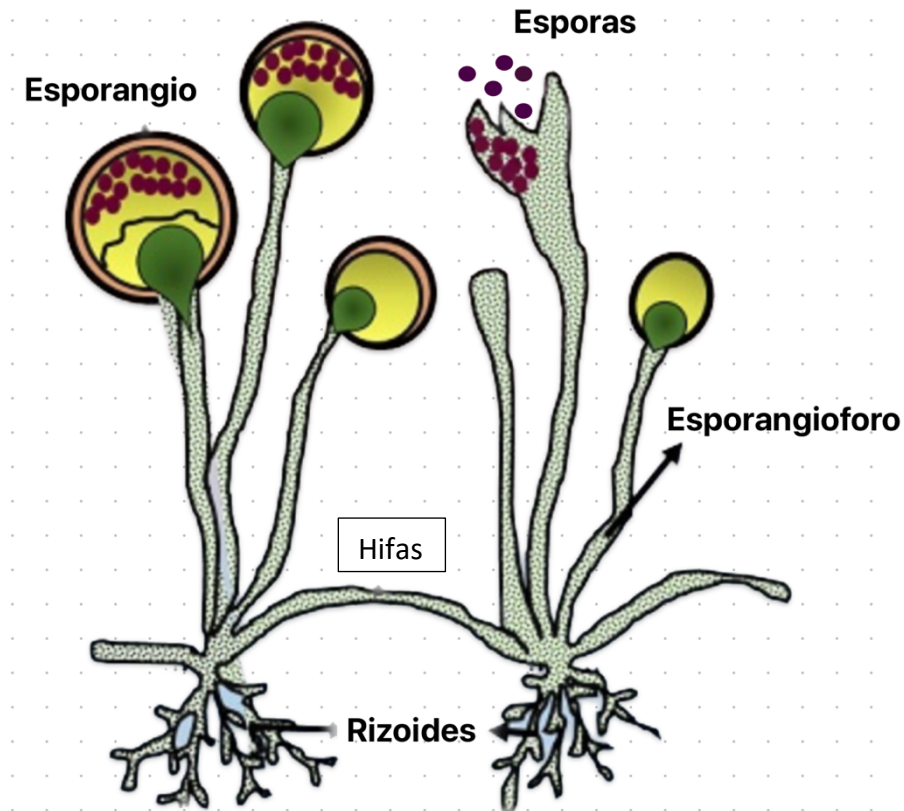


Figura 1.- Características Morfológicas de *Rhizopus nigricans*

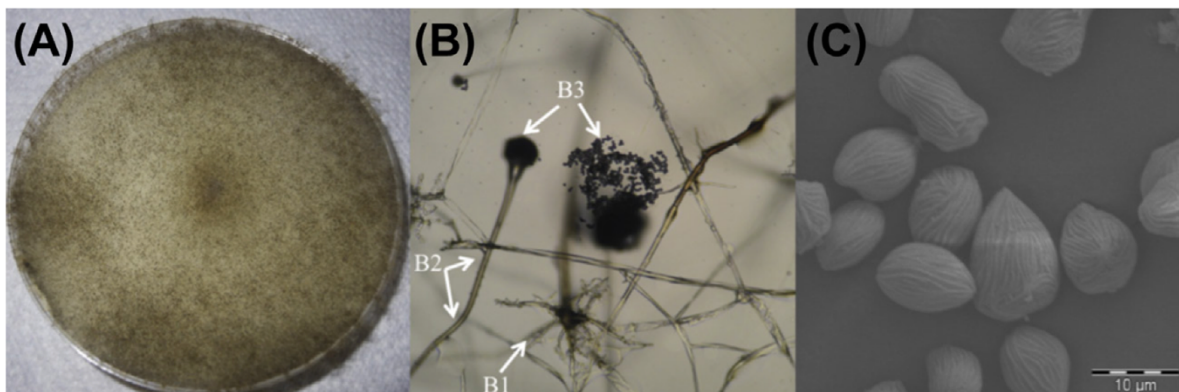


Figura 2,- (A) Plato de Petri con crecimiento de *Rhizopus Nigricans*. (B) Micrografía óptica en donde se observan rizoides ramificados (B1), Columnela (B2), Esporangióforo y esporangiosporas (B3). (C) Micrografía electrónica mostrando forma y diversidad de esporangiosporas. (Tomado de Bautista y cols.)

Rhizopus nigricans es una de las especies más comunes y de más rápido crecimiento, la enfermedad causada por este hongo es conocida como pudrición blanda o moho negro. Habitualmente crece en pocos días estando en condiciones

húmedas ya que sus esporas son bastante comunes en el aire, este es un patógeno importante post cosecha ya que contribuye al deterioro de una gran variedad de frutas y verduras. En estudios realizados en Egipto se mostró que en aproximadamente 35.9% de los tomates percederos existía crecimiento de *Rhizopus Nigricans*, así como en un 56.5% de duraznos. En México en el estudio reportado por Bautista y cols. se demostró que la infección por *Rhizopus Nigricans* presenta una prevalencia en el 50% en las muestras de tomates obtenidas en 15 mercados locales de Morelos México. (23)

La infección por *Rhizopus nigricans* se encuentra estrechamente relacionada con propiedades enzimáticas, mismas que juegan un papel importante en la colonización de frutas y verduras. Dentro de estas enzimas la poligalacturonasa se considera la hidrolasa primaria involucrada en el proceso de ablandamiento durante la infección por *Rhizopus*. Además, existen una variedad de otras enzimas de maceración las cuales se han identificado como las causantes de la degradación de la pared celular en la fruta infectada tales como Xilanasas, Celulosa y amilasa. (22)

Detección de sensibilidad alérgica

Estudios in vivo

Los métodos de detección de hipersensibilidad cutánea a alérgenos datan de 1924 cuando Lewis y Grant describieron el método skin prick test. Las pruebas cutáneas son el principal estudio in vivo para demostrar sensibilidad alérgica en individuos previamente sensibilizados, esta representa una importante herramienta en el diagnóstico y confirmación de enfermedades mediadas por IgE. El skin prick test (SPT) es actualmente la técnica más recomendada por guías internacionales en el diagnóstico de enfermedades alérgicas. (24) En dichas técnicas se utilizan extractos biológicos los cuales son obtenidos mediante su fuente natural pasando por procesos de extracción de componentes. La composición de dichos extractos alérgicos puede variar dependiendo de la fuente de extracción, factores como el tiempo de extracción, origen, y método de producción pueden alterar el contenido

final de componente alergénico, (25) En el SPT se introduce, a través de una lanceta, contenido alergénico en la piel del paciente a estudiar, los mastocitos cutáneos inician su proceso de degranulación debido al entrecruzamiento de la IgE específica con sus receptores de alta afinidad, dicho proceso de degranulación induce una respuesta cutánea caracterizada por roncha y eritema, mismos que pueden medirse para determinar sensibilidad alérgica. La lectura de los resultados se realiza en los siguientes 20 minutos posterior a la aplicación del alérgeno, se mide el promedio del tamaño de la roncha reportado en milímetros, esta prueba debe compararse con un control negativo el cual puede ser solución fisiológica, así como un control positivo, utilizando fosfato de histamina al 0.1%, dicho control positivo es de utilidad para evitar falsos negativos. Un resultado se considera positivo al medir la pápula debe ser por lo menos 3 mm superior al diámetro de la roncha del control negativo. Cabe mencionar que una falta de reactividad cutánea no es totalmente excluyente de alergia, por lo que ante una duda diagnóstica puede ser necesario el utilizar métodos de diagnóstico complementarios. (26)

Otro método diagnóstico de sensibilidad alérgica *in vivo* es mediante la realización de pruebas cutáneas intradérmicas (PID), las cuales se han descrito al menos desde 1911(27) , estas juegan un papel importante en el caso de alta sospecha diagnóstica y resultado negativo de SPT, especialmente indicado en los casos de sospecha a hongos (28), este método consiste en inyectar extracto alergénico diluido a concentraciones entre 1:100 – 1:1000 aplicando 1 ml de manera subcutánea, los resultados son obtenidos posterior a 10-15 minutos de la aplicación, obteniendo un resultado positivo en caso de presencia de habón de al menos 5 mm de diámetro (29).

Estudios *in vitro*

Uno de los principales estudios *in vitro* para la detección de sensibilidad alérgica es la medición de IgE específica (sIgE) existiendo dos principales métodos de identificación Singleplex y Multiplex, en el primero se identifica solo un alérgeno, mientras que en el último se pueden identificar múltiples alérgenos simultáneamente. (30)

Tratamiento

Hasta el momento no existe consenso sobre el tratamiento de la micosis broncopulmonar alérgica, sin embargo, se han propuesto a los corticoesteroides sistémicos, así como a los azoles como las bases del tratamiento de esta entidad. (31)

En 2004 se publicó la primera revisión por Cochrane sobre el tratamiento de ABPA, con una actualización en el 2017, en donde se evaluaron estudios prospectivos identificando que el uso de itraconazol a dosis de 400 mg diario por 16 semanas mejoraba el nivel de IgE total (Disminución del 25% o más, $p=0.01$, OR 3.26 [1.3-8.15]). De igual modo se demostró que el número de exacerbaciones era menor, comparado con el placebo ($P= 0.03$). No se reportó diferencia significativa en mejoría de función pulmonar. (32)

Con relación al uso de corticoesteroides se evaluó el uso de dos dosis en fase aguda de ABPA, la primera identificada como dosis media de prednisolona (0.5 mg/kg/día por 2 semanas, seguido por administración de 0.5 mg/kg en días alternos por 8 semanas, con consiguiente disminución de 5 mg cada 2 semanas y suspensión posterior a 3-5 meses) y la segunda clasificada como dosis alta (0.75 mg/kg/día por 6 semanas, seguido por 0.5 mg/kg/día por 6 semanas, con disminución de 5 mg cada 6 semanas y suspensión posterior a 8-10 meses) se incluyeron 92 sujetos (44 en dosis alta y 48 en dosis media), reportando una mayor disminución en los niveles de IgE total a las 6 semanas de tratamiento ($p=0.025$) sin identificar diferencia significativa con el número de exacerbaciones posterior a 1 año de tratamiento, mejoría en función pulmonar. En relación a efectos adversos estos fueron significativamente superiores en el grupo de dosis alta ($p=0.0001$) (33) Agarwal y cols. Evaluaron el uso de itraconazol 400 mg/día (Durante 6 meses) como monoterapia en fase aguda de ABPA, comparando su eficacia con prednisolona (0.5 mg/kg/día por 4 semanas, con reducción a 0.25 mg/kg/día durante 4 semanas, seguido por 0.125 mg/kg/día por 4 semanas, finalizando reducción de 5 mg/semana durante un total de 4 meses), se incluyeron 131 sujetos, de los cuales el porcentaje

de pacientes que se catalogaron con respuesta al tratamiento fue significativamente superior en el grupo de prednisolona comparado con el grupo de itraconazol (100% vs 88%, $p=0.007$), sin embargo el número de exacerbaciones, así como mejoría de función pulmonar fue similar en ambos grupos. Cabe recalcar que la presencia de efectos adversos fue significativamente superior en el grupo de prednisolona ($p<0.001$) (34)

