

# Sensibilización a alérgenos fúngicos como causa de enfermedad alérgica respiratoria. Extractos alérgicos de hongos para diagnóstico y tratamiento. Inmunoterapia

Sensitization to fungi allergens as a cause of respiratory allergic disease. Allergens for diagnosis and treatment for fungi allergy. Immunotherapy

Alain R. Rodríguez-Orozco<sup>1,2</sup>, Texca Tatevari Méndez-López<sup>1</sup>, Kena Moreno-Chimal<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Inmunología, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez". Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán. 2 Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología, Morelia Michoacán.

Correspondencia: Dr. Alain R. Rodríguez-Orozco. arorozco69@yahoo.com.mx

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2010;41(4):137-142

## Resumen

La implicación de los hongos en las reacciones alérgicas se conoce desde hace mucho tiempo. Más de 80 géneros de hongos se han asociado con síntomas de alergias del tracto respiratorio. Se resume la clasificación taxonómica de los géneros de hongos que más se han relacionado con enfermedades alérgicas respiratorias y el mecanismo fisiopatológico de daño al huésped causado por hongos en asma, rinitis, sinusitis, micosis pulmonares y pneumonitis por hipersensibilidad, y se presentan las bases de la nomenclatura de los determinantes alérgicos fúngicos según su caracterización bioquímica. El uso de alérgenos recombinantes de hongos permite aclarar el perfil alérgico que presentan algunos pacientes polisensibilizados y reconocer la sensibilización a alérgenos potencialmente peligrosos, como es el caso de alérgenos alimentarios, e identificar la presencia de éstos en diversas fuentes; además, sirven para estudiar la reactividad cruzada entre alérgenos de la misma especie o de otras especies, y con éstos podría superarse la limitación de los extractos fúngicos convencionales los cuales son muy variables en cuanto a potencia y contenido alérgico. Se comentan la complejidad y las indicaciones de la inmunoterapia específica para desensibilización de pacientes hiperreactivos a hongos alérgicos.

**Palabras clave:** hongos alérgicos, asma, rinitis, pneumonitis por hipersensibilidad, sinusitis, micosis pulmonar, determinantes alérgicos fúngicos, enfermedad alérgica respiratoria, extractos fúngicos, inmunoterapia.

## Abstract

The involvement of fungi in allergic reactions has been known for a long time. More than 80 genera of fungi have been associated with symptoms of respiratory allergies. This review summarize the taxonomic classification of genera of fungi that have been linked to the most prevalent allergic diseases and also commented the pathophysiological mechanisms of damage to the host caused by fungi in asthma, rhinitis sinusitis and pulmonary fungal hypersensitivity pneumonitis and presents the bases of nomenclature of fungal allergenic determinants according to their biochemical characterization. The use of recombinant allergens helps clarify the profile fungal allergen present in some patients polysensitized and recognize their presence in various sources. This also serves well to study cross-reactivity between allergens of the same species or other species. With the use of recombinant allergens could overcome the limitation of the conventional fungal extracts which are very variable in terms of potency and allergen content. We comment of the complexity and indications of specific immunotherapy for desensitization of hyperreactive patients to allergenic fungi.

**Key words:** allergenic fungi, asthma, rhinitis, sinusitis, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary mycoses, fungi allergenic determinants, respiratory allergic disease, fungal extracts, immunotherapy.

## Introducción

La implicación de los hongos en las reacciones alérgicas se conoce desde hace mucho tiempo. En 1726, Floyer observó la aparición de asma en pacientes que acababan de visitar una bodega [1]. En 1873, Blakely sugiere la asociación de crisis asmáticas con la inhalación de esporas de *Chaetomium* y *Penicillium* [2]. En 1924, Van Leeuwen, en Holanda, relacionó la aparición de síntomas de asma con la presencia de esporas fúngicas en el ambiente y con el clima. En la década de 1930, Prince y cols. reportaron que el ambiente extradomiciliar era una causa significativa de alergias relacionadas con alérgenos fúngicos y lo corroboraron con pruebas cutáneas positivas en algunos de los pacientes afectados [3]. Posteriormente y hasta la actualidad diversos trabajos han demostrado la implicación de los hongos en distintas enfermedades alérgicas [4,5].

