



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.**

DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

T E S I S

**“ASOCIACIÓN DE GRAVEDAD ENTRE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD
ALÉRGICA RESPIRATORIA Y SENSIBILIZACIÓN CONTRA HONGOS DEMOSTRADA POR
PRUEBAS CUTÁNEAS”.**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A
SUSANA ALEJANDRA RODRIGUEZ LAGUNA

ASESOR DE TESIS
DR. MARCO ANTONIO VENANCIO HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR. MARCO ANTONIO VENANCIO HERNÁNDEZ

Asesor de tesis y Profesor Titular del curso de Alergia e Inmunología Clínica.
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro
Médico Nacional “La Raza”.

DRA. MARÍA DEL ROSARIO CANSECO RAYMUNDO

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica.
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro
Médico Nacional “La Raza”.

DRA. SUSANA ALEJANDRA RODRIGUEZ LAGUNA

Médico residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica.
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro
Médico Nacional “La Raza”.

Número de Registro: R-2023-3501-227

Índice:

Capítulo	Página
1. Resumen	
Resumen_____	01
Abstract_____	02
2. Introducción_____	03
3. Material y métodos.	
Diseño del estudio_____	13
Universo de estudio_____	13
Criterios de selección_____	14
Procedimiento_____	14
Cálculo de la muestra_____	15
Análisis estadístico_____	17
Consideraciones éticas_____	18
4. Resultados_____	20
5. Discusión_____	27
6. Conclusiones_____	30

Referencias bibliográficas_____31

Anexos_____40

1. RESUMEN.

Título: “Asociación de gravedad entre pacientes con diagnóstico de Enfermedad Alérgica Respiratoria y sensibilización contra hongos demostrada por pruebas cutáneas”.

Material y métodos. Se efectuó un estudio transversal, analítico, observacional y retrospectivo. Fueron seleccionados pacientes entre los 6 y los 65 años, con diagnóstico de Rinitis y/o Asma de fenotipo alérgico (corroborada por espirometría). Los cuales presentaron sensibilización alérgica positiva, comprobada por pruebas cutáneas, contra hongos y contra otros aero alérgenos; incluyendo ácaros, epitelio de gato, pólenes, entre otros.

Resultados. Se seleccionaron un total de 300 pacientes, de 19.59 ± 14.30 años. La sensibilización contra los hongos fue del 42.33% (n=127). Por hongos específicos se identificó que la mayor frecuencia de sensibilización fue contra *Alternaria a.* (15.38%) y *Candida a.* (13.36%). Seguido por *Cephalosporium a.* y *Cladosporium h. (Hormodendrum)* con el 9.31%. De acuerdo con los pasos de tratamiento de GINA, se identificó la siguiente distribución; en los pasos 1 y 2, el 20% de los pacientes, en el paso 3 el 22.86%, mientras que en los pasos 4 y 5 se identificaron el 1.43% y el 0.71%, respectivamente. El coeficiente de asociación entre la sensibilización por hongos y la gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria informó 1.45 veces mayor asociación (OR 1.45, IC 95% 0.91 – 2.32, $p < 0.001$).

Conclusiones. En el presente estudio se identificó la asociación entre un mayor grado de gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria, con la sensibilización contra hongos demostrada por pruebas cutáneas, siendo estadísticamente significativa, abrazando la hipótesis de trabajo.

Palabras clave DeCS: Asma, Rinitis, Enfermedad Alérgica Respiratoria, gravedad, pruebas cutáneas, sensibilización, hongos.

ABSTRACT.

Title: “Association of severity between patients diagnosed with Respiratory Allergic Disease and sensitization against fungi, as demonstrated by skin prick test”.

Material and methods. A cross-sectional, analytical, observational, and retrospective study was performed. Patients between the ages of 6 and 65 years old were included, who had a diagnosis of either Allergic Rhinitis or Asthma of an allergic phenotype (confirmed by spirometry), or both. And who had positive allergic sensitization demonstrated by skin prick test, against fungi and against other aeroallergens, including house dust mites, cat epithelium, pollen and others.

Results. A total of 300 patients were selected, ages 19.59 ± 14.30 years old. Sensitization against fungi was found in 42.33% (n=127). By specific fungi, it was identified that the highest frequency of sensitization was against *Alternaria a.* (15.38%) and *Candida a.* (13.36%). Followed by *Cephalosporium a.* and *Cladosporium h. (Hormodendrum)* with 9.31%. According to GINA treatment steps, the following distribution was identified; the 20% of patients were found in steps 1 and 2. The 22.86% in step 3, while in steps 4 and 5 were identified the 1.43% and 0.71%, respectively. The coefficient of association between fungal sensitization and severity of Respiratory Allergic Disease reported 1.45 times greater association (OR 1.45, CI 95% 0.91 - 2.32, $p < 0.001$).

Conclusions. This study identified the association between a higher degree of severity in Respiratory Allergic Disease, Asthma and Rhinitis, with sensitization against fungi, as demonstrated by skin prick test, which was statistically significant, embracing the working hypothesis.

Keywords: Asthma, Rhinitis, Respiratory Allergic Disease, severity, skin prick test, sensitization, fungi.

Capítulo 2. Introducción.

I. Marco teórico.

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por tener un origen en el que participan factores genéticos y ambientales.¹ La expresión clínica de estas enfermedades es la generación de respuestas de hipersensibilidad mediadas por IgE específica contra alérgenos.² La alergia respiratoria es la manifestación más común de atopia e incluye a la rinitis alérgica y al asma alérgico, que con frecuencia coexisten.³

La rinitis crónica es una condición patológica prevalente con una morbilidad generalizada asociada a una carga financiera considerable para los sistemas de atención sanitaria.^{4,5} La rinitis alérgica representa un problema sanitario mundial que afecta a entre el 10% y el 20% de la población.⁶ Su impacto económico es aún mayor porque es un factor de riesgo de otras comorbilidades en adultos, como la sinusitis y el asma, y también es precursora de trastornos graves en niños, como problemas de aprendizaje, desviaciones conductuales y alteraciones psicológicas.^{7,8}

1. Rinitis alérgica.

La rinitis crónica (RC) se define como una inflamación de la mucosa nasal, caracterizada por 2 o más síntomas de: congestión/obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, estornudos y prurito nasal, durante más de 1 hora al día y durante más de 2 semanas. Los 3 subgrupos de rinitis más aceptados hasta ahora son: la rinitis alérgica (RA), rinitis infecciosa y rinitis no alérgica no infecciosa (NAR).⁸ Sin embargo, esta clasificación puede ser una simplificación excesiva, porque existe un fenotipo combinado (mixto) en muchos pacientes.⁷

La rinitis coexiste frecuentemente con la sinusitis porque la nariz y los senos paranasales comparten vías vasculares, neuronales y anatómicas. Por lo tanto, se prefiere el término rinosinusitis en pacientes con inflamación sinusal sintomática.⁶ La rinosinusitis puede ser aguda o crónica.⁸ La forma aguda de la rinosinusitis es infecciosa y predominantemente de origen vírico.^{9,10}