En el año 2021, fue publicado por Agarwal y cols, un estudio aleatorizado en el cual se incluyeron a 191 sujetos con diagnóstico de ABPA, quienes recibieron prednisolona oral (durante 16 semanas) o una combinación de prednisolona e itraconazol (4 y 6 semanas respectivamente), reportando una tasa de exacerbación al año del 33% y de 20.6% en los grupos de prednisolona como monoterapia y prednisolona e itraconazol respectivamente ($p=0.054$), a las 6 semanas de manejo todos los pacientes mostraban criterios de respuesta al tratamiento. En promedio la primera exacerbación fue observada a los 417 días, sin diferencia significativa entre ambos grupos. Por lo que la conclusión de dicho estudio fue que existía tendencia a disminuir exacerbaciones en aquellos pacientes a quienes se les administro terapia combinada de corticoesteroide e itraconazol. (35)

En la guía japonesa de micosis broncopulmonar alérgica se sugiere como recomendación el uso de dosis media de esteroide sistémico, así como su combinación con itraconazol por 16 semanas, en casos de exacerbación por MBPA, de igual modo uno de las nuevas opciones de tratamiento en estos pacientes son el uso de terapia biológica, en especial omalizumab, sin embargo, no hay al momento algún ensayo clínico aleatorizado preciso que respalde el uso de esta terapia. (36)

Planteamiento del problema

De manera reciente se ha logrado identificar un número considerable de pacientes con diagnóstico de asma grave, respuesta policlonal en IgE elevada, así como hallazgos sugestivos de ABPA por tomografía de tórax, sin embargo, en algunos de estos pacientes no fue posible el identificar sensibilidad alérgica a *Aspergillus fumigatus*, identificando sensibilidad a *Rhizopus nigricans*, un hongo poco investigado como causa de MBPA en el mundo. Por lo que resulta importante y trascendental el caracterizar esta entidad.

Justificación

La micosis broncopulmonar alérgica promedia alrededor de 10 años de retraso en su diagnóstico, en el pasado estos pacientes han sido tratados como asma de difícil control, sin identificar propiamente la causa de exacerbaciones asmáticas. Debido a la historia natural de la enfermedad, el pronóstico suele ser sombrío sin terapia oportuna, provocando visitas frecuentes a las salas de urgencias, repercusión negativa en la calidad de vida y en algunas ocasiones ameritando estancia en terapia intensiva.

A nivel internacional se ha descrito a *Asperillus spp* como la principal causa de MBPA, sin embargo, al día de hoy se han descubierto otras especies de hongos causantes de este espectro clínico, existiendo poca información sobre el comportamiento la enfermedad, así como una prevalencia real en nuestro entorno. En la literatura internacional se han descrito solo 2 reportes de MBPA producida por *Rhizopus spp* desde 1945, actualmente en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se ha tenido la oportunidad de identificar pacientes con diagnóstico de MBPA asociado a *Rhizopus spp*, dándoles seguimiento con la finalidad de caracterizar esta enfermedad en nuestro medio

Objetivos

Objetivo general

- Realizar una descripción de la incidencia y de las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Micosis broncopulmonar alérgica producida por *Rhizopus nigricans*.

Objetivos Especificos

- Identificar el número de pacientes con MBPA producida por *Rhizopus Nigricans* en el INER en un periodo de 24 meses.
- Describir el comportamiento clínico de los pacientes con MBPA producida por *Rhizopus nigricans*.
- Describir la evolución de la MBPA producida por *Rhizopus Nigricans*.
- Comparar las características de los pacientes con MBPA producida por *Rhizopus Nigricans* contra las características de pacientes con MBPA producida por otros hongos.

Hipotesis

La micosis broncopulmonar alérgica producida por *Rhizopus nigricans* en la población del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias presenta características clínicas, variables epidemiológicas y evolución distintas a lo ya reportado en otras poblaciones con pacientes con MBPA asociadas a *Rhizopus nigricans* y/o diferentes hongos.

Material y Metodos

Tipo de estudio

Ambiespectivo, observacional, descriptivo y transversal

Por su cronología: Ambiespectivo

Por control de asignacion: Observacional

Por finalidad: Descriptivo

Por su secuencia temporal: Transversal

Método

Revisión de expedientes clínicos de todos los pacientes con sospecha diagnóstica y diagnóstico confirmado de ABPA/MBPA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de los últimos 2 años

Poblacion

Pacientes que acuden a consulta externa del departamento de inmunogenética y alergia, así como aquellos hospitalizados en quienes solicitan valoración por el mismo departamento, por sospecha de ABPA/MBPA, dentro del periodo de 2020-2022.

Criterios de inclusión

- Pacientes con criterios diagnósticos de MBPA, definido por la presencia de al menos 6 de los siguientes: Asma, Eosinofilia en sangre periférica, IgE total >417, IgE específica o reactividad cutánea a *Rhizopus nigricans*, presencia de precipitinas positivas, aislamiento por cultivo de esputo o lavado bronquioalveolar de *Rhizopus nigricans*, presencia de hifas en tapones de moco, bronquiectasias centrales en tomografía de tórax, presencia de

tapones de moco identificados por tomografía o broncoscopia, presencia de tapones de moco de alta atenuación por tomografía de tórax.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos de MBPA
- Pacientes que no cumplan con expedientes clínicos y de gabinete incompletos

Recolección de datos

Hoja de recolección de datos disponible en anexo 1

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva no paramétrica debido al tamaño de la muestra. En las variables numéricas continuas se realizó diferencia de dos medidas independientes (comparación de medianas) por medio de la prueba suma de rangos U de Mann Whitney y de medidas de datos pareados por medio de la prueba de Wilcoxon. En el caso de variables dicotómicas nominales, se realizó análisis de proporciones por medio de Exacta de Fisher. Se empleó el programa STATA versión 11.1 y Epiinfo; versión 1.4.3; se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$

VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Medición
Edad	tiempo vivido por una persona expresado en años	numérica continua	
Genero	identidad sexual de los seres vivos	Dicotómica nominal	1. Masculino 2. Femenino

Asma	enfermedad crónica de la vía aérea caracterizada por tos, disnea, sibilancias, opresión torácica y limitación variable al flujo aéreo espiratorio.	Dicotómica nominal	1. Si 2. No
Rinitis alérgica	inflamación de la mucosa nasal, derivado de una reacción de hipersensibilidad inmediata, caracterizada por congestión nasal, rinorrea, estornudo y prurito nasal	Dicotómica nominal	1. Si 2. No
Alergia alimentaria	Reacción de hipersensibilidad inmediata o tardía, derivada de la exposición de un alimento determinado.	Dicotómica nominal	1. Si 2. No
Hospitalizaciones	ingreso de una persona enferma en un hospital	Dicotómica nominal	1. Si 2. No

	para su examen, diagnóstico, tratamiento por parte del personal médico		
Eosinófilos totales	Recuento total de eosinófilos en sangre periférica, identificadas mediante biometría hemática	numérica continua	
IgE Total	Anticuerpo presente en el suero de los pacientes, implicado en reacciones de hipersensibilidad tipo uno	numérica continua	
sIgE	Determinación de cantidad de anticuerpos de tipo IgE en contra de un solo alérgeno	numérica continua	
TACAR	Examen médico de diagnóstico por imagen altamente especializado	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Opacidades pulmonares 2. Bronquiectasias centrales

			<ul style="list-style-type: none"> 3. Tapones de moco en bronquios centrales 4. Moco de alta atenuacion
Espirometria	Estudio de función respiratoria que mide la capacidad vital forzada, volumen de aire espirado en el primer segundo, utilizado para confirmar obstrucción bronquial.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Patron obstructivo 3. Patron sugerente de restriccion

Método de pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas por o pruebas de prick son un método mínimamente invasivo para confirmar sensibilización por IgE in vivo. En términos generales se les ha considerado con un 90% de sensibilidad y especificidad. Estas se realizan aplicando una pequeña cantidad de extracto alérgico comercial sobre la piel de los antebrazos o de la espalda del paciente, posteriormente se realiza una puncion epicutanea con una aguja fina que atraviesa la gota hasta la parte superficial de la piel, con lo que se genera penetración de pequeñas cantidades de extracto alérgico, al haber células cebadas sensibilizadas con IgE específica la penetración del alérgeno provoca la liberación de histamina dando como resultado

la aparición de erupción cutánea y eritema. Para la validación de este tipo de estudio se utiliza un control positivo con clorhidrato de histamina (1:1000), así como un control negativo el cual en nuestro caso fue solución salina 0.9%. Dicha prueba se considera positiva cuando el resultado es 3 mm superior al control negativo.

Método pruebas cutáneas intradérmicas

Las pruebas intradérmicas son aplicadas mediante inyección intracutánea con jeringa, se utiliza concentraciones de alérgeno mucho menores que en las pruebas cutáneas, el extracto alérgico comercial se encuentra de 100 a 1000 veces más diluido, inyectando con una jeringa de 0.5 a 1 ml, de manera intracutánea, con un volumen administrado entre 0.02 a 0.05 ml. Entre las ventajas de este tipo de pruebas el evaluar reacciones cutáneas tardías, mismas que pueden aparecer entre 6 a 12 horas después de la aplicación

Método de IgE específica

La detección de IgE específica es un estudio in vitro realizado para determinar sensibilización alérgica, Se han desarrollado diversas técnicas para su detección, entre las que encontramos en método de radio alergo absorbencia (RAST), estudio por quimioluminiscencia y ensayo con polímero acarreador y hidrofílico, actualmente se encuentran disponibles métodos más precisos para medición de sIgE como ImmunoCAP, ImmuLite, Euroline

Encontrando una sensibilidad entre el 60 al 80% con una especificidad del 90% dependiendo el método utilizado. Se considera un resultado positivo cuando éste se encuentra con un límite de cuantificación superior a 0.35 kU/L.