Más de 80 géneros de hongos se han asociado con síntomas de alergias del tracto respiratorio [6]; éstos están distribuidos alrededor del mundo con una presencia dependiente de factores medioambientales complejos [7-9].

## Géneros de hongos de interés alergológico

Una gran parte de los géneros fúngicos reconocidos con propiedades de alérgenos se encuentran clasificados como hongos productores de esporas dentro del Phylum Dikaryomycota, Subphylum Ascomycota, clase Ascomycetes, orden Dothidiales (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Epicoccum*, *Drechslera*, *Stemphylium*, *Wallemia*), orden Eurotiales (*Aspergillus*, *Penicillium*), orden Helotiales (*Botrytis*), orden Hypocreales (*Fusarium*), orden Onygenales (*Trichophyton*); basidiomicetos; y Phylum Zygomycota, clase Zygomycetes, orden Mucorales (*Mucor*, *Rhizopus*) [10,11].

En el caso de los Subphylum Basidiomycotina encontramos la clase Holobasidiomycetes, orden Agaricales (*Coprinus*, *Lentinus*, *Pleurotus*, *Psilocybe*), orden Aphyllophorales (*Ganoderma*, *Merulius*) y orden Lycoperdales (*Calvatia*, *Geaster*), clase Phragmobasidiomycetes (*Dacrymyces*), Clase Teliomycetes, orden Uredinales (*Rusts*), orden Ustilaginales (Smuts, levadura roja, (*Sporobolomyces*) [10]. Las esporas fúngicas son componentes de la atmósfera tanto en ambientes intradomiciliarios (en casas) como en los ambientes extradomiciliarios (atmosféricos) [6,10,12].

Por estudios de microscopía se ha determinado que las conidias representan del 30 al 60% de las esporas anemófilas, mientras que la otra gran parte del total de alérgenos fúngicos forma ascosporas y basidiosporas [13]. Algunos de los hongos más importantes en México, desde el punto de vista alergológico, por su elevada cantidad en el ambiente y potencial alergénico, pertenecen a los géneros *Alternaria* sp., *Aspergillus* sp., *Candida* sp., *Cephalosporium* sp., *Fusarium* sp., *Helminthosporium* sp., *Hormodendrium* sp., *Monilia* sp., *Mucor* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp. [14-16].

Es importante evaluar la capacidad real de los alérgenos fúngicos como iniciadores de los procesos atópicos y en particular del asma

y evaluar los cambios de prevalencia de un año a otro; la fluctuación diaria en relación con la incidencia de ataques de asma y la diferencia de los alérgenos fúngicos en cuanto a la prevalencia internacional y entre los ambientes urbanos y rurales, así como también evaluar cómo influyen de manera importante el nivel de esporas y partículas fúngicas en el ambiente en las variaciones intradomiciliarias y en la sensibilidad del individuo [17].

La información obtenida de alérgenos fúngicos colectados en monitoreo proactivos de la calidad del aire puede servir en procesos de evaluación médica y también para orientar el diagnóstico alergológico [18]. Los hongos regularmente se introducen en las casas provenientes del ambiente extradomiciliario por ventanas, sistemas de ventilación, puertas y materiales contaminados; esto determina el hecho de que el estudio de los alérgenos fúngicos en diferentes épocas del año y regiones ayuda al entendimiento de su comportamiento en ambientes intradomiciliarios [18,19]. La importancia de los hongos como alérgenos potenciales alude a su preponderancia en ambientes domiciliarios y extradomiciliarios, lo cual determina las condiciones en las que inducen sensibilización en sujetos susceptibles [20] (Tabla 1).