1.1. Diagnóstico de la Rinitis Alérgica.

La rinitis alérgica es un endotipo bien definido. Es una afección inflamatoria causada por una respuesta mediada por IgE a una serie de alérgenos ambientales, como polen, ácaros del polvo, cucarachas, caspa de animales, roedores y moho, de acuerdo con el número de sensibilizaciones puede ser monosensibilizado o polisensibilizado.¹¹ El diagnóstico se establece mediante pruebas de punción cutánea o pruebas serológicas de IgE específica para demostrar la sensibilización mediada por IgE que se corresponde con los síntomas inducidos por la exposición a uno o más alérgenos específicos.¹²

1.2. Mecanismos de la RA.

Los alérgenos sensibilizantes inhalados por vía nasal son procesados por las células presentadoras de antígenos de la mucosa nasal y presentada a los linfocitos T CD4+.¹² Durante esta fase de sensibilización, los linfocitos T producen citocinas (p. ej., IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), que conducen a la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas, que a su vez producen IgE específica de antígeno, que se une a receptores IgE de alta afinidad (receptor Fc épsilon I [FcεRI]) en la superficie de mastocitos y basófilos.^{11, 12} A la re-exposición al alérgeno, los péptidos alérgicos específicos son reconocidos por los sitios de unión al antígeno de la IgE específica unida a mastocitos o basófilos, lo que provoca la agregación de las moléculas de IgE y la activación de las cascadas de señalización que conducen a desgranulación de mediadores bioactivos preformados y recién formados (p. ej., histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas).¹³

Normalmente se produce una reacción de fase tardía entre cuatro y doce horas después, como resultado de la liberación de quimiocinas y otros quimioatrayentes que hacen que las células Th2, eosinófilos activados y mastocitos, migren hacia el

epitelio nasal, donde liberan más citocinas, enzimas y mediadores que perpetúan la inflamación alérgica, provocando síntomas de RA retardados o persistentes.^{14,15}

1.3. Clasificación de la RA.

Clínicamente, la rinitis alérgica (RA) se ha caracterizado tradicionalmente como: a) estacional, atribuida a alérgenos estacionales (pólenes); b) perenne, asociada a alérgenos de todo el año (ácaros del polvo, esporas de moho y caspa de animales) (4) o c) episódica, causada por exposiciones esporádicas.¹⁶

Se ha clasificado a la RA según su duración, ya sea como intermitente (<4 días por semana o <4 semanas) o persistente (>4 días por semana y >4 semanas) y de acuerdo con su gravedad como leve, caracterizada por un sueño normal, sin impedimentos para las actividades diarias/trabajo/ocio/deporte/escuela, y sin síntomas molestos; y moderada/grave, asociada a cualquiera de las características enumeradas anteriormente.²

Cuadro 1. Clasificación de la Rinitis Alérgica.

Clasificación de la Rinitis Alérgica.		
1. Según duración.		
Intermitente.	Persistente.	
Síntomas presentes ≤ 4 días a la semana o durante ≤ 4 semanas consecutivas.	Síntomas presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas	
2. Según gravedad.		
Leve.	Moderada.	Grave.

<p>Ninguno de los siguientes está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Alteración del sueño. •Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas. •Afectación de las tareas escolares o laborales. •Los síntomas son molestos. 	<p>Uno, dos o tres de los anteriores están presentes.</p>	<p>Los cuatro están presentes</p>
---	---	-----------------------------------

Modificado de Bousquet 2008, según Valero 2007².

Otros fenotipos de RA pueden incluir el patrón de sensibilización (monosensibilizado frente a polisensibilizado). Evaluar el papel de la sensibilización alérgica en la RA persistente es importante, ya que estos pacientes podrían beneficiarse de la inmunoterapia con alérgenos (ITA) como adyuvante al tratamiento farmacológico.¹⁷

2. Asma.

El asma se define como una enfermedad heterogénea que suele caracterizarse por la inflamación crónica de las vías respiratorias. Clínicamente, existe historia de cuatro síntomas respiratorios: sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en tiempo e intensidad, además de una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.¹⁸ Existen factores que incrementan la posibilidad diagnóstica, particularmente si los síntomas son frecuentes, empeoran en la noche o la madrugada, con ejercicio, llanto, risa, cambios de temperatura o humedad ambiental o exposición a alérgenos. Por otro lado, la posibilidad de que los síntomas no sean por asma se incrementa si se documenta tos crónica productiva, sin sibilancias ni disnea, o con historia de tabaquismo crónico e intenso.¹⁹

El asma representa una importante carga sanitaria que afecta actualmente a unos 350 millones de personas en todo el mundo, con un aumento previsto a 400 millones en los próximos 30 años.^{20,21} Es responsable de altos costes directos (hospitalización y asistencia sanitaria no programada) e indirectos. El principal impacto económico (72.200 millones de euros anuales en la Unión Europea) se debe a los costes indirectos, tales como el ausentismo laboral y la disminución de la productividad económica.^{22,23} Según un estudio del *Global Burden of Disease* (2015), la prevalencia del asma ha aumentado, en todo el mundo, desde 1990 a 2015 en un 12,6%. Por el contrario, la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido casi un 59% en ese mismo periodo. Este aumento de prevalencia, puede explicarse por un aumento del asma de fenotipo alérgico.²⁴

2.1. Diagnóstico del Asma.

El diagnóstico de asma se establece cuando en un paciente con síntomas de sospecha, se realiza una prueba de función pulmonar (preferiblemente la espirometría), en la cual se demuestra de forma objetiva una alteración compatible con el asma. Las principales alteraciones funcionales del asma son: 1) la obstrucción del flujo aéreo, 2) variabilidad, 3) reversibilidad y 4) hiper respuesta bronquial.¹⁸

La obstrucción se define como un cociente VEF1/CVF (volumen espirado forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada) por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se ha situado en 0,7.¹⁹ Se considera una respuesta positiva al broncodilatador para el diagnóstico de asma si existe un aumento $\geq 200\text{mL}$ y $\geq 12\%$ en VEF1 o CVF, aun cuando la espirometría inicial haya sido normal.¹⁸

Una vez confirmado un defecto obstructivo por espirometría, la variación de la limitación del flujo aéreo se evalúa generalmente a partir de la variación del VEF1,

o del flujo espiratorio pico (PEF). La "reversibilidad" suele referirse, ya sea a mejoras rápidas del VEF1, las cuales son medidas en cuestión de minutos tras la inhalación de 200-400 mcg de salbutamol, o a una mejoría más sostenida durante días o semanas tras la introducción de un tratamiento como los corticoesteroides inhalados.²⁵

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, se procede a definir los detalles. En primer lugar, se clasificará el nivel de control del asma, después el riesgo futuro, el nivel de gravedad y, finalmente, el fenotipo y endotipo del asma.¹⁸