Para la determinación de sensibilidad alérgica mediante IgE específica se utilizó un procesamiento semi automatizado mediante técnica EUROLINE, misma que se encuentra disponible en nuestro instituto, en la que se busca sensibilidad alérgica

Método de precipitinas

Gracias al departamento de investigación en Virología y Micología se llevaron a cabo estudios de inmunodifusión en gel.

La inmunodifusión en gel es una técnica que puede terminar cuantitativamente la concentración de un antígeno en el suero de un paciente. Cuando los anticuerpos y antígenos se insertan en diferentes áreas del gel de agarosa se difunden entre sí y forman bandas opacas de precipitado. El suero del paciente se incorpora en agarosa fundida misma que se vierte en una placa de petri dejándola solidificar, posteriormente se cortan pequeños pocillos en la agarosa y se llenan con concentraciones conocidas de antígeno que interacciona con el anticuerpo presente en la agarosa, se colocan diferentes concentraciones conocidas, los antígenos difunden formando un anillo alrededor del pocillo En donde se identifican las bandas de precipitado.

En nuestro instituto se realiza detección de anticuerpos precipitantes contra aspergillus, histoplasma, coccidioidomycosis, mismas que fueron realizadas en nuestros pacientes.

Método de Espirometría

Los resultados de espirometría fueron reportados por el departamento de fisiología respiratoria de nuestro instituto, realizando espirometrías de acuerdo a estándares ALAT. Se utilizó equipo ndd, el cual se encontraba debidamente calibrado. En cada uno de los estudios se realizó al menos 3 esfuerzos con la finalidad de obtener grado de calidad A. Mostraron los resultados obtenidos de VEF1, CVF y su relación VEF1/CVF, los cuales fueron comparados con los valores predichos de acuerdo a su talla, peso y edad, utilizando límites inferiores de la normalidad, así como z-score para graduar la gravedad de obstrucción al flujo aéreo. Posteriormente se aplicaba una dosis de salbutamol de 200 - 400 microgramos con la finalidad de repetir la espirometría, en caso de obtener una diferencia de al menos 10 % de VEF1 se consideraba con respuesta significativa al broncodilatador.

Resultados

Se logró identificar un total de 47 pacientes quienes fueron valorados por parte del servicio de alergología e inmunología clínica del instituto nacional de enfermedades respiratorias “Ismael Cosío Villegas” bajo la sospecha clínica de ABPA/MBPA, de entre los cuales se confirmó el diagnóstico de ABPA/MBPA en 15 de ellos, de entre los cuales se identificó a *Rhizopus Nigricans* como el hongo implicado en 6 pacientes (40%). Se estudiaron el total de 6 pacientes con sospecha de MBPA, por criterios clínicos, todos ellos con sensibilidad alérgica demostrada a *Rhizopus Nigricans*, no obstante, se perdió seguimiento de 1 pacientes por ausencia a consultas subsecuentes. Considerando lo anterior, un total de 5 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio. La figura 3 muestra el diagrama del estudio.

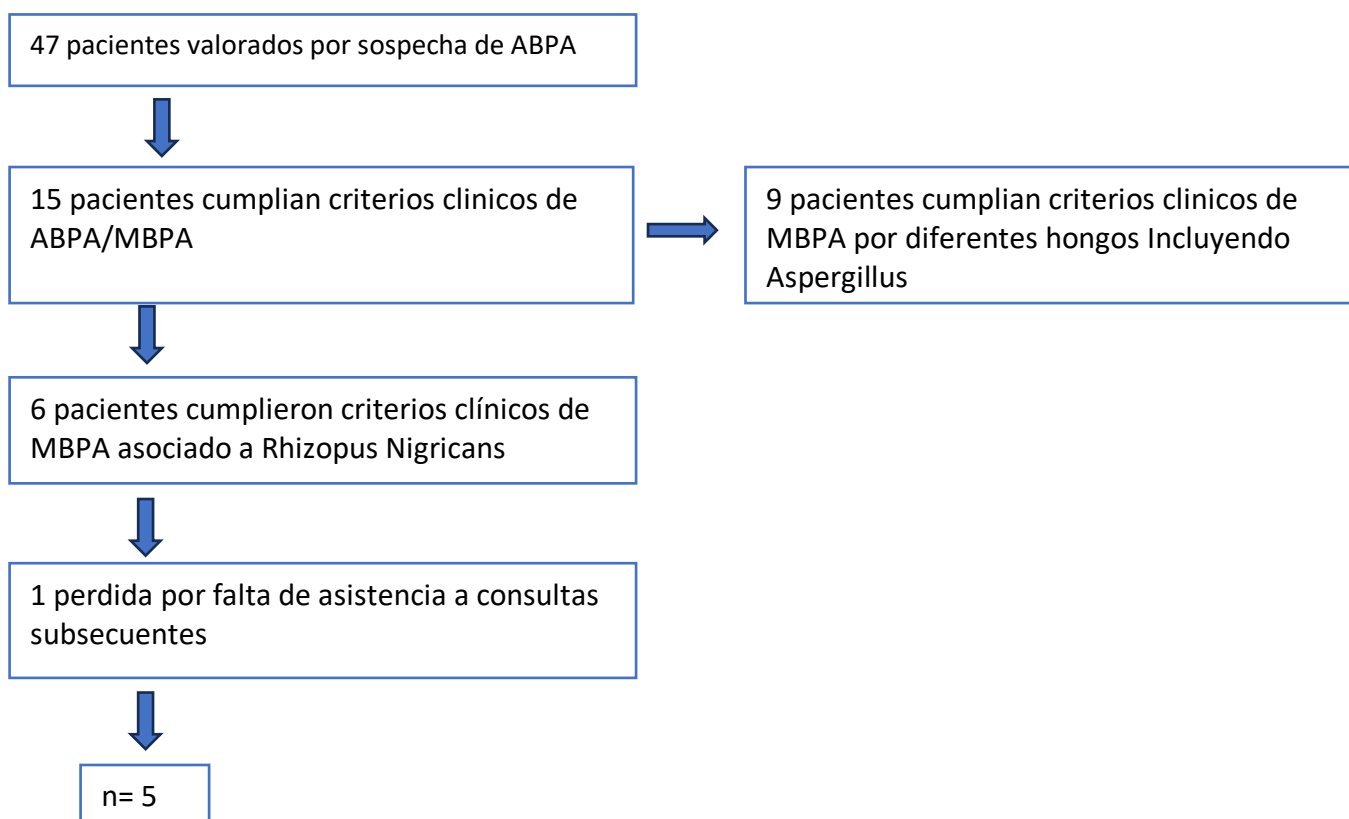


Figura 3. Diagrama de estudio

Perfil del paciente

Edad y genero

Del total de pacientes (n=5), el 80% correspondia al genero masculino, la mayoría de los pacientes atendidos fueron niños, con una mediana de edad de 9 años (RI 7-64).

Características demograficas

De acuerdo a la metodología publicada en el diario oficial de la federacion para la clasificacion socioeconomica de pacientes de los establecimientos que presten servicios de atencion medica de la secretaria de salud el 60% (n=3) de los pacientes obtuvieron una puntuacion menor de 24 en su evaluacion

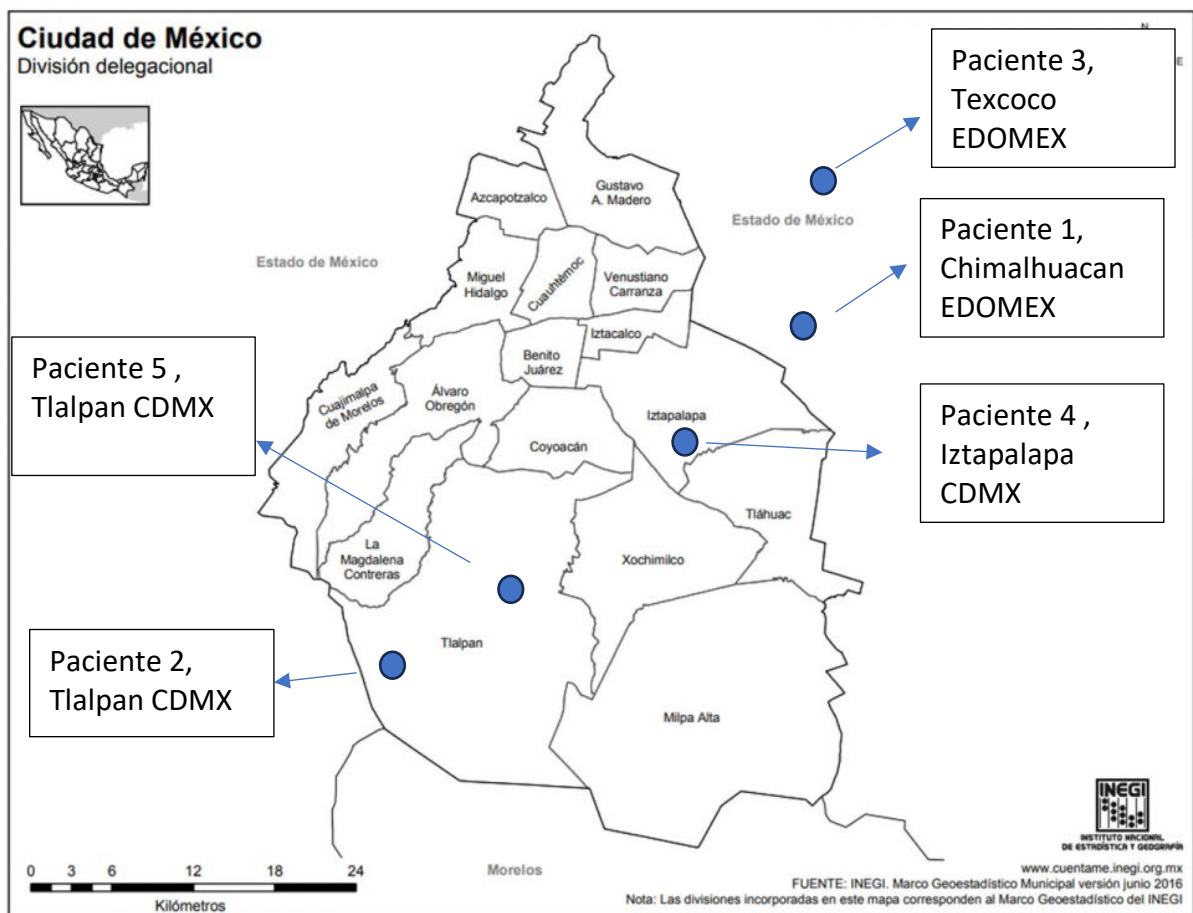


Figura 4.- Domicilo de pacientes con MBPA asociado a Rhizopus Nigricans

socioeconomica, siendo clasificados como categoria 1, y el 40% (n=2) obtuvieron puntaje entre 25 a 35, siendo catalogados como categoría 2.