**Tabla 1.** Hábitat predominante de varios de los géneros fúngicos, asociados a padecimientos alérgicos.

Género fúngico	Hábitat
<b>Ascomycota</b>	
<i>Alternaria alternata</i>	Ambientes extradomiciliarios
<i>Cladosporium herbarum</i>	Ambientes intradomiciliarios y extradomiciliarios
<i>Aspergillus</i> sp.	Ambientes extradomiciliarios (132 especies)
<i>Penicillium</i> sp.	Ambientes intradomiciliarios (150 especies)
<i>Candida albicans</i>	Ambientes intradomiciliarios y extradomiciliarios
<b>Basidiomycota</b>	
<i>Coprinus comatus</i>	Extradomiciliario
<i>Malassezia furfur</i>	Extradomiciliario
<i>Malassezia sympodialis</i>	Extradomiciliario
<i>Psilocybe cubensis</i>	Extradomiciliario
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	Extradomiciliario

## Nomenclatura de alérgenos fúngicos basada en su caracterización bioquímica. Uso de alérgenos recombinantes.

La nomenclatura de los géneros fúngicos se ha propuesto por la Sociedad Internacional de Inmunología a través de su Subcomité de Nomenclaturas de Alergias [21]. Los alérgenos purificados son designados por las tres primeras letras del género fúngico, así como la primera letra de la especie y un número para el orden de aislamiento; los numerales romanos son utilizados para designar el género y los numerales arábigos para designar la proteína<sup>22</sup>.

La producción de alérgenos recombinantes ha permitido caracterizar muchos alérgenos a nivel molecular y bioquímico [23]. Los alérgenos fúngicos se agrupan en categorías establecidas bioquímicamente por la proteína del determinante alergénico: protea-

Tabla 2.

Hongo	Alérgeno	Actividad biológica	Enfermedades asociadas
<i>Alternaria</i>	Alt a1	Enzima con actividad hidrolasa	Asma, dermatitis atópica
<i>Alternaria</i>	Alt a6	Enolasa	Asma
<i>Aspergillus flavus</i>	Asp f13	Proteasa de serina alcalina	Asma
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f1	Ribonucleasa	Fibrosis quística, Aspergilosis broncopulmonar alérgica y asma
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f3		Asma
<i>Candida albicans</i>	Cand a3	Proteína peroxisomal de membrana	Asma y prueba cutánea positiva a Candida
<i>Candida albicans</i>	Cand a CAAP	Proteasa ácida	Asma y prueba cutánea positiva a Candida
<i>Candida albicans</i>	Cand a CyPv	Ciclofilina	Asma
<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h5	Proteína de ácido ribosomal P2	Asma
<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h8	NADP manitol-deshidrogenasa dependiente	Asma
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Pen ch13	Proteasa de serina alcalina	Asma
<i>Coprinus comatus</i>	Cop c1	Factor de transcripción	Asma
<i>Malassezia furfur</i>	Mala f2	Proteína peroxisomal de membrana	Dermatitis atópica
<i>Malassezia furfur</i>	Mala f6	Similar a ciclofilina	Dermatitis atópica

sas, glicosidasas (enzimas de secreción con efecto sobre el hospedero); proteínas de respuesta a estrés oxidativo (que forman parte del metabolismo en la producción de esporas en ambientes hostiles); y enzimas involucradas en la gluconeogénesis y otras vías metabólicas del hongo [10].

La **Tabla 2** relaciona actividad biológica del alérgeno, alérgeno fúngico y enfermedades alérgicas asociadas a algunos de los hongos alérgicos más estudiados [10,11,20].