2.2. Pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas por punción cutánea (PCP) o pruebas de prick (skin prick test -SPT- en la literatura anglosajona) son un método mínimamente invasivo con resultados de rápida disponibilidad y alta reproducibilidad (cuando se realizan por personal entrenado) para confirmar sensibilización por IgE "*in vivo*". Se considera que tienen aproximadamente 90% de sensibilidad y especificidad y buena correlación con pruebas de reto nasales y bronquiales.²⁶ Las SPT evalúan la presencia de IgE específica unida a mastocitos en la dermis.²⁷

Para realizar las SPT, la enfermedad alérgica debe estar clínicamente controlada (por ejemplo, asma sin síntomas actuales).²⁶ Debido a la variabilidad de la reactividad cutánea entre un paciente y otro, es necesario incluir controles positivos al mismo tiempo que las pruebas con alérgenos en todas las evaluaciones de pruebas cutáneas.²⁷ Las SPT se realizan aplicando una pequeña cantidad de extracto alérgico sobre la piel de los antebrazos o de la espalda del paciente. Posteriormente, se realiza una punción cutánea con una aguja fina que atraviesa la gota hasta la parte superficial de la piel, con la finalidad de lograr la penetración de pequeñas cantidades del extracto alérgico, justo debajo de la epidermis.²⁶

La prueba cutánea induce una respuesta a la histamina que alcanza un pico en 8-10 minutos y en 15-20 minutos para los alérgenos.²⁷ La Guía Mexicana de

Inmunoterapia (GUIMIT) recomienda las SPT como la herramienta diagnóstica de primera línea para identificar sensibilización alérgica mediada por IgE en pacientes con rinoconjuntivitis y asma alérgicos.²⁶

No es posible establecer un número determinado de alérgenos en el panel para pruebas cutáneas; sin embargo, con base en datos de un estudio paneuropeo que mostró que con un panel de siete alérgenos se encontró una SPT positiva en 35% de los casos, y que agregando más alérgenos el porcentaje solo aumentó 1 a 2%.²⁸ GUIMIT establece que no es necesario incluir un número muy grande de alérgenos en las pruebas y sugiere que un panel estándar en México incluya como máximo 40 alérgenos.²⁶

La selección de alérgenos para las pruebas cutáneas debe determinarse en función de la historia clínica, el patrón de exposición al alérgeno (estacional frente al perenne o esporádico), la distribución de las fuentes alérgicas en el entorno local, así como las condiciones de vida, la ocupación, las aficiones o las actividades recreativas.²⁹

La lectura de los resultados de las SPT se hace entre los 15 y 20 minutos siguientes. Para considerar un resultado positivo, la pápula resultante de la punción del extracto alérgico debe ser por lo menos 3 mm superior al diámetro mayor de la roncha del control negativo. La prueba no se considerará válida cuando el control positivo no genere una pápula.²⁶

La finalidad del estudio alérgico es determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del fenotipo alérgico del asma, o que desencadenan exacerbaciones. La prueba de provocación bronquial específica puede ser útil cuando existe discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos.¹⁹

2.3. Mecanismos del Asma.

Aunque la inflamación de tipo 2 es crucial en el asma alérgico, la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes significa que existen varios endotipos.^{30,31} El fenotipo alérgico del asma es fácilmente reconocible, suele comenzar en la infancia y se asocia a antecedentes familiares de enfermedades alérgicas como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o medicamentos. El examen del esputo inducido de estos pacientes antes del tratamiento suele revelar una inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.³² Los pacientes con asma de fenotipo alérgico suelen responder bien al tratamiento con corticosteroides inhalados.³³

El asma grave se define como el asma que permanece sin control a pesar del tratamiento optimizado con dosis altas de corticoesteroide inhalado (CSI) y beta agonista de acción prolongada (LABA) o que requiere dosis altas de CSI-LABA para evitar su no control. Debe distinguirse del asma difícil de tratar debido a un tratamiento inadecuado, o a problemas de adherencia o comorbilidades como la rinosinusitis crónica o la obesidad.³⁴ La gravedad del asma debe evaluarse retrospectivamente a partir de la dificultad de tratar el asma del paciente. Esto se refleja en el nivel de tratamiento necesario para controlar los síntomas y las exacerbaciones.¹⁸

II. Antecedentes.

Algunos estudios han reportado asociación entre los pacientes con sensibilidad alérgica contra los hongos y una mayor gravedad en el asma, determinada por un aumento en admisiones a la unidad de cuidados intensivos por crisis de asma.³⁵

El número previsto de especies fúngicas varía entre 0,6 y 1 millón en todo el mundo. La sensibilización mediada por IgE puede producirse contra cualquier especie fúngica. Los hongos se reproducen por esporas, con un tamaño de entre 2 y 100 µm de diámetro, lo suficientemente pequeñas como para infiltrarse en los pulmones y alvéolos. La concentración de esporas en el aire depende de la humedad.³⁶

En la interacción con el ser humano, los hongos pueden ser parte de la microbiota, como es el caso de *Malassezia spp.* o ser patógenos.³⁷ Según la micología médica, los hongos se dividen en: dermatofitos (afectan a la dermis), actinomicetos (secos), levaduras y mohos/hongos filamentosos. La sensibilización contra los hongos es más frecuente cuando los individuos ya tienen otras sensibilizaciones alérgicas (co-sensibilización) o padecen asma. En particular, *Aspergillus fumigatus* parece ser importante en pacientes con asma grave, debido a que es una especie resistente a altas temperaturas.³⁶

En contraste con las pruebas de sensibilización alérgica “*in vivo*” que utilizan extractos de hongo completo (hifas más las esporas), con el diagnóstico molecular se ha logrado determinar el potencial de algunos determinantes alérgicos de hongos específicas. A pesar de que la alergia a los hongos entre la población en general es poco frecuente (5%), en comparación con otros alérgenos, su prevalencia es más alta entre pacientes con alergia respiratoria.³⁷

En el estudio GA2LEN de pruebas cutáneas, publicado en 2009 por Bousquet y colaboradores, analizaron la relevancia clínica de sensibilizaciones contra hongos en Europa. Donde encontraron el porcentaje de sensibilizaciones clínicamente relevantes más altas (100%) en Dinamarca y Países Bajos para *Alternaria spp.*; Suiza, Países Bajos y Finlandia para *Cladosporium spp.*; y en Suiza, Países Bajos y Austria para *Aspergillus spp.*³⁸

En 2005, B Ronan O'Driscolle y colaboradores, analizaron la relación entre la gravedad del asma y la hipersensibilidad inmediata contra hongos, en 181 sujetos asmáticos. Encontraron que el 77% de los pacientes con ingresos múltiples hospitalarios tenían al menos una prueba cutánea positiva contra algún hongo. Además, la co-sensibilización contra distintos hongos también fue más frecuente en el grupo con ingresos múltiples.³⁹

Otros autores han asociado una mayor sensibilidad contra hongos ambientales, con una mayor exposición a las esporas. Pues como describió A. Koch y cols. (2000) en Alemania, tras analizar la diferencia de sensibilidad y exposición de pacientes de

dos distintas ciudades, existió una asociación entre la sensibilidad contra hongos, con una mayor exposición ambiental a las esporas. ⁴⁰

Capítulo 3. Material y métodos

I. Diseño de estudio.

Tipo de estudio:

Con base de imposición o no de una maniobra con fines de investigación: Observacional.