Dentro de la zona geografica de procedencia, se obtuvo un resultado heterogeneo, sin predileccion por una zona geografica, ya que el 40% (n=2) provenian del suroeste de la ciudad de Mexico, mientras que el 40% (n=2) Provenia del Noreste de la Ciudad de Mexico, la figura 4 muestra el domicilio de los pacientes con MBPA asociado a *Rhizopus Nigricans*.

Condición predisponente

El 100% de los pacientes presentaban diagnóstico clínico de asma, con una mediana de edad al diagnóstico de 6 años (RI 3-63 años), Presentando un promedio de 2.4 años desde el diagnóstico de asma hasta el diagnóstico de MBPA. En 4 de los 5 pacientes se ameritaba del uso de dosis altas de esteroide inhalado para alcanzar el control de los síntomas del asma, por lo que fueron catalogados con el diagnóstico de asma grave, en su espirometría inicial se documento FEV1 de 80.6 (69-99) % del predicho y respuesta al broncodilatador 9.2 (4-14) %. Asimismo presentaban antecedentes de otras hospitalizaciones por exacerbaciones en 2.2 (1-3) eventos con estancia hospitalaria de 4.6 (2-8) días.

Sensibilizacion alergica

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutaneas se realizaron utilizando lancetas desechables (Duotip-Test, Estados Unidos) con los siguientes extractos alergenicos (ALK-Abello Estados Unidos y Alerquim Mexico) de hongos *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Helminthosporium sativum*, *Hormodendrum cladosporioides*, *Mucor racemosus*, *Penicillium notatum*, *Rhizopus nigricans*. Se utilizo como control positivo clorhidrato de histamina (1:1000) y como control negativo solucion salina al 0.9%, las lecturas se realizaron a los 15 minutos, registrando el tamaño de la roncha,

considerando positivo aquellas mayores de 3mm con respecto al control negativo. Obteniendo resultado positivo en 20% (n=1) de los casos, exclusivamente para *Rhizopus nigricans*. En la figura 5 se muestra resultado de pruebas cutáneas de paciente 2.

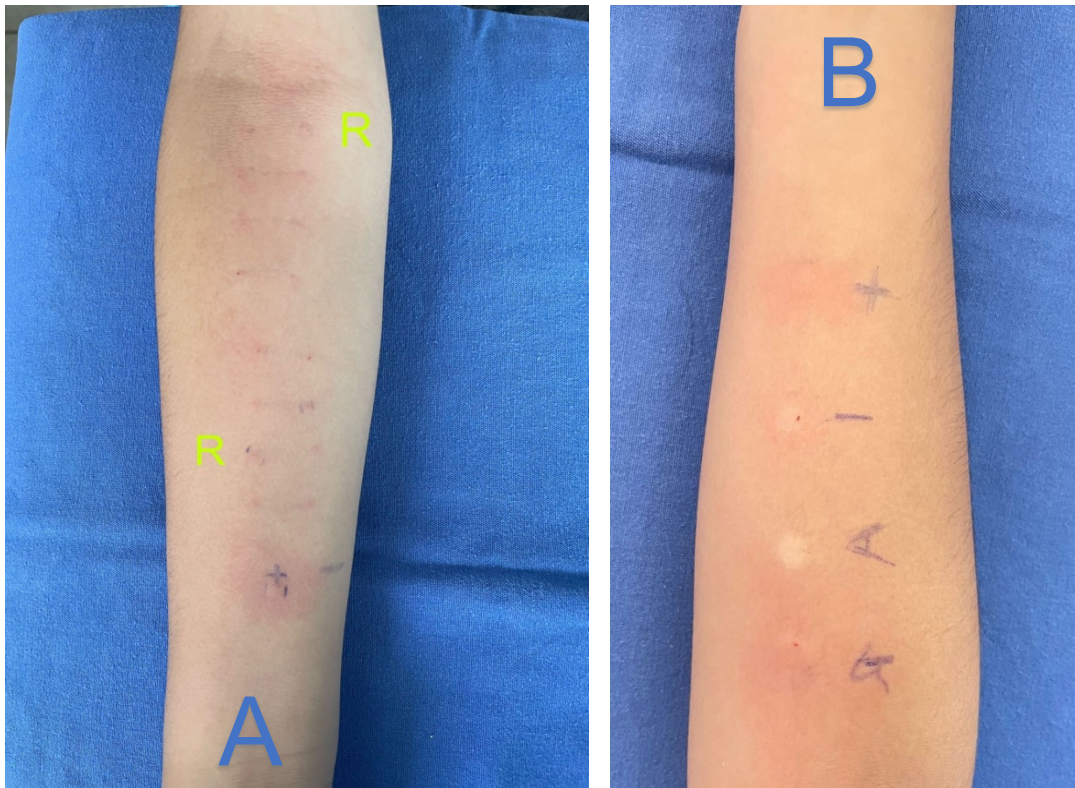


Figura 5.- A) Pruebas cutáneas de paciente 2, en la que se identificó prick positivo a *Rhizopus Nigricans*, siendo este >3mm con respecto al control negativo. B) Prueba Intradérmica positiva a *Rhizopus Nigricans*.

IgE específica

A todos los pacientes se les practicó panel de alergia inhalatoria mediante panel euroline (Euroimmun), utilizando técnica de Inmunoblot, en donde se realizó detección de 36 alérgenos inhalatorios dentro de los cuales se encuentran *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Mucor mucedo*, *Candida albicans*, *Rhizopus nigricans* y *Epicoccum*

purpurascens, identificando sensibilidad alérgica a *Rhizopus nigricans* en el 100% de los casos (n=5), así como co sensibilización para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* en el 40% (n=2), *Prosopis spp* 20% (n=1) y albumina sérica de res (Bos d 6) en el 20% (n=1)

IgE sérica total

Mediante técnica cuantitativa de IgE por quimioluminiscencia se documentaron los niveles séricos totales, obteniendo como resultado un valor de IgE total promedio de 1984 (561 – 4167) kU/ml (Figura 6)