Los alérgenos fúngicos más potentes suelen ser inhalados de manera repetida [24]. Numerosos trabajos realizados con alérgenos recombinantes demuestran que son importantes herramientas utilizadas con fines diagnósticos, tanto en estudios *in vivo* e *in vitro*. Permiten aclarar el perfil alérgico que presentan algunos pacientes polisensibilizados, reconocer la sensibilización a alérgenos e identificar la presencia de éstos en diversas fuentes [4,23]; además, sirven para estudiar la reactividad cruzada entre alérgenos de la misma especie o de distintas especies no relacionadas. Hoy, continúa extendiéndose el uso de alérgenos recombinantes con fines diagnósticos y terapéuticos y se acepta que a partir de ellos podrían concebirse innovadoras estrategias en el desarrollo de la inmunoterapia específica (desensibilización con alérgenos fúngicos) [24,25].

### Impacto de las partículas alérgicas fúngicas en el aparato respiratorio del huésped susceptible

La reacción alérgica normalmente ocurre en el sitio donde se depositan los alérgenos. Las partículas alérgicas con un tamaño de  $>10 \mu\text{m}$  se depositan en la nasofaringe y se asocian a síntomas nasales u oculares. Es común que se presente reactividad cruzada a alérgenos fúngicos, por la presencia de los epítopes compartidos en diferentes especies, y ésta se caracteriza por una sensibilización independiente y paralela a múltiples alérgenos [26]. El grado de reactividad cruzada entre las especies depende del número de componentes antigénicos compartidos, la inmunogenicidad

del epítope en el paciente en particular y el método utilizado en la detección de anticuerpos [24]. Contrariamente, partículas menores a  $10 \mu\text{m}$ , especialmente aquellas  $<5 \mu\text{m}$ , penetran las vías aéreas bajas, donde las reacciones alérgicas tienden a causar reacciones de hipersensibilidad del tipo del asma [9,27,28].

El aislamiento de algunas especies fúngicas de la mucosa de un huésped alérgico no basta para inferir que éstas sean la causa de la alergia respiratoria [29], ya que estos hallazgos deben interpretarse junto con el cuadro clínico de la enfermedad y con otro tipo de estudios, por ejemplo: presencia de eosinófilos en la mucosa nasal, elevadas concentraciones séricas de IgE específica para los hongos y aumento de las concentraciones de citocinas como IL-4 e IL-5 en lavados provenientes del aparato respiratorio y en cultivos celulares estimulados con derivados de los hongos [30]; también es muy importante brindar atención a los resultados de las pruebas de hipersensibilidad inmediata para demostrar sensibilización a antígenos fúngicos [31].

### Reacciones de hipersensibilidad a géneros fúngicos. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la respuesta a hongos en personas con enfermedades alérgicas respiratorias

De acuerdo con su mecanismo fisiopatológico, las reacciones de hipersensibilidad tradicionalmente se han clasificado en cuatro tipos atendiendo a los criterios de Gell y Coombs:

- **Tipo I.** Hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, en la que están involucradas los mastocitos y sus mediadores (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citocinas) en la lesión tisular.
- **Tipo II** o mediada por anticuerpos. En ella participan los anticuerpos IgM e IgG, que están dirigidos contra antígenos tisulares o de superficie celular, y que regularmente incluyen activación del complemento y reclutamiento y activación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos).

- **Tipo III.** Las reacciones de este tipo son mediadas por complejos inmunitarios circulantes y anticuerpos IgM y/o IgG, y en ellas también participan mecanismos como el sistema de complemento y el reclutamiento y activación de leucocitos.
- **Tipo IV.** La reacción de tipo IV o retardada es la mediada por linfocitos T, cuyo papel en la lesión tisular está ligado a la activación de macrófagos, la producción de citocinas y la lisis directa de células diana.