Con base en el seguimiento o no de los pacientes a través del tiempo: Transversal.

Con base en la direccionalidad de la obtención de la información: Retrospectivo.

Con base en la búsqueda de asociación entre dos variables: Analítico.

II. Universo de estudio.

Lugar de estudio: El presente se llevó a cabo en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional “La Raza”. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la Ciudad de México.

Población de estudio: El estudio se realizó con pacientes entre los 6 y 65 años, con diagnóstico de rinitis y/o asma (confirmada por espirometría), y con sensibilización alérgica contra los hongos y otros aeroalérgenos, demostrada por pruebas cutáneas.

III. Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes entre los 6 y 65 años de edad.
- b) Diagnóstico de Rinitis Alérgica.
- c) Diagnóstico de Asma corroborada objetivamente por espirometría.
- d) Sensibilidad alérgica positiva comprobada por pruebas cutáneas a cualquiera de los 12 extractos de hongos disponibles en este Instituto.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes embarazadas.
- b) Pacientes con diagnóstico de micosis broncopulmonar alérgica.
- c) Pacientes con diagnóstico de rinosinusitis fúngica alérgica.

Criterios de eliminación:

Expediente electrónico incompleto o no disponible.

IV. Procedimiento.

Se seleccionó una muestra con los sujetos que cumplieron los criterios de selección, al momento de su primera valoración en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica de este Instituto.

Se identificó a todos los pacientes con el diagnóstico Rinitis y/o Asma atendidos en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia, en el periodo entre mayo 2018 y mayo 2023, los cuales hayan tenido resultado positivo en pruebas cutáneas, contra

cualquiera de los 12 extractos de hongos disponibles en este instituto: 1) *Aspergillus fumigatus*, 2) *Alternaria alternata*, 3) *Absidia corymbifera*, 4) *Candida albicans*, 5) *Cephalosporium acremonium*, 6) *Fusarium proliferatum*, 7) *Helminthosporium halodes*, 8) *Cladosporium herbarum*, 9) *Mucor plumbeus*, 10) *Monilia sitophila*, 11) *Penicillium chrysogenum*, 12) *Rhizopus oryzae*.

Se realizó una recolección de datos de los resultados de pruebas cutáneas de los pacientes con el diagnóstico Rinitis y/o Asma.

Se determinó la gravedad de la patología al momento de su primera atención, con base en las guías vigentes para la estadificación de la gravedad de la Rinitis y el Asma (GINA; ARIA/EPOS).

Se realizó un análisis de los datos recabados en el expediente electrónico para describir los hallazgos respecto con la frecuencia de la sensibilización alérgica contra los hongos vs sensibilizaciones contra otros aeroalérgenos.

Por último, se analizó si existe una asociación entre la sensibilización contra los hongos, y la gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria (Rinitis y/o Asma).

V. Cálculo de la muestra.

Se empleó la fórmula para estimar la diferencia entre dos proporciones:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2 \pi_1 (1 - \pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1) + \pi_2 (1 - \pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde:

$$Z_{\alpha} = (\alpha = 0.05) 1.96$$

$$Z_{\beta} = (\beta \approx 0.10-0.20) \approx -1.645, -0.84$$

VI. Análisis estadístico.

Estadística descriptiva:

Dentro de la estadística descriptiva, se encontró una distribución de datos normal, por lo que, se utilizó el cálculo de media, como medida de tendencia central. En cuanto a medida de dispersión estadística, se determinó la desviación estándar. La prevalencia de sensibilidad alérgica positiva por pruebas cutáneas se realizó con software IBM SPSS® Statistics 26.

Estadística inferencial:

La asociación de gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria, con la sensibilización alérgica contra los hongos demostrada por pruebas cutáneas, se estableció usando prueba de chi cuadrada, obteniendo asociaciones al riesgo mediante Odds Ratio. Se consideró el valor de p como estadísticamente significativo <0.05 .

Consideraciones éticas.

Con base en la Ley General de Salud, capítulo II, artículos 32 y 33, el presente protocolo de investigación cumple con los requisitos señalados en términos de legislación. La información presente en este proyecto de investigación se recaba de manera confidencial, previa autorización de directivos y con fines académicos.

Se realiza de acuerdo con los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki; no se realizan pruebas invasivas que pongan en riesgo la salud del paciente.

Riesgo de la investigación: Esta investigación por ser de tipo observacional y debido a que, se realizó revisión de expedientes para recolección de datos no personales, no implica ningún riesgo para el paciente. Se considera sin riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y potenciales beneficios: Los sujetos incluidos, no reciben ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. La información obtenida se utilizó con fines estadísticos y educativos, que permitan posteriormente crear recomendaciones para la vigilancia en pacientes con enfermedad alérgica de la vía respiratoria.

Confidencialidad: Se otorga la seguridad al participante de que no se identifican sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).
Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

No se utilizó ninguno de los datos personales ni de identificación de los expedientes analizados.

Consentimiento informado: Se utilizó la carta de excepción de consentimiento informado, para la recolección de los resultados de los estudios de gabinete (pruebas cutáneas). Dado que, no son datos personales y no se realizarían intervenciones que pongan en peligro la salud de los derechohabientes. Declaramos que: únicamente se recolectaron dichos resultados, con fines educativos.

Capítulo 4. Resultados.

Se seleccionaron un total de 300 sujetos de observación, durante el periodo de estudio. Tras la aplicación de los criterios de selección, no fueron excluidos casos, concluyendo el análisis con el 100.0% del total.

En la **Tabla 2** se muestran las características demográficas de la población seleccionada, por grupo de estudio. Se identificó una media de edad de 19.59 ± 14.30 años. La distribución por sexo fue de 46.67% femenino versus 53.33% masculino.

	Media	Desviación estándar	Frecuencia	Porcentaje
Edad	19.59	14.300		
Sexo				
Femenino			140	46.67%
Masculino			160	53.33%
Sensibilización				
Ácaros			224	74.67%
Gato			87	29.00%
Cucaracha			71	23.67%
Árboles			170	56.67%
Pastos			131	43.67%
Malezas			141	47.00%
Hongos			127	42.33%
Tipo				0.00%
<i>Alternaria a.</i>			38	15.38%
<i>Candida a.</i>			33	13.36%
<i>Cephalosporum a.</i>			23	9.31%
<i>Hormodendrum</i>			23	9.31%
<i>Helmintosporum h</i>			21	8.50%
<i>Aspergillus f.</i>			20	8.10%
<i>Monilia s.</i>			20	8.10%
<i>Fusarium p.</i>			19	7.69%
<i>Penicillium c.</i>			17	6.88%
<i>Mucor p.</i>			16	6.48%
<i>Rhizopus o.</i>			13	5.26%
<i>Absidia c.</i>			4	1.62%

Tabla 2. Características de la población entre los pacientes seleccionados para su estudio. El nivel de significancia es de 0.05.