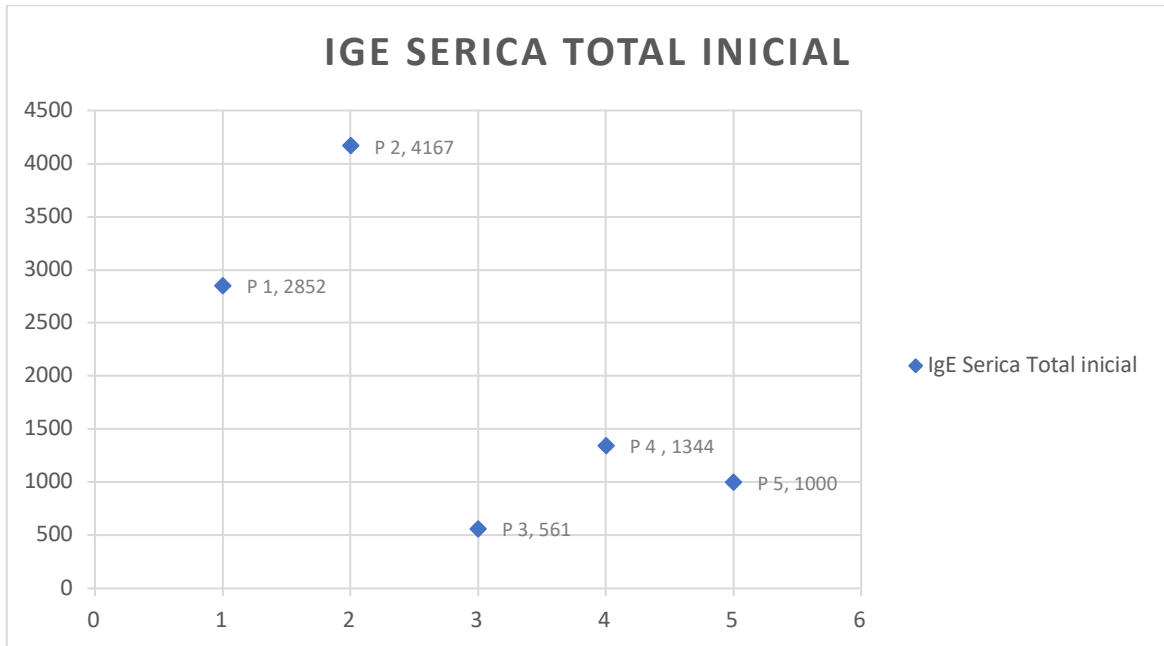


Figura 6. Niveles séricos iniciales de IgE en los pacientes estudiados

Eosinófilos séricos

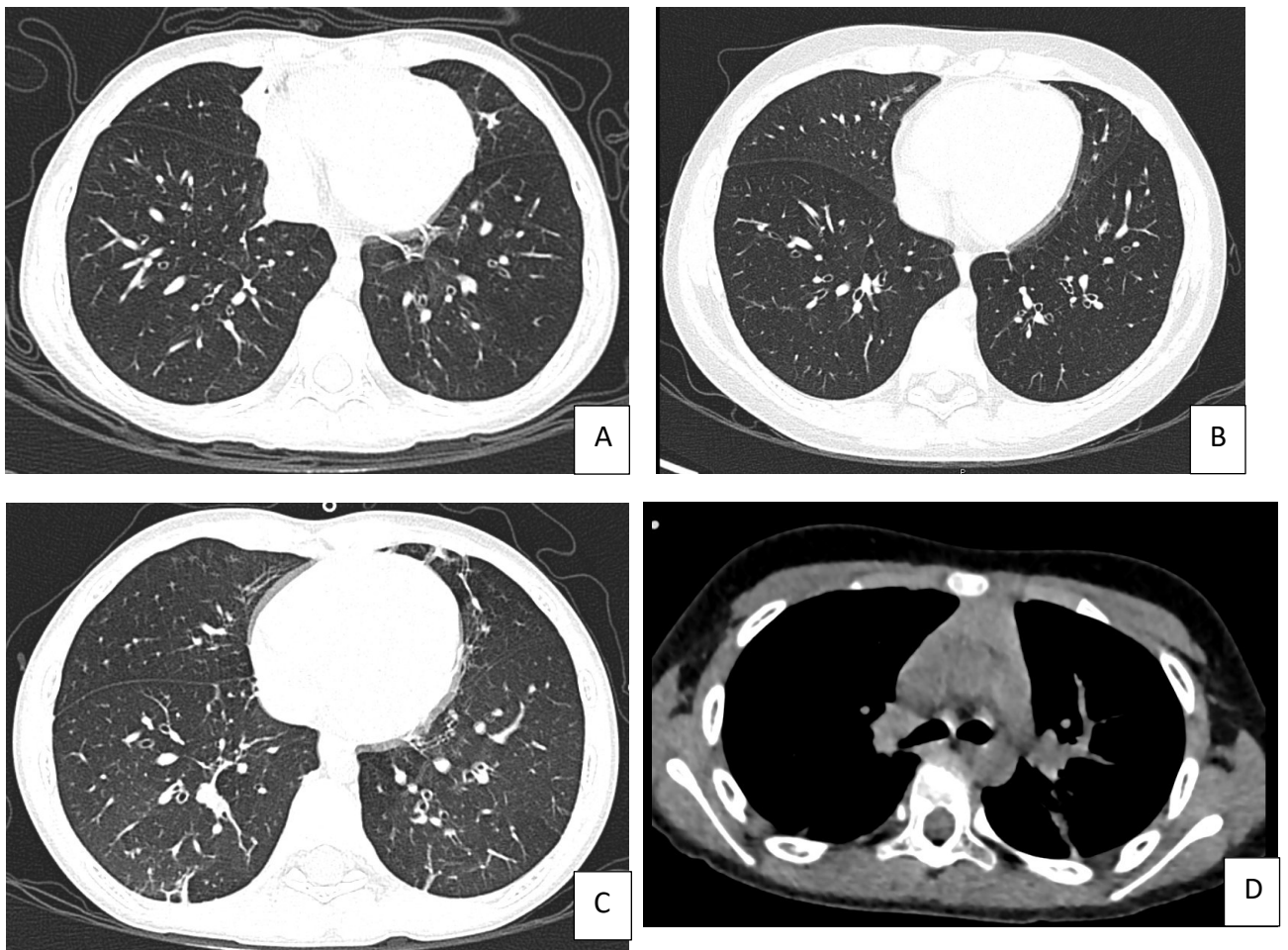
Se demostró eosinofilia periférica de 490 (150-800) cels/mm³. El 60% (n=3) de los pacientes presento niveles séricos >500 cels/mm³, sin embargo estos pudieron haber sido subestimados debido al uso de corticosteroide sistémico previo a la toma de laboratorios.

Precipitinas

Las precipitinas para hongos fueron positivas en el 80%(n=4) de los pacientes, 40% (n=2) para coccidioidina y 40% (n=2) para aspergилina. Sin embargo, debido a la infrecuencia de afección por *Rhizopus nigricans* no se cuenta con su antígeno en nuestro instituto para realizar precipitinas específicas, por lo que solo se realizaron para *aspergillus*, *histoplasma* y *coccidioidomycosis*.

Tomografía computada

La tomografía de tórax fue anormal en los 5 pacientes, 3 con radiopacidades anormales sugerentes de tapones de moco y 3 con bronquiectasias cilíndricas.



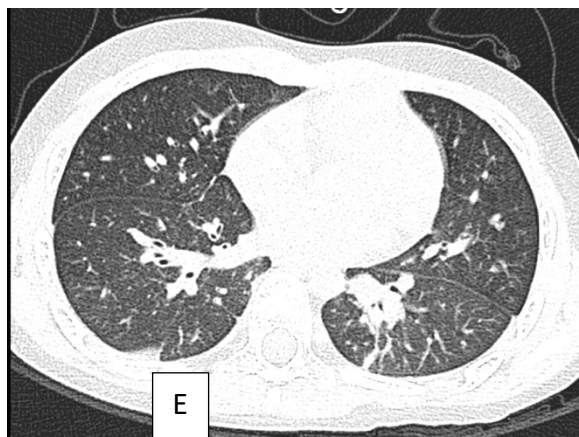


Figura 7. Tomografía de torax de alta resolución con presencia de bronquiectasias cilíndricas de paciente 1 y 2 (A y B). Bronquiectasias cilíndricas y opacidades sugerentes de tapones de moco en paciente 3 (C), Opacidades sugerentes de tapones mucosos en paciente 4 (D) Bronquiectasias cilíndricas centrales en paciente 5 (E)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Edad, años	7	10	9	7	64
Genero	F	M	M	M	M
Edad de diagnóstico de asma	4	7	6	3	53
Comorbilidad alérgica					
Asma	+	+	+	+	+
Rinitis alérgica	+	+	+	+	+
Alergia alimentaria	-	+	-	-	-
Numero de Hospitalizaciones por asma	2	3	2	3	1
Días de estancia hospitalaria	4	4	2	8	5
Eosinófilos séricos iniciales, X10 ⁹ /L	424	150	500	800	580
IgE Total inicial, KU/ml	2852	4167	561	1000	1344

IgE Especifica <i>Rhizopus nigricans</i>	Clase II Rast	Clase II Rast	Clase II Rast	Clase I Rast	Clase I Rast
Co-Sensibilización Alérgica	-	Bos d 6	D. Pteronys sinus D. Farinae Prosopis spp	D. Pteronys sinus D. Farinae	-
Precipitinas	COCCIDIOIDINA 1:4	COCCIDIOIDINA 1:4	Negativas	ASPERGILINA POSITIVO 1:2	ASPERGILINA POSITIVO 1:4
Hallazgos TACAR	2,3*	2,3*	1*	1,3*	1,2,3*
Espirometría de Inicio (% predicho)					
FEV1/FVC	78%	74%	69%	76%	69%
FEV1	89%	75%	69%	99%	71%
FVC	99%	79%	85%	111%	74%
Respuesta al BD FEV1, %	11%	14%	12%	4%	5%
Tratamiento					
Esteroides sistémicos (Prednisona 0.5 mg/kg o equivalente)	+	+	+	-	+
Espirometría posterior al tratamiento (% predicho)					
FEV1/FVC	74.5%	87.2%	83.2%	82.2%	73%
FEV1	85%	97%	95%	124%	71%
FVC	99%	99%	105%	131%	70%
Respuesta al BD, %	18%	7%	4%	1%	3%
Eosinófilos séricos posterior a tratamiento, X10 ⁹ /L	200	100	200	204	126
IgE Total posterior al tratamiento, UI/ml	1417	1280	406	392	720

Tabla 1. Perfil clínico de los pacientes con MBPA debido a *Rhizopus nigricans*. *1)

Opacidades transitorias o fijas. 2)Bronquiectasias centrales. 3)Tapones de moco

Diagnóstico

El diagnóstico se realizó mediante la identificación de criterios clínicos y laboratoriales, siguiendo los lineamientos de los criterios previamente establecidos para ABPA así como para MBPA, de los cual se identificó que un 100% (n=5) de los pacientes cumplía con al menos 6 de los criterios establecidos por el grupo de trabajo de micosis broncopulmonar alérgica japonés, confirmando el diagnóstico de MBPA asociado a *rhizopus nigricans*, asimismo llama la atención que en ninguno de los 5 pacientes se cumplía con los criterios establecidos por rosenberg y patterson así como los criterios de ISHAM.

Criterios diagnosticos	Rosenberg y Patterson (1997)	ISHAM (2012)	Japoneses (2022)
Paciente 1	-	-	+
Paciente 2	-	-	+
Paciente 3	-	.	+
Paciente 4	-	-	+
Paciente 5	-	-	+

Tabla 2.- comparación de positividad en criterios diagnosticos

Tratamiento

El 80% (n=4) de los pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroide sistémico a dosis de 0.5 mg de prednisona por kilogramo de peso o su equivalente por 4 semanas con dosis de reducción posterior. La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante el control del asma el cual se mantuvo en los meses subsecuentes y el descenso de la IgE total como se efectúa en ABPA, el cual fue de 50.86 (27.6 – 69.2)%, con valor basal 1821 (971 – 3233) y presentando una disminución a 720 (527 – 1417) ($p=0.003$) (Figura 8). Así como los niveles de eosinófilos séricos totales los cuáles mostraron una disminución significativa de 540 (400 – 1000) a 200 (126 – 210) ($p=0.003$) (Figura 9). Con relación a las pruebas de funcionamiento respiratorio se logró identificar mejoría en la función pulmonar, con mejoría del FEV1

basal (% predicho) 70 (68 – 78.5) a 84.5 (75 – 95) ($p=0.02$) (Figura 10), así como en FVC basal 86 (78 – 94.5) a 95 (86 – 105) ($p=0.02$) (Figura 11). En la tabla 3 se engloban las modificaciones en parámetros clínicos observadas.

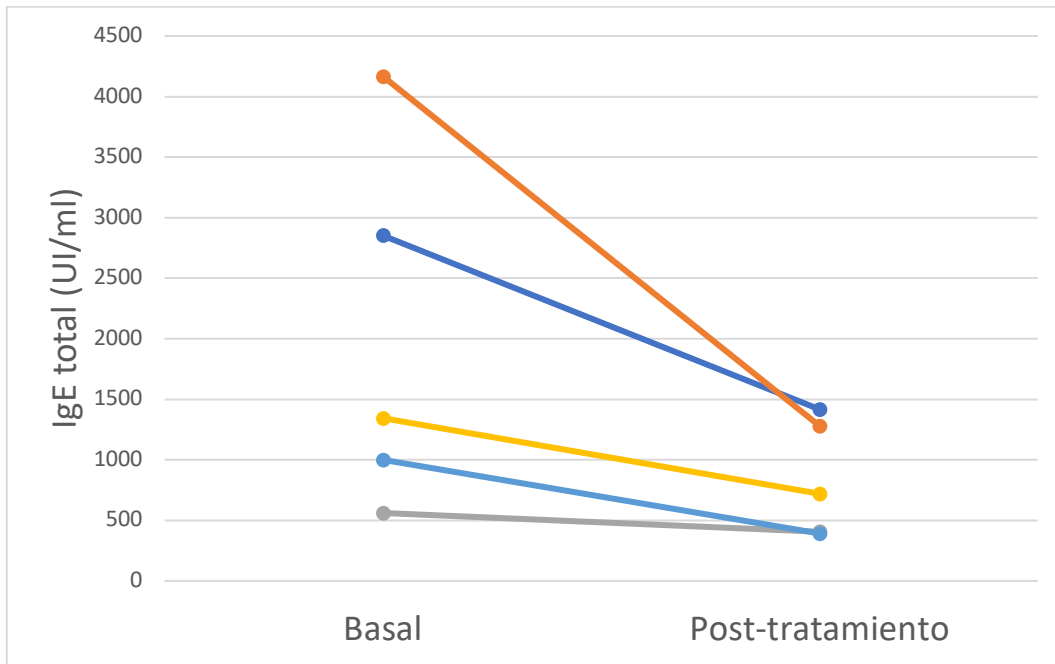


Figura 8.- Comparación de los niveles de IgE Total basal y posterior al tratamiento