La rinitis alérgica y el asma alérgica son enfermedades alérgicas respiratorias cuyo mecanismo fisiopatológico de lesión tisular principal es el de hipersensibilidad tipo I, y ambas por su frecuencia elevada constituyen problemas de salud mundial. La rinitis alérgica se caracteriza por estornudos, rinorrea, prurito y obstrucción nasal, y es producida por una gran cantidad de géneros fúngicos, como *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Curvularia* y *Penicillium*. En el asma alérgica, las esporas alcanzan las superficies alveolares de los pulmones e inducen una inflamación crónica de los tejidos pulmonares [11].

En muchos estudios se ha establecido una relación entre el padecimiento del asma y la sensibilización a alérgenos fúngicos. En el caso de niños se manifiesta primariamente por un incremento de la reactividad bronquial [20,32], mientras que en los adultos es relativamente frecuente la asociación de alérgenos fúngicos con episodios de asma severa, a frecuentes admisiones a unidades de cuidado intensivo e, incluso, a la muerte. El asma es la enfermedad alérgica más asociada a niños con prueba positiva para alérgenos fúngicos, de los cuales los géneros más asociados son *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Helminthosporium*, *Epicoccum*, *Aureobasidium* y *Penicillium*.

Las enfermedades alérgicas cuyas manifestaciones clínicas principales se han asociado a reacciones hipersensibilidad alérgica tipos II, III y IV asociadas a alérgenos fúngicos son: la micosis broncopulmonar alérgica, la sinusitis alérgica y la pneumonitis por hipersensibilidad.

La **micosis broncopulmonar** alérgica, la mayor cantidad de ocasiones es causada por *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Curvularia*, *Geotrichum* y *Helminthosporium*, los cuales pueden crecer en el lumen bronquial, generar inflamación bronquial persistente e inducir bronquiectasias en pacientes asmáticos. Se ha referido en algunas series de casos que entre el 7 y el 22% de los pacientes asmáticos sufren de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), lo cual se ha asociado a algunas influencias genéticas; en particular se ha descrito, en estos pacientes, un defecto en el factor surfactante A2 [11,20].

En pacientes con **sinusitis alérgica** y pruebas de hipersensibilidad inmediata positivas a hongos a la hiperreactividad cutánea a alérgenos específicos de hongos suele añadirse un aumento en los conteos de anticuerpos IgE e IgG específicos para antígenos fúngicos. Un conteo elevado de IgE en estos pacientes indica que, junto a mecanismos de hipersensibilidad tipo III y IV, también pueden estar presentes mecanismos de hipersensibilidad tipo I.

La **pneumonitis por hipersensibilidad**, (también conocida como

alveolitis alérgica extrínseca) es una reacción de hipersensibilidad de tipo III/IV debida a la inhalación de alérgenos, lo cual causa inflamación crónica y daño irreversible en los pulmones. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos precipitantes (precipitinas) y una potente activación de linfocitos inducida por antígenos específicos derivados del hongo. Los géneros fúngicos de Ascomycota que se asocian a la pneumonitis por hipersensibilidad son *Aspergillus* y *Penicillium*; y entre los basidiomicetes se encuentran *Lentinus edodes*, *Merulius lacrymans* y *Psilocybe ostreatus*.

### El complejo problema de la estandarización de extractos antigénicos con fines diagnósticos y terapéuticos. La desensibilización a hongos alérgicos (inmunoterapia)