La frecuencia de sensibilización general observada (mostrada en **Tabla 2**) fue la siguiente: para ácaros 74.67%, epitelio de gato en 29.00%, cucaracha en 23.67%, pólenes de árboles en 56.67%, pólenes de pastos en 43.67% y pólenes de malezas en 47.00%. La sensibilización contra hongos fue del 42.33% (n=127).

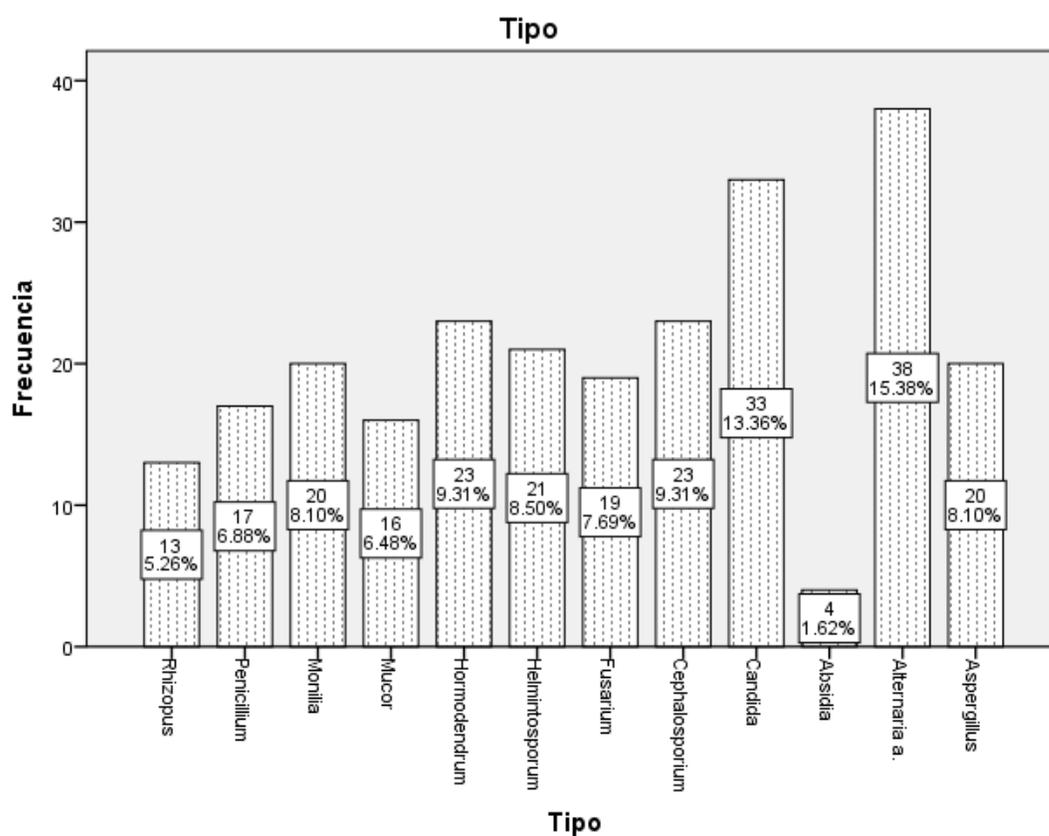


Figura 1. Hallazgos de la sensibilización contra hongos específicos entre los pacientes seleccionados para su estudio.

En cuanto a la sensibilización por hongos específicos, se identificó que, la mayor frecuencia de sensibilización fue contra *Alternaria a.*, 15.38%, seguido de *Candida a.* con 13.36%, y para *Cephalosporium a.* y *Cladosporium h. (Hormodendrum)* con el 9.31% (**Figura 1**). La sensibilización contra *Aspergillus f.*, y *Monilia l.*, fue del 8.10%.

Se evaluó la gravedad de la Rinitis Alérgica. Así como la gravedad del Asma, de acuerdo con los pasos de tratamiento de GINA. Se encontró que la mayor parte de los casos de Asma, requieren para el control de la enfermedad, una intensidad de tratamiento dentro de los pasos 3, 2 y 1, con el 45.00%, 24.29% y el 20.00%, respectivamente (**Tabla 3**).

	Frecuencia	Porcentaje
Gravedad (Paso GINA)		
1	28	20.00%
2	34	24.29%
3	63	45.00%
4	2	1.43%
5	1	0.71%
Gravedad de la Rinitis Alérgica		
<i>Leve</i>	147	49.00%
<i>Moderada-Grave</i>	153	51.00%

Tabla 3. Gravedad del Asma y de la Rinitis Alérgica, en los pacientes seleccionados para su estudio.