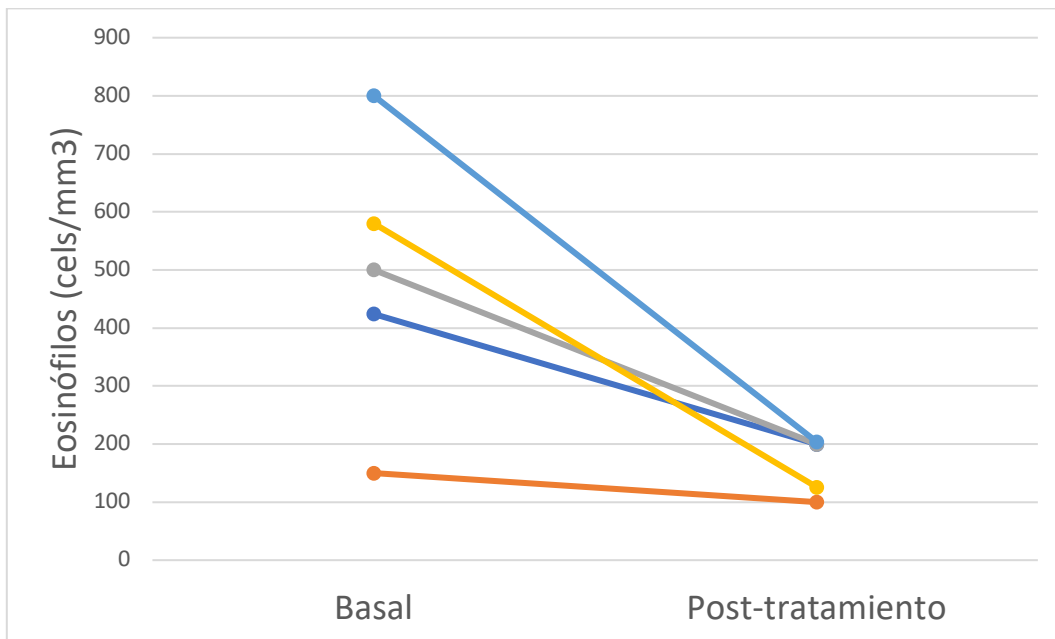


Figura 9.- Comparación de los niveles de Eosinofilos basal y posterior al tratamiento

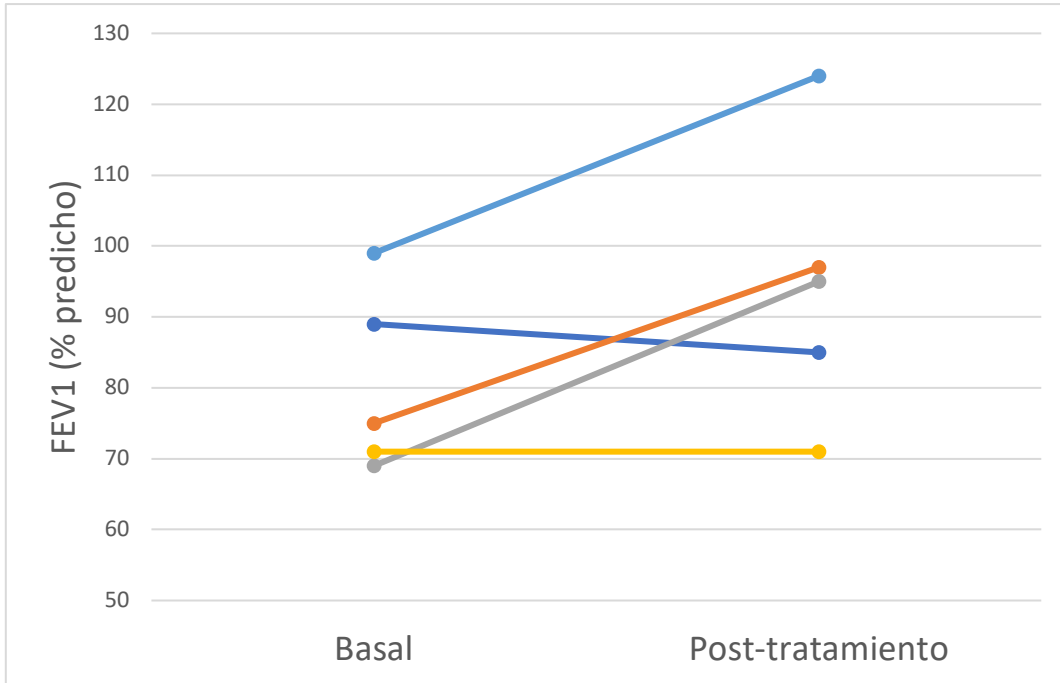


Figura 10.- Comparación de FEV1 basal y posterior al tratamiento

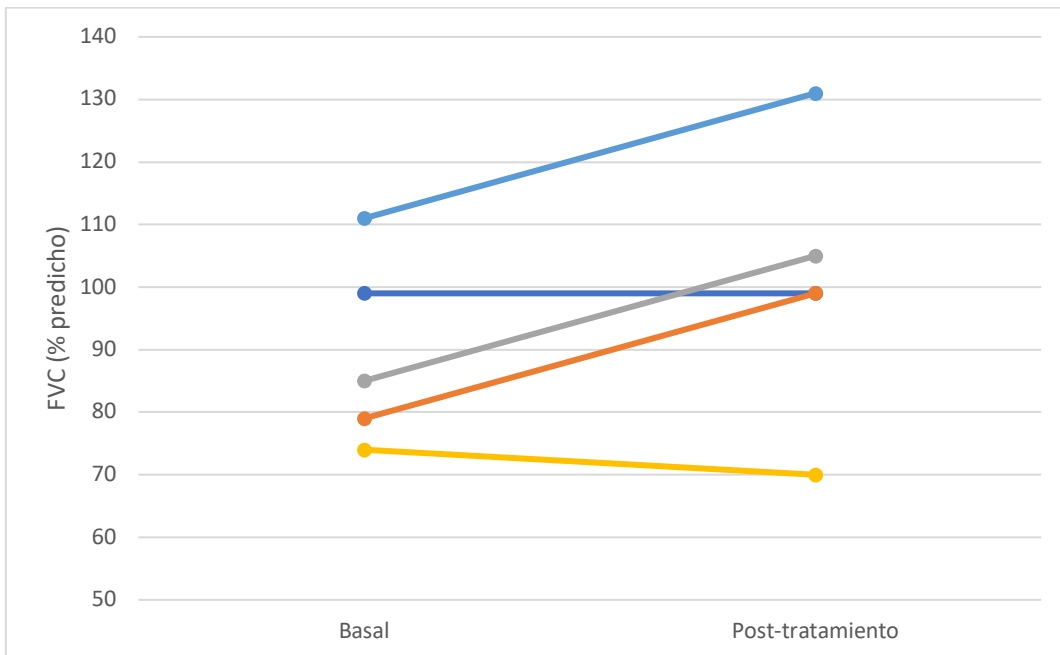


Figura 11.- Comparación de FVC basal y posterior al tratamiento

	Basal	Post-tratamiento	p =
FVC/FEV ₁	0.71 (0.69-0.75)	0.76 (0.73-0.83)	0.40
FEV ₁ (% pred)	70 (68-78.5)	84.5 (75-95)	0.02
FVC (% pred)	86 (78-94.5)	95 (86-105)	0.02
Respuesta al BD (%)	10 (5-13)	7 (4-10)	0.14
Eosinófilos (cels/mm ³)	540 (400-1000)	200 (126-210)	0.003
IgE Total (UI/ml)	1821 (971-3233)	720 (527-1417)	0.003

Tabla 3. Modificación de parámetros paraclínicos posterior al tratamiento.

Al momento de realizar comparaciones entre las características clínicas de los pacientes con MBPA por *Rhizopus nigricans* y MBPA por otra etiología, incluyendo ABPA, al momento del diagnóstico pudimos observar que la edad de presentación de los pacientes con MBPA por *Rhizopus nigricans* es significativamente menor comparada con la edad de presentación por otros hongos ($p=0.05$), de igual modo se identificó que los pacientes con MBPA por otros hongos presentaron mayor deterioro en pruebas de funcionamiento respiratorio (medido por FEV₁) comparado con el grupo de pacientes con MBPA por *Rhizopus nigricans* ($p=0.04$) (Tabla 4)

	MBPA por <i>Rhizopus</i> sp (n= 5)	MBPA por otros hongos/ABPA (n= 9)	p =
Edad, años	9 (7-10)	21 (18-49)	0.05
Sexo, femenino n (%)	1 (20)	3 (33)	0.5
Hospitalizaciones previas	2 (2-3)	1 (1-2)	0.09
Pruebas de funcionamiento pulmonar			
FVC/FEV ₁	0.74 (0.69-0.76)	0.73 (0.53-0.73)	0.16
FEV ₁ (% pred)	75 (71-89)	69 (56-71)	0.04
FVC (% pred)	85 (79-99)	87 (77-94)	0.80
Respuesta al BD (%)	1 (0.6 -14)	11 (0.5-12)	0.93
Eosinófilos (cels/mm ³)	500 (424-580)	880 (400-1060)	0.28
IgE Total (UI/ml)	1344 (1000-2852)	2298 (971-1150)	0.94
TAC			
Opacidades, n (%)	3 (60)	6 (67)	0.54
Bronquiectasias, n (%)	3 (60)	9 (100)	0.10
Tapones de moco, n (%)	4 (80)	8 (89)	0.60

Tabla 4. Comparación de las características clínicas de los pacientes con MBPA por *Rhizopus nigricans* y MBPA de otra etiología, incluyendo ABPA al momento del diagnóstico

Discusión

A pesar de que la enfermedad alérgica respiratoria relacionadas con hongos ha sido descrita desde hace 100 años, esta sigue siendo una entidad poco sospechada y poco diagnosticada, de acuerdo a publicaciones internaciones la sensibilización a hongos presenta una prevalencia que oscila entre 5.5 y 38% (3), esta variación está potencialmente explicada por la falta de búsqueda intencionada de sensibilidad a hongos no aspergillus como causa de esta enfermedad alérgica, al obtener dicho resultado negativo el algoritmo diagnostico queda trunco y no es posible el establecer un diagnóstico definitivo, quedando solo como asma grave. De igual modo en nuestro medio no existe evidencia de prevalencia alguna, ya que las publicaciones mexicanas hasta el momento han sido presentaciones de casos clínicos aislados, en quienes se documentó aspergilosis broncopulmonar alérgica, sin embargo, no existe ningún reporte mexicano en donde se realizará diagnóstico de micosis broncopulmonar alérgica

Han existido a nivel internacional diversas publicaciones sobre el comportamiento de la MBPA, especialmente por los grupos de trabajo de la India, Japón y Estados Unidos (1,9), actualmente la epidemiología de la MBPA aún no ha sido esclarecida y según reportes esto es debido a un infra diagnóstico como consecuencia de una falta de sospecha y facilidad de estudios diagnósticos, lo que a su vez conlleva a un aumento en las complicaciones a largo plazo así como un empeoramiento en la función pulmonar del paciente.