Uno de los problemas más grandes que existen para el estudio de la alergia a los hongos es la estandarización de los extractos antigénicos. Existen pocos extractos fúngicos estandarizados en unidades alérgicas y, por otro lado, los extractos fúngicos son muy variables en cuanto a potencia y contenido alérgico. Esta variabilidad puede proceder del tipo de cepa utilizada o de los diferentes procedimientos de cultivo y, además, los hongos muestran polimorfismo en la forma micelial y de conidios; también existen variaciones antigénicas importantes relacionadas con las condiciones externas de crecimiento, el tiempo, la temperatura de incubación, el pH y las concentraciones de nitrógeno y carbohidratos en los medios de cultivo utilizados [10,23]. Los alérgenos fúngicos pueden obtenerse del micelio, de las esporas del hongo o de los metabolitos en el medio donde se realiza el cultivo [33]. Comercialmente, los extractos fúngicos contienen proteínas, carbohidratos y enzimas proteolíticas y glucosídicas [10,25]. Aunque es importante contar con extractos adecuadamente caracterizados, de alta potencia y consistentes entre lotes, también lo es mantener dicha potencia. Hay que tener en cuenta que existen diversos factores que determinan la estabilidad del extracto, como el tiempo y la temperatura de almacenamiento, las diluciones, los diluyentes y el tipo de alérgenos que se están manejando para realizar inmunoterapia; además, deben considerarse los fenómenos de reactividad cruzada entre diferentes especies de hongos [10,32,34].

En lo que respecta a la extracción de alérgenos fúngicos, la manera de realizar este procedimiento determina de manera importante la cantidad de alérgeno así como las moléculas no alérgicas que se obtengan. Uno de los métodos más ampliamente difundidos es la extracción por medios de rompimiento físico de las paredes celulares. El producto es centrifugado o filtrado y los sobrenadantes o filtrados son llevados a diálisis con la intención de retirar el material no alérgico de bajo peso molecular, para lo cual se han utilizado soluciones tampones de fosfatos salinos (PBS), bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) y agua destilada. En el caso de las basidiosporas, el proceso de extracción es más fuerte e incluye el uso de tampones carbonatados [10].



A diferencia de los alérgenos obtenidos por esta vía, los alérgenos recombinantes no presentan contaminación por componentes no definidos con potencial alergénico; cumplen más ampliamente con los estándares internacionales y se pueden comparar los diferentes lotes de producción; se puede monitorear de manera precisa su efecto en procesos de investigación científica; la cantidad de producción puede controlarse; se presenta la molécula pura y las vacunas pueden ser preparadas con los extractos exactos para cada paciente. Además, en su mayoría, los alérgenos fúngicos pueden ser expresados en *Escherichia coli* o en células de insecto con un costo muy bajo para así poder producir grandes cantidades del alérgeno [23]; actualmente se dispone de un pequeño número de alérgenos recombinantes de hongos para ser usados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Aunque podemos encontrar pocos estudios relativos sobre la inmunoterapia con alérgenos fúngicos, se ha demostrado en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, que la inmunoterapia con vacunas estandarizadas de *Cladosporium* y *Alternaria* es eficaz en la terapia de la rinitis y el asma [35].

La desensibilización mediante alérgenos fúngicos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico a un sujeto alérgico para disminuir los síntomas causados por la exposición al alérgeno fúngico [26]. En 1998, la Organización Mundial de la Salud propuso el término “vacuna” en lugar de “extracto” debido a su forma de modificar la respuesta inmune, tal como lo hacen las vacunas [34]. La inmunoterapia es el único tratamiento etiológico contra las enfermedades alérgicas respiratorias mediadas por anticuerpos IgE específicos [36]. En comparación con los medicamentos comúnmente usados para tratar alergias, la inmunoterapia puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica y prevenir la progresión o desarrollo de alergias múltiples [34]. La inmunoterapia tiene indicaciones específicas en pacientes con rinitis y asma alérgicas luego de la exposición natural a alérgenos y con sensibilización a éstos demostrada por pruebas cutáneas o pruebas *in vitro* y cuando no es posible controlar los síntomas o evitar los aeroalérgenos, también se indica cuando los sujetos afectados no se benefician sustancialmente con el tratamiento farmacológico [37]. La eficacia clínica de la inmunoterapia se ha demostrado siempre que, primero, se realice una indicación correcta, basada en la demostración de que la sensibilización al alérgeno juega un papel relevante en la evolución de los síntomas y la gravedad de la enfermedad, se disponga de extractos alergénicos de alta calidad adecuados para procedimientos terapéuticos y, finalmente, se ejecute su administración en dosis y tiempo apropiados por personal entrenado.