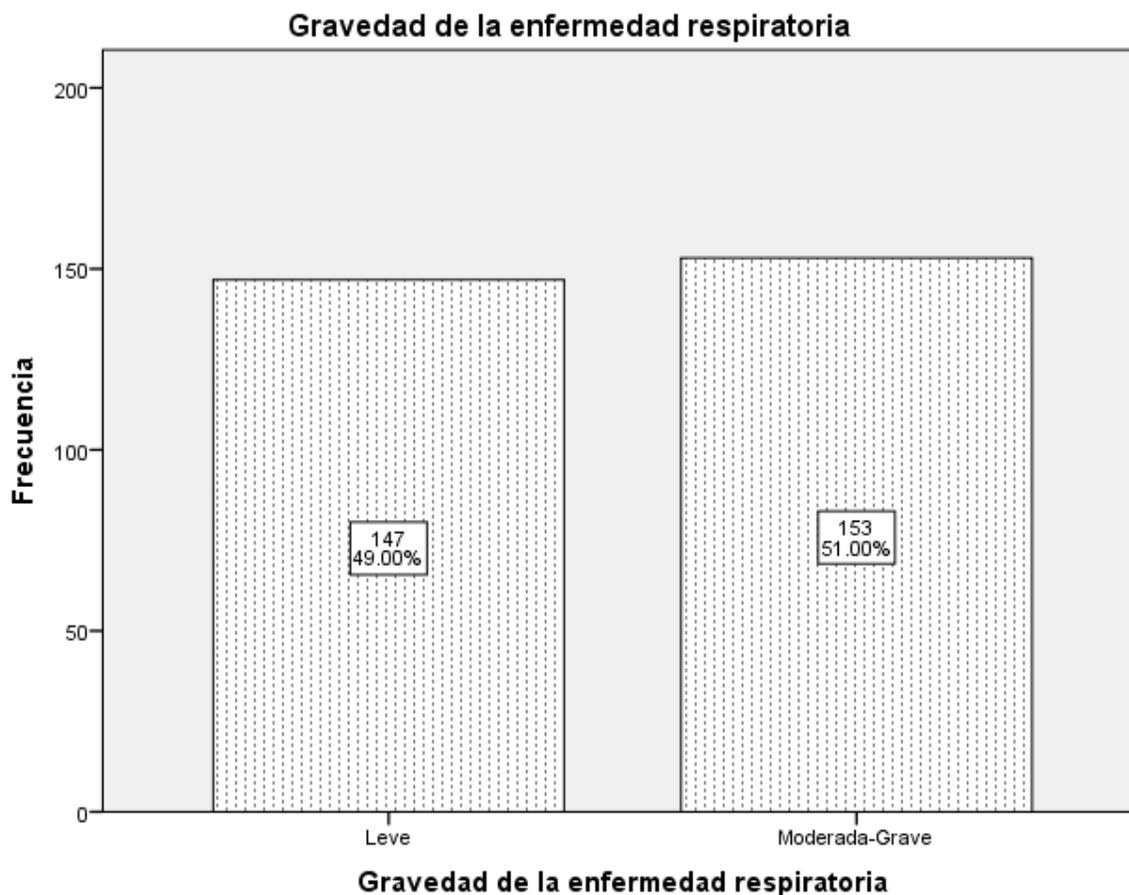


Figura 2. Evaluación general de la gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria (Asma y Rinitis) en los pacientes seleccionados para su estudio.

Se determinó la gravedad general de ambas patologías; Rinitis Alérgica con la coexistencia de Asma. Encontrándose que, el 49.00% de los pacientes analizados, presentan un fenotipo clínico de enfermedad Leve. Mientras que el 51.00% enfermedad clasificada como moderada o grave, según criterios de guías vigentes ARIA/EPOS para Rinitis, y guía GINA para el Asma (**Figura 2**).

Como parte del objetivo de este estudio, se evaluó el coeficiente de asociación entre la sensibilización contra los hongos, y la gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria (**Tabla 4**).

		Gravedad de la enfermedad respiratoria		Total
		Leve	Moderada-Grave	
Hongos	Si	48	79	127
	No	99	74	173
Total		147	153	300

El nivel de significancia es de 0.05.

Tabla 4. Tabla cruzada. Asociación entre sensibilización contra Hongos y la gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria (Asma y Rinitis).

Tras la construcción del cuadro de contingencia, se identificó que, existe 1.45 veces mayor asociación (OR 1.45, IC 95% 0.91 – 2.32, $p < 0.001$), con hallazgos estadísticamente significativos que confirman la hipótesis de trabajo (**Figura 3**).



Figura 3. Distribución de la gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria (Asma y Rinitis), de acuerdo con la sensibilización contra hongos.

Gravedad (Paso GINA)	Hongos					
	Si	Porcentaje relativo	Porcentaje absoluto	No	Porcentaje relativo	Porcentaje absoluto
1	12	8.57%	4.00%	16	11.43%	5.33%
2	16	11.43%	5.33%	18	12.86%	6.00%
3	32	22.86%	9.00%	31	22.14%	10.33%
4	2	1.43%	0.67%	0	0.00%	0.00%
5	1	0.71%	0.33%	0	0.00%	0.00%
<i>Total</i>	63	43.57%	19.33%	65	46.43%	21.66%

Tabla 5. Tabla cruzada hongos y gravedad del Asma por pasos de tratamiento GINA.

En la **Tabla 5** se muestra la gravedad del Asma según pasos de tratamiento GINA, en los pacientes seleccionados de acuerdo con la sensibilización. En los pacientes con sensibilización contra los hongos se identificó la siguiente distribución; en los pasos 1 y 2, el 20% de los pacientes, en el paso 3 el 22.86%, mientras que en los pasos 4 y 5 se identificaron el 1.43% y el 0.71%, respectivamente, de los pacientes con asma ($\text{Chi}^2=39.31$, $p<0.001$).

Asimismo, se describieron los hallazgos de la gravedad del Asma, según el número de sensibilizaciones contra los hongos (**Tabla 6**), monosensibilización y co-sensibilización (a más de un hongo). Entre los pacientes del paso 1 y 2, en total se encontraron 18 monosensibilizados (12.86%) y 24 cosensibilizados (17.15%). En los pasos de tratamiento de GINA, 3 o más, se encontraron en total 10 monosensibilizados (7.14%) y 22 co-sensibilizados (15.71%).

Gravedad (Paso GINA)	Monosensibilizados a hongos			Cosensibilizados a más de un hongo		
	Frecuencia	Porcentaje relativo	Porcentaje absoluto	Frecuencia	Porcentaje relativo	Porcentaje absoluto
1	6	4.29%	2.00%	6	4.29%	2.00%
2	12	8.57%	4.00%	18	12.86%	6.00%
3	9	6.43%	3.00%	20	14.29%	6.67%
4	0	0.00%	0.00%	2	1.42%	0.66%
5	1	0.71%	0.33%	0	0.00%	0.00%
Total	28	20.00%	9.33%	44	31.43%	14.67%

Tabla 6. Distribución del número de sensibilizaciones contra hongos y la gravedad del Asma.

Capítulo 5. Discusión.

La Rinitis Alérgica, con o sin la coexistencia de Asma de fenotipo alérgico, son un conjunto de enfermedades alérgicas de la vía respiratoria, caracterizadas por inflamación crónica, la cual empeora por numerosos factores extrínsecos. Entre estos factores se encuentran, la exposición a aeroalérgenos clínicamente relevantes, incluidas las esporas e hifas de hongos ubicuos.⁴⁴

En general, una serie de factores pueden contribuir a un control deficiente de la enfermedad, como la baja adherencia al tratamiento, factores ambientales y comorbilidades que son comunes en la presentación del Asma de difícil control.⁴⁵

En este rubro, los hongos son omnipresentes tanto en ambientes interiores como exteriores, y están ampliamente extendidos en todo el mundo, constituyendo el mayor componente orgánico de las partículas del aire. Debido a mecanismos inmunológicos eficaces de los seres humanos, como los péptidos antimicrobianos, la eliminación eficaz mediante la escalera mecánica mucociliar y la fagocitosis de los macrófagos, en la mayoría de los casos los hongos no provocan infecciones en individuos inmunocompetentes.⁴⁶

La prevalencia de la sensibilización a los hongos muestra una amplia variación geográfica. Los datos de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) demostraron que, entre los adultos de 20 a 44 años de la población general, la prevalencia de pruebas cutáneas positivas utilizando extractos de *Alternaria spp.* y *Cladosporium spp.* osciló entre 0.2 y 14.4%, y 0-11.9%, respectivamente.⁴⁷

Esto puede deberse a que, la sensibilización a los hongos es una característica de los pacientes con asma de larga evolución. Sin embargo, los niños sensibilizados contra los hongos termoestables, tienen peor función pulmonar, requieren más ciclos de corticosteroides sistémicos y tienen mayor limitación de actividades debido

al asma.⁴⁸ Aproximadamente la mitad (42%) de los pacientes en nuestro estudio, se encontraron con sensibilización contra alérgenos fúngicos. Se informaron tasas similares en Kuwait, donde se encontró que más del 60% de los niños asmáticos estaban sensibilizados contra los hongos.