Pareciera que esta es una patología infrecuente y poco estudiada, sin embargo consideramos que pudiera existir una falta de sospecha diagnóstica debido a que no es un diagnóstico comúnmente estudiado y gran parte de los pacientes se quedan con un diagnóstico de asma grave, sin identificar el factor asociado, por lo que al divulgar la información que aquí se ha presentado contribuimos a conformar un perfil clínico y epidemiológico sobre la micosis broncopulmonar alérgica en México, favoreciendo al personal de salud a comprender y tratar a los pacientes con

MBPA, contribuyendo a evitar complicaciones que decrementan la calidad de vida, como son bronquiectasias, exacerbaciones de asma, hospitalizaciones. (36)

Contrario a lo reportado por la literatura internacional (1), en nuestro estudio encontramos un mayor número de pacientes pediátricos afectados por MBPA, por lo que esta patología debería sospecharse en pacientes pediátricos con diagnóstico de asma grave y/o difícil de tratar, quienes cumplan con criterios diagnósticos previamente reportados.

Dentro de las intervenciones diagnosticas en los pacientes estudiados, no se documentó la presencia de alguna otra alteración clínica la cual pudiera explicar una elevación excesiva del anticuerpo IgE, tales como dermatitis atópica, enfermedades infecciosas, inmunodeficiencias o neoplasia, es por eso que se atribuyó la respuesta policlonal a la fisiopatología de MBPA; de acuerdo con lo publicado por Agarwal y cols, la especificidad de la IgE total >417 UI/ml para el diagnóstico de ABPA es de un 100%, mientras que la sensibilidad se encuentra en 17.9%. (37)

Es importante mencionar que, dentro del conocimiento de los alérgenos de hongos ya estudiados previamente, como es el caso de *Aspergillus spp*, existe una alta reactividad cruzada con las diferentes proteínas de diversas especies de hongos. Las estructuras básicas más importantes que muestran reactividad cruzada derivan de proteínas altamente conservadas filogenéticamente como Manganese superoxido Dismutasa (MnSOD), ciclofilina, tiorredoxina, enolasa, proteína de choque térmico, proteasas, proteínas ribosomales y perixosomales (38). Es por esto por lo que al realizar estudios con poca sensibilidad como la detección de precipitinas para otros tipos de hongos (Aspergilina y coccidioidina) en estos pacientes obtuvimos resultados a pesar de no identificar sensibilidad alérgica por otros medios a estos hongos, esto debido a la homología que presentan estas diferentes proteínas inter-especies. No obstante, ninguno de nuestros pacientes incluidos tuvo IgE específica, ni prueba cutánea o intradérmica positiva para *Aspergillus fumigatus*, por lo que se refuerza la posibilidad de una sensibilidad

primaria a *Rhizopus nigricans*. En la *Tabla 5*. Se muestran aquellas proteínas implicadas en la reacción cruzada entre alérgenos de hongos.

Proteína	Peso molecular
Ciclofilina	16-20 kDa
Tiorredoxina	10-12 kDa
Serin proteasas	28-35 kDa
Enolasa	45-48 kDa
Proteína de choque termico	80-90 kDa
Proteínas Peroxisomales	17-19 kDa
Proteínas ribosomales p1 y p 2	11-12 kDa
MnSOD	22-25 kDa

Tabla 5.- Proteínas potencialmente implicadas entre reacción cruzada de hongos

Dentro de los diferentes criterios que se han propuesto para realizar el diagnóstico de ABPA / MBPA se ha determinado, gracias a los diversos estudios publicados por Awargal y cols, que la presencia de IgE específica para *Aspergillus fumigatus* representa un 66% de especificidad y Sensibilidad del 100% (37), es por esto que dentro de los diferentes algoritmos para el diagnóstico de ABPA / MBPA se ha estado utilizando la determinación de IgE específica para *Aspergillus fumigatus*, descartando así una probable ABPA en aquellos en los cuales no se cuente con un resultado positivo. Sin embargo, proponemos que esta tendencia debería ser modificada, ya que al obtener un resultado negativo de IgE específica para *Aspergillus fumigatus*, no se descarta el que exista una sensibilidad alérgica a otro hongo capaz de montar una respuesta inmunológica con características clínicas, laboratoriales y de imagen similares a aquellas observadas en pacientes con ABPA. Por ello, consideramos debe de existir una unificación de criterios no solamente para ABPA, similar a lo realizado por el grupo de trabajo japonés (36), quienes dentro de sus investigaciones no solamente realizan búsqueda intencionada de *Aspergillus fumigatus*, sino que buscan sensibilidad alérgica a otros hongos. De igual modo gracias a la validación de los criterios publicados en 2022 por el doctor Asano y cols(21), sabemos que la sensibilidad de estos nuevos criterios es de 94.4%, comparado con un 49.2% de los criterios de Rossenberg y Patterson y un 82.7% de los criterios de ISHAM.

De los 47 pacientes valorados por sospecha clínica de ABPA los últimos 2 años, en caso de solo haber llevado a cabo el algoritmo diagnóstico propuesto en la literatura (3) solamente se hubiera confirmado el diagnóstico tan solo en 3 (6.38%) de los 47 pacientes valorados, comparado con los 13 (27.65%) pacientes a los cuales se les realizó diagnóstico de MBPA actualmente. Es por esto que realizamos la siguiente ruta a manera de propuesta como abordaje diagnóstico (Figura 8) de los pacientes con sospecha de micosis broncopulmonar alérgica, en la cual recomendamos que ante la presencia de un paciente con diagnóstico de asma o antecedente de síntomas sugerentes de asma, o fibrosis quística y ante la detección de IgE total superior a 417 UI/ml se busque intencionadamente presencia de eosinofilia en sangre periférica (>500 cel/mm³) de obtener resultados positivos se procederá a detección de sensibilidad alérgica mediante IgE específica, prueba cutánea Prick test o intradérmica, en búsqueda de sensibilidad a hongos, paralelamente realizar TACAR de tórax con especial atención en búsqueda de bronquiectasias cilíndricas centrales, opacidades pulmonares fijas o transitorias explicadas por presencia de tapones de moco y de ser posible el evaluar la presencia de moco de alta atenuación determinado por densidades identificadas alrededor de 70 unidades hounsfield, al obtener sensibilidad alérgica por cualquiera de los métodos propuestos y al identificar mediante tomografía de tórax la presencia de bronquiectasias se catalogara como MBPA-B, de encontrar moco de alta atenuación se catalogara como MBPA-MAA, y ante una tomografía completamente normal se catalogara como MBPA-S (Serológica), lo cual probablemente se trate de un estadio temprano en el desarrollo de MBPA; diagnósticos adaptados a los ya propuestos para ABPA (39). (Figura 8)

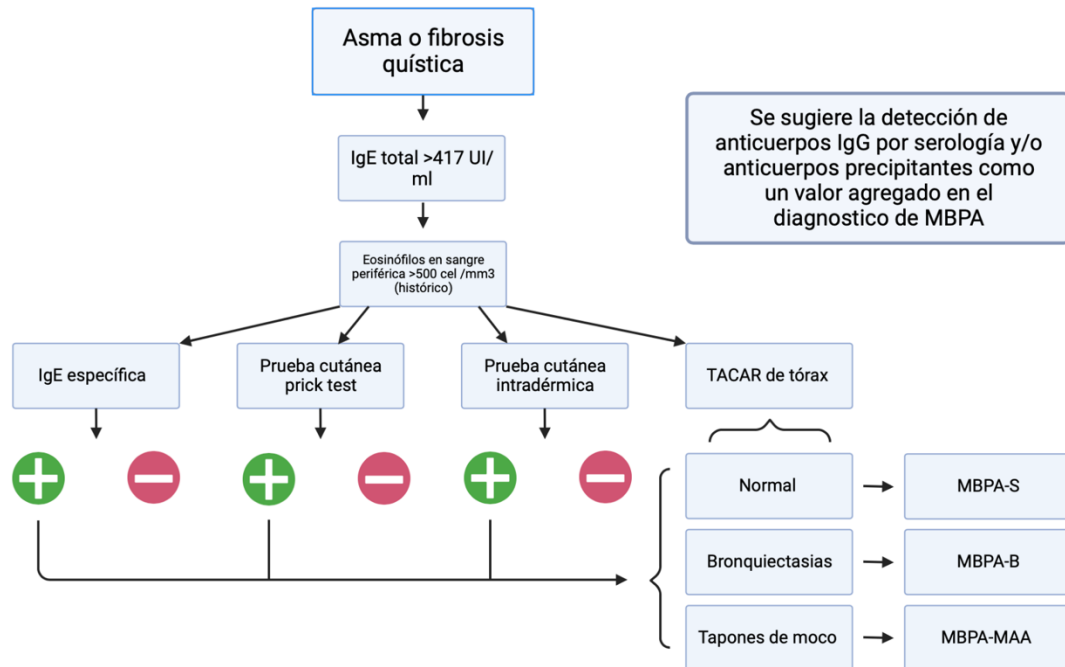


Figura 8.- Ruta diagnóstica propuesta para pacientes con sospecha de MBPA

De manera especial, a nivel internacional los casos reportados de MBPA asociada a *Rhizopus Nigricans* han sido de solo 3 pacientes, sin embargo, en nuestro medio tuvimos la oportunidad de identificar a estos 5 pacientes, los cuales fueron valorados por nuestro servicio teniendo como común denominador la presencia de crisis de asma y presencia de IgE elevada; de igual modo, llama la atención que estos pacientes requirieron de estancia hospitalaria por crisis de asma exacerbada durante el período de octubre a diciembre del 2022, lo que nos lleva a la sospecha de una probable temporalidad asociada a la exacerbación de síntomas en pacientes sensibilizados a *Rhizopus nigricans*, además, cabe señalar que de acuerdo a lo establecido por el sistema meteorológico nacional, durante los meses de agosto a septiembre fueron los meses con más captación de precipitación en la Ciudad de México (40) situación que sugiere una potencial relación con la época de precipitaciones y la exacerbación de síntomas bronquiales en pacientes con MBPA, similar a lo observado en el estudio japonés publicado por Eri Ando y cols. (41)

En contraste a lo reportado en la literatura japonesa, en la cual, el principal hongo casual identificado en series de pacientes con sospecha de MBPA es *Aspergillus spp* con reportes de prevalencia entre 59-73.7% (42) en nuestro medio la identificación de *aspergillus spp* como el agente causal en las MBPA solo se reportó en un 21.42% de los casos, por lo que probablemente la susceptibilidad al desarrollo de MBPA inter especie no solo este condicionada por factores ambientales, sino también por ciertos factores genéticos específicos de cada población, como lo demostrado en individuos estadounidenses, en los cuales se demuestra mayor susceptibilidad para el desarrollo de ABPA (43), ante ello, es probable que en nuestra población se encuentren distintos factores genéticos a los ya reportados. En comparativa a lo publicado por Awargal y cols, en pacientes con ABPA suele existir recaída en un 50% de los casos, sin embargo, en nuestros pacientes solamente se reportó en un 20% (n=1), lo que pudiera traducir una evolución menos grave en pacientes con MBPA comparado con pacientes con ABPA, sin embargo, es necesario continuar con investigaciones para sustentar este hallazgo.