Respecto a la inmunoterapia con vacunas que contienen alérgenos fúngicos, los hongos tienen varias características que explican por qué la inmunoterapia específica para tratar la sensibilización a hongos alergénicos es más compleja que la inmunoterapia para desensibilizar otros aeroalérgenos: (1) existen cientos de especies diferentes de hongos; (2) los patrones de exposición a la mayor parte de las especies de hongos no se conocen bien; (3) la calidad de las vacunas de hongos es variable; y (4) no existen vacunas para desensibilizar muchos géneros de hongos [35].

Las vacunas estandarizadas se preparan en fórmulas acuosas, glicerinadas y desecadas por liofilización y son compatibles para ser mezclados dos o más alérgenos y usarse diluyentes salinos o glicerinados 25,38. Se debe tomar en consideración la calidad de los extractos alergénicos. Cuando las preparaciones son mixtas, la prescripción se realiza considerando los cruces antigénicos entre los elementos que las conforman y la potencia de degradación causada por las enzimas proteolíticas en ellos. Deben especificarse las dosis de inicio y de mantenimiento, así como si el alérgeno es estandarizado (unidades alérgicas [AU] o bioequivalentes de unidades alérgicas [BAU]) o no estandarizado (unidades de nitrógeno proteico [PNU] o dilución peso/volumen [p/v]). Los esquemas más recomendados de la duración ideal de la inmunoterapia indican que ésta debe tomar de tres a cinco años, aunque también existen otros esquemas a corto plazo que han sido menos estudiados [39].

La fuente del material para las vacunas con hongos generalmente se obtiene cultivándolos bajo condiciones controladas; los micelios y las esporas deben estar presentes en este material, debido a que la composición alergénica de un hongo es variable, una vacuna debe prepararse al menos a partir de los tres últimos cultivos diferentes de la misma especie [25,40].

## Bibliografía

1. Floyers J. Violent asthma after visiting a wine cellar. En: A treatise on asthma. London: Ed. Innys and Parker; 1745.
2. Blackley C. Experimental research on the cause and nature of *catarrhus aestivus* (hay fever on hay asthma). London: Bailliere, Tindall and Cox; 1873.
3. Prince HE, Selle WA, Moroow MB. Molds in the etiology of asthma and hay fever. Texas State Journal Medical 1934;30:340-344.
4. San Miguel Moncín M, Cisteró-Bahima M. Utilidad de los alérgenos recombinantes en la práctica diaria. Servicio de Alergia. Instituto Universitario Dexeus de Barcelona, España. Alergol e Inmunol Clin 2003;18:117-121.
5. Rodríguez Orozco AR, Pérez Sánchez AG, Cardoso Alonso SA, Reyes Retana A. Prevalencia comparada de asma y rinitis alérgica entre niños y adolescentes michoacanos provenientes de escuelas públicas de Morelia. Rev Invest Clin 2007;59:90-92.
6. Burge HA, Solomon WR, Muilenberg ML. Evaluation of indoor platings as allergens exposure sources. J Allergy Clin Immunol 1982; 70:101-108.
7. Lehrer SB, Aukrust L, Salvaggio JE. Respiratory allergy induce by fungi. Clinical Chest Medicine 1983;4:23-41.
8. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2008;122:685-688.
9. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. J Clin Immunol 2007;120:607-610.
10. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal Allergen. Clin Microbiol Rev 1995;8:161-179.
11. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur Resp J 2006;27:615-626.
12. Myers I, Maynard RL. Polluted air-outdoors and indoors. Occupational Medicine 2005;55:432-438.
13. Lehrer SB, Lopez MB, Butcher T, Olson J, Reed M, Salvaggio JE. Basidiomycete mycelia and spores-allergen extracts: skin test reactivity in adults with symptoms of respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 1986;78:478-485.
14. Sabriego Ruiz S, Díaz de la Guardia C, Alba-Sánchez F. Estudio aerobiológico de los conidios de *Alternaria* y *Cladosporium* en la atmósfera de la ciudad de Almería. Rev Iberoam Micol 2004;21:121-127.