Se ha evaluado la relevancia clínica y diagnóstica de diversos géneros comunes de hongos. Los avances recientes en la tecnología genética han contribuido en gran medida a la identificación de moléculas alérgeno-específicas de ciertas especies. Así como la presencia de fenómeno panalérgico entre diferentes especies de hongos.³⁶ Sin embargo, los datos que demuestran la relevancia clínica de esta reactividad cruzada, utilizando pruebas cutáneas para estos hongos, son escasos.⁴⁴

Como antecedentes al presente, la sensibilización a los hongos se ha asociado con una mayor gravedad y mortalidad del asma. Fukutomi y Taniguchi investigaron la prevalencia de positividad a alérgenos fúngicos en 1288 pacientes adultos con asma e informaron que las prevalencias eran aproximadamente del 45% para las especies de *Candida spp.*, el 10% para las especies de *Aspergillus spp.*, el 10% para las especies de *Alternaria spp.*, el 10% para las especies de *Penicillium spp.* y el 7% para las especies de *Trichophyton spp.*, y del 5% para las especies de *Cladosporium*. En nuestro estudio, la prevalencia de sensibilización a los hongos fue aproximadamente del 42%.⁴⁷

En un estudio a cargo de Masaki y colaboradores, que incluyó a 36 pacientes, se encontró que 29% mostraron sensibilización a al menos 1 alérgeno fúngico. Las especies más comunes fueron *Candida a.* (16%), *Aspergillus f.* (11%) y *Trichophyton spp.* (11%). La tasa de asma de aparición temprana (<16 años de edad) fue mayor en pacientes con sensibilización a los hongos que en aquellos sin sensibilización a los hongos (45% frente a 25%; $p=0.02$). Los niveles de interleucina-33 fueron más altos en pacientes con sensibilización a hongos que en aquellos sin sensibilización a hongos. De los pacientes con asma de fenotipo alérgico, las puntuaciones del *Asthma Control Test* (ACT) fueron peores (<19 puntos) en pacientes con múltiples co-sensibilizaciones fúngicas, que en pacientes con una sola sensibilización fúngica o aquellos sin sensibilización fúngica.⁴⁹

Mientras tanto, los estudios epidemiológicos han asociado la sensibilización contra los hongos, con un mayor número de exacerbaciones y con la gravedad del asma, como en lo reportado por Chan y colaboradores. Estos datos sugieren que un mayor número de co-sensibilizaciones a los hongos, empeora el control del asma.⁵⁰ Nuestro estudio informa una asociación entre el número de sensibilizaciones contra los hongos y un mayor grado de gravedad de la Enfermedad Alérgica Respiratoria.

Por su parte, Sio y colaboradores, encontraron asociación significativa de la sensibilización a *Curvularia lunata* con el riesgo de asma (OR = 1,66, IC 95%: 1,17–2,33; p = 0,00391) y AR (OR = 1,69, IC 95%: 1,18–2,41; p = 0,00396). Entre los pacientes asmáticos (n = 1680), la sensibilización a *Curvularia lunata* también aumentó la frecuencia de los síntomas (OR = 1,81, IC del 95 %: 1,05–2,96; p = 0,0239), y las visitas al médico general/especialista (OR = 2,37, IC del 95 %: 1,13–4,61; p = 0,0157), y otros eventos de exacerbación relacionados con el asma (OR = 2,14, IC 95%: 1,04–4,10; p = 0,0289). En el estudio, la sensibilización a *Aspergillus spp.*, fue la sensibilización fúngica más común, con un 23,6% (n = 60). También se asoció con un peor control de la Rinitis Alérgica.⁵¹

Aunque en nuestro estudio se observa asociación estadísticamente significativa, debido a que la mayoría de los pacientes portadores únicamente de Rinitis Alérgica (sin Asma) atendidos en nuestro hospital, presentan una gravedad de la RA moderada-grave al momento de su primera valoración, encontramos que los resultados deben interpretarse con precaución para su aplicación.

Nuestro trabajo es relevante, pues identificar las respuestas inmunitarias de las vías respiratorias frente a alérgenos fúngicos específicos, clínicamente relevantes, permiten realizar intervenciones para mejorar el control de la Enfermedad Alérgica Respiratoria. Como perspectiva al presente, aclarar que, la asociación entre la carga fúngica ambiental y la sensibilización, también pueden influir en la frecuencia de esta sensibilización.

Capítulo 6. Conclusiones

La sensibilización contra hongos se observó casi en la mitad de los pacientes, aproximadamente, siendo más veces observada respecto con las especies de *Alternaria a.*, *Candida a.*, *Cephalosporium a.* y *Cladosporium h. (Hormodendrum)*, respectivamente.

En el presente estudio se determinó la asociación, entre el mayor grado de gravedad de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Alérgica Respiratoria, Asma y/o Rinitis, y sensibilización contra hongos demostrada por pruebas cutáneas. Siendo esta asociación, estadísticamente significativa, lo cual abraza la hipótesis de trabajo.

Además, nuestro trabajo demostró que existe un mayor grado de la gravedad del Asma, en los pacientes con sensibilización contra más de un hongo (co-sensibilización). Requiriendo un paso de tratamiento de GINA igual o mayor a 3. A diferencia de los pacientes monosensibilizados solamente contra un hongo, los cuales en su mayoría se encontraron en pasos 1 o 2, es decir, presentación clínica leve del Asma.

Referencias bibliográficas.

1. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. Arch Bronconeumol. 2005 Oct; 41(10):569-78. DOI: 10.1157/13079841
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, *et al.* Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen Allergy. 2008 Apr;63 (Suppl. 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
3. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009 Oct 27;181(9):E181-90. DOI: 10.1503/cmaj.080612.
4. Bachert C. Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? Allergy. 2004;59 (Suppl. 76):11-5; discussion 15. DOI: 10.1111/j.0108-1675.2004.00389.x.
5. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 Jul;3(3):148-56. DOI: 10.4168/aair.2011.3.3.148.
6. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, *et al.* Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jun;131(6):1479-90. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.

7. Kaliner MA. Classification of Nonallergic Rhinitis Syndromes With a Focus on Vasomotor Rhinitis, Proposed to be Known henceforth as Nonallergic Rhinopathy. *World Allergy Organ J.* 2009 Jun 15;2(6):98-101. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181a9d55b.
8. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, *et al.* Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013 Sep; 68(9):1102-16. DOI: 10.1111/all.12235.
9. Fendrick AM, Saint S, Brook I, Jacobs MR, Pelton S, Sethi S. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin Ther.* 2001 Oct;23(10):1683-706. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80137-5.
10. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis.* 1996 Dec; 23(6):1209-23:1224-5. DOI: 10.1093/clinids/23.6.1209
11. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Mar;8(1):106-14. DOI: 10.1513/pats.201008-057RN.
12. Ballardini N, Bergström A, Wahlgren CF, *et al.* IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy.* 2016 Mar;71(3):342-9. DOI: 10.1111/all.12798.

13. KleinJan A, Willart M, van Rijt LS, *et al.* An essential role for dendritic cells in human and experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5):1117-25. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.030.
14. Creticos PS, Peters SP, Adkinson NF Jr, *et al.* Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N Engl J Med.* 1984 Jun 21;310(25):1626-30. DOI: 10.1056/NEJM198406213102502.
15. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, *et al.* Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Apr;89(4):877-83. DOI: 10.1016/0091-6749(92)90444-7.
16. Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, *et al.* Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jul;146(1):170-6. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.170.
17. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Mar;8(1):121-31. DOI: 10.1513/pats.201004-033RN.
18. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med.* 2023 Jul;11(7):589. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00230-8.

19. GEMA 5.3. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [citado 2023 Sep 07]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2023/documentos/GEMA_53.pdf

20. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):466-76. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.

21. Lai CK, Beasley R, Crane J, *et al.* Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009 Jun;64(6):476-83. doi: 10.1136/thx.2008.106609.

22. Chinn S, Jarvis D, Burney P, *et al.* Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax.* 2004 Aug;59(8):646-51. DOI: 10.1136/thx.2004.021642.

23. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004 May;59(5):469-78. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.

24. Tavakoli H, FitzGerald JM, Chen W, *et al.* Ten-year trends in direct costs of asthma: a population-based study. *Allergy.* 2017 Feb;72(2):291-9. DOI: 10.1111/all.12993.

25. Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México [Internet]. Rev Alerg Mex. 2021[citado 2023 Sep 07];68 (Supl 1):S1-122. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/issue/view/54/34>.
26. Désirée Larenas-Linnemann, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, *et al*. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. Rev Alerg Mex. 2019;66 (Supl 1):1-105.
27. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, *et al*. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J. 2021 Jun 17;14(7):1-50. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
28. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, *et al*. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy. 2007 Mar;62(3):317-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x.
29. World Allergy Organization. WAO White Book on Allergy [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 07]. Available from: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
30. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, *et al*. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Jan;116(1):37-42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027.

31. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J*. 2009 Oct;3(4):198-206. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2009.00162.x.
32. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999 Mar;54(3):268-72. DOI: 10.1136/thx.54.3.268.
33. Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, *et al*. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018 Dec;73(12):2290-2305. DOI: 10.1111/all.13628.
34. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, *et al*. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(2):343-73. DOI: 10.1183/09031936.00202013
35. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy*. 2000 May;55(5):501-4. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x.
36. Molecular Allergology User's Guide 2.0 [Internet]. EAACI Knowledge Hub. [cited 2023 Sep 7]. Available from: https://hub.eaaci.org/resources_documents/molecular-allergology-users-guide-2-0/
37. Rodríguez-González M, *et al*. Capítulo 3. Alergia respiratoria. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2022;31(Suppl: 1):57-90. DOI:10.35366/108839.

38. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1507-1515. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x.
39. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med*. 2005 Feb 18; 5(4):1-10. DOI: 10.1186/1471-2466-5-4.
40. Koch A, Heilemann KJ, Bischof W, Heinrich J, Wichmann HE. Indoor viable mold spores--a comparison between two cities, Erfurt (eastern Germany) and Hamburg (western Germany). *Allergy*. 2000 Feb;55(2):176-80. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00233.x.
41. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [citado 2023 Sep 07]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
42. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2023 Sep 07] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
43. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la

salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2023 Sep 07]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

44. Oliveira M, Oliveira D, Lisboa C, Boechat JL, Delgado L. Clinical Manifestations of Human Exposure to Fungi. *J Fungi* [Internet]. 2023;9(3):1–41. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof9030381>

45. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2020;26(1):47–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>

46. Tiwary M, Samarasinghe AE. Initiation and pathogenesis of severe asthma with fungal sensitization. *Cells* [Internet]. 2021;10(4):1–16. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof9030381>

47. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int* [Internet]. 2015;64(4):321–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.007>

48. Welsh KG, Holden KA, Wardlaw AJ, Satchwell J, Monteiro W, Pashley CH, et al. Fungal sensitization and positive fungal culture from sputum in children with asthma are associated with reduced lung function and acute asthma attacks respectively. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2021;51(6):790–800. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof9030381>

49. Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, Kabata H, Tanosaki T, Mochimaru T, et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2017;119(3):253–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.008>
50. Chan R, Lipworth B. Severe asthma with fungal sensitization is associated with worse small airway dysfunction but similar symptom control. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2023;130(4):518–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2022.12.003>
51. Sio YY, Pang SL, Say YH, Teh KF, Wong YR, Shah SMR, et al. Sensitization to Airborne Fungal Allergens Associates with Asthma and Allergic Rhinitis Presentation and Severity in the Singaporean/Malaysian Population. *Mycopathologia* [Internet]. 2021;186(5):583–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00532-6>

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.

Numero de Asignación: _____ Iniciales: _____ Fecha: _____ Edad: _____
 NSS: _____ Sexo: M/F Domicilio: _____

Comorbilidades:

Asma		Otros:	
Rinitis			
Conjuntivitis			

Sensibilización positiva por pruebas cutáneas:

Arboles	Malezas	Gramíneas	Hongos	Ácaros
<i>Alamo</i>	<i>Plantago</i>	<i>Lolium</i>	<i>Aspergillus f.</i>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
<i>Fraxinus</i>	<i>Chenopodium</i>	<i>Capriola</i>	<i>Alternaria a.</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
<i>Ligustrum</i>	<i>Salsola</i>	<i>Holcus</i>	<i>Absidia c.</i>	
<i>Quercus</i>	<i>Artemisa</i>	<i>Maiz</i>	<i>Candida a.</i>	
<i>Schinnus</i>	<i>Amaranthus</i>	<i>Bromus</i>	<i>Cephalosporium a.</i>	
<i>Prosopis</i>	<i>Cosmos</i>		<i>Fusarium p.</i>	
<i>Cupressus</i>	<i>Helianthus</i>		<i>Helmintosporium h.</i>	
	<i>Rumex</i>		<i>Cladosporium h.</i>	
			<i>Mucor p.</i>	
			<i>Monilia s.</i>	
			<i>Penicillium c.</i>	
			<i>Rhizopus o.</i>	

Gravedad de la Rinitis

Persistente Leve	
Persistente Moderada-Grave	

Gravedad del Asma

GINA 1	Leve
GINA 2-3	Moderada
GINA 4-5	Grave