En comparativa a lo ya reportado en literatura internacional en donde se identifica a la MBPA con mayor prevalencia en edad adulta (1), en nuestro medio es evidente la presentación a edades tempranas, teniendo al asma como factor de riesgo predisponente, por lo que según resultados de esta investigación es conveniente el no excluir MBPA en pacientes pediátricos con exacerbación asmática y con hallazgos tomográficos sugerentes de MBPA, disminuyendo así el número de hospitalizaciones futuras.

Conclusión

La MBPA producida por *Rhizopus nigricans* debe ser sospechada en pacientes, principalmente pediátricos, con diagnóstico de asma grave, exacerbaciones en época de lluvia, IgE total elevada y hallazgos sugerentes por tomografía de tórax.

Es importante el no descartar MBPA ante un resultado negativo de IgE específica para *Aspergillus spp*, ya que se ha demostrado que no es el único agente causal de este espectro clínico, en nuestro medio contrario a reportes internacionales *Aspergillus spp* ha sido identificado en una menor proporción.

Sugerimos que la ruta diagnóstica presentada en este trabajo sea utilizada como abordaje en aquellos sujetos con sospecha de ABPA/MBPA, captando de esta manera mayor número de pacientes y ampliando la epidemiología nacional

Este trabajo da la oportunidad de abrir nuevos panoramas y líneas de investigación en mico-alergología, con la finalidad de realizar caracterización e identificación de nuevos alérgenos.

Bibliografia

1. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus* : a global overview. *Crit Rev Microbiol*. 2014 Feb 5;40(1):30–48.
2. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary Aspergillosis : A Review and a Report of Eight New Cases. *Thorax*. 1952 Dec 1;7(4):317–33.
3. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clin Chest Med*. 2022 Mar;43(1):99–125.
4. CADHAM FT. ASTHMA DUE TO GRAIN RUSTS. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1924 Jul 5;83(1):27.
5. HOPKINS JG. ASTHMA DUE TO A FUNGUS— ALTERNARIA. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1930 Jan 4;94(1):6.
6. BERNTON HS. ASTHMA DUE TO A MOLD— ASPERGILLUS FUMIGATUS. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1930 Jul 19;95(3):189.
7. Lirsac B. Allergic bronchopulmonary rhizoposis (abstract). *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:167–167.
8. Benzrath S, Schlegtehdal A, Brinkmann F, Koerner-Rettberg C. Allergic bronchopulmonary mycosis due to rhizopus nigricans in two siblings with and without CF? In: 72 Paediatric Asthma and Allergy. European Respiratory Society; 2016. p. PA1247.
9. Asano K, Kamei K, Hebisawa A. Allergic bronchopulmonary mycosis - pathophysiology, histology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac Allergy*. 2018 Jul;8(3):e24.
10. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):58–86.
11. Kirsten D, Nowak D, Rabe KF, Magnussen H. [Diagnosis of bronchopulmonary aspergillosis is often made too late]. *Med Klin (Munich)*. 1993 Jun 15;88(6):353–6.
12. Furlong-Silva J, Cook PC. Fungal-mediated lung allergic airway disease: The critical role of macrophages and dendritic cells. *PLoS Pathog*. 2022 Jul 14;18(7):e1010608.
13. Xu-Vanpala S, Deerhake ME, Wheaton JD, Parker ME, Juvvadi PR, MacIver N, et al. Functional heterogeneity of alveolar macrophage population based on expression of CXCL2. *Sci Immunol*. 2020 Aug 7;5(50).
14. Naessens T, Vander Beken S, Bogaert P, Van Rooijen N, Lienenklaus S, Weiss S, et al. Innate imprinting of murine resident alveolar macrophages by allergic bronchial inflammation causes a switch from hypoinflammatory to hyperinflammatory reactivity. *Am J Pathol*. 2012 Jul;181(1):174–84.
15. Schlitzer A, McGovern N, Teo P, Zelante T, Atarashi K, Low D, et al. IRF4 transcription factor-dependent CD11b+ dendritic cells in human and mouse control mucosal IL-17 cytokine responses. *Immunity*. 2013 May 23;38(5):970–83.
16. Agarwal R, Chakrabarti A. Clinical Manifestations and Natural History of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. In: *Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009. p. 707–24.

17. ROSENBERG M. Clinical and Immunologic Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977 Apr 1;86(4):405.
18. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1988 Apr;81(4):646–50.
19. Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, Aggarwal AN, Chakrabarti A, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med Mycol.* 2010 Nov;48(7):988–94.
20. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clinical & Experimental Allergy.* 2013 Aug;43(8):850–73.
21. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021 Apr;147(4):1261-1268.e5.
22. Bautista-Baños S, Bosquez-Molina E, Barrera-Necha LL. *Rhizopus stolonifer* (Soft Rot). In: *Postharvest Decay.* Elsevier; 2014. p. 1–44.
23. Ait Barka E, Clément C. Plant-microbe interactions : 2008. *Research Signpost;* 2008.
24. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *he Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1995;5(2):707–870.
25. Abel-Fernández E, Martínez MJ, Galán T, Pineda F. Going over Fungal Allergy: *Alternaria alternata* and Its Allergens. *Journal of Fungi.* 2023 May 18;9(5):582.
26. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal.* 2020 Feb;13(2):100080.
27. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2008 Mar;100(3):S1–148.
28. Cohn JR, Padams P, Zwillenberg J. Intradermal Skin Test Results Correlate with Atopy. *Ear Nose Throat J.* 2011 Apr 1;90(4):E11–6.
29. Calabria CW, Hagan L. The role of intradermal skin testing in inhalant allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2008 Oct;101(4):337–47.
30. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019 Mar;143(3):831–43.
31. Ishiguro T, Kojima A, Takata N, Takayanagi N. Treatment of allergic bronchopulmonary mycosis: Experience of 55 patients with 124 relapses—A descriptive study. *Clin Case Rep.* 2019 Nov 18;7(11):2027–35.

32. Wark P, Gibson PG, Wilson A. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004 Jul 19;2017(9).
33. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Singh Sehgal I, Garg M, Saikia B, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *European Respiratory Journal*. 2016 Feb;47(2):490–8.
34. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma. *Chest*. 2018 Mar;153(3):656–64.
35. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Garg M, et al. A randomised trial of prednisolone *versus* prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *European Respiratory Journal*. 2022 Apr;59(4):2101787.
36. Taniguchi M. [GUIDELINE FOR ALLERGIC BRONCHOPULMONARY MYCOSIS]. *Alerugi*. 2021;70(4):274–81.
37. Agarwal R, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, Chakrabarti A. Cut-off values of serum IgE (total and *A. fumigatus* -specific) and eosinophil count in differentiating allergic bronchopulmonary aspergillosis from asthma. *Mycoses*. 2014 Nov;57(11):659–63.
38. Cramer R, Zeller S, Glaser AG, Vilhelmsson M, Rhyner C. Cross-reactivity among fungal allergens: a clinically relevant phenomenon? *Mycoses*. 2009 Mar;52(2):99–106.
39. Agarwal R, Sehgal I, Dhooria S, Muthu V, Prasad K, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian Journal of Medical Research*. 2020;151(6):529.
40. Servicio Meteorológico Nacional fuente oficial del G de M. Pronóstico de llluvias. 2022. Pronóstico Meteorológico General.
41. Ando E, Nakasuka T, Kubo T, Taniguchi A, Ninomiya K, Kato Y, et al. Pulmonary Aspergilloma and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Following the 2018 Heavy Rain Event in Western Japan. *Internal Medicine*. 2022 Feb 1;61(3):7124–21.
42. Harada T, Inui G, Ishikawa H, Kato R, Sueda Y, Funaki Y, et al. The Clinical Characteristics of Allergic Bronchopulmonary Mycosis Differ Among Pathogenic Fungi. *Yonago Acta Med*. 2023;66(2):2023.05.016.
43. Overton NLD, Denning DW, Bowyer P, Simpson A. Genetic susceptibility to allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: a genetic association study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2016 Dec 27;12(1):47.

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Micosis broncopulmonar alérgica asociado a *Rhizopus nigricans*

Nombre: _____ . Expediente: _____ Edad: _____ .
Género: _____
Domicilio: _____

Antecedentes

Asma _____. Rinitis alérgica: _____ fibrosis quística: _____ Alergia alimentaria: _____
Dermatitis atópica: _____

Edad al diagnóstico de asma: _____

Tratamiento actual

Esteroides inhalados y dosis:

último curso de corticosteroide oral, fecha y dosis: _____
otro tratamiento: _____

Hospitalizaciones previas

causa: _____ días de estancia hospitalaria
: _____
tratamiento intrahospitalario: _____

estudios paraclínicos (previo a tratamiento)

eosinófilos totales: _____ IgE Total: _____
espirometría: FEV1/FVC _____ %. FEV1 _____ %. FVC _____ %
TACAR de Tórax: Opacidades fijas o transitorias _____, bronquiectasias centrales
cilíndricas _____, tapones de moco _____

sensibilidad alérgica

pruebas cutáneas

positivas: _____
IgE específica positivas _____

¿Recibió tratamiento con esteroides sistémicos? Dosis y tiempo _____
¿Recibió tratamiento con antimicótico? Dosis y tiempo _____

estudios paraclínicos (posterior a tratamiento)

eosinófilos totales: _____ IgE Total: _____
espirometría: FEV1/FVC _____ %. FEV1 _____ %. FVC _____ %