15. Ruiz Reyes H, Rodríguez-Orozco AR. Alérgenos fúngicos: importancia de la estandarización de extractos de hongos y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Alerg Mex* 2006;53:144-149.
16. Martínez Ordaz RV, Rincón Castañeda CB, Esquivel López G, Lozano-Sáenz JG y cols. Fungoesporas en el hábitat del paciente asmático en una zona semidesértica en México. *Rev Alerg Mex* 2002;49:2-7.
17. Strachan DP. The role of environmental factors in asthma. *Brit Med Bull* 2006;56:865-882.
18. Shelton BG, Kirkland KH, Dana Flanders W, Morris GK. Profiles of airborne fungi in buildings and outdoor environments in the United States. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:1743-1753.
19. Beezhold DH, Green BJ, Blachere FM, Schmechel D, Weissman DN, Velickoff D, Hogan MB, Wilson NW. Prevalence of allergenic sensitization to indoor fungi in West Virginia. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:29-34.
20. Simon Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The Spectrum of Fungal Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;145:58-86.
21. Marsh DG, Goodfriend L, King TP, Löwenstein H, Platts Mills E. Allergen nomenclature. *J Engl Med* 1987;35:1221-1229.
22. King TP, Hoffman D, Löwenstein H, Marsh DG, Platts Mills E, Thomas W. Allergen nomenclature. *Allergy and Clin Immunol News* 1994;6:38-44.
23. Valenta R, Niederberg V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:826-830.
24. Thomas A, Platts Mills E, Blumenthal K, Perzanowski M, Woodfolk JA. Determinants of clinical allergic disease: the relevance of indoor allergen to the increase in asthma. *Amer J Resp Crit Care Med* 2000;162:128-133.
25. Rolland JM, O'Hehir RE. Allergen immunotherapy: current and new therapeutic strategies. *Allergology International* 2002;51:221-231.
26. Aukrust L, Borch SM. Cross reactivity of moulds. *Allergy* 1985;40:57-60.
27. Luo W. Deposition of large particles in the nose and mouth. *Grana* 1991; 30:79-81.
28. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in Fungal Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:447-453.
29. Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infection and colonization. *Eur Resp J* 2002;19:151-157.
30. Ruiz Reyes H, Rodríguez Orozco AR. Expresión de IL-4, IL-5, e IL-13 durante la respuesta inmunitaria in vitro a alérgenos fúngicos en individuos sensibilizados. *Rev Alerg Mex* 2008;55:181-188.
31. Bartra-Tomás J. Mapa fúngico y estudio multicéntrico de sensibilización a hongos en Cataluña. Grupo de Trabajo de Estudio de Alergia a hongos de la Societat Catalana d' Al·lèrgia i Immunologia Clínica. Barcelona, España. *Alergol Inmunol Clin* 2003; 18:106-111.
32. Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now?. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:769-777.
33. Busch RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:s430-40.
34. Huggins JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy. *Am Fam Phys* 2004; 70:690-696.
35. Salvaggio JE, Burge HA, Chapman JA. Emerging concepts in mold allergy: wath is the role of the immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:217-222.
36. Fernández Caldas E. Presente y futuro de la inmunoterapia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;16:6-12.
37. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Immunotherapy in asthma: an update systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-1041.
38. Nelson H. Effects of preservatives and conditions of storage on the potency of allergy extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:64-69.
39. Ávila L, Lerma-Ortiz L, Velásquez Y, Navarro BE y cols. Reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes pediátricos. *Rev Alerg Mex* 2003;50:182-186.
40. Nelson HS, Iklé D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effect of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:382-